

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA

JOSUÉ JEYZON DE LIMA SOARES VALERIANO

FATORES GENÉTICOS NA MODULAÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS DA
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS VIVENDO COM HIV

Recife

2020

JOSUÉ JEYZON DE LIMA SOARES VALERIANO

**FATORES GENÉTICOS NA MODULAÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS DA
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS VIVENDO COM HIV**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Doutor em Genética.

Orientador: Rafael Lima Guimarães

**Recife
2020**

Catálogo na Fonte:
Bibliotecário Bruno Márcio Gouveia, CRB-4/1788

Valeriano, Josué Jeyzon de Lima Soares

Fatores genéticos na modulação de efeitos adversos da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV / Josué Jeyzon de Lima Soares Valeriano. - 2020.

112 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Lima Guimarães.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Genética, Recife, 2020.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. HIV. 2. Farmacogenética. 3. Fármacos Anti-HIV. I. Guimarães, Rafael Lima (orientador). II. Título.

616.9792

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2021-015

JOSUÉ JEYZON DE LIMA SOARES VALERIANO

**FATORES GENÉTICOS NA MODULAÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS DA
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PESSOAS VIVENDO COM HIV**

Aprovado em 10 / 09 / 2020

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Dr. Rafael Lima Guimarães
Universidade Federal de Pernambuco**

**Prof. Dra. Paula Sandrin Garcia
Universidade Federal de Pernambuco**

**Prof. Dr. Fabrício Oliveira Souto
Universidade Federal de Pernambuco**

**Prof. Dr. Marcos André Cavalcanti Bezerra
Universidade Federal de Pernambuco**

**Prof. Dr. Luiz Cláudio Arraes de Alencar
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira**

**Recife
2020**

A Valdemir Tibúrcio Valeriano (*in memoriam*) e a

Maria das Neves Soares Valeriano.

Às pessoas vivendo com HIV/AIDS dedico este
trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Dr. Rafael Lima Guimarães pela perseverança, respaldo e confiança na conclusão do projeto.

Agradeço aos colegas pesquisadores do grupo HIV que contribuíram para o desenvolvimento e resultados da pesquisa.

Agradeço ao *staff* do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) diretamente envolvido pelo apoio no recrutamento, coleta de material biológico e dados dos pacientes.

Agradeço as instituições de fomento CAPES, CNPq e FACEPE pelo amparo financeiro.

Agradeço a meus pais, a família e, em especial, a minha esposa Camila Valeriano pelo apoio incondicional, sabedoria e paciência nas dificuldades.

RESUMO

A terapia antirretroviral (ART) tem eficácia indiscutível, no entanto, uma vez que é uma terapia combinada e ministrada ao longo da vida, o estudo dos efeitos adversos (AE) é essencial para a adesão à ART e prevenção de falhas no tratamento. A modulação de antirretrovirais sobre o efavirenz para ocorrência de AE foi analisada o que demonstrou que a combinação zidovudina/lamivudina/efavirenz apresenta maior suscetibilidade a ocorrência de efeitos neuropsiquiátricos (P-valor = 0.008), principalmente tonturas (P-valor = 0.009) e que a zidovudina potencializa a ocorrência de tonturas relacionada ao efavirenz ao longo do tempo quando ministrada em conjunto, embora não seja relacionada a este efeito quando combinada a outros antirretrovirais (P-valor = 0.02). Vinte e seis polimorfismos genéticos foram genotipados através da plataforma Illumina Veracode® analisados para dez grupos distintos de efeitos adversos em quatro grupos de antirretrovirais o que demonstrou uma significativa associação de variantes genéticas dentre as quais rs4148380, *ABCC1*, genótipo AG, para AE gastrointestinais relacionados ao tenofovir (P-valor = 0.002); rs2235048, *ABCB1*, genótipo GG, para AE metabólicos relacionados ao tenofovir (P-valor = 0.0004); e rs3003596, *NR1I3*, alelo G, para efeitos neuropsiquiátricos relacionados ao lopinavir/ritonavir (P-valor = 0.002), se mantiveram após correção de Bonferroni (α = 0.002). Os resultados sugerem uma forte modulação da variabilidade genética na ocorrência de AE na ART mais do que a própria combinação de antirretrovirais.

Palavras-chave: Terapia Antirretroviral. Efeitos Adversos. HIV-1. Farmacogenética.

ABSTRACT

Antiretroviral therapy (ART) has indisputable effectiveness, however, since it is a combined therapy and administered throughout life, the adverse effects (AE) study is essential for ART adherence and prevention of treatment failures. The antiretrovirals modulation on efavirenz-related AE occurrence was analyzed, which demonstrated that the zidovudine/lamivudine/efavirenz combination is more susceptible to neuropsychiatric effects occurrence (P -value = 0.008), mainly dizziness (P -value = 0.009) and that the zidovudine enhances the efavirenz-related dizziness occurrence over time when given together, although it is not related to this effect when combined with other antiretrovirals (P -value = 0.02). Twenty-six genetic polymorphisms were genotyped using the Illumina Veracode® platform analyzed for ten distinct adverse effects groups to four antiretrovirals, which demonstrated a significant association of genetic variants, among which rs4148380, *ABCC1*, AG genotype, (P -value = 0.002) for tenofovir-related gastrointestinal AE; rs2235048, *ABCB1*, GG genotype, (P -value = 0.0004) for tenofovir-related metabolic AE; and rs3003596, *NR1I3*, G allele, (P -value = 0.002) for lopinavir/ritonavir-related neuropsychiatric AE, remained after Bonferroni correction (α = 0.002). The results suggest a strong modulation of the genetic variability in the ART-related AE occurrence more than the antiretrovirals combination itself.

Keywords: Antiretroviral Therapy. Adverse Effects. HIV-1. Pharmacogenetic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Comportamento das três variáveis: adultos e crianças vivendo com HIV, adultos e crianças recém-infectados pelo HIV e adultos e crianças mortos devido a causas relacionadas a AIDS no mundo. O gráfico mede a quantidade de pessoas em relação ao tempo de 1990 a 2017. Adaptados de UNAIDS, 2018.....	19
Figura 2 – Status do alcance das metas 90-90-90 no Brasil entre 2012 a 2018. Adaptado de Ministério da Saúde, 2019a.....	22
Figura 3 – Esquema do genoma do HIV-1, onde são representados os genes que codificam as 15 proteínas virais. Flanqueando esses genes, existem repetições terminais longas (LTR), envolvidas na regulação do genoma. Figura modificada a partir de Foley et al., 2014.....	23
Figura 4 – Proteínas do HIV-1. Subdivide-se em proteínas estruturais (p17, p24, gp120, gp41, p6 e p7), enzimas virais (transcriptase reversa, protease, integrase) e proteínas acessórias (Vpu, Tat, Vif, Vpr, Rev, Nef). Imagem adaptada a partir de Foley et al., 2014.....	24
Figura 5 – Esquema passo a passo do ciclo replicativo do HIV-1. Ligação e entrada do vírus (1 e 2). Desnudamento (3). Retrotranscrição e transporte para o núcleo (4 e 5). Integração (6). Síntese e Montagem (7 – 10). Escape e maturação (11 – 13). Em caixas azuis fatores de restrição celular. Em caixas brancas locais de sítios alvos de antirretrovirais. INSTI (inibidores de integrase); INTR (inibidores de TR análogos a nucleosídeos); INNTR (inibidores de TR não análogos a nucleosídeos); outros componentes envolvidos: ESCRT (<i>endosomal sorting complex required for transport</i>); P-TEFb (fator de alongamento de transcrição positiva b); LEDGF (<i>lens epithelium-derived growth factor</i>). Adaptado de Engelman e Cherepanov, 2012.....	26

- Figura 6 – Curso clínico da infecção pelo HIV-1. A infecção primária é marcada por uma alta viremia (linha vermelha) acompanhada da queda do número de linfócitos T CD4+ (linha azul). Quando a resposta adaptativa se estabelece, há uma queda da produção viral, leve crescimento do número de linfócitos T CD4+ levando a uma fase de estabilidade da carga viral (*setpoint viral load*). Após anos de infecção crônica, o sistema imune falha gradualmente, permitindo a replicação descontrolada do HIV-1 com consequente destruição em massa de células CD4+ levando a imunodeficiência avançada. Sem tratamento, a infecção pelo HIV-1, geralmente, leva à óbito. Adaptado a partir de An e Winkler, 2010..... 29
- Figura 7 – Esquema exibindo alguns locais de expressão de transportadores das superfamílias gênicas ABC e SLC. Adaptado a partir de Franke et al., 2010..... 43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Efeitos adversos mais frequentes associados aos antirretrovirais mais prescritos. Adaptado de WHO, 2016.....	32
Tabela 2 – Principais isoenzimas metabolizadoras de drogas (superfamílias CYP e UGT) e transportadores de membrana (superfamílias ABC e SLC) e efeitos na disposição de antirretrovirais (Julia di Iulio et al., 2009; Michaud et al., 2012; Reese et al., 2013; Neumanova et al., 2016). Adaptado a partir de Michaud et al., 2012.....	37

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Item	Definição
3TC	Lamivudina (antirretroviral).
ABC	Superfamília de genes que codificam transportadores cassetes ligante de ATP.
ABC	Abacavir (antirretroviral).
ABCB1	Gene que codifica ABCB1.
ABCB1	Polipeptídeo membro 1 da família B da superfamília ABC (MDR1).
ABCC1	Gene que codifica ABCC1.
ABCC1	Polipeptídeo membro 1 da família C da superfamília ABC (MRP1).
ABCC2	Polipeptídeo membro 2 da família C da superfamília ABC.
ABCC4	Polipeptídeo membro 4 da família C da superfamília ABC.
ABCG2	Gene que codifica ABCG2.
ABCG2	Polipeptídeo membro 2 da família C da superfamília ABC (BCRP).
AE	Efeito adverso(s).
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana.
ART	Terapia antirretroviral.
ATP	Adenosina trifosfato.
ATZ/r	Combinação de atazanavir com ritonavir (antirretrovirais).
AZT	Zidovudina (antirretroviral).
BCRP	<i>Breast cancer resistance protein</i> . Polipeptídeo de resistência a múltiplas drogas (sinônimo de ABCG2).
CAR	<i>Constitutive androstane receptor</i> . Receptor de androstano constitutivo.
CCR5	Receptores de quimiocina tipo 5.
CD4	Receptor de membrana CD4.
CD68+	Células que expressam o receptor de membrana CD68.
C ^{ss} max	Concentração plasmática máxima <i>steady-state</i> .
CXCR4	Receptores de quimiocina tipo 4.
CYP	Superfamília de genes que codificam para isoenzimas do citocromo P450.
CYP	Superfamília citocromo P450.
CYP1A2	Gene que codifica CYP1A2.

CYP2A6	Gene que codifica CYP2A6.
CYP2A6	Polipeptídeo membro 6 da subfamília A da família 2 da superfamília CYP.
CYP2B6	Gene que codifica CYP2B6.
CYP2B6	Polipeptídeo membro 6 da subfamília B da família 2 da superfamília CYP.
CYP3A4	Gene que codifica CYP3A4.
CYP3A4	Polipeptídeo membro 4 da subfamília A da família 3 da superfamília CYP.
CYP3A5	Gene que codifica CYP3A5.
CYP3A5	Polipeptídeo membro 5 da subfamília A da família 3 da superfamília CYP.
CV	Carga viral do HIV-1.
DNA	Ácido desoxirribonucleico.
DRV/r	Combinação de darunavir com ritonavir (antirretrovirais).
dsDNA	DNA dupla fita.
DTG	Dolutegravir (antirretroviral).
EFV	Efavirenz (antirretroviral).
ENV	Gene estrutural do HIV-1.
ESCRT	<i>Endosomal sorting complex required for transport</i> . Complexo proteico envolvido no escape do vírus.
ETV	Etravirina (antiretroviral).
GAG	Gene estrutural do HIV-1.
gag-pol	Polipeptídeo do HIV-1 precursor das proteínas TR e IN.
gp120	Glicoproteína do envelope gp120.
gp41	Glicoproteína do envelope gp41.
HIV	Vírus da imunodeficiência humana.
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana tipo 1.
HLA-B	Gene que codifica o antígeno leucocitário humano tipo B.
IAC	Inibidor(es) antagonista(s) do CCR5.
IF	Inibidor(es) de fusão.
IMC	Índice de massa corporal.
INNTR	Inibidor(es) de transcriptase reversa não-análogo(s) a nucleosídeo(s).
INSTI	<i>Integrase strand transfer inhibitor</i> . Inibidor(es) de integrase.

INTR	Inibidor(es) de transcriptase reversa análogo(s) a nucleosídeo(s).
IP	Inibidor(es) de protease do HIV-1.
kb	Quilobase. Unidade de medida utilizada em biologia molecular que corresponde a 1000 bases de nucleotídeos de DNA ou RNA.
LEDGF	<i>Lens epithelium-derived growth factor</i> . Fator de crescimento derivado do epitélio da lente.
LMA	Leucemia mielóide aguda.
LPV/r	Combinação de lopinavir com ritonavir (antirretrovirais).
LTR	<i>Long terminal repeats</i> . Repetições terminais longas.
ml	Mililitro(s).
mm ³	Milímetro cúbico (s).
MDR1	Polipeptídeo de transporte de drogas P-gp (sinônimo de ABCB1).
miRNA	MicroRNA.
mRNA	RNA mensageiro.
MRP1	Polipeptídeo de resistência a múltiplas drogas tipo 1 (sinônimo de ABCC1).
<i>NEF</i>	Gene funcional do HIV-1.
Nef	Proteína do HIV-1 que atua impedindo mecanismos de defesa da célula infectada, codificada pelo gene <i>NEF</i> .
NPAE	Efeitos adversos neuropsiquiátricos.
<i>NR</i>	Superfamília de genes que codificam receptores nucleares.
<i>NR1/3</i>	Gene que codifica o polipeptídeo membro 3 da subfamília I da família 1 da superfamília NR (CAR).
NVP	Nevirapina (antirretroviral).
OAT	Transportadores de ânions orgânicos.
OAT1	Polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1.
OAT2	Polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 2.
OAT3	Polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 3.
OATP1A2	Polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1A2.
OATP1A3	Polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1A3.
OATP1B1	Polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1B1.

OATP2B1	Polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 2B1.
OCT	Transportadores de cátions orgânico.
OCT1	Polipeptídeo transportador de cátions orgânicos 1.
OCT2	Polipeptídeo transportador de cátions orgânicos 2.
OCT3	Polipeptídeo transportador de cátions orgânicos 3.
ORF	Matriz aberta de leitura.
P	Protease do HIV-1.
p6	Proteína do HIV-1.
p7	Proteína do nucleocapsídeo do HIV-1.
p17	Proteína da matriz do HIV-1.
p24	Proteína do capsídeo viral do HIV-1.
PIC	Complexo de pré-integração (HIV-1).
P-gp	Glicoproteína de permeabilidade (sinônimo de ABCB1).
POL	Gene estrutural do HIV-1.
P-TEFb	Fator de alongamento de transcrição positiva b.
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV.
RAL	Raltegravir (antirretroviral).
REV	Gene funcional do HIV-1.
RNA	Ácido Ribonucleico.
RTV	Ritonavir.
SLC	Superfamília de genes que codificam transportadores carreadores de solutos.
SLC22A6	Gene que codifica OAT1.
SLC22A8	Gene que codifica OAT3.
SLC22A12	Gene que codifica URAT1.
SNC	Sistema nervoso central.
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i> . Polimorfismo de nucleotídeo único.
SRA	Síndrome retroviral aguda.
TAT	Gene funcional do HIV-1.
Tat	Proteína regulatória do HIV-1 codificada pelo gene <i>TAT</i> .
TDF	Tenofovir.

TR	Transcriptase reversa.
UGT	Superfamília de genes que codifica glucuronosiltransferases.
UGT1A1	Gene que codifica a proteína UGT1A1.
UGT1A1	Polipeptídeo UDP glucuronosiltransferase 1 membro A1.
UGT1A3	Polipeptídeo UDP glucuronosiltransferase 1 membro A3.
UGT1A9	Polipeptídeo UDP glucuronosiltransferase 1 membro A9.
UGT2B7	Gene que codifica a proteína UGT2B7.
UGT2B7	Polipeptídeo UDP glucuronosiltransferase 2 membro B7.
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS.
URAT1	Transportador de urato orgânico.
VIF	Gene funcional do HIV-1.
Vif	Proteína do HIV-1 codificada pelo gene <i>VIF</i> .
VPR	Gene funcional do HIV-1.
Vpr	Proteína do HIV-1 responsável pelo transporte viral codificada pelo gene <i>VPR</i> .
VPU	Gene funcional do HIV-1.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (AIDS)	18
2.1.1	Estatísticas globais	18
2.1.2	Meta 90 – 90 – 90	20
2.2	VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA TIPO 1 (HIV-1)	22
2.2.1	Ciclo replicativo	24
2.2.2	Patogênese	27
2.3	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	29
2.4	EFEITOS ADVERSOS À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	31
2.5	FARMACOGENÉTICA DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	35
2.5.1	Superfamília de genes <i>CYP</i>	38
2.5.2	Superfamília de genes que codificam transportadores cassetes ligantes de adenosina-trifosfato (<i>ABC</i>)	41
2.5.3	Superfamília de genes que codificam transportadores carreadores de solutos (<i>SLC</i>)	42
2.5.4	Superfamília de genes que codificam receptores nucleares (<i>NR</i>)	44
3	OBJETIVOS	44
3.1	OBJETIVO GERAL	44
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
4	<i>ABC, CYP AND NR</i> POLYMORPHISMS ON MODULATION OF ADVERSE EFFECTS DURING ANTIRETROVIRAL THERAPY: A BRAZILIAN PHARMACOGENETIC ASSOCIATION STUDY	46
5	DISCUSSÃO GERAL	79
6	CONCLUSÃO	83
	REFERÊNCIAS	84
	ANEXO A – HIV MEDICINE AUTHOR GUIDELINES	90
	ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	99
	ANEXO C – DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA .	101
	APÊNDICE A – INCREASED RISK OF DIZZINESS IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-INFECTED PATIENTS TAKING ZIDOVUDINE AND EFAVIRENZ COMBINATION: A BRAZILIAN COHORT STUDY	102

1 INTRODUÇÃO

Noventa por cento de pessoas vivendo com HIV sob terapia antirretroviral (ART) é uma meta ambiciosa estabelecida pelo Programa Conjunto das Nações Unidas voltado para o combate ao HIV/AIDS (UNAIDS) para erradicar a pandemia contra o HIV até 2030, chamada 90-90-90. Mais do que um desafio de gestão, a ART, de eficácia indiscutível, sempre teve em sua adesão pelo paciente um obstáculo clínico devido à alta frequência de efeitos adversos (AE) ao longo da vida, principalmente na maioria dos países em desenvolvimento onde o acesso à medicação não é universalizado.

AE são as principais causas de falhas no tratamento (incapacidade de suprimir a carga viral a níveis indetectáveis e recuperação de células T CD4+ a níveis satisfatórios) e abandono do tratamento anti-HIV que são os problemas mais desafiadores no manejo de pessoas vivendo com HIV (PVHIV). Neste sentido, a resposta para a resolução destes problemas pode estar em ações que minimizem a ocorrência de efeitos adversos, que, para alguns, acaba sendo ofuscada pela eficácia da terapia.

Neste contexto surge a variabilidade genética para explicar as diferentes respostas no tocante a efeitos adversos à terapia antirretroviral. Sendo assim surgem duas interrogações: a combinação de antirretrovirais na ART modula a ocorrência de efeitos adversos, potencializando-os quando em conjunto? A variabilidade genética do indivíduo pode modular a ocorrência de efeitos adversos aos antirretrovirais? As respostas para estas perguntas podem auxiliar na melhora do tratamento anti-HIV e na qualidade de vida das PVHIV. Baseado nisso, o presente trabalho visa contribuir com o tema estudando a modulação genética dos efeitos adversos à ART em uma população do nordeste brasileiro.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (AIDS)

2.1.1 Estatísticas globais

Desde o início da pandemia do HIV, cerca de 72,3 milhões de pessoas foram infectadas, com um total de 35,4 milhões de mortes por causas relacionadas à AIDS. Sendo assim, existem cerca de 36,9 milhões de PVHIV no mundo, sendo 34,9 milhões de adultos e 2 milhões de menores de 15 anos (UNAIDS, 2018).

O número de novos casos foi de 1,8 milhões no ano de 2017, o que correspondeu a uma queda de 46% em relação ao ápice em 1996. Desde 2010, novas infecções pelo HIV entre adultos caíram cerca de 16% e entre crianças a diminuição foi de 35%, o que reflete o êxito nas estratégias de combate à transmissão vertical entre a mãe e o feto no útero ou recém-nascido durante o parto. Aproximadamente 9,4 milhões de PVHIV em todo o mundo não sabem que vivem com HIV (UNAIDS, 2018).

As mortes relacionadas à AIDS caíram mais de 51% desde o pico em 2004, sendo 940.000 no ano de 2017 em comparação com 1,9 milhões em 2004, 1,4 milhões em 2010, e 1,2 milhões em 2014 (UNAIDS, 2018).

Embora alarmantes, tais números refletem uma tendência de diminuição na quantidade de novos casos de infecção pelo HIV e morte relacionadas à AIDS desde o ano 2000, consequência da, cada vez melhor, terapia antirretroviral (ART), do acesso a este tratamento, e de todas as políticas de saúde envolvidas. Em decorrência, o aumento de PVHIV, como conjunto de todos esses fatores que levaram a uma melhora acentuada na qualidade de vida dessas pessoas (UNAIDS, 2018). A figura 1 demonstra o comportamento destas três variáveis desde o ano de 1990 até o ano de 2017.

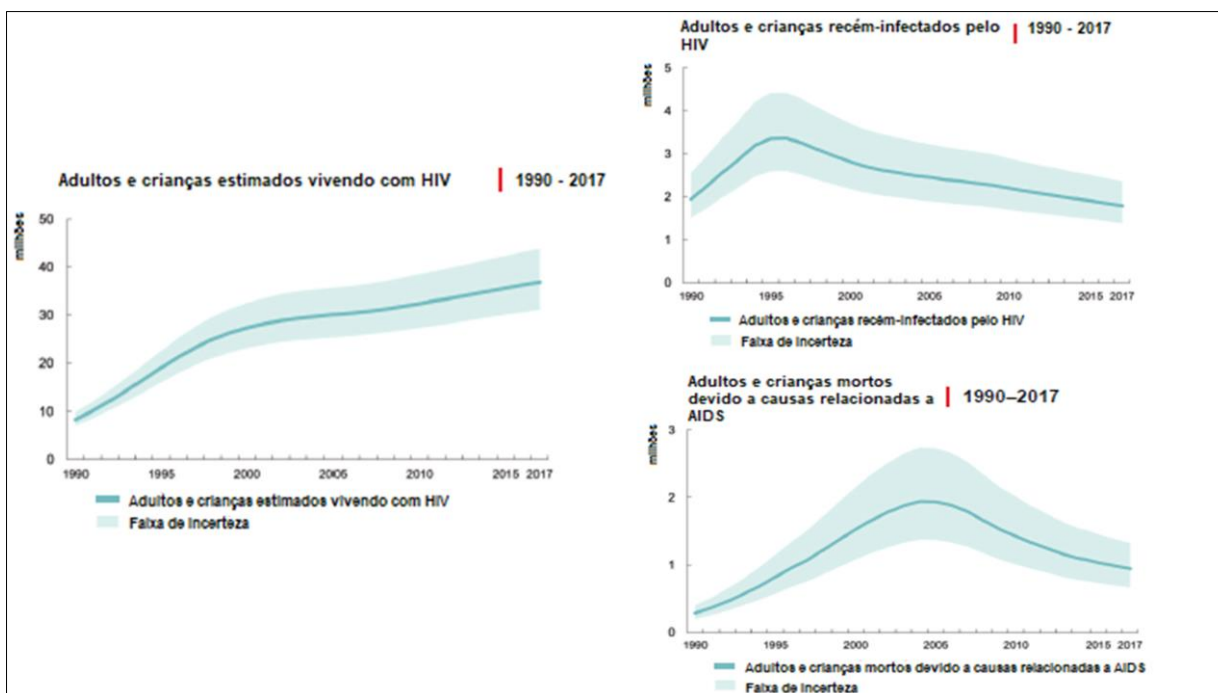


Figura 1. Comportamento das três variáveis: adultos e crianças vivendo com HIV, adultos e crianças recém-infectados pelo HIV e adultos e crianças mortos devido a causas relacionadas a AIDS no mundo. O gráfico mede a quantidade de pessoas em relação ao tempo de 1990 a 2017. Adaptados de UNAIDS, 2018.

Em 2017, 21,7 milhões estavam em tratamento através da ART, um aumento de 2,3 milhões de pessoas desde o final de 2016 e 8 milhões em comparação com 2010. Dentre as mulheres grávidas vivendo com HIV, 80% tinham acesso ao tratamento (UNAIDS, 2018).

A África Subsaariana concentra a maior parte de PVHIV, 19,6 milhões estimativamente, e, apesar de todos os esforços, continua apresentando a maior incidência de novos casos. Das 1,8 milhões de novas infecções pelo HIV no ano de 2017, 66% foram nesta região. A região oeste e central do continente africano contém 6,1 milhões de PVHIV, e a região leste e sudeste da Ásia e Pacífico, 5,2 milhões, são, respectivamente, segunda e terceira localidades com maiores prevalências de PVHIV (UNAIDS, 2018).

A América Latina responde por cerca de 1,8 milhões de PVHIV e dos 100.000 novos casos em 2017. Não houve mudanças significativas no número de novas infecções, entretanto o número de mortes relacionadas a doença reduziu 12% de 2010 a 2017 (UNAIDS, 2018).

No Brasil, há cerca de 860.000 PVHIV, um aumento de aproximadamente 75% desde 2005, enquanto o número de novas infecções aumentou 6% e número de mortes por causas relacionadas à AIDS não se alterou no mesmo período. Houve uma redução significativa de 67% no número de novas infecções em crianças desde 2005, o que reflete o sucesso das políticas de prevenção à transmissão vertical (UNAIDS, 2018).

A região Nordeste, no ano de 2018, apresentou 10.808 novas infecções pelo HIV, isto representa 24,6% dos novos casos no período em todo Brasil. Em relação ao ano anterior o número de novos casos aumentou cerca de 7%. Pernambuco é o segundo em quantidade de PVHIV na região, estando atrás do estado da Bahia (Ministério da Saúde, 2019).

2.1.2 Meta 90 – 90 – 90

A meta 90 – 90 – 90 constitui um conjunto de estratégias e objetivos de tratamento visando o fim da epidemia mundial de AIDS. Enquanto as metas até 2015 para a AIDS buscavam obter progresso gradativo na resposta, o objetivo a partir de 2015 é pôr fim a epidemia até 2030, consistindo em três objetivos principais: chegar em 2020 com 90% de todas as PVHIV sabendo que têm o vírus; 90% de PVHIV diagnosticadas recebendo ART ininterruptamente; e 90% de todas as PVHIV que estiverem em ART tendo supressão viral (UNAIDS, 2017).

Segundo a UNAIDS, quando esta meta tríplice for alcançada, cerca de 73% de todas as PVHIV no mundo terão supressão viral, que consiste a duas a três vezes mais que os números atuais. Estudos matemáticos sugerem que tais objetivos uma vez alcançados até 2020, permitirão que a epidemia da AIDS tenha um fim até 2030 (UNAIDS, 2017).

Além do tratamento anti-HIV, são cruciais intensificar esforços de prevenção, incluindo a eliminação da transmissão vertical, programa de disponibilização de preservativos, profilaxia antirretroviral pré-exposição, serviços de redução de danos para pessoas que injetam drogas, bem como programas de prevenção dirigidos a outras populações-chave, e esforços para eliminar o estigma, a discriminação e a exclusão social, para que seja possível o sucesso da meta 90-90-90. Acabar com a epidemia de AIDS exige acesso ininterrupto ao tratamento por toda a vida, sistemas de saúde fortes e sustentáveis, logo, financiamento para manutenção dos programas de tratamento (UNAIDS, 2017).

No Brasil, desde 2012, vem ocorrendo um avanço, observado a cada ano, nos índices da meta 90-90-90. A proporção de PVHIV diagnosticadas aumentou cerca de 23% entre 2012 e 2018. Em relação a PVHIV diagnosticadas sob ART o aumento foi cerca de 22% no mesmo período analisado. Já em relação as PVHIV sob ART em aproximadamente seis meses em 2018, 93% alcançaram supressão viral, carga viral (CV) < 1000 cópias/ml, o que manteve este resultado acima da meta, assim como no ano de 2017. A figura 2 demonstra a evolução desses indicadores entre 2012 a 2018 (Ministério da Saúde 2019a).

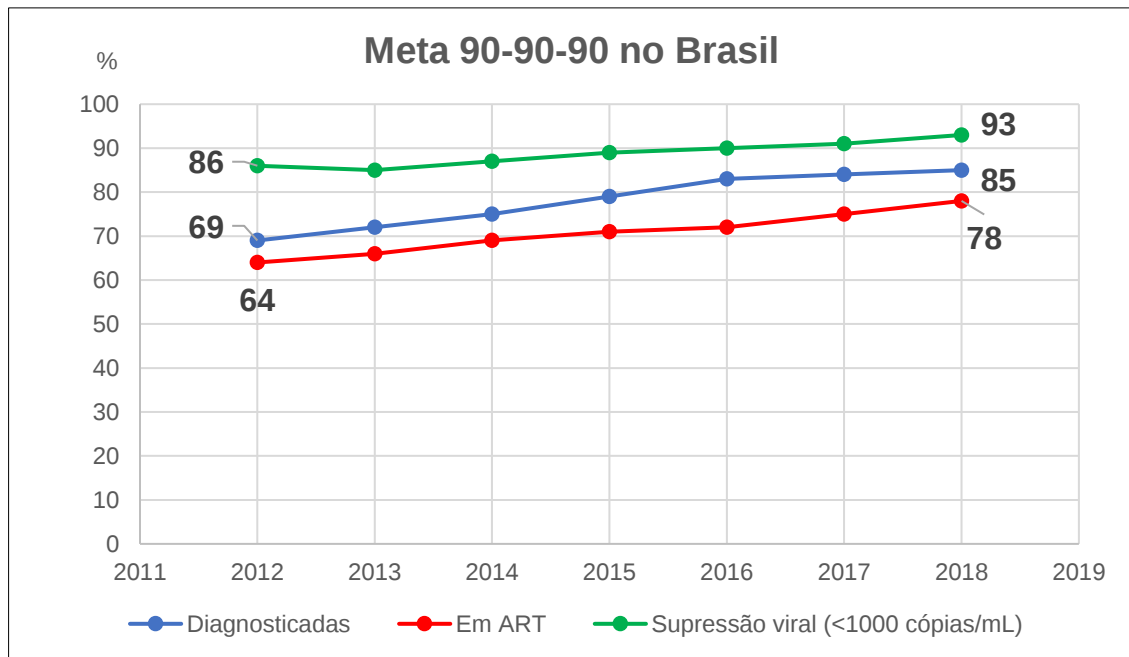


Figura 2. Status do alcance das metas 90-90-90 no Brasil entre 2012 a 2018. Adaptado de Ministério da Saúde, 2019a.

2.2 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA TIPO 1 (HIV-1)

O HIV-1 integra à família Retroviridae, gênero Lentivírus, sendo um vírus envelopado com genoma formado por duas moléculas de RNA de fita simples, envolto por uma dupla camada de fosfolipídios derivada da célula hospedeira, incluindo proteínas de membrana, que tem a capacidade de sintetizar DNA através de seu RNA viral (Connor & Ho 1992). Seu material genético possui 9.181 nucleotídeos, distribuídos em nove matrizes abertas de leitura (ORF). Codifica 15 proteínas típicas da família Retroviridae, através de três genes estruturais (*GAG*, *ENV*, *POL*) e seis genes funcionais (*TAT*, *REV*, *NEF*, *VIF*, *VPR* E *VPU*) (figura 3). As proteínas que compõe o vírus são a proteína de matriz (p17), proteína do capsídeo (p24), nucleocapsídeo (p7), proteína p6; codificadas pelo gene *GAG*, glicoproteína do envelope gp120 (gp120) e glicoproteína do envelope gp41 (gp41), envolvidas na formação do envelope viral lipoproteico e na entrada do vírus na célula alvo, codificadas pelo gene *ENV* (figura 4) (Watts et al., 2009; Foley et al., 2018).

O gene *POL* codifica as enzimas virais protease, que atua na maturação do vírus; transcriptase reversa, que atua na síntese de DNA a partir do RNA viral; rnase H e integrase, esta última responsável por integrar o DNA produzido no DNA do hospedeiro. Tais enzimas são produzidas como uma poliproteína precursora de Gag-Pol sendo processada pela protease viral (Foley et al., 2018).

Os outros seis genes funcionais codificam proteínas regulatórias e acessórias também envolvidas na infecção e patogênese. Em ambas as extremidades 5' e 3' do genoma, existem repetições terminais longas (LTR), com a função de inserir o genoma viral no hospedeiro e regular a expressão de seus próprios genes (Watts et al., 2009; Foley et al., 2018).

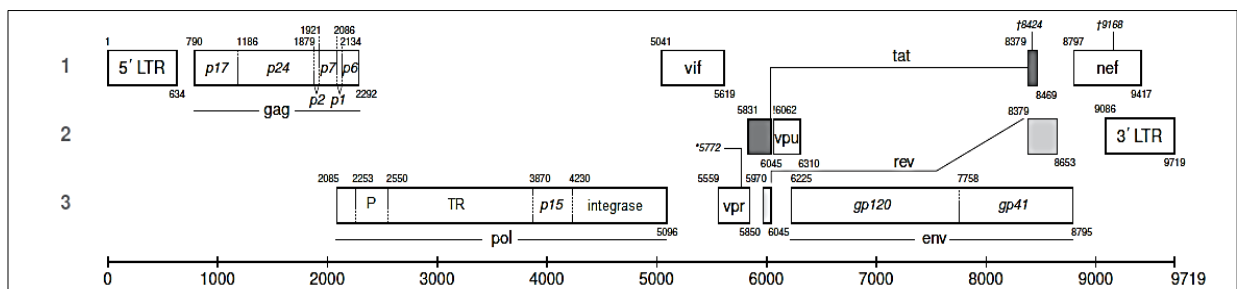


Figura 3. Esquema do genoma do HIV-1, onde são representados os genes que codificam as 15 proteínas virais. Flanqueando esses genes, existem repetições terminais longas (LTR) envolvidas na regulação do genoma. Figura modificada a partir de Foley et al., 2014.

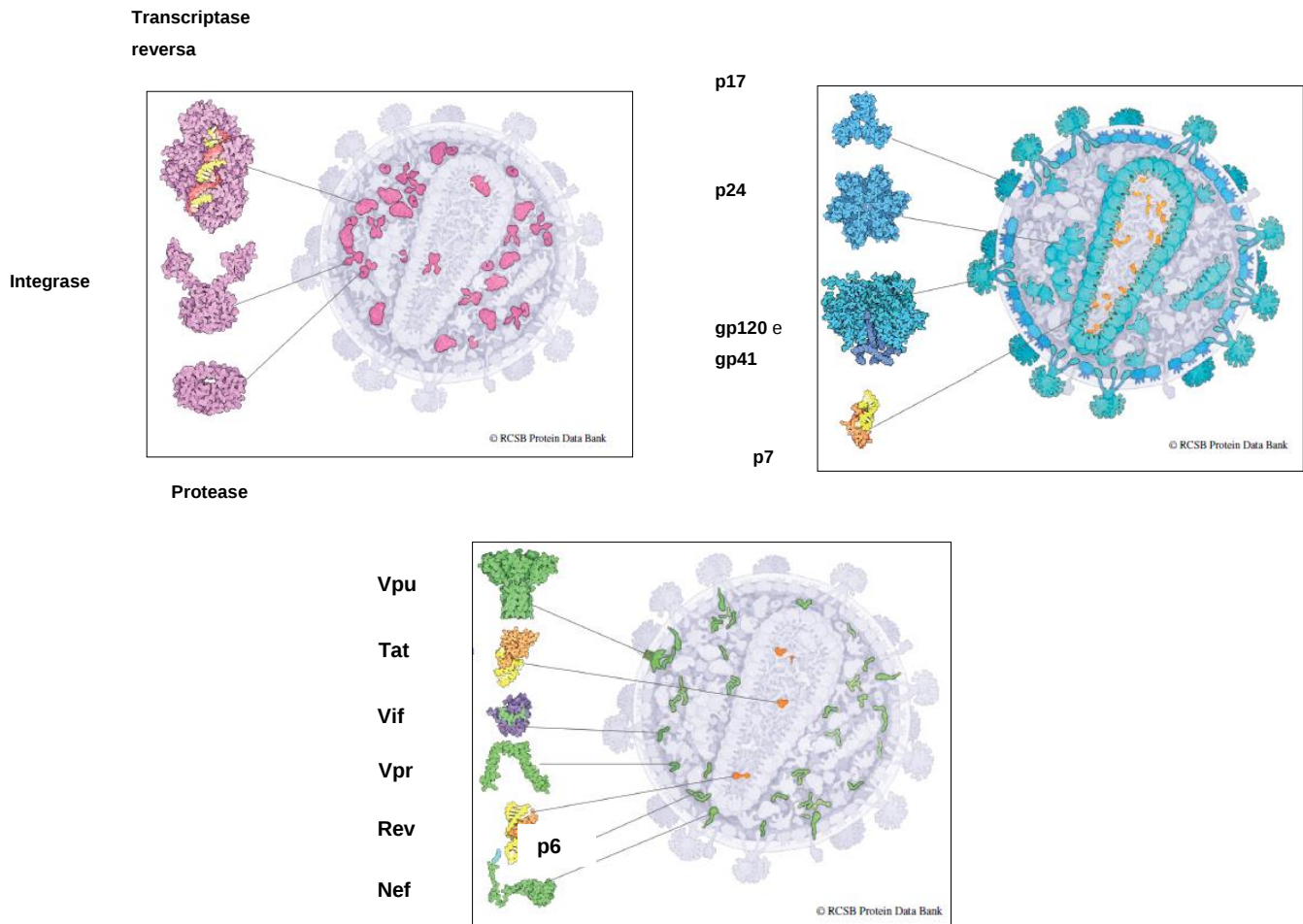


Figura 4. Proteínas do HIV-1. Subdivide-se em proteínas estruturais (p17, p24, gp120, gp41, p6 e p7), enzimas virais (transcriptase reversa, protease, integrase) e proteínas acessórias (Vpu, Tat, Vif, Vpr, Rev, Nef). Imagem adaptada a partir de Foley et al., 2014.

2.2.1 Ciclo replicativo

O HIV-1 tem afinidade por células que expressam o receptor CD4 e os receptores de quimiocinas, receptor tipo 5 (CCR5) e tipo 4 (CXCR4). Nestas se incluem os linfócitos T CD4⁺; monócitos e macrófagos (CD68⁺) e células dendríticas (Lucas & Nelson, 2015). As células infectadas liberam partículas virais maduras no plasma sanguíneo e em determinados fluidos corporais: fluido vaginal, sêmen e leite materno, podendo ser transmitidas para outro indivíduo, através do contato sexual sem preservativo, amamentação, transfusão de sangue e uso de seringas

contaminadas (Kilmarx, 2009). A transmissão do HIV-1 também pode ocorrer de mãe para filho, na gravidez, na hora do parto ou na amamentação (Kourtis e Bulterys, 2010).

O ciclo replicativo do HIV-1 pode ser descrito em seis etapas: ligação e penetração na célula alvo; desnudamento; retrotranscrição; integração; síntese e montagem; e, por fim, escape e maturação (Fanales-Belasio et al., 2010).

As proteínas gp120 e gp41 do envelope viral são reconhecidas pelas proteínas CD4 presentes nas células linfoides. No contato, interações conformacionais ocorrem em gp120, levando a interações com correceptores de quimiocina causando uma exposição de domínio hidrofóbico em gp41, chamado peptídeo de fusão, que se insere na membrana celular, permitindo que esta se funda com o envelope viral levando a penetração do capsídeo (Berger et al., 1999; Weiss, 2002; Fanales-Belasio et al., 2010).

No citoplasma, ocorre o desnudamento do capsídeo viral, liberando as duas moléculas de RNA e suas proteínas, necessárias à replicação e integração. A TR executa a retrotranscrição, podendo usar os dois moldes distintamente, primeiramente sintetizando um DNA de fita simples, depois utilizando este como molde para sintetizar o DNA dupla fita (dsDNA). O RNA viral é degradado por uma rnase presente na TR (Votteler e Schubert, 2008). Assim o genoma proviral é sintetizado. Em seguida o dsDNA viral se associa a um complexo de pré-integração (PIC), e este é transportado para o núcleo da célula, onde a enzima IN, auxiliada por outras proteínas, atua na ligação do dsDNA viral ao genoma celular. No DNA celular o provírus comanda a síntese do seu RNA genômico e suas proteínas, que são montados em novas partículas virais, que então brotam da célula, levando consigo partes da membrana celular para constituir um novo envelope (Votteler e Schubert, 2008; Michaud, et al.,

2012; Engelman e Cherepanov, 2012). No meio extracelular, as partículas virais recém-saídas da célula não são infecciosas. Doravante, a protease viral cliva polipeptídeos gag-pol, tornando o vírus maduro e infeccioso pronto para um novo ciclo replicativo (Votteler e Schubert, 2008).

O planejamento dos antirretrovirais, fármacos usados para suprimir a carga viral, é direcionado majoritariamente a impedir que o HIV-1 conclua o ciclo de replicação e maturação. Estratégias direcionadas para inibir as enzimas TR e P, a fusão do envelope com a célula alvo, e a ligação com quimiocinas, inibidores de integrase, são alguns exemplos (Michaud, et al., 2012). A figura 5 esquematiza o ciclo replicativo do HIV-1, a interação com fatores de restrição e os sítios alvos dos antirretrovirais.

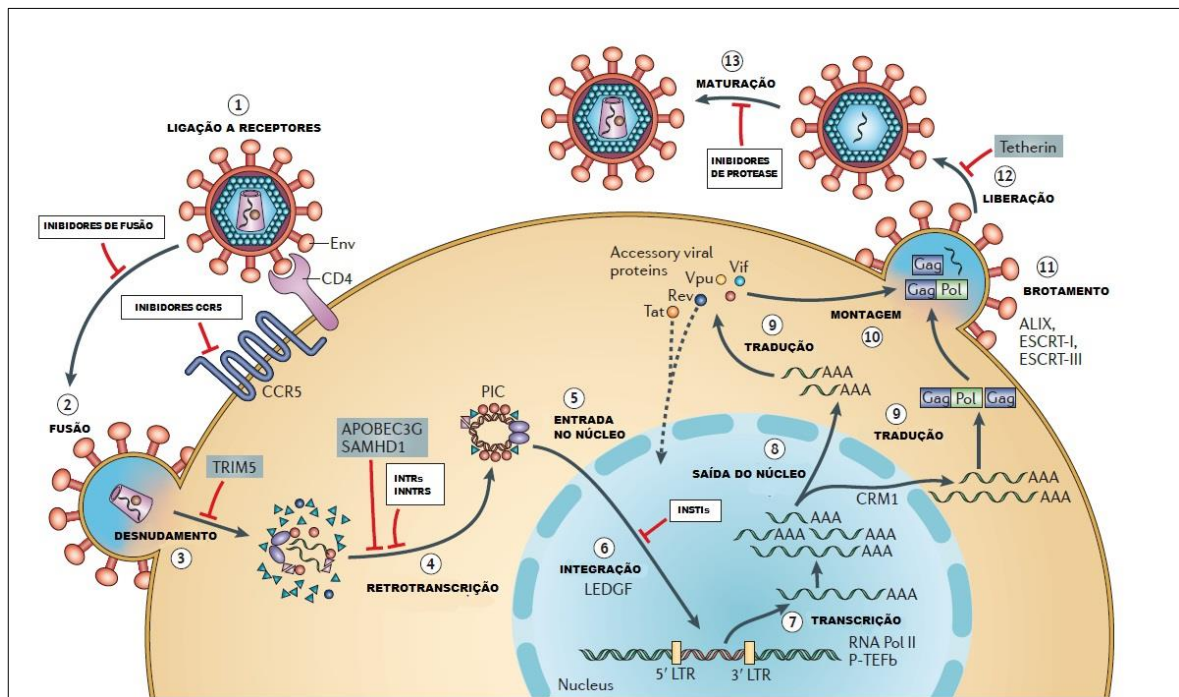


Figura 5. Esquema passo a passo do ciclo replicativo do HIV-1. Ligação e entrada do vírus (1 e 2). Desnudamento (3). Retrotranscrição e transporte para o núcleo (4 e 5). Integração (6). Síntese e Montagem (7 – 10). Escape e maturação (11 – 13). Em caixas azuis fatores de restrição celular. Em caixas brancas locais de sítios alvos de antirretrovirais. INSTR (inibidores de integrase); INTR (inibidores de TR análogos a nucleosídeos); INNTR (inibidores de TR não análogos a nucleosídeos); outros

componentes envolvidos: ESCRT (*endosomal sorting complex required for transport*); P-TEFb (fator de alongamento de transcrição positiva β); LEDGF (*lens epithelium-derived growth factor*). Adaptado de Engelman e Cherepanov, 2012.

2.2.2 Patogênese

Nos primeiros dias após contato com o vírus, as células infectadas, principalmente macrófagos, migram para tecidos linfoides, levando o vírus consigo. O HIV-1 geralmente perturba a resposta imune local e se replica acentuadamente, o que leva a uma fase aguda caracterizada por uma grande quantidade de vírus circulante, geralmente em titulações superiores a 10^6 cópias/mililitro (ml) de plasma. A resposta imune adaptativa ainda não está desenvolvida, o que aumenta o potencial infeccioso no início da doença (Sleasman e Goodenow, 2003). No entanto, dependendo de fatores genéticos e características ainda pouco elucidadas, algumas pessoas podem manter a carga viral em níveis indetectáveis, linfócitos T CD4⁺ em níveis normais e não progredir para infecção propriamente dita, são conhecidos como controladores de elite (Ministério da Saúde, 2018).

A infecção pelo HIV-1 acompanha um conjunto de manifestações clínicas desde a fase aguda, denominado Síndrome Retroviral Aguda (SRA) e cerca de 50% a 90% dos indivíduos apresentam-na. Os principais achados clínicos da SRA incluem febre, sudorese, adenopatia, faringite, exantema, mialgia e cefaleia. Podem ocorrer, ainda, linfadenomegalia, esplenomegalia, letargia, astenia, anorexia, depressão e sintomas digestivos (Sleasman e Goodenow, 2003; Ministério da Saúde, 2018).

Após a fase aguda da infecção, o sistema imune do hospedeiro começa a se sobressair e criar uma resposta contra a presença do vírus, fazendo com que a viremia diminua. Porém, o HIV-1 apresenta vários mecanismos de escape da resposta imune, entrando em estado de latência e se abrigando em “reservatórios” virais. Em alguns

momentos, ocorrem picos de replicação viral causando doença crônica e assintomática nos tecidos linfoides (Fanales-Belasio, et. al., 2010).

Então, a história natural da infecção pelo HIV-1 pode ser entendida como um mecanismo de “*tap and drain*” (algo como “torneira e ralo” no português). O componente *tap* equivaleria à capacidade do timo do hospedeiro em repor células CD4+, enquanto o *drain* equivaleria ao ritmo em que as células CD4+ são destruídas pelo vírus, resposta imune citotóxica e pela inflamação causada. Ao longo dos anos de doença crônica pelo HIV-1, o processo de restauração do sistema imune se torna cada vez mais enfraquecido e este encontra dificuldades em repor as células destruídas pelo HIV-1, resultando em um contínuo déficit de células T CD4+ (Sleasman e Goodenow, 2003).

A imunodeficiência avançada, juntamente com o aparecimento de infecções oportunistas, neoplasias é definido por AIDS. Entre as infecções oportunistas destacam-se: pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus. As neoplasias mais comuns são Sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin e câncer de colo uterino, em mulheres jovens (Daar et al., 2001). Nessas situações, a contagem de linfócitos T CD4+ está abaixo de 200 células/milímetro cúbico (mm³) na maioria das vezes. Além dessas patologias, o HIV-1 pode causar doenças por dano direto a certos órgãos ou por processos inflamatórios, tais como miocardiopatia, nefropatia e neuropatias que podem estar presentes durante toda a evolução da infecção pelo HIV-1. Estima-se que o tempo médio que um indivíduo não tratado leva do contágio até o aparecimento da forma avançada da doença, seja de dez anos (Daar et. al., 2001; Hutchinson, 2001; Ministério da Saúde, 2018). Esquema do curso clínico do HIV-1 é apresentado na figura 6.

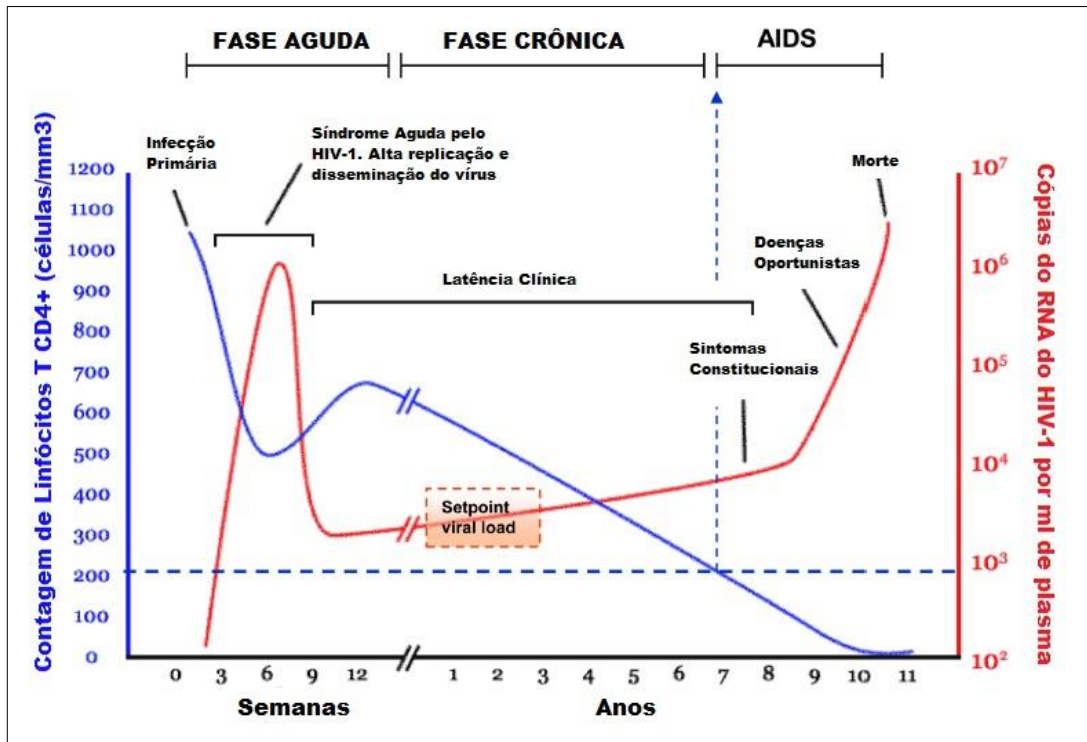


Figura 6. Curso clínico da infecção pelo HIV-1. A infecção primária é marcada por uma alta viremia (linha vermelha) acompanhada da queda do número de linfócitos T CD4+ (linha azul). Quando a resposta adaptativa se estabelece, há uma queda da produção viral, leve crescimento do número de linfócitos T CD4+ levando a uma fase de estabilidade da carga viral (*setpoint viral load*). Após anos de infecção crônica, o sistema imune falha gradualmente, permitindo a replicação descontrolada do HIV-1 com consequente destruição em massa de células CD4+ levando a imunodeficiência avançada. Sem tratamento, a infecção pelo HIV-1, geralmente, leva à óbito. Adaptado a partir de An e Winkler, 2010).

O monitoramento do HIV no hospedeiro é feito pela detecção da carga viral no organismo em cópias do RNA do vírus por ml de sangue e por contagem de células T por mm^3 de sangue. Muitas PVHIV podem nunca vir a desenvolver AIDS (Ministério da Saúde, 2018).

2.3 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

A ART, tratamento anti-HIV, se caracteriza pela combinação de três ou mais drogas antirretrovirais (Cressey e Lallemand, 2007). Com o advento desta terapia

houve um decréscimo acentuado na morbidade e mortalidade por causas associadas a AIDS e esta doença, que outrora era considerada fatal, passou a ser crônica (Tozzi, 2010). A ART é a principal causa do aumento da expectativa e qualidade de vida dos pacientes (Michaud, et al. 2012). A maioria das PVHIV em tratamento vivem uma vida considerada normal (Ministério da Saúde, 2018).

A ART deve ser iniciada logo após o diagnóstico independente do estado clínico ou imunológico do paciente, em virtude dos benefícios relacionados a morbimortalidade em PVHIV, a diminuição da transmissão da infecção e o impacto na redução da tuberculose, principal causa de mortes em PVHIV (Ministério da Saúde, 2018).

Os antirretrovirais que compõe a ART são distribuídos nas seguintes classes de acordo com o seu sítio alvo e modo de ação: Inibidor(es) de TR análogo(s) a nucleosídeo(s) (INTR); inibidor(es) de TR não análogo(s) a nucleosídeo(s) (INNTR); inibidor(es) de protease (IP); Inibidor(es) de integrase (do inglês, *integrase strand transfer inhibitor* INSTI); inibidor(es) de fusão (IF); inibidor(es) antagonista(s) do CCR5 (IAC) (Tozzi, 2010; Michaud et al., 2012; Barreiro et al., 2014).

A ART inicial deve sempre incluir combinações de três antirretrovirais sendo dois INTR, associados a uma outra classe que pode ser um INNTR, ou um IP mais o ritonavir, ou um INSTI. No Brasil, atualmente, para os casos de início de tratamento deve ser o tenofovir (TDF) mais lamivudina (3TC), que são dois INTR, e o dolutegravir (DTG), que é um inibidor de integrase. A exceção a esse esquema seria em casos de coinfeção pela tuberculose e PVHIV do sexo feminino com a possibilidade de engravidar. Em casos de coinfeção por tuberculose, a droga de escolha é o efavirenz (EFV), INNTR, ao invés de DTG. Em casos mais severos de coinfeção por

tuberculose, ou esteja presente além desta outra infecção oportunista, deve ser utilizado o raltegravir (RAL), da classe INSTI (Ministério da Saúde, 2018).

Conforme as diretrizes do Ministério da Saúde, em casos de intolerância medicamentosa relacionada ao TDF, este deve ser substituído pelo abacavir (ABC) e, em última análise, pela zidovudina (AZT) (Ministério da Saúde, 2018).

2.4 EFEITOS ADVERSOS À TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Embora a ART tenha controlado a infecção pelo HIV-1, estima-se que 25% das pessoas que iniciam a ART interrompem-na, pelo menos uma vez, devido à falha no tratamento (incapacidade de suprimir a carga viral a níveis indetectáveis) e, principalmente, pelos efeitos adversos (AE) causados pelos antirretrovirais, que são frequentes e muitas vezes, severos, o que é potencializado pelo fato de que os pacientes soropositivos terão de tomar a ART por toda a vida (tabela 1). Os níveis de resistência adquirida e a resistência cruzada que um medicamento pode exercer no outro também são fatores importantes. (Montessori et al., 2004; Michaud et al., 2012; Ministerio da Saúde, 2018).

Os AE podem ser de diferentes tipos, níveis de gravidade e de ocorrência no início de tratamento ou a longo prazo. Apesar de todas as consequências severas possíveis, prejudicam diretamente a adesão a ART, condição chave para o sucesso da terapia, e que ainda pode levar a falhas virológica e imunológica (Montessori et al., 2004; Michaud et al. 2012; Scott Sutton et al., 2016).

Fatores genéticos, interações medicamentosas, etilismo e coinfeção com outras enfermidades podem levar a uma predisposição de alguns indivíduos a AE a ART (Mattevi e Tagliari, 2017).

INTR podem causar toxicidade mitocondrial, levando à acidose metabólica, síndrome metabólica, e, a longo prazo, lipodistrofia; efeitos que podem elevar o risco de doenças coronarianas, cardiovasculares e insuficiência hepática (Montessori et al., 2004; Ministério da Saúde, 2018). AZT é muito associado a anemias, miopatias, leucopenias e depressão de células CD4+. O TDF pode causar nefropatias e deficiência na reabsorção tubular (Montessori et al., 2004). IP também podem causar síndrome metabólica, intolerância à glicose, dislipidemias e lipodistrofias, além de pancreatites e efeitos gastrointestinais (Montessori et al., 2004; Ministério da Saúde, 2018). Atazanavir está associado à hiperbilirrubinemia e nefrolitíase (Montessori et al., 2004).

Os INNTR estão associados à hepatotoxicidade, reações de hipersensibilidades. EFV, o INNTR mais ministrado, está associado à toxicidade ao sistema nervoso, causando diversos efeitos neuropsiquiátricos, tais como depressão, tonturas, alucinações, sonhos anormais, hiperidrose entre outros (Montessori et al., 2004; Sánchez Martín et al., 2013; Decloedt e Maartens, 2013).

Efeitos osteopatológicos são causados por diversos antiretrovirais (INTR, INNTR e IP, por exemplo). Inibidores de integrase estão relacionados a hepatotoxicidade e reações de hipersensibilidade (Montessori et al., 2004; Ministério da Saúde, 2018).

Tabela 1. Efeitos adversos mais frequentes associados aos antirretrovirais mais prescritos. Adaptado de WHO, 2016.

ANTIRETROVIRAL	EFEITOS ADVERSOS	FATORES DE RISCO
Abacavir (ABC)	Reação de hipersensibilidade.	Presença do alelo <i>HLA-B*5701</i> .

ANTIRETROVIRAL	EFEITOS ADVERSOS	FATORES DE RISCO
Atazanavir/ritonavir (ATZ/r)	Anormalidades cardíacas. Hiperbilirrubinemia indireta (icterícia clínica). Nefrolitíase.	Pessoas com doenças cardíacas pré-existentes; uso de medicamentos que afetem ao sistema cardíaco. Presença do alelo <i>UGT1A1*28</i> . Historico de nefrolitíase.
Zidovudina (AZT)	Anemia e neutropenia grave. Acidose láctica ou hepatomegalia grave com esteatose; lipodistrofia; miopatia.	Linfócitos T CD4+ ≤ 200 células/mm ³ . Índice de massa corporal (IMC) >25 (ou peso corporal >75 kg); exposição prolongada ao INTR.
Dolutegravir (DTG)	Reação de hipersensibilidade; hepatotoxicidade.	Coinfecção com hepatite B ou C; doença hepática.
Darunavir/ritonavir (DRV/r)	Hepatotoxicidade. Reações de hipersensibilidade.	Doença hepática; coinfecção com hepatite B ou C; uso de medicamentos hepatotóxicos. Alergias a sulfonamidas.
Efavirenz (EFV)	Toxicidade persistente no sistema nervoso central (SNC). Convulsões. Hepatotoxicidade. Reações de hipersensibilidade. Ginecomastia.	Depressão ou outro transtorno mental (anterior ou no início). Histórico de convulsões. Doença hepática prévia; coinfecção com hepatite B ou C; uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos. Fatores de riscos desconhecidos. Fatores de riscos desconhecidos.

ANTIRETROVIRAL	EFEITOS ADVERSOS	FATORES DE RISCO
Etravirina (ETV)	Reações de hipersensibilidade.	Fatores de riscos desconhecidos.
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Anormalidades cardíacas. Hepatotoxicidade. Pancreatite. Dislipidemia. Diarreia.	Pessoas com doenças cardíacas pré-existentes; uso de medicamentos que afetem ao sistema cardíaco. Doença hepática prévia; coinfeção com hepatite B ou C; uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos. AIDS avançada, abuso de drogas Fatores de risco para doença cardiovascular, como obesidade e diabetes.
Nevirapina (NVP)	Hepatotoxicidade; rash cutâneo grave e reação de hipersensibilidade incluindo síndrome de Stevens-Johnson.	Doença hepática prévia; coinfeção com hepatite B ou C; uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos; linfócitos T CD4+ inicial alto (>250 células/mm ³ em mulheres ou 400 células/mm ³ em homens.
Raltegravir (RAL)	Rabdomiólise, miopatia, mialgia. Hepatotoxicidade; rash cutâneo grave e reação de hipersensibilidade.	Uso concomitante de outras drogas que aumentem o risco de miopatia e rabdomiólise incluindo estatinas. Fatores de risco desconhecidos.

ANTIRETROVIRAL	EFEITOS ADVERSOS	FATORES DE RISCO
Tenofovir (TDF)	Toxicidade renal.	Doença renal prévia; mais de 50 anos; IMC <18,5 ou baixo peso corporal (<50 kg), especialmente em mulheres; diabetes não tratada; hipertensão não tratada; uso concomitante de fármacos nefrotóxicos ou de IP.
	Diminuição de densidade mineral óssea	História de osteomalácia ou fratura patológica; fatores de risco para osteoporose ou perda de densidade mineral óssea; deficiência de vitamina D.
	Acidose láctica ou hepatomegalia grave com esteatose.	Exposição prolongada a INTR; obesidade; doença hepática.

2.5 FARMACOGENÉTICA DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

A contribuição genômica atua principalmente em duas grandes abordagens vinculadas a utilização da ART e que estão estritamente relacionadas: a primeira é a identificação de mutações do HIV-1 que tornam o vírus resistente aos antirretrovirais; e a segunda é a identificação de polimorfismos genéticos do hospedeiro que modulam a resposta aos antirretrovirais e seus efeitos adversos decorrentes. Diversos fatores influenciam na resposta a ART, tais como o gênero, interações medicamentosas e patologias preexistentes, mas nenhum é tão efetivo e influente na modulação das respostas terapêuticas como os fatores genéticos (Michaud et al., 2012; Barreiro et al., 2014; Mattevi e Tagliari, 2017).

Uma das primeiras abordagens em farmacogenética da ART foi sobre variações na região do gene *HLA-B* associadas a reações de hipersensibilidade ao

ABC, antirretroviral inibidor de TR análogo a nucleosídeo (Mattevi e Tagliari, 2017). Outros polimorfismos em genes que codificam proteínas do metabolismo de antirretrovirais tais como os genes *CYP2B6*, *CYP3A4* e *CYP2A6* da superfamília *CYP* alteram a velocidade do metabolismo e o tempo de exposição à droga (Julia di Iulio et al., 2009; Arab-Alameddine et al., 2009; Sánchez Martín et al., 2013). Em outro mecanismo, variações em genes que codificam proteínas transportadoras já foram relacionadas a fenótipos de toxicidade ou falha terapêutica (Swart et al., 2013; Sánchez Martín et al., 2013).

Desde a entrada no organismo até a sua eliminação, os antirretrovirais que compõe a ART ministrada interagem com proteínas envolvidas nas etapas de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de moléculas biológicas e xenobióticos. Muitos antirretrovirais, principalmente os de uma mesma classe, compartilham de um mesmo conjunto de proteínas como substratos, o que pode levar a competição entre eles. Outros antirretrovirais são indutores ou inibidores de isoenzimas e podem influenciar a farmacocinética de antirretrovirais quando ministrados em conjunto, promovendo interações medicamentosas. Polimorfismos em genes envolvidos na farmacocinética de antirretrovirais podem afetar significativamente a biodisponibilidade, diminuindo ou aumentando a exposição ao fármaco (Michaud et al., 2012; Barreiro et al., 2014; Mattevi e Tagliari, 2017).

As principais famílias de genes envolvidas na farmacocinética de antirretrovirais são as famílias que codificam transportadores de membrana *ABC* e *SLC*, a família *CYP* que codifica isoenzimas metabolizadoras de fase I, a família *UGT* que codifica isoenzimas metabolizadoras de fase II, e a família *NR* que codifica fatores de transcrição que regulam a expressão das anteriores (tabela 2).

A variabilidade na composição genética relacionada a exposição e resposta à ART modula a ocorrência de efeitos adversos e tais efeitos, independentemente de sua gravidade, prejudicam a adesão à terapia, sendo esta a principal causa de falha no tratamento anti-HIV (incapacidade de suprimir a carga viral do HIV a níveis indetectáveis) (Muñoz-Moreno et al., 2010; Sánchez Martín et al., 2013; Decloedt e Maartens, 2013; Sarfo et al., 2014; Treisman e Soudry, 2016). A baixa adesão e/ou uso indevido da ART, neste caso em decorrência de efeitos adversos, pode levar à proliferação de cepas virais resistentes e o agravamento da doença, podendo levar o indivíduo à AIDS (Michaud et al., 2012; Scott Sutton et al., 2016).

Tabela 2. Principais isoenzimas metabolizadoras de drogas (superfamílias CYP e UGT), transportadores de membrana (superfamílias ABC e SLC) e efeitos na disposição de antirretrovirais (Julia di Iulio et al., 2009; Michaud et al., 2012; Reese et al., 2013; Neumanova et al., 2016). Adaptado a partir de Michaud et al., 2012.

	isoenzimas					
	metabolizadoras		transportadores de membrana			
	CYP	UGT	ABC		SLC	
antirretrovirais	substratos		substratos	inibidores	substratos	inibidores
INTR						
Abacavir		UGT1A1	ABCB1			OCT1
			ABCC4			OCT2
			ABCG2			
Lamivudina			ABCC4		OCT1	
			ABCG2		OCT2	
					OCT3	
Tenofovir			ABCB1		OAT1	
			ABCC2		OAT3	
			ABCC4		OCT1	
			ABCG2		OCT2	
Zidovudina		UGT2B7	ABCB1		OAT1	
			ABCC1		OAT2	
			ABCC4		OCT1	

isoenzimas						
antirretrovirais	metabolizadoras		transportadores de membrana			
	CYP	UGT	ABC		SLC	
	substratos		substratos	inibidores	substratos	inibidores
			ABCG2		OCT2	
INNTR						
Efavirenz	CYP2B6 CYP3A4 CYP2A6	UGT2B7		ABCB1 ABCG2 ABCC1 ABCC2		
Nevirapina	CYP2B6 CYP3A4 CYP3A5					
IP						
Atazanavir	CYP3A4 CYP3A5		ABCB1 ABCC1 ABCC2	ABCG2		OATP2B1
Lopinavir	CYP3A4 CYP3A5		ABCB1 ABCC1 ABCC2	ABCG2	OATP1A2 OATP1A3 OATP1B1	OATP2B1
Ritonavir	CYP3A4 CYP3A5		ABCB1 ABCC1 ABCC2	ABCG2		OCT1 OCT2 OATP2B1
IAC						
Maraviroc	CYP3A4 CYP3A5		ABCB1			
INSTI						
Raltegravir		UGT1A1	ABCB1		OAT1	
Dolutegravir	CYP3A4	UGT1A1 UGT1A3 UGT1A9	ABCB1 ABCG2			

2.5.1 Superfamília de genes *CYP*

Envolvidas no metabolismo de fase I de diferentes antirretrovirais, este grupo de genes codifica enzimas de mesmo nome do citocromo P450. São cerca de 57 genes e mais 59 pseudogenes distribuídos em 18 famílias e 43 subfamílias (Lakhman et al., 2009). Diversos polimorfismos em genes desta família já foram associados a alterações na exposição de antirretrovirais presentes no organismo. O gene *CYP2B6*,

localizado no braço longo do cromossomo 19 (19q13.2) abrange uma região de 28 quilobases (kb) e contém 9 éxons, é dos mais relevantes na farmacogenética da ART estando envolvido no metabolismo de EFV e NVP (Zanger et al., 2013). No EFV, devido a sua estreita janela terapêutica, altas concentrações plasmáticas são associadas a efeitos adversos neuropsiquiátricos, enquanto baixas concentrações podem levar à falha terapêutica. Os polimorfismos genéticos *CYP2B6* 516G>T (rs3745274), *CYP2B6* 983T>C (rs28399499) e os haplótipos *CYP2B6**4 (rs2272343) e *CYP2B6**6 foram associados a efeitos adversos neuropsiquiátricos relacionados ao EFV (Thorn et al., 2010). Outros estudos também relataram a associação do polimorfismo *CYP2B6* 516G>T (rs3745274) ao aumento das concentrações plasmáticas de EFV e NVP e consequentes eventos de neurotoxicidade no SNC relacionado ao EFV e hepatotoxicidade em relação a NVP (Rotger et al., 2005; Zanger et al., 2013; Sánchez Martín et al., 2013; Sarfo et al., 2014; Mattevi e Tagliari, 2017).

Polimorfismos genéticos em regiões não traduzidas podem ser sítios alvos de miRNA para regular a expressão gênica. Neste contexto, rs1042389 T>C, rs707265 G>A e rs28399502 C>A, SNP na região 3'UTR do gene *CYP2B6* foram descritos como potenciais alvos de miRNA em coortes de populações africanas (Swart e Dandara, 2014). Outros polimorfismos como o rs8192709 C>T, não sinônimo, que promove a mudança do aminoácido arginina para cisteína na posição 22, e rs34097093 C>T, presente numa região stop códon são candidatos a moduladores de *CYP2B6* sendo frequentemente avaliados em diferentes populações (1000genomes, 2020).

Os genes *CYP3A4* e *CYP3A5* codificam enzimas que estão entre as principais envolvidas no metabolismo de vários IP e exercem papel coadjuvante no metabolismo dos INNTR (Mattevi e Tagliari, 2017). Estes dois genes estão localizados em um *cluster* na região do braço longo do cromossomo 7 (7q). O ritonavir é um inibidor

competitivo da enzima CYP3A4. Devido a esta função, doses de ritonavir são utilizadas em associação no tratamento com IP, como lopinavir e atazanavir, a fim de aumentar a biodisponibilidade dos mesmos e consequente eficácia clínica (Rock. et al., 2014).

Em INNTR, autores já demonstraram que atividade da isoenzima CYP3A4 juntamente com a CYP2A6, embora coadjuvantes, é acentuada quando a enzima CYP2B6 está prejudicada (Julia di Iulio et al., 2009; Arab-Alameddine et al., 2009). Estudos que investigaram a influência genética de variantes em *CYP3A4* e *CYP3A5* com níveis plasmáticos e/ou efeitos colaterais de NVP e EFV tiveram resultados negativos (Swart et al., 2013; Hass et al., 2014; Sukasem et al., 2014). Porém, tais variantes apresentam frequências diferentes entre as populações o que deve ser considerado na avaliação. Vale ressaltar que embora tais enzimas estejam fortemente relacionadas ao metabolismo de IP, poucos estudos avaliaram a associação de polimorfismos com níveis plasmáticos e ou efeitos colaterais dos mesmos (Mattevi e Tagliari, 2017; 1000genomes, 2020).

Os principais polimorfismos investigados na modulação de resposta a antirretrovirais nos genes *CYP3A4* e *CYP3A5* são, respectivamente, 392A>G (haplótipo *1B) (rs2740574), e 6986A>G (haplótipo *3) (rs776746). Estes dois SNP estão em forte desequilíbrio de ligação em diferentes populações e alguns autores sugerem que o efeito da variante *CYP3A4**1B é devido a variante *CYP3A5**3 que causa um RNA mensageiro incompleto e, consequente, proteína truncada no aminoácido 102 (Mattevi e Tagliari, 2017). O SNP rs4646437 *CYP3A4* resulta em uma variante genética associada a diminuição do metabolismo de antirretrovirais, logo aumentando a exposição à droga. Indivíduos com o referido polimorfismo exibem redução de 90% na depuração do EFV, mesmo a isoenzima CYP3A4 sendo acessória

no metabolismo deste antirretroviral (Arab-Alameddine et al., 2009; Barreiro et al., 2014).

CYP2A6 e *CYP1A2* estão localizados no cromossomo 19 e 15, respectivamente, e atuam no metabolismo do EFV, por exemplo, mas em vias metabólicas acessórias. As variantes rs28399433 (haplótipo *CYP2A6*48*) e rs8192726 C>A, variante intrônica, (haplótipo *CYP2A6*9B*) têm sido associadas a aumento nas concentrações plasmáticas de EFV numa coorte populacional africana, embora quando confrontadas com outros estudos em meta-análise, as associações não tenham se mantido (Ayuso et al., 2019).

2.5.2 Superfamília de genes que codificam transportadores cassetes ligantes de adenosina-trifosfato (ABC)

Os genes da superfamília de transportadores cassetes ligantes de adenosina-trifosfato (ABC) codificam uma superfamília de proteínas importantes no transporte ativo de moléculas mediado por ligação via adenosina trifosfato (ATP). As subfamílias B, C e G codificam proteínas envolvidas no transporte de antirretrovirais (Giraud et al., 2010; Franke et al., 2010).

ABCB1 (MDR1), localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q21.12) codifica a glicoproteína P (P-gp) que atua como uma bomba de efluxo que remove xenobióticos para o meio extracelular, sendo expressa em diversos tecidos, tais como: intestino, rins, fígado, ovário, cérebro e barreiras sangue tecido (Michaud et al., 2012; Mattevi e Tagliari, 2017) (figura 7). Os fármacos AZT e 3TC são substratos de *ABCB1*. Outros antirretrovirais, embora aparentemente não sejam substratos deste transportador, são objeto de vários estudos de associação com polimorfismos *ABCB1* (Mattevi e Tagliari, 2017).

O SNP mais investigado no gene *ABCB1* quanto a modulação de fenótipos relacionados a ART é o 3435C>T (rs1045642). Trata-se de uma mudança sinônima no códon 1145Ile da proteína, aminoácido isoleucina, que reduz a expressão da P-gp. O alelo T deste SNP foi associado a um menor risco de hepatotoxicidade a NVP, a falha virológica no tratamento com IP na ART de primeira linha, resposta ao EFV, entre outras, sendo investigado em coortes populacionais de diferentes países, tais como: Brasil, Estados Unidos, Haiti, Itália, Moçambique, mas com resultados, em sua maioria, discordantes (Ciccacci et al., 2010; Coelho et al., 2013; Michaud et al., 2012; Mattevi e Tagliari, 2017).

ABCC1, localizado no braço curto do cromossomo 16 (16p13.11), codifica o polipeptídeo de resistência a múltiplas drogas tipo 1 (MRP1), também é um gene importante no transporte de efluxo de antirretrovirais. Assim como P-gp, MRP1 tem como substratos AZT, LPV/r, entre outros IP, e sofre inibição pelo EFV e TDF (Bousquet et al., 2009; Michaud et al., 2012, 1000genomes, 2020) O polimorfismo *ABCC1* 816 G>A (rs45560437) foi associado a rigidez muscular, fadiga e irritabilidade relacionada ao EFV em análise univariada e multivariada ajustando para uma $C^{ss}(\max)$ (Sanchez Martin et al., 2013).

2.5.3 Superfamília de genes que codificam transportadores carreadores de solutos (SLC)

A superfamília *SLC* apresenta subfamílias que detêm um papel importante no transporte de drogas: transportadores de cátions orgânicos (OCT), transportadores de ânions orgânicos (OAT) e transportador de urato orgânico (URAT1) (*SLC22A12*) (figura 7). Variantes genéticas nos genes *SLC22A6* (OAT1) e *SLC22A8* (OAT3) foram investigadas em relação a efeitos adversos renais no tratamento com TDF em

diferentes estudos, mas com resultados ainda discordantes. Os transportadores codificados por estes genes participam do transporte de TDF para as células dos túbulos proximais dos rins (Rodriguez-Novoa et al., 2009; Coelho et al., 2013; da Rocha et al., 2015).

OAT1 está envolvido no transporte de TDF para as células dos túbulos proximais dos rins e a ocorrência de AE renais é associada ao TDF, por conseguinte, polimorfismos genéticos no gene *SLC22A6* que codifica esta proteína são frequentemente investigados em relação a toxicidade renal relacionada ao TDF (Casado, 2016; Mattevi e Tagliari, 2017).

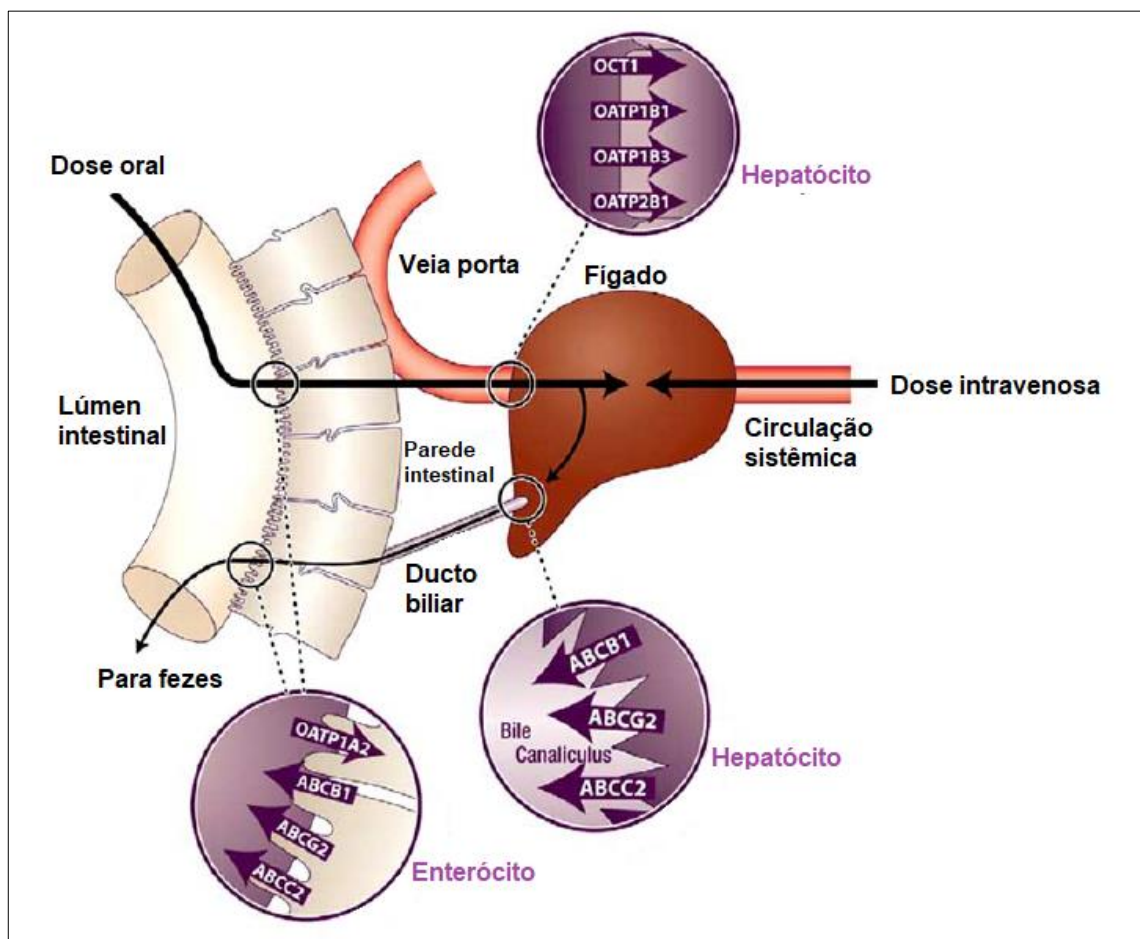


Figura 7. Esquema exibindo alguns locais de expressão de transportadores das superfamílias gênicas ABC e SLC. Adaptado a partir de Franke et al., 2010.

2.5.4 Superfamília de genes que codificam receptores nucleares (NR)

A superfamília de genes *NR* codifica proteínas que atuam na modulação da expressão gênica de outras proteínas que atuam na absorção, metabolismo e eliminação de xenobióticos, tais como as proteínas do sistema CYP (Chen et al., 2012). Receptor de Androstano Constitutivo (CAR) é um fator de transcrição codificado pelo gene *NR1I3* que regula a expressão de metabolizadores INNTR, tais como *CYP2B6*, *CYP2A6*, *CYP3A4* e *UGT2B7* (Wyen et al., 2011; Sarfo et al., 2014). O polimorfismo (rs2307424) foi associado ao aumento nas concentrações plasmáticas do EFV e descontinuação do mesmo de forma antecipada em pacientes afrodescendentes (Wyen et al., 2011). Da mesma forma o SNP rs3003596, intrônico, foi associado a redução na depuração do EFV, logo um maior aumento da exposição a este fármaco (Mbatchi et al., 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a modulação de fatores genéticos na ocorrência de efeitos adversos à terapia antirretroviral.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a frequência dos efeitos adversos mais comuns à terapia antirretroviral na ART de primeira linha.
- Verificar se há suscetibilidade a ocorrência de determinados efeitos adversos à ART.
- Verificar se antirretrovirais potencializam efeitos adversos quando ministrados em conjunto ao longo do tempo.

- Analisar se a troca de antirretrovirais na ART potencializa efeitos adversos.
- Analisar associação genética para vinte e seis polimorfismos nos genes envolvidos na farmacocinética de antirretrovirais *ABCB1*; *ABCC1*; *ABCG2*; *SLC22A6*; *NR1I3*; *CYP2B6*; *CYP3A4*; *CYP2A6*; e *CYP1A2* e a ocorrência de dez categorias distintas de AE nas terapias com AZT, TDF, LPV/r e EFV.
- Realizar análises multivariadas ajustadas pelo gênero, polimorfismos genéticos e pela terapia antirretroviral.

4 **ABC, CYP AND NR POLYMORPHISMS ON MODULATION OF ADVERSE EFFECTS DURING ANTIRETROVIRAL THERAPY: A BRAZILIAN PHARMACOGENETIC ASSOCIATION STUDY**

Josué Jeyzon de Lima Soares Valeriano^{a,b}, Sergio Crovella^{a,c} and Rafael Lima Guimarães^{a,b}

^aDepartment of Genetics, Federal University of Pernambuco, ^bLaboratory of Immunopathology Keizo Asami (LIKA), Federal University of Pernambuco, and ^c Ospedale Infantile Burlo Garofolo, Trieste, Italy.

Corresponding author: Josué Jeyzon de Lima Soares Valeriano, Department of Genetics, Federal University of Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego, Cidade Universitária, Recife, PE 50740-600, Brazil. E-mail: jeyzon_@live.com

Status	EM SUBMISSÃO
Periódico	
Fator de Impacto 2020	3.556
Qualis (CAPES)	B1
Escopo e objetivos	<i>HIV Medicine</i> aims to provide an alternative outlet for publication of international research papers in the field

	of HIV Medicine, embracing clinical, pharmacological, epidemiological, ethical, preclinical and in vitro studies. In addition, the journal will commission reviews and other feature articles. It will focus on evidence-based medicine as the mainstay of successful management of HIV and AIDS. The journal is specifically aimed at researchers and clinicians with responsibility for treating HIV seropositive patients. https://onlinelibrary.wiley.com/journal/14681293
--	---

ABC, CYP and NR polymorphisms on modulation of adverse effects during anti-HIV therapy: a Brazilian pharmacogenetic association study.

Running Title: ABC, CYP and NR polymorphism on TARV adverse effects

Josué Jeyzon de Lima Soares Valeriano^{a,b}, Sergio Crovella^{a,c} and Rafael Lima Guimarães^{a,b}

^aDepartment of Genetics, Federal University of Pernambuco, ^bLaboratory of Immunopathology Keizo Asami (LIKA), Federal University of Pernambuco, and ^cOspedale Infantile Burlo Garofolo, Trieste, Italy.

Corresponding author: Josué Jeyzon de Lima Soares Valeriano, Department of Genetics, Federal University of Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego, Cidade Universitária, Recife, PE 50740-600, Brazil. E-mail: jeyzon_@live.com

Abstract

Objectives

Our study aims at evaluating if pharmacogenetic variants potentiate the susceptibility of different adverse effects (AE) in zidovudine (AZT), tenofovir (TDF), lopinavir/ritonavir (LPV/r), and efavirenz (EFV) anti-HIV therapies in a Brazilian population.

Methods

HIV-infected patients under antiretroviral therapy (ART) were recruited in Recife, Brazilian Northeast. A retrospective analysis of official medical records was realized to collect clinical data concerning AE occurrence and twenty-six genetic single nucleotide

polymorphisms (SNPs) of *ABC*, *SLC*, *CYP*, and *NR* superfamilies were analyzed by Illumina VeraCode® platform.

Results

One hundred twenty-three patients (64.7%) had AE reported during ART. Univariate statistical analysis demonstrated that the substitution of TDF for AZT increased the risk of hematological AE (*P-value* = 0.0007), EFV use instead of LPV/r increased neuropsychiatric AE risk (OR = 2.4; *P-value* = 0.005), and, inversely, the LPV/r presence instead of EFV increased gastrointestinal AE risk (OR = 2.2; *P-value* = 0.01). The results evidenced some pharmacogenetics associations after Bonferroni's correction: rs4148380, *ABCC1*, AG genotype, increased by twenty-four-fold the risk of TDF-related gastrointestinal AE (OR = 24; *P-value* = 0.002); rs2235048, *ABCB1*, GG genotype, increased risk TDF-related metabolic AE (*P-value* = 0.0004), G allele; rs3003596, *NR1I3*, increased by nine-fold the susceptibility of LPV/r-related neuropsychiatric AE (OR = 9.0, *P-value* = 0.002, G allele. The genetic associations observed were maintained for rs4148380 and rs3003596 polymorphisms after adjusted analyzes.

Conclusions

The results suggest a strong modulation of pharmacokinetic variants in AE occurrence in ART in this Brazilian population.

Keywords: antiretroviral therapy; adverse effects; HIV-1; pharmacogenetic.

Introduction

Ninety percent of people living with HIV (PHIV) under antiretroviral therapy (ART) is one of the ambitious objectives established to HIV pandemic eradication until 2030, called 90-90-90 (1). More than a management challenge, ART adherence is a clinical obstacle due to the high frequency of antiretroviral therapy adverse effects (AE) occurrence, especially in underdeveloped countries where access and clarification of the population are sometimes hampered (2–5).

AE is recurrent in PHIV life-long. Acute effects impair therapy adherence, causing treatment failures (inability to suppress HIV viral load to undetectable levels and immunological recuperation failure), and usually results in ART dropout. Chronic and severe AE potentiate the death risk in PHIV, so they should be monitored and managed (3,6–9).

Our study aims at evaluating if genetic polymorphisms in genes involved in ART pharmacokinetics potentiate the risk or protection of different AE related in zidovudine (AZT), tenofovir (TDF), lopinavir/ritonavir (LPV/r), and efavirenz (EFV) therapies in Brazilian PHIV.

Methods

Study design

PHIV under ART regimens followed up at Institute of Integral Medicine Professor Fernando Figueira (IMIP) in Recife, Pernambuco state, Northeast Brazil, were recruited. The IMIP research ethics committee approved the study (protocol number 3629-13) in accordance with the Declaration of Helsinki. All patients consented to their participation study through interviews and signed a consent form document. Blood samples were collected for DNA extraction and a retrospective analysis of official

medical records was accomplished to collected clinical data (viral load, CD4+ T cell counts) regarding AE, and ART-period. Official medical records contain all clinical, laboratory, ART-effectiveness, and AE occurrence data about HIV-patients during long-life treatment, being updated at each consultation in three months' periods.

Inclusion criteria were as follows: older than 18 years on the ART start date; received ART for at least one year with good treatment response; optimal therapy adherence - estimated indirectly by medication possession ratio (10) (an optimal adherence was defined as $MPR \geq 95\%$) - viral load, and CD4+ T cell counts; no virologic treatment failures; no history of drugs abuse; no history of autoimmune and chronic diseases.

The patients were characterized in case (AE occurrence) and control (no AE occurrence) groups according to the antiretroviral (AZT, TDF, LPV/r, and EFV) use. The AE were categorized in effect groups that affect a same organ, tissue or system and have common characteristics according to Supplementary Table 1.

Demographical and clinical evaluations

Gender, age at the ART beginning and clinical data (viral load and CD4+ T cell counts) were collected.

Genetic analysis

The patient's DNA were extracted and then genotyped through VeraCode® platform of GoldenGate® Illumina Inc (San Diego, California, USA) technology. Genotyping data were extracted with Illumina Genome Studio 2.0. The quality control (QC) was performed using PLINK software version 1.9. Samples and genetic variants

with less than 90% global call rate were withdrawn (11). Alleles significantly out Hardy-Weinberg equilibrium were also removed with a threshold *P-value* <0.001.

Twenty-six pharmacogenetic SNPs distributed in nine genes of *ABC*, *SLC*, *CYP* and *NR* superfamilies: *ABCB1* (rs1128503, rs2235048, rs3842, rs2214102); *ABCC1* (rs113264879, rs129081, rs212091, rs16967632, rs4148380, rs8056298); *ABCG2* (rs115770495, rs1448784, rs2231142); *SLC22A6* (rs11568628, rs11568629, rs4149170); *NR1I3* (rs3003596); *CYP2B6* (rs1042389, rs28399499, rs707265, rs8192709, rs28399502, rs34097093); *CYP3A4* (rs4646437); *CYP2A6* (rs8192726); and *CYP1A2* (rs762551) were genotyped (details in Supplementary Table 2).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed by R software, version 4.0.2 for Windows. Fisher exact was used to evaluating of AE categories occurrence risk regarding in AZT by TDF exchange, and EFV by LPV/r exchange, and vice versa. Univariate statistical was used to evaluating if ART pharmacokinetics genetic variants were associated to AE occurrence in AZT, TDF, LPV/r, and EFV-therapy. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. Bonferroni correct was applied with corrected $\alpha = 0.002$.

Logistic Regression Model was used to evaluating if possible genetic associations will remain when adjusted for gender, genetic polymorphisms in related genes, and ART regimens.

Results

Study population

One hundred ninety patients (108 females and 82 males) under ART met all the criteria and were study included. PHIV demographical and clinical data are shown in Table 1. The patients presented an ART effectiveness clinical response. The mean CD4+ T cell increased after ART and over 90% of PHIV reduced to viral load to undetectable levels (<40 copies/ml).

Table. 1 Demographic and clinical data of study population, (*n* = 190).

Characteristics (<i>n</i> = 190)	Value, mean, SD (range) or <i>n</i> (%)
Age	33.6 ± 8.3 (18-63)
Gender <i>n</i> (% female)	108 (56.8)
AZT/3TC/EFV regimen*	87 (45.8)
AZT/3TC/LPV/r regimen*	72 (37.9)
TDF/3TC/EFV regimen*	38 (20)
AZT/3TC/ATZ/r regimen*	21 (11)
Other regimens	78 (41)
AE occurrence	123 (64.7)
CD4+ T cell counts (cells/μl) before starting ART	417 ± 233.5 (36-1041)
CD4+ T cell counts (cells/μl) during ART	567 ± 242.5 (237-1259)
Undetectable plasma viral load	177 (93.1)

3TC, lamivudine; AE, antiretroviral therapy adverse effects; ART, antiretroviral therapy; ATZ/r, atazanavir/ritonavir; AZT, zidovudine; EFV, efavirenz; LPV/r, lopinavir/ritonavir; TDF, tenofovir. *Eighty patients used two or more regimen during the analyzed period.

Adverse effects occurrence

One hundred and twenty-three PHIV reported AE during ART (64.7%). The AE were grouped into hepatic, neuropsychiatric, metabolic, gastrointestinal, hematological, bony, muscular, respiratory, renal, and epithelial (details in Supplementary Table 1).

The distribution of AE occurrence in the AZT, TDF, LPV/r, and EFV cohort, were summarized in Table 2. Neuropsychiatric AE was more reported in patients using ART containing AZT, TDF, and EFV (35.8%, 29.5%, and 43.6% respectively). The Gastrointestinal AE was more common in patients who used LPV/r (42.0%).

Table 2. AE frequency in PHIV related to AZT, TDF, LPV, and EFV therapy.

Antiretroviral	AE categories <i>n</i> (%)									
	hepatic	neuropsychiatric	metabolic	gastrointestinal	hematological	bony	muscular	respiratory	renal	epithelial
AZT	25 (15.4)	58 (35.8)	20 (12.3)	54 (33.3)	22 (13.6)	11 (6.8)	5 (3.1)	7 (4.3)	6 (3.7)	5 (3.1)
TDF	9 (14.7)	18 (29.5)	4 (6.5)	12 (19.7)	0 (0)	9 (14.7)	1 (1.6)	3 (4.9)	2 (3.2)	1 (1.6)
LPV/r	14 (17.3)	23 (28.4)	10 (12.3)	34 (42.0)	9 (11.1)	8 (10.0)	1 (1.2)	3 (3.7)	3 (3.7)	1 (1.2)
EFV	28 (24.0)	51 (43.6)	11 (9.0)	29 (24.8)	14 (12.0)	15 (12.8)	5 (4.3)	6 (5.1)	5 (4.3)	5 (4.3)

AE, antiretroviral therapy adverse effects; AZT, zidovudine; EFV, efavirenz; LPV/r, lopinavir/ritonavir; TDF, tenofovir.

Univariate statistical analysis

The exchange of TDF to AZT in the ART showed a higher risk of hematological AE occurrence (P -value = 0.0007). For neuropsychiatric (OR = 1.3, P -value = 0.43), gastrointestinal (OR = 2, P -value = 0.05), and metabolic AE (OR = 2, P -value = 0.33) there were no statistically significant differences between TDF or AZT. For bony AE, using AZT as a reference, there were not significant differences in exchange to TDF use (OR = 2.3, P -value = 0.07). The substitution of LPV/r for EFV increased the risk of neuropsychiatric AE (OR = 2.3, P -value: 0.008), as well as the exchange of EFV for LPV/r increased the risk also of twice for gastrointestinal AE (OR = 2.2, P -value = 0.01). For others AE no significant differences were founded. The results are summarized in Table 3.

Table 3. Univariate analysis results for AE occurrence and antiretroviral exchange in ART.

AE	OR	[95% CI] (<i>P</i> -value)
neuropsychiatric		
AZT	1.3	[0.7 - 2.7] (0.43)
TDF	reference	
EFV	2.3	[1.2 - 4.4] (0.008)
LPV/r	reference	
gastrointestinal		
AZT	2	[1 - 4.6] (0.05)
TDF	reference	
LPV/r	2.2	[1.1 - 4.2] (0.01)
EFV	reference	
hematological		
AZT	inf*	[2.3 - inf] (0.0007)
TDF	reference	
bony		
TDF	2.3	[0.8 - 6.7] (0.07)
AZT	reference	
metabolic		
AZT	2	[0.6 - 8.4] (0.33)
TDF	reference	
hepatic		
EFV	1.5	[0.7 - 3.3] (0.3)
LPV/r	reference	

AE, antiretroviral therapy adverse effects; AZT, zidovudine; EFV, efavirenz; LPV/r, lopinavir/ritonavir;

TDF, tenofovir; 95% CI, 95% confidential interval; OR, odds ratio; *P*-value, $\alpha = 0.05$ *inf, positive infinity.

One thousand and forty statistical interactions to investigate significant results in the modulation of pharmacokinetic genetic variants in the AE occurrence ART-related were performed (twenty-six genetic polymorphism, ten AE categories, and the four most prescribed antiretrovirals in our population). The results are summarized in Table 4.

Table 4. Genetic association tests to determine the modulation of genetic polymorphisms in genes involved in the pharmacokinetics of antiretrovirals over the AE occurrence AZT, TDF, LPV/r, and EFV-related.

SNP*	genotype frequencies			AE	antiretroviral	OR [95% CI]	P-value
	case n (%)	control n (%)	genotypes**				
rs1128503	7/27 (25.9)	50/89 (56.2)	AG-AA ²	hepatic	EFV	0.3 [0.1-0.7]	0.005
<i>ABCB1</i> G>A	3/6 (50.0)	16/155 (10.3)	AA ³	renal	AZT	8.7 [1.6-46.7]	0.018
rs2235048	13/28 (46.4)	59/88 (67)	AG-GG ²	hepatic	EFV	0.4 [0.2-1]	0.05
<i>ABCB1</i>	32/58 (55.2)	38/104 (36.5)	AG ⁴	neuropsychiatric	AZT	2.1 [1.1-4.1]	0.02
A>G	9/11 (81.8)	84/151 (55.6)	AG-GG ²	bony	AZT	3.6 [0.7 - 17.1]	0.07
	1/9 (11.1)	23/51 (45.1)	AG ⁴	bony	TDF	0.1 [0 - 1.3]	0.04
	2/3 (66.7)	9/78 (11.5)	GG ³	renal	LPV/r	15.3 [1.3-186.6]	0.03
	4/4 (100)	6/56 (10.7)	GG ¹	metabolic	TDF	-	0.0004***
rs3842	12/22 (54.5)	39/140 (27.9)	TC ⁴	hematological	AZT	3 [1.2-7.8]	0.01
<i>ABCB1</i> T>C	6/9 (66.7)	23/72 (31.9)	TC ⁴	hematological	LPV/r	4.3 [1-18.6]	0.04
	2/11 (18.2)	4/151 (2.6)	CC ³	bony	AZT	8.2 [1.3-50.7]	0.04

rs2214102 <i>ABCB1</i> C>T	3/12 (25.0)	2/47 (4.3)	TC ¹	gastrointestinal	TDF	7.5 [1.1-51.5]	0.04
rs113264879 <i>ABCC1</i> G>A	2/9 (22.2)	2/72 (2.8)	AG ¹	hematological	LPV/r	10 [1.2-82.3]	0.04
	2/9 (22.2)	1/52 (1.9)	AG ¹	bony	TDF	14.6 [1.2-182.4]	0.03
	2/15 (13.3)	2/102 (2.0)	AG ¹	bony	EFV	7.7 [1-59.4]	0.06
rs129081 <i>ABCC1</i> C>G	3/14 (21.4)	60/103 (58.3)	CG ⁴	hematological	EFV	0.2 [0-0.7]	0.008
	1/6 (16.7)	106/155 (68.4)	CG-GG ²	renal	AZT	0.09 [0-0.8]	0.01
rs212091 <i>ABCC1</i> T>C	0/9 (0)	24/72 (33.3)	TC ¹	hematological	LPV/r	0 [0]	0.05
rs4148380 <i>ABCC1</i> G>A	3/9 (33.3)	2/52 (3.8)	AG ¹	hepatic	TDF	12.5 [1.7-90.5]	0.01
	4/12 (33.3)	1/49 (2.0)	AG ¹	gastrointestinal	TDF	24 [2.4-243.1]	0.002***
	2/3 (66.7)	3/58 (5.2)	AG ¹	respiratory	TDF	36.7 [2.6-527.7]	0.007
	2/3 (66.7)	7/78 (9.0)	AG ¹	renal	LPV/r	20.3 [1.6-252.9]	0.018

rs1448784	2/9 (22.2)	1/52 (1.9)	AG ¹	bony	TDF	14.6 [1.2-182.4]	0.03
<i>ABCG2</i> A>G	2/8 (25.0)	3/73 (4.1)	AG ¹	bony	LPV/r	7.8 [1-1-56]	0.06
rs2231142	2/25 (8.0)	31/137 (22.6)	GT-TT ²	hepatic	AZT	0.3 [0.1-1.3]	0.07
<i>ABCG2</i> G>T							
rs3003596	22/28 (78.6)	53/89 (59.6)	AG-GG ²	hepatic	EFV	2.5 [1-6.7]	0.06
<i>NR1/3</i> A>G	32/57 (56.1)	41/104 (39.4)	AG ⁴	neuropsychiatric	AZT	2 [1-4]	0.04
	7/18 (38.9)	4/43 (9.3)	GG ¹	neuropsychiatric	TDF	6.2 [1.5-25.1]	0.008
	6/23 (26.1)	9/58 (15.5)	GG ¹	neuropsychiatric	LPV/r	9.0 [1.5-52.8]	0.002***
	5/12 (41.7)	6/49 (12.2)	GG ³	gastrointestinal	TDF	5.1 [1.2-21.4]	0.027
	19/22 (86.4)	85/139 (61.2)	AG-GG ²	hematological	AZT	4 [1.1-14.2]	0.01
	7/9 (77.8)	30/72 (41.7)	AG ⁴	hematological	LPV/r	4.9 [1-25.2]	0.04
	3/5 (60.0)	19/112 (17.0)	GG ³	muscular	EFV	7.3 [1.1-47]	0.03
	2/3 (66.7)	9/58 (15.5)	GG ³	respiratory	TDF	10.9 [1-133.1]	0.05
	5/6 (83.3)	48/111 (43.2)	AG ⁴	respiratory	EFV	6.6 [1-58]	0.04
	13/28 (46.4)	21/85 (24.7)	TC ⁴	gastrointestinal	EFV	2.6 [1.1-6.4]	0.03

	4/5 (80.0)	49/152 (32.2)	TC ⁴	muscular	AZT	8.4 [1-77.2]	0.03
rs1042389	5/6 (83.3)	57/151 (37.7)	TC-CC ²	respiratory	AZT	8.2 [1-72.4]	0.02
CYP2B6 T>C	1/2 (50.0)	3/77 (3.9)	CC ³	respiratory	LPV/r	24.7 [1.2-496.7]	0.06
	5/6 (83.3)	29/107 (27.1)	TC ⁴	respiratory	EFV	13.45 [1.5-120]	0.005
	5/20 (25.0)	10/141 (7.1)	TC ¹	metabolic	AZT	4.4 [1.3-14.5]	0.02
rs28399499	4/10 (40.0)	4/71 (5.6)	TC ¹	metabolic	LPV/r	11.2 [2.2-56.3]	0.004
CYP2B6 T>C	2/54 (3.7)	13/107 (12.1)	TC ¹	gastrointestinal	AZT	0.3 [0-1.3]	0.06
	2/5 (40.0)	10/111 (9.0)	TC ¹	renal	EFV	6.7 [1-45.2]	0.07
	17/25 (68.0)	61/136 (44.9)	GA-AA ²	hepatic	AZT	2.6 [1.1-6.5]	0.03
rs707265	1/54 (1.9)	9/107 (8.4)	AA ³	gastrointestinal	AZT	0.2 [0-1.7]	0.07
CYP2B6 G>A	0/34 (0)	6/47 (12.8)	AA ³	gastrointestinal	LPV/r	0 [0]	0.04
	0/6 (0)	68/155 (43.9)	GA ⁴	renal	AZT	0 [0]	0.04
	1/2 (50.0)	2/59 (3.4)	AA ³	renal	TDF	28.5 [1.3-638.8]	0.05
	2/51(3.9)	9/66 (13.6)	AA ³	neuropsychiatric	EFV	0.3 [0-1.2]	0.06
rs4646437	13/22 (59.1)	54/140 (38.6)	GA ⁴	hematological	AZT	2.3 [1-5.7]	0.07
CYP3A4 G>A	7/9 (77.8)	22/72 (30.6)	GA ⁴	hematological	LPV/r	8 [1.5-41.4]	0.006

rs8192726	5/15 (33.3)	11/102 (10.8)	AC ¹	bony	EFV	4.1 [1.2-14.3]	0.03
CYP2A6 C>A							
rs762551	2/9 (22.2)	29/51 (56.9)	AC-CC ²	hepatic	TDF	0.2 [0-1.1]	0.05
CYP1A2 A>C	2/11 (18.2)	23/49 (46.9)	AC ⁴	gastrointestinal	TDF	0.2 [0-1.3]	0.07
	1/6 (16.7)	84/154 (54.5)	AC-CC ²	renal	AZT	0.2 [0-1.5]	0.06

AE, antiretroviral therapy adverse effects; AZT, zidovudine; TDF, tenofovir; LPV/r, lopinavir/ritonavir; EFV, efavirenz; 95% CI, 95% confidential interval; OR, odds ratio; *P-value*, $\alpha = 0.05$; *only the SNPs with significance statistical level smaller equal the 0.07 was been shown; **genetic model, ¹codominant, ² dominant, ³ recessive, ⁴overdominant.*** statistically significant after Bonferroni correction ($\alpha = 0.002$).

Genetic polymorphisms significantly associated to AE after Bonferroni's correction were inserted in the logistic regression model adjusted by gender, ART, and *ABCB1*, *ABCC1*, *NR1I3*, and *CYP3A4* genetic polymorphisms. These results are showed in Table 5.

Table 5. Logistic regression model to evaluate the significant genetic associations observed to AE occurrence adjusted by gender, antiretroviral therapy, and SNP.

variables [risk]	estimate	OR [95% CI]	P-value
TDF-related metabolic AE			
rs2235048 <i>ABCB1</i> [GG ¹ genotype]	60.9030	2.8e+26 [0 – inf*]	0.99
gender	-40.7460	2e-18 [0 – inf*]	0.99
rs4148380 <i>ABCC1</i> [AG ¹ genotype]	20.8160	1.1e+09 [0 – inf*]	0.99
rs3003596 <i>NR1I3</i> [GG ¹ genotype]	19.8440	4.1e+08 [0 – inf*]	0.99
intercept	-40.4160	-	0.99
TDF-related gastrointestinal AE			
rs4148380 <i>ABCC1</i> [AG ¹ genotype]	4.0283	56.2 [4.5 - 2247.7]	0.006
gender	-0.2441	0.8 [0.1 - 4.7]	0.95
TDF-containing ART [TDF with LPV/r]	1.9266	6.9 [0.7 - 83.7]	0.09
rs2235048 <i>ABCB1</i> [GG ¹ genotype]	-2.4143	0 [0 - 2]	0.19
rs3003596 <i>NR1I3</i> [GG ¹ genotype]	1.3091	3.7 [0.5 - 33.9]	0.2
intercept	-1.4361	-	0.11
LPV-related neuropsychiatric AE			
rs3003596 <i>NR1I3</i> [AG-GG ² genotype]	2.3597	10.6 [2.6 - 73.3]	0.003
gender	0.9051	2.5 [0.6 - 13.8]	0.25
rs4148380 <i>ABCC1</i> [AG ¹ genotype]	0.4775	1.6 [0.3 - 8.6]	0.57
rs2235048 <i>ABCB1</i> [GG ¹ genotype]	-1.2008	0.3 [0 - 1.8]	0.22
rs4646437 <i>CYP3A4</i> [AG ¹ genotype]	0.2076	1.2 [0.3 - 4.4]	0.75
intercept	-3.3359	-	0.002

AE, antiretroviral therapy adverse effect; TDF, tenofovir; LPV/r, lopinavir/ritonavir; 95% CI, 95% confidential interval; OR, odds ratio; P-value, $\alpha = 0.05$; ¹codominant model; ²dominant model; *inf, positive infinity.

Discussion

The AE prevalence in our study (64.7%) was similar to the described in previous studies performed in different populations, showing neuropsychiatric AE as the most frequent (3,12). Although being less-severe symptoms, these acute effects tend to be more frequent, impair ART adherence, and may lead to treatment failure (6–9,13). In our cohort, AZT/3TC/EFV combination was the most used treatment, which favors an increased risk of neuropsychiatric AE since EFV has been associated with such effects (4,14).

The antiretrovirals exchange is very common in ART, whether due to virological and immunological failure, adverse effects, or temporary conditions such as pregnancy. In our cohort, the substitution of TDF for AZT was associated with a very high risk of AE hematological (OR: inf, P-value = 0.0007). AZT is described as a causer of anemias and leukopenia (15). TDF and AZT did not show significant differences in neuropsychiatric AE (OR = 1.3, P-value = 0.43), although these effects were frequent in our AZT cohort. Corroborating with a previous study that suggests increased risk of neuropsychiatric AE to AZT only EFV-combined (14).

TDF has been associated with potential causes to loss of bone density and other bone disorders in PHIV, however, although bony AE TDF-related was relatively frequent regarding AZT our cohort, no significant differences were founded (OR = 2.3, P-value = 0.07). Bony EA are time-dependent, more frequent with aging and TDF(16,17). TDF use is more recent than AZT use in first-line ART in Brazil, which suggests underestimated data.

The switch from EFV to LPV/r increased risk of gastrointestinal AE (OR = 2.2, P-value = 0.01), as well as the exchange LPV/r by EFV increased risk of neuropsychiatric AE. EFV and LPV are described as involved in neuropsychiatric and gastrointestinal occurrence, respectively in many studies (2,4,14,15,18). These results suggest that antiretrovirals exchange should be monitored and evaluated according to ART effectiveness, severity, effects duration, and ART adherence.

Four SNPs in *ABCB1* gene, 1236C>T (rs1128503), rs2235048, 4036A>G (rs3842), rs2214102; two SNPs in *ABCC1* gene, 883G>A (rs113264879), 1293 G>A (rs4148380), and SNP rs1448784 *ABCG2* gene were associated to different AE-occurrence in AZT, TDF, and LPV/r cohort, however, only two SNPs continued significantly associated after Bonferroni's correction: rs2235048, *ABCB1*, GG genotype, was associated to increased risk TDF-related metabolic AE (P-value=0.0004), however such SNP has not remained associated in the adjusted analysis, and rs4148380, *ABCC1*, AG genotype, was associated to a twenty-four fold higher risk of TDF-related gastrointestinal AE (OR=24, P-value=0.002), that when adjusted by gender, LPV/r presence in TDF-containing ART, *ABCB1* rs2235048, and *NR1I3* rs3003596 the gastrointestinal AE risk increases considerably (OR=56.2, P-value=0.006) both unprecedented. *ABCB1*, *ABCC1* and *ABCG2* encode efflux transporters (P-glycoprotein, multidrug resistance associated protein, and breast cancer resistance protein, respectively) that cast out organic compounds and xenobiotics of intracellular environment, such as AZT, TDF, and LPV/r which are substrates (3,19–22). Such proteins are significantly expressed in various cell types in diverse locations, such as small intestine, liver, blood-brain-barrier, kidneys, lymphocytes, testicles, hematopoietic stem cells, and others (3), which corroborate with the AE variability related to their substrates, AZT, TDF, and LPV/r, in our study.

Polymorphisms that decrease transporters expression lead to bioaccumulation within the cell, which may trigger AE (3,7,18,23–25). The rs2235048, *ABCB1*, was described as in strong linkage disequilibrium with the 3435C>T rs1045642, that codify a synonym variant that reduced the P-glycoprotein expression (26). Kajinami reported that rs1045642 in *ABCB1* (tagged by rs2235048) haplotype was associate with an LDL smaller reduction in and HDL greater increases with atorvastatin therapy in female (27), which suggests a relationship between the genetic variants presence and the metabolic response modulation.

The SNP rs4148380, a 3' UTR variant, never been associated with AE occurrence to ART before. Bousquet et al. demonstrated that TDF reduced *ABCC1* mRNA expression in vitro (28), which partly explains the high-risk results obtained for AG heterozygous genotype (rs4148380) in codominant model, that is being potentiated by TDF interaction.

In our cohort, CYP genes SNPs: *CYP2B6*, 1421T>C (rs1042389), 983T>C (rs28399499), 1355A> G (rs707265); *CYP2A6*, (rs8192726); and *CYP3A4* (rs4646437) were associated to AE occurrence, seven different categories, in AZT, EFV, and LPV cohort. *CYP* genes superfamily codify to phase I metabolizers that add hydroxyl radicals to xenobiotic molecules and organic compounds to attribute greater solubility in order to be eliminated by the organism (3,29,30). Genetic polymorphisms in *CYP* genes may change the metabolism, increasing or decreasing the metabolizers expression, which may lead to treatment failure phenotype due to metabolism above the therapeutic range, or, in the opposite direction, toxicity phenotype due to drug prolonged exposure and consequent adverse effects (4,29–31).

CYP2B6 rs28399499 SNP have been associated to EFV undesirable effects (7)(32), and increase of EFV plasma concentration (CC genotype) and Nevirapine

(33,34). Other *CYP2B6*, and *CYP2A6* SNPs have been associated with increased EFV plasma concentration to levels above the therapeutic range, principally, 516G>T (rs3745274), in different populations (4,7,18,30,33,35). *CYP2B6*, *CYP2A6* are two most involved in EFV metabolism (30,36). EFV has a narrow therapeutic range, 1 to 4 ug/ml, therefore, increased exposure, increased AE risk (4,18,37).

CYP3A4 is strongly implicated in LPV metabolism, for this reason, LPV is ministered with ritonavir, a *CYP3A4* competitive inhibitor (7). Olagunju et al. reported an LPV/r lower clearance in *CYP3A4* to rs35599367 minor variant presence, TT genotype (38). We suggest that the increased risk of *CYP* family SNPs-related AE-different occurrence will be due to respective antiretrovirals excessive bioavailability.

NR1I3 rs3003596 SNP was associated to higher risk of AZT, TDF, LPV/r, and EFV related AE-varied occurrence. After Bonferroni's correction, the rs3003596 G allele remained associated to a nine-fold higher risk of LPV/r-related neuropsychiatric AE occurrence (OR=9.0, P-value=0.002) that remained when adjusted for gender and *ABCB1* rs2235048, *ABCC1* rs4148380, and *CYP3A4* rs4646437 genetic polymorphisms (OR=10.6, P-value=0.003). *NR1I3* gene encode to constitutive androstane receptor (CAR), a transcription factor that regulate to various phase I, phase II, phase 0 enzymes, and transporters expression, such as *CYP2B6*, *CYP2A6*, *CYP3A4*, *UGT2B7*, *ABCB1*, *ABCG2*, and other, being activated by xenobiotics presence (39), that in part explain AE variabilities, with distinct pathway and etiology for four types of distinct antiretrovirals associated to a same genetic variant. rs3003596, an intronic SNP, that induce of CAR expression, has been associated with an EFV clearance reduction, C allele (40), which corroborates with our results, given that a minor clearance increases drug bioavailability in the organism and, therefore, higher risk of AE occurrence (18). In different cohorts, seven *NIR1I3* SNPs, rs3003596

included, has been associated with hematological toxicity, neutropenia, hemoglobin, and platelets low (41,42), which suggest AE varied occurrence associated to rs3003596 observed in AZT, TDF, LPV/r and EFV cohorts to may be antiretrovirals independent.

In our cohort, some SNPs in different genes showed protective associations: *ABCB1* gene, rs1128503 (EFV- related hepatic AE) and rs2235048 (TDF-related bony AE); *ABCC1*, rs129081 (EFV-related hematological AE, and AZT-related renal AE); and *CYP2B6*, rs707265 (LPV/r related gastrointestinal AE, and AZT related renal AE). Coelho et al reported to *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) and *ABCC1* 198217T>C (rs212091) has been associated with virological failure in first-line ART containing protease inhibitors in Brazilian study (43). *ABCB1* rs1045642 is in strong linkage disequilibrium with the rs2235048 in various populations, and rs1128503 shown clues in the Iberic population (44), that corroborate with our finding for AE protective genetic association, given that AE and ART-virological failure demonstrated inverse etiology (3,18,45).

CYP2B6 rs707265 has been associated to higher clearance and low methadone plasma concentration (46), one of their substrates, which suggests this SNP increased protein activity, therefore less risk of AE.

Conclusions

The pharmacogenetic results suggest a strong and variable modulation in ART-related adverse effects in four antiretrovirals (AZT, TDF, LPV/r, and EFV) in Brazilian anti-HIV treatment. Gene expression regulators SNPs, such as transcriptional factor, *NIR1I3*, for example, and 3' UTRs variants, in which are miRNA target sites, tend to modulate responses to stimuli more strongly, in large pathways, which have

multifactorial characteristics, such as ART-related adverse effects occurrence, as noted in our cohort.

We emphasize the need for further studies in other populations to contribute to a future pre-ART pharmacogenetics genes analysis at clinical routine to diminish the impacts of ART adverse effects on patients' health and quality of life.

Declaration

Conflicts of interest

Authors did not declare interest conflicts.

Funding

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq) (grant number 442225/2014-8), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (grant number BEX 7715-15-3), Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE) (grant number APQ-0599-2.02/14), and IRCCS Burlo Garofolo for Illumina VeraCode® analysis financial support.

Acknowledgements

The authors thank the HIV-patients under antiretroviral therapy who accepted to participate in the clinical trial, the staff at the Institute of Integral Medicine Professor Fernando Figueira and the financial institutes mentioned.

References

1. UN Joint Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic to help end the AIDS epidemic. United Nations [Internet]. 2014; Available from:
https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf
2. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JSG. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. 2004;170(2):229–38.
3. Michaud V, Bar-Magen T, Turgeon J, Flockhart D, Desta Z, Wainberg M a. The dual role of pharmacogenetics in HIV treatment: mutations and polymorphisms regulating antiretroviral drug resistance and disposition. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2012 Jul;64(3):803–33. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759796>
4. Sánchez Martín A, Cabrera Figueroa S, Cruz Guerrero R, Hurtado LP, Hurlé AD-G, Carracedo Álvarez Á. Impact of pharmacogenetics on CNS side effects related to efavirenz. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2013 Jul;14(10):1167–78. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs.13.111>
5. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Prats A, Ferrer MJ, Negro E, Pérez-Álvarez N, et al. Interruptions of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infection: Are they detrimental to neurocognitive functioning? *J Neurovirol*. 2010;16(3):208–18.
6. Abah IO, Ncube NBQ, Bradley HA, AgbaJi OO, Kanki P. Antiretroviral Therapy-associated Adverse Drug Reactions and their Effects on Virologic Failure- A Retrospective Cohort Study in Nigeria. *Curr HIV Res*. 2019;16(6):436–46.
7. Mattevi VS, Tagliari CF. Pharmacogenetic considerations in the treatment of HIV. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2017 Jan;18(1):85–98. Available from:

<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs-2016-0097>

8. Scott Sutton S, Magagnoli J, Hardin JW. Impact of pill burden on adherence, risk of hospitalization, and viral suppression in patients with HIV infection and AIDS receiving antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy*. 2016;36(4):385–401.
9. Treisman GJ, Soudry O. Neuropsychiatric Effects of HIV Antiviral Medications. *Drug Saf*. 2016;39(10):945–57.
10. Fairman KA, Matheral B. Evaluating Medication Adherence: Which Measure Is Right for Your Program? *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2000 Nov;6(6):499–506. Available from: <http://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2000.6.6.499>
11. Chang CC, Chow CC, Tellier LCAM, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: Rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience*. 2015;4(1):1–16.
12. Marfatia Y, Sharma A, Vora R, Modi M, Sharma A. Adverse effects of antiretroviral treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [Internet]. 2008;74(3):234. Available from: <http://www.ijdv.com/text.asp?2008/74/3/234/41368>
13. Decloedt EH, Maartens G. Neuronal toxicity of efavirenz: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2013 Nov;12(6):841–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23889591>
14. Valeriano JJ de LS, Carvalho-Silva WHV, Coelho AVC, Moura RR, Arraes LC, Brandão LAC, et al. Increased risk of dizziness in human immunodeficiency virus-infected patients taking zidovudine and efavirenz combination: a Brazilian cohort study. *J Pharm Pharmacol*. 2020;72(5):719–27.
15. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(3):371–402.

16. Casado JL. Renal and bone toxicity with the use of tenofovir: Understanding at the end. *AIDS Rev.* 2016;18(2):59–68.
17. Powderly WG. Osteoporosis and Bone Health in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2012 Sep 12 [cited 2015 Mar 26];9(3):218–22. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11904-012-0119-7>
18. Barreiro P, Fernández-Montero JV, De Mendoza C, Labarga P, Soriano V. Pharmacogenetics of antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(8):1119–30.
19. Neumanova Z, Cervený L, Ceckova M, Staud F. Role of ABCB1, ABCG2, ABCC2 and ABCC5 transporters in placental passage of zidovudine. *Biopharm Drug Dispos* [Internet]. 2016 Jan;37(1):28–38. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bdd.1993>
20. Neumanova Z, Cervený L, Ceckova M, Staud F. Interactions of tenofovir and tenofovir disoproxil fumarate with drug efflux transporters ABCB1, ABCG2, and ABCC2; Role in transport across the placenta. *Aids.* 2014;28(1):9–17.
21. Van Waterschoot RAB, Ter Heine R, Wagenaar E, Van Der Kruijsen CMM, Rooswinkel RW, Huitema ADR, et al. Effects of cytochrome P450 3A (CYP3A) and the drug transporters P-glycoprotein (MDR1/ABCB1) and MRP2 (ABCC2) on the pharmacokinetics of lopinavir. *Br J Pharmacol.* 2010;160(5):1224–33.
22. Franke R, Gardner E, Sparreboom A. Pharmacogenetics of Drug Transporters. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2010 Jan 1;16(2):220–30. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1381-6128&volume=16&issue=2&spage=220>
23. Elens L, Vandercam B, Yombi JC, Lison D, Wallemacq P, Haufroid V. Influence of host genetic factors on efavirenz plasma and intracellular pharmacokinetics

- in HIV-1-infected patients. *Pharmacogenomics*. 2010;11(9):1223–34.
24. Mukonzo JK, Röshammar D, Waako P, Andersson M, Fukasawa T, Milani L, et al. A novel polymorphism in ABCB1 gene, CYP2B6*6 and sex predict single-dose efavirenz population pharmacokinetics in Ugandans. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(5):690–9.
 25. Ngaimisi E, Habtewold A, Minzi O, Makonnen E, Mugusi S, Amogne W, et al. Importance of Ethnicity, CYP2B6 and ABCB1 Genotype for Efavirenz Pharmacokinetics and Treatment Outcomes: A Parallel-Group Prospective Cohort Study in Two Sub-Saharan Africa Populations. *PLoS One*. 2013;8(7).
 26. Hattori S, Suda A, Kishida I, Miyauchi M, Shiraishi Y, Fujibayashi M, et al. Effects of ABCB1 gene polymorphisms on autonomic nervous system activity during atypical antipsychotic treatment in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):1–8.
 27. Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, Schaefer EJ. Polymorphisms in the multidrug resistance-1 (MDR1) gene influence the response to atorvastatin treatment in a gender-specific manner. *Am J Cardiol*. 2004;93(8):1046–50.
 28. Bousquet L, Pruvost A, Guyot AC, Farinotti R, Mabondzo A. Combination of tenofovir and emtricitabine plus efavirenz: In vitro modulation of ABC transporter and intracellular drug accumulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3):896–902.
 29. Arab-Alameddine M, Di Iulio J, Buclin T, Rotger M, Lubomirov R, Cavassini M, et al. Pharmacogenetics-Based Population Pharmacokinetic Analysis of Efavirenz in HIV-1-Infected Individuals. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 May 18 [cited 2015 Apr 24];85(5):485–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19225447>

30. Di Iulio J, Fayet A, Arab-Alameddine M, Rotger M, Lubomirov R, Cavassini M, et al. In vivo analysis of efavirenz metabolism in individuals with impaired CYP2A6 function. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(4):300–9.
31. Swart M, Skelton M, Ren Y, Smith P, Takuva S, Dandara C. High predictive value of CYP2B6 SNPs for steady-state plasma efavirenz levels in South African HIV/AIDS patients. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2013 Aug [cited 2014 May 11];23(8):415–27. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23778320>
32. Lamba J, Hebert JM, Schuetz EG, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2012 Jul;22(7):555–8. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
33. Wyen C, Hendra H, Vogel M, Hoffmann C, Knechten H, Brockmeyer NH, et al. Impact of CYP2B6 983T>C polymorphism on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plasma concentrations in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(4):914–8.
34. Ribaud HJ, Liu H, Schwab M, Schaeffeler E, Eichelbaum M, Motsinger-Reif A, et al. Effect of CYP2B6, ABCB1, and CYP3A5 polymorphisms on efavirenz pharmacokinetics and treatment response: an AIDS Clinical Trials Group study. *J Infect Dis* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2015 Mar 26];202(5):717–22. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2919241&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>
35. Kwara A, Lartey M, Sagoe KW, Rzek NL, Court MH. CYP2B6 (c.516G→T) and CYP2A6 (*9B and/or *17) polymorphisms are independent predictors of efavirenz plasma concentrations in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol*.

- 2009;67(4):427–36.
36. Arab-Alameddine M, Di Iulio J, Buclin T, Rotger M, Lubomirov R, Cavassini M, et al. Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of efavirenz in HIV-1-infected individuals. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(5):485–94.
 37. Marzolini C, Telenti A, Decosterd L, Biollaz, Buclin TJ. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *Aids.* 2001;15(9):1193–4.
 38. Olagunju A, Schipani A, Siccardi M, Egan D, Khoo S, Back D, et al. CYP3A4*22 (c.522-191 C>T; Rs35599367) is associated with lopinavir pharmacokinetics in HIV-positive adults. *Pharmacogenet Genomics.* 2014;24(9):459–63.
 39. Mbatchi LC, Brouillet J-P, Evrard A. Genetic variations of the xenoreceptors NR1I2 and NR1I3 and their effect on drug disposition and response variability. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2018 Jan;19(1):61–77. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs-2017-0121>
 40. Swart M, Whitehorn H, Ren Y, Smith P, Ramesar RS, Dandara C. PXR and CAR single nucleotide polymorphisms influence plasma efavirenz levels in South African HIV/AIDS patients. *BMC Med Genet* [Internet]. 2012;13(1):1. Available from: BMC Medical Genetics
 41. Van Erp NP, Eechoute K, Van Der Veldt AA, Haanen JB, Reyners AKL, Mathijssen RHJ, et al. Pharmacogenetic pathway analysis for determination of sunitinib-induced toxicity. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4406–12.
 42. Chew SC, Lim J, Singh O, Chen X, Tan EH, Lee EJ, et al. Pharmacogenetic effects of regulatory nuclear receptors (PXR, CAR, RXR α and HNF4 α) on

- docetaxel disposition in Chinese nasopharyngeal cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(2):155–66.
43. Coelho AVC, Silva SPS, De Alencar LCA, Stocco G, Crovella S, Brandão LAC, et al. ABCB1 and ABCC1 variants associated with virological failure of first-line protease inhibitors antiretroviral regimens in northeast Brazil patients. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(12):1286–93.
44. 1000genomes. No Title 1000genomes browsers Ensembl GRCh38.
45. Cressey TR, Lallemand M. Pharmacogenetics of antiretroviral drugs for the treatment of HIV-infected patients: An update. *Infect Genet Evol.* 2007;7(2):333–42.
46. Wang SC, Ho IK, Tsou HH, Tian JN, Hsiao CF, Chen CH, et al. CYP2B6 polymorphisms influence the plasma concentration and clearance of the methadone S-enantiomer. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(4):463–9.

Supplementary table 1. Adverse effects categories related to ART.

AE categories description									
hepatic	neuropsychiatric	metabolic	gastrointestinal	hematological	bony	muscular	respiratory	renal	epithelial
cholestasis	anorexia	diabetes mellitus	appetite lack	anemia	arthralgia	muscle	dyspnoea	dysuria	alopecia
	anxiety	dyslipidemia	bundling	granulocytopenia	backache	edema	hemoptysis	nephrolithiasis	dry skin
hepatotoxicity	asthenia	glucose intolerance	diarrhea	jaundice		myalgia		pollakiuria	
due to drug	convulsions	hyperglycemia	eating disorder	leukopenia	bone edema			proteinuria	skin
intolerance	depression	insulin resistance	epigastralgia	nose bleed	decreased			renal colic	darkening
	discouragement	lipodystrophy	gastritis		vitamin D				
increased c-	dizziness	metabolic syndrome	heartburn		osteoarthritis				skin spots
reactive	emotional instability	mitochondrial toxicity	nauseous		osteophyte				
protein	fainting		unwell		osteoporosis				
	hallucination								
increased	headache								
gamma-	hearing loss								
glutamyl	hyperactivity								
transferase	hypothermia								
	insanity								
increased	insomnia								
transaminases	irritability								
	memory loss								
pruritus	night sweating								
skin rash	nightmare								
steatosis	paresthesia								
	phonophobia								
	photophobia								
	sadness								
	sleep apnea								
	sleep disorder								
	somnolence								
	spatial disorientation								
	suicidal thought								
	tremors								
	visual-acuity loss								

AE, antiretroviral therapy adverse effects.

Supplementary table 2. Single nucleotide polymorphisms analyzed.

SNP	Gene	MAF*	Chromosome	Position	Function	Variant type
rs1128503 G>A	<i>ABCB1</i>	0.42	7	87550285	efflux membrane transporters	Synonymous (Gly412Gly)
rs2235048 A>G	<i>ABCB1</i>	0.40	7	87509195	efflux membrane transporters	intronic region
rs3842 T>C	<i>ABCB1</i>	0.19	7	87504050	efflux membrane transporters	3' untranslated region
rs2214102 C>T	<i>ABCB1</i>	0.02	7	87600185	efflux membrane transporters	5' untranslated region
rs113264879 G>A	<i>ABCC1</i>	0.02	16	16142164	efflux membrane transporters	3' untranslated region
rs129081 C>G	<i>ABCC1</i>	0.48	16	16142082	efflux membrane transporters	3' untranslated region
rs212091 T>C	<i>ABCC1</i>	0.14	16	16142793	efflux membrane transporters	3' untranslated region
rs16967632 G>A	<i>ABCC1</i>	0.02	16	16142926	efflux membrane transporters	3' untranslated region
rs4148380 G>A	<i>ABCC1</i>	0.06	16	16142574	efflux membrane transporters	3' untranslated region
rs8056298 G>T	<i>ABCC1</i>	0.05	16	16142666	efflux membrane transporters	3' untranslated region
rs115770495 C>T	<i>ABCG2</i>	0.02	22	88090508	efflux membrane transporters	3' untranslated region
rs1448784 A>G	<i>ABCG2</i>	0.07	4	88091168	efflux membrane transporters	3' untranslated region
rs2231142 G>T	<i>ABCG2</i>	0.12	4	88131171	efflux membrane transporters	Missense (Gln141Lys)
rs11568628 C>A	<i>SLC22A6</i>	0.02	11	62984439	influx membrane transporters	Synonymous (Pro84Pro)
rs11568629 T>C	<i>SLC22A6</i>	0.02	11	62984340	influx membrane transporters	Synonymous (Pro117Pro)
rs4149170 C>T	<i>SLC22A6</i>	0.42	11	62984817	influx membrane transporters	5' untranslated region
rs3003596 A>G	<i>NR1I3</i>	0.50	1	161234427	transcription regulation of genes involved in drug and endobiotic metabolism	Downstream gene region
rs1042389 T>C	<i>CYP2B6</i>	0.23	19	41018248	drug metabolism and biological molecule synthesis modulation	3' untranslated region
rs28399499 T>C	<i>CYP2B6</i>	0.02	19	41012316	drug metabolism and biological molecule synthesis modulation	Missense (Ile328Thr)
rs707265 G>A	<i>CYP2B6</i>	0.26	19	41018182	drug metabolism and biological molecule synthesis modulation	3' untranslated region
rs8192709 C>T	<i>CYP2B6</i>	0.05	19	40991369	drug metabolism and biological molecule synthesis modulation	Missense (Arg22Cys)
rs28399502 C>A	<i>CYP2B6</i>	0.01	19	41016965	drug metabolism and biological molecule synthesis modulation	3' untranslated region
rs34097093 C>T	<i>CYP2B6</i>	<0.01	19	41012465	drug metabolism and biological molecule synthesis modulation	Stop (Arg378*)
rs4646437 G>A	<i>CYP3A4</i>	0.36	7	99767460	drug metabolism and biological molecule synthesis modulation	Intronic region

rs8192726 C>A	<i>CYP2A6</i>	0.10	19	40848591	drug metabolism and biological molecule synthesis modulation	Intronic region
rs762551 A>C	<i>CYP1A2</i>	0.37	15	74749576	drug metabolism and biological molecule synthesis modulation	Intronic region

MAF, minimum allele frequency; *global MAF (44).

5 DISCUSSÃO GERAL

Efeitos adversos à terapia antirretroviral apresentaram prevalências similares a de estudos prévios nos dois modelos de estudos abordados, quais sejam o artigo em submissão exposto no item 4 e o artigo publicado no periódico *Journal of Pharmacy and Pharmacology* apresentado no Apêndice A (Sharma et al., 2008; Michaud et al., 2012; Sánchez Martín et al., 2013) e foi observado que determinados antirretrovirais e combinações são mais susceptíveis a causar efeitos adversos ao longo da terapia. Tal condição ficou evidente nas análises de troca de antirretrovirais ao longo da terapia, onde o risco de ocorrência era modulado pela presença do antirretroviral, como observado por exemplo ao se trocar EFV, um INNTR, pelo LPV/r o risco aumentava para a ocorrência de AE neuropsiquiátricos e quanto ao inverso, presença do LPV/r, o risco estava aumentado para AE gastrointestinais. Alguns autores já relataram susceptibilidades específicas a determinados AE para alguns antirretrovirais (Montessori et al., 2004; Sánchez Martín et al., 2013).

Também foi observado de forma inédita que a presença de AZT na ART contendo EFV modula a ocorrência de tonturas ao longo do tempo, o que sugere um efeito sinérgico, potencializando tonturas apenas quando combinado ao EFV e não um efeito aditivo, haja vista que o AZT, assim como outros INTR, não está relacionado a ocorrência de tonturas quando combinado a outros antirretrovirais (Valeriano et al., 2020). Nas análises voltadas para efeitos adversos neuropsiquiátricos (NPAE), embora a estatística univariada tenha mostrado aumento de risco de ocorrência de NPAE relacionado ao EFV, ficou claro que este resultado refletia o risco de tonturas, devido a sua alta frequência em nossa coorte em comparação com outros NPAE relacionados ao EFV, sendo maior até do que em outros estudos em diferentes populações (Michaud et al., 2012; Ma et al., 2016). AZT é associado a ocorrência de

anemia, cuja tonturas é um de seus sintomas, embora AZT nunca tenha sido implicado diretamente como causador de tonturas (Treisman et al., 2016; Ikunaiye et al., 2018), e, tal fato, poderia explicar os nossos achados. Entretanto, em nossa coorte, apenas dois pacientes que tiveram tonturas foram diagnosticados com anemia, sendo substituído AZT por outro INTR na ART. Mesmo removendo estes dois pacientes, os resultados se mantiveram, exibindo risco aumentado de ocorrência de tonturas ao longo do tempo em pacientes tratados com ART contendo AZT e EFV.

A variabilidade genética em genes que regulam a farmacocinética de antirretrovirais foi associada a uma forte modulação de respostas, tanto de risco aumentado quanto de proteção a AE na ART, conforme já relatava alguns autores (Barreiro et al., 2014; Mattevi e Tagliari, 2017), maior até do que observado na combinação de antirretrovirais. De forma inédita, o SNP rs4148380 G>A, *ABCC1*, região 3'UTR, genótipo AG, foi associado significativamente a um alto risco de efeitos gastrointestinais relacionados ao TDF. Quando ajustado por outros dois SNP em regiões intrônicas, com resultados significativos em nossa coorte na modulação do TDF: rs2235048, *ABCB1*, e rs3003596, *NIR1I3*, além do gênero e da presença do LPV/r ministrado em conjunto ao TDF, o risco mais que duplica. *ABCC1* é um transportador de efluxo com a função de expulsar da célula xenobióticos, assim como outros transportadores da família ABC, também é frequentemente expresso em diferentes locais, como intestino delgado, fígado, barreiras sangue-tecido, rins, linfócitos, células hematopoiéticas, o que corrobora com a variabilidade de AE relacionados aos antirretrovirais que interagem, seja como substrato, no caso do AZT e LPV/r, ou como inibidor, que é o caso do TDF em relação ao *ABCC1*, observada em nosso estudo (Van Waterschoot et al., 2010; Franke et al., 2010; Michaud et al., 2012, Neumanova et al., 2014; Neumanova et al., 2016) Bousquet e colaboradores

demonstraram que o TDF reduziu a expressão de mRNA de *ABCC1* in vitro (Bousquet et al., 2009). É sugestivo que a redução da atividade do transportador pela inibição da expressão gênica capitaneada pelo TDF e pela presença do alelo A, genótipo AG, do SNP rs4148380, 3'UTR, investigado apenas uma única vez numa coorte chinesa para Leucemia Mieloide Aguda (LMA) em pacientes sob quimioterapia baseada em antraciclinas, que está em sítio de regulação de miRNA, podem levar a bioacumulação intracelular e assim desencadear AE (Cao et al., 2017). Destaca-se ainda a presença do LPV/r modulando efeitos gastrointestinais relacionados ao TDF. Tal qual ocorreu em nossa coorte, LPV/r é bem descrito na literatura como relacionado a efeitos gastrointestinais (Montessori et al., 2004) o que, no nosso estudo, enfatiza uma modulação conjunta entre a variabilidade genética e a combinação antirretroviral.

O SNP rs2235048 A>G, *ABCB1*, região intrônica, genótipo GG, foi associado a risco elevado de ocorrência de efeitos metabólicos relacionado ao TDF, entretanto a associação não se manteve nas análises ajustadas. TDF é substrato de *ABCB1*, e rs2235048, está em forte desequilíbrio de ligação com o rs1045642 3435C>T, *ABCB1* em muitas populações. Este polimorfismo codifica uma variante sinônima responsável pela redução da expressão de P-gp (Hattori et al., 2018; 1000genomes, 2020). Kajinami e colaboradores reportaram que rs1045642, haplótipo *ABCB1*, marcado por rs2235048, foi associado a uma menor redução de LDL e maiores aumentos de HDL em mulheres sob terapia com artovastatina (Kajinami et al., 2004), o que sugere uma relação entre a presença da variante genética e a modulação de efeitos metabólicos.

O polimorfismo localizado no gene *NR1I3* rs3003596 A>G, região intrônica, foi associado a um maior risco de ocorrência de AE variados relacionados a AZT, TDF, LPV/r e EFV. Após correção de Bonferroni, o alelo G, no modelo dominante, foi associado a um risco nove vezes maior de ocorrência de AE neuropsiquiátrico

relacionado ao LPV/r, que, quando ajustado para o gênero e polimorfismos genéticos rs2235048 *ABCB1*, rs4148380 *ABCC1* e rs4646437 *CYP3A4* cuja proteínas expressas são responsáveis pelo metabolismo e transporte do LPV/r, a associação se mantém. O gene *NR1I3* codifica o receptor de androstano constitutivo (CAR), um fator de transcrição que regula a expressão de várias enzimas metabolizadoras fase I, fase II, fase 0 e transportadores, tais como CYP2B6, CYP2A6, CYP3A4, UGT2B7, *ABCB1*, *ABCG2* e outros, sendo ativado pela presença de xenobióticos (Mbatchi et al., 2018), o que em parte explica as variabilidades dos EA com vias de etiologias distintas para quatro tipos de antirretrovirais distintos associados a uma mesma variante genética. O referido SNP rs3003596, alelo G, que é intrônico, foi associado a redução da depuração do EFV (Swart et al., 2012), o que corrobora com nossos resultados, visto que uma depuração menor aumenta a biodisponibilidade do fármaco no organismo e, portanto, maior risco de ocorrência de EA (Barreiro et al., 2014). Em diferentes coortes, sete SNP *NR1I3*, rs3003596 incluído, foram associados a toxicidade hematológica, neutropenia hemoglobina e plaquetas baixas (Van Erp et al., 2009; Chew et al., 2014), o que sugere que a ocorrência variada de EA associada a rs3003596 observada nas coortes de AZT, TDF, LPV/r e EFV podem ser independentes dos antirretrovirais.

Por fim outros SNP nos genes *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCG2*, *CYP2B6*, *CYP3A4* e *CYP2A6* foram associados a fenótipos de risco ou de proteção a AE, mas não se mantiveram após correção de Bonferroni. Os resultados farmacogenéticos sugerem uma modulação forte e variável nos AE relacionados a AZT, TDF, LPV/r e EFV, principalmente para os polimorfismos, rs4148380 G>A, região 3' UTR, *ABCC1*; rs2235048 A>G, região intrônica, *ABCB1* e rs3003596 A>G, região intrônica, *NR1I3* que demonstraram forte modulação na ocorrência de AE relacionada a antirretrovirais

o que evidencia o potencial dessas regiões como sítios de regulação gênica, sejam polimorfismos intrônicos que podem ser sítios de *splicing* alternativo ou de regulação, ou em regiões 3'UTR como alvos potenciais para miRNA. Mais estudos devem ser conduzidos em diferentes populações.

6 CONCLUSÃO

1. Efeitos adversos à terapia antirretroviral são frequentes e apresentaram prevalências similares a de estudos anteriores em diferentes populações.
2. Foi evidenciado que AZT quando comparado ao TDF, EFV em relação ao LPV/r e LPV/r em relação ao EFV apresentam suscetibilidade à ocorrência de determinados AE, e que deve ser ponderado nos eventos de trocas em regimes ART.
3. AZT potencializa tonturas relacionadas ao EFV quando combinados ao longo do tempo, o que demonstra a modulação exercida por antirretrovirais sobre a ocorrência de efeitos adversos quando ministrados em conjunto.
4. Foi observada uma forte modulação da variabilidade genética em genes envolvidos na farmacocinética de antirretrovirais na ocorrência de efeitos adversos, seja de risco aumentado ou de proteção.
5. Polimorfismos em regiões potenciais para regulação gênica, tais como regiões 3'UTR e regiões intrônicas, ou em fatores de transcrição envolvidos na expressão de vários genes, como o *NR1I3*, apresentaram resultados mais significativos na modulação de efeitos adversos a terapia antirretroviral.
6. Novos marcadores genéticos preditivos de efeitos adversos foram propostos nos genes *ABCC1*, *ABCB1* e *NR1I3*.

REFERÊNCIAS

- 1000genomes (2020) 1000genomes browser Ensembl GRCh38. Acesso em 31 de julho de 2020. <http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index>
- An P and Winkler CA (2010) Host genes associated with HIV/AIDS: advances in gene discovery. *Trends in genetics* 26:119–131.
- Arab-Alameddine M, Di Iulio J, Buclin T, The Swiss HIV Cohort Study, et al. (2009) Pharmacogenetics-Based Population Pharmacokinetic Analysis of efavirenz in HIV-1-Infected Individuals. *Clin. Pharmacol Ther.* 85(5):485-494.
- Ayuso P, Neary M, Chiong J, Owen A (2019) Meta-analysis of the effect of CYP2B6, CYP2A6, UGT2B7 and CAR polymorphisms on efavirenz plasma concentrations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 74(11):3281-3290.
- Barreiro P, Fernández-Montero JV, de Mendonza C et al. (2014) Pharmacogenetics of antiretroviral therapy. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol* 10(8):1-12.
- Bousquet L, Pruvost A, Guyot A, et al. (2009) Combination of Tenofovir and Emtricitabine plus Efavirenz: In Vitro Modulation of ABC Transporter and Intracellular Drug Accumulation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53(3):896-902.
- Berger EA, Murphy PM, and Farber JM (1999) Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol* 17:657–700.
- Cao HX, Miao CF, Yan L, et al. (2017) Polymorphisms at microRNA binding sites of Ara-C and anthracyclines-metabolic pathway genes are associated with outcome of acute myeloid leukemia patients. *Journal of Translational Medicine*. 2017 15(1):235.
- Casado JL (2016) Renal and Bone Toxicity with the Use of Tenofovir: Understanding at the End. *AIDS Rev.* 18(2):59-68.
- Chew SC, Lim J, Singh O et al. (2014) Pharmacogenetic effects of regulatory nuclear receptors (PXR, CAR, RXR α and HNF4 α) on docetaxel disposition in Chinese nasopharyngeal cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 70(2):155–66.
- Ciccacci C, Borgiani P, Ceffa S, et al. (2010) Nevirapine-induced hepatotoxicity and pharmacogenetics: a retrospective study in a population from Mozambique. *Pharmacogenomics* 11(1):23-31.
- Coelho AV, Silva SP, de Alencar LC et al. (2013) *ABCB1* and *ABCC1* variants associated with virological failure of first-line protease inhibitors antiretroviral regimens in Northeast Brazil patients. *J. Clin. Pharmacol.* 53(12):1286–1293.
- Connor RI, Ho DD, (1992) Etiology of AIDS: biology of human retroviruses. In: Devita VT. editor. *AIDS etiology, diagnosis, treatment and prevention*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company 13-85.

Cressey TR e Lallemand M (2007) Pharmacogenetics of antiretroviral drugs for the treatment of HIV-infected patients: an update. *Infect Genet Evol* 7:333-342.

da Rocha IM, Gasparotto AS, Lazzaretti RK et al. (2015) Polymorphisms associated with renal adverse effects of antiretroviral therapy in a Southern Brazilian HIV cohort. *Pharmacogenet. Genomics* 25(11):541–547.

Daar ES, Little S, Pitt J et al. (2001) Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann. Intern. Med.* (SI) 134(1):25-9.

Decloedt EH, Maartens G (2013) Neuronal toxicity of efavirenz: a systematic review. *Expert opinion on drug safety* 12(6):841–6.

Engelman A and Cherepanov (2012) The structural biology of HIV-1 mechanistic and therapeutic insights. *Nature Reviews Microbiology* 10:279-290.

Fairman K e Matheral B (2000) Evaluating medication adherence: which measure is right for your program? *Strategies* 2:4.

Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B e Butto S (2010) HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita* 46:5-14.

Foley B, Leitner T, Apetrei C et al. (2014) HIV Sequence Compendium 2014. Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos, New Mexico, LA-UR-14-26717, 455p.

Foley B, Leitner T, Apetrei C et al. (2018) HIV Sequence Compendium 2018. Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos, New Mexico, LA-UR-18-25673, 448p.

Franke RM, Gardner ER, Sparreboom A (2010) Pharmacogenetics of drug transporters. *Curr Pharm Des* 16:220-230.

Giraud, C, Manceau, S, Treluyer, J.-M (2010) ABC transporters in human lymphocytes: expression, activity and role, modulating factors and consequences for antiretroviral therapies. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 6(5):571-589.

Haas DW, Severe P, Jean Juste MA et al. (2014) Functional *CYP2B6* variants and virologic response to an efavirenz-containing regimen in Port-au-Prince, Haiti. *J. Antimicrob. Chemother* 69(8):2187–2190.

Hattori S, Suda A, Kishida I et al. (2018) Effects of *ABCB1* gene polymorphisms on autonomic nervous system activity during atypical antipsychotic treatment in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 18(1):1–8.

Hutchinson JF (2001) The Biology and Evolution of HIV. *Annual Review of Anthropology* 30:85-108.

- Ikunaiye NY et al. (2018) Incidence of anaemia among HIV-infected patients treated with zidovudine-containing antiretroviral therapy in Northeastern Nigeria. *Ann Ibd Pg Med* 16:115–124.
- Julia di Iulio, Fayet A, Arab-Almeddine M, Swiss HIV Cohort Study et al. (2009) In vivo analysis of efavirenz metabolism in individuals with impaired CYP2A6 function. *Pharmacogenetics and Genomics* 19:300-309.
- Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, Schaefer EJ. (2004) Polymorphisms in the multidrug resistance-1 (MDR1) gene influence the response to atorvastatin treatment in a gender-specific manner. *Am J Cardiol.* 93(8):1046–50.
- Kilmarx PH (2009) Global epidemiology of HIV. *Current opinion in HIV and AIDS* 4:240-246.
- Kourtis AP, Bulterys M (2010) Mother-to-child transmission of HIV: pathogenesis, mechanisms and pathways. *Clinics in perinatology* 37(4):721–737.
- Lakhman SS, Ma Q, Morse GD (2009) Pharmacogenomics of CYP3A: considerations for HIV treatment. *Pharmacogenomics* 10(8):1323–1339.
- Lucas S, Nelson AM (2015) HIV and the spectrum of human disease. *The Journal of Pathology* 235(2):229–241.
- Ma Q et al. (2016) Long-term efavirenz use is associated with worse neurocognitive functioning in HIV-infected patients. *J Neurovirol* 22:170–178.
- Sharma A, Vora R, Modi M, et al. (2008) Adverse effects of antiretroviral treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 74(3):234.
- Mattevi VS, Tagliari CF (2017) Pharmacogenetic considerations in the treatment of HIV. *Pharmacogenomics* 18(1):85-98.
- Mbatchi LC, Brouillet J-P, Evrard A (2018) Genetic variations of the xenoreceptors NR1I2 and NR1I3 and their effect on drug disposition and response variability. *Pharmacogenomics* 19(1):61–77.
- Michaud V et al. (2012) The dual role of pharmacogenetics in HIV treatment: mutations and polymorphisms regulating antiretroviral drug resistance and disposition. *Pharmacol Rev* 64:803–833.
- Ministério da Saúde (2018) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatite Virais. Ministério da Saúde, 416p.

Ministério da Saúde (2019) Boletim Epidemiológico HIV AIDS 2019. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI, 72p.

Ministério da Saúde (2019a) Relatório de Monitoramento Clínico do HIV. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI, 2ª edição, 123p.

Montessori V et al. (2004) Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *Canadian Medical Association Journal* 170(2):229–238.

Muñoz-Moreno JA et al. (2010) Interruptions of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infection: are they detrimental to neurocognitive functioning? *J Neurovirol* 16:208–218.

Neumanova Z, Cervený L, Ceckova M, Staud F (2014) Interactions of tenofovir and tenofovir disoproxil fumarate with drug efflux transporters ABCB1, ABCG2, and ABCC2; Role in transport across the placenta. *Aids* 28(1):9–17.

Neumanova Z, Cervený L, Ceckova M, Staud F (2016) Role of ABCB1, ABCG2, ABCC2 and ABCC5 transporters in placental passage of zidovudine. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 37:28-38.

Reese MJ, Savina PM, Generaux GT et al. (2013) In Vitro Investigations into the Roles of Drug Transporters and Metabolizing Enzymes in the Disposition and Drug Interactions of Dolutegravir, a HIV Integrase Inhibitor. *Drug Metabolism and Disposition* 41:353-361.

Rock BM, Hengel SM, Rock DA et al. (2014) Characterization of ritonavir-mediated inactivation of cytochrome P450 3A4. *Mol Pharmacol.* 86(6):665-674.

Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V (2009) Pharmacogenetics of tenofovir treatment. *Pharmacogenomics* 10(10):1675–1685.

Rotger M, Colombo S, Furrer H et al. (2005) Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients. *Pharmacogenet Genomics* 15:1–5.

Sanchez Martín A et al. (2013) Impact of pharmacogenetics on CNS side effects related to efavirenz. *Pharmacogenomics* 14:1167–1178.

Sarfo FS, Zhang Y, Egan D et al. (2014) Pharmacogenetic associations with plasma efavirenz concentrations and clinical correlates in a retrospective cohort of Ghanaian HIV-infected patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 69(2):491–499.
Swart M, Whitehorn H, Ren Y et al. (2012) PXR and CAR single nucleotide polymorphisms influence plasma efavirenz levels in South African HIV/AIDS patients. *BMC Med Genet* 13(1):112.

Swart M, Skelton M, Ren Y et al. (2013) High predictive value of *CYP2B6* SNPs for steady-state plasma efavirenz levels in South African HIV/AIDS patients. *Pharmacogenet. Genomics* 23(8):415–427.

Swart M and Dandara C (2014) Genetic variation in the 3'-UTR of *CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *NR1I2*, and *UGT2B7*: potential effects on regulation by microRNA and pharmacogenomics relevance. *Frontiers in Genetics* 5:167.

Scott Sutton S et al. (2016) Impact of pill burden on adherence, risk of hospitalization, and viral suppression in patients with HIV infection and AIDS receiving antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy* 36:385–401.

Sleasman JW e Goodenow MM (2003) 13. HIV-1 infection. *J Allergy Clin Immunol* 111:S582-592.

Sukasem C, Manosuthi W, Koomdee N et al. (2014) Low level of efavirenz in HIV-1-infected Thai adults is associated with the *CYP2B6* polymorphism. *Infection* 42(3):469–474.

Tozzi V (2010) Pharmacogenetics of antiretrovirals. *Antiviral research* 85(1):190–200.

Thorn CF, Lamba JK, Lamba V et al. (2010) PharmGKB summary: very important pharmacogene information for *CYP2B6*. *Pharmacogenet. Genomics* 20(8):520–523.

Treisman GJ, Soudry (2016) O Neuropsychiatric effects of HIV antiviral medications. *Drug Saf* 39:945–957.

UNAIDS (2017) 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. UNAIDS. n°1 40p.

UNAIDS (2018) Unaid Data. UNAIDS. n° 376p.

Valeriano J, Carvalho-Silva W, Coelho A (2020) Increased risk of dizziness in human immunodeficiency virus-infected patients taking zidovudine and efavirenz combination: a Brazilian cohort study. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 72(5):719-727.

Van Waterschoot RAB, Ter Heine R, Wagenaar E et al. (2010) Effects of cytochrome P450 3A (*CYP3A*) and the drug transporters P-glycoprotein (*MDR1/ABCB1*) and *MRP2* (*ABCC2*) on the pharmacokinetics of lopinavir. *Br J Pharmacol.* 160(5):1224–33.

Van Erp NP, Eechoute K, Van Der Veldt AA et al. (2009) Pharmacogenetic pathway analysis for determination of sunitinib-induced toxicity. *J Clin Oncol.* 27(26):4406–12.
Votteler J, Schubert U (2008) Human Immunodeficiency Viruses: Molecular Biology. In: Mahy BWJ e Van Regenmortel HV (EE.) *Encyclopedia of Virology*. Elsevier Science & Technology Books 517-525.

Watts JM, Dang KK, Gorelick RJ et al. (2009) Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome. *Nature* 460:711-716.

Weiss RA (2002) HIV receptors and cellular tropism. IUBMB Life 53:201–205

Willbold D, Hoffmann S, Rosch P (1997) Secondary structure and tertiary fold of the human immunodeficiency virus protein U (Vpu) cytoplasmic domain in solution. Eur. J. Biochem. 245: 581-588.

WHO (2016) Consolidated Guidelines on The Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. World Health Organization. nº 2 480p.

Wyen C et al. (2011) Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) and constitutive androstane receptor (CAR) polymorphisms are associated with early discontinuation of efavirenz-containing regimens. J Antimicrob Chemother 66(9):2092-8.

Zanger UM, Klein K. (2013) Pharmacogenetics of cytochrome P450 2B6 (*CYP2B6*): advances on polymorphisms, mechanisms, and clinical relevance. Front. Genet. 4:24.

ANEXO A - HIV MEDICINE AUTHOR GUIDELINES

Electronic submission of manuscripts

Authors should submit manuscripts electronically via <http://mc.manuscriptcentral.com/hiv>. The review process will be entirely web-based to facilitate faster reviewing. Manuscripts should be submitted as a rich text (RTF format) or Word document, and any figures submitted as JPEG, GIF, TIF or EPS files.

During the online submission process, the submitting author will be required to state on behalf of all the authors that the work has not been published and is not being considered for publication elsewhere. It will also be necessary to state that the work meets all relevant ethical guidelines and legal requirements. All submitted manuscripts will be acknowledged by the Editor. All accepted papers become the copyright of the British HIV Association. The Journal is a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) and abides by its principles.

For further instructions on electronic submission of manuscripts, please contact: The Editor (HIV Medicine) at HIVedoffice@wiley.com.

Fast-track procedure

Exceptionally, and for manuscripts of particular merit or urgency, the Editorial Board will consider an accelerated review process. Please email the Editor at HIVedoffice@wiley.com if you wish your manuscript to be considered for the fast-track procedure.

Copyright transfer agreement

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

For authors signing the copyright transfer agreement. If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the [Copyright FAQs](#).

For authors choosing OnlineOpen. If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA): Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA.

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on [Wiley Author Services](#) and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

For RCUK and Wellcome Trust authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license: Creative Commons Attribution License OAA. To

preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on [Wiley Author Services](#) and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

Manuscript style

During submission it is necessary to designate the manuscript Original Article, Review, Short Report or Letter. (Please note that case reports are not accepted.)

An Original Article or Review has an Abstract, main text up to 3,500 words, a maximum of six tables or figures and 20–50 references.

A Short Report would typically have an Abstract, main text up to 2,000 words, a maximum of two tables or figures and up to 20 references.

A Letter would typically be up to 500 words, optionally one table or figure and up to five references.

The Abstract, of up to 250 words, should be divided into sections entitled Objectives, Methods, Results and Conclusions. It should describe the content of the paper and the important conclusions accurately, couched in terms which will be understood by the majority of readers of the Journal. The Abstract is entered separately in the submission process but should also be prepended to the main article.

Longer articles may be accepted at the discretion of the Editor. Purely basic science papers are considered outside the scope of the journal.

Original Articles and Reviews should comprise the following sections:

Title page

This should contain a concise article title, a shortened version (no more than 50 characters including spaces) for the running head, initials and surnames of the authors, their affiliations, and the full postal address, fax and telephone number, and e-mail address of an author to whom correspondence can be addressed. A list of key words (maximum five please) is required as part of the submission.

Main text

This should start on a new page, and include Introduction, Methods, Results and Discussion sections. The suggested points of insertion for illustrations should be indicated. Authors should avoid abbreviations (except those commonly understood), long sentences, and many juxtaposed numbers in sentences.

References

These should be in the Vancouver style, i.e. numbered throughout the text in consecutive order using Arabic numerals in parentheses. The references should be listed in numerical order at the end of the paper using the following styles. List all authors when six or fewer and list the first three followed by *et al.* when there are more than six. Unpublished work should only be cited in the text. Only references genuinely in press should be listed in the reference list. We recommend the use of a tool such as EndNote or Reference Manager for reference management and formatting.

EndNote reference styles can be searched for here:

<http://www.endnote.com/support/enstyles.asp>

Reference Manager reference styles can be searched for here:

<http://www.refman.com/support/rmstyles.asp>

Examples of references:

1. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
2. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P *et al*. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology* 2006; **43**: 548–555.
3. Meduri GU, Stein DS. Pulmonary manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 1992; **14**: 98–113.
4. Maggi PPG, Panebianco A, D'Eramo C *et al*. Hyperhomocysteinemia in HIV-1-positive patients: the role of antiretroviral therapy. *16th International AIDS Conference*. Toronto, Canada, August 2006.

Tables, figures and illustrations

Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals with a fully informative caption as a heading. Column headings should be brief, with units of measurement in parentheses. Vertical lines should not be used to separate columns. Electronic tables should be provided in an editable format (.rtf or .doc). All illustrations (including photographs) are classified as figures and should be numbered consecutively.

Authors should submit artwork electronically. Photographs should be saved at 300 dpi. in TIF format, or in JPG format with low compression. Line figures should preferably be submitted in vector graphics format, and either embedded as such in a Word document or saved in EPS format. If this is not possible, they should be saved separately as pixel-based graphics at 600 dpi. (at the required print size) and saved in

TIF (not JPG) format or embedded as such in a Word document. Combination figures (e.g. with photographic and line/text content) should be prepared as for line figures.

Note: Authors will have to pay the full cost of any colour reproduction of figures. Please complete the [Colour Work Agreement Form](#) and send it to the production editor at hiv@wiley.com.

Acknowledgements

These should be brief and must include references to sources of financial and logistical support.

Units

Measurements must be in SI units and authors should use solidus, e.g. mg/h. *Units, Symbols and Abbreviations* (Royal Society of Medicine, 1988) is a useful guide.

Permissions

It is the authors' responsibility to obtain and provide proof of permission to reproduce previously published material.

Our helpful [guide](#) will make your paper more discoverable with Search Engine Optimization.

Article preparation support

[Wiley Editing Services](#) offers expert help with English Language Editing, as well as translation, manuscript formatting, figure illustration, figure formatting, and graphical abstract design – so you can submit your manuscript with confidence.

Also, check out our resources for [Preparing Your Article](#) for general guidance about writing and preparing your manuscript.

Proofs

Authors will receive an e-mail notification with a link and instructions for accessing HTML page proofs online. Page proofs should be carefully proofread for any copyediting or typesetting errors. Online guidelines are provided within the system. No special software is required, all common browsers are supported. Authors should also make sure that any renumbered tables, figures, or references match text citations and that figure legends correspond with text citations and actual figures. Proofs must be returned within 48 hours of receipt of the email. Return of proofs via e-mail is possible in the event that the online system cannot be used or accessed.

Offprints

Free access to the final PDF offprint of your article will be available via author services only. Therefore, please sign up for author services if you would like to access your article PDF offprint and enjoy the many other benefits the service offers. Additional paper offprints may be purchased according to the scale of charges provided.

Cost of colour reproduction of artwork

It is the policy of *HIV Medicine* for authors to pay the full cost for the reproduction of their colour artwork. Therefore, please note that if there is colour artwork in your manuscript when it is accepted for publication, Wiley-Blackwell require you to complete and return a [colour work agreement form](#) before your paper can be published. This form can be downloaded as a PDF* from the internet. If you are unable

to access the internet, or are unable to download the form, please contact the Production Editor, and they will be able to email or fax a form to you. Once completed, please return the form to: Customer Services (OPI) John Wiley & Sons Ltd, European Distribution Centre New Era Estate Oldlands Way Bognor Regis West Sussex PO22 9NQ. Any article received by the Publisher with colour work will not be published until the form has been submitted. To read PDF files, you must have Acrobat Reader installed on your computer. If you do not have this program, it is available as a free download from the following web address: <http://get.adobe.com/reader/>

Authors are encouraged to visit the Wiley-Blackwell website for authors which details further information on the preparation and submission of articles and figures and gives access to the Wiley-Blackwell house style guide: <http://authorservices.wiley.com/bauthor/journal.asp>

Online production tracking is now available for your article through our Author Services

Author Services enables authors to track their article - once it has been accepted - through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production. The author will receive an e-mail with a unique link that enables them to register and have their article automatically added to the system. Please ensure that a complete e-mail address is provided when submitting the manuscript. Visit <http://authorservices.wiley.com/bauthor/> for more details on online production tracking and for a wealth of resources including FAQs and tips on article preparation, submission, and more.

Article promotion support

[Wiley Editing Services](#) offers professional video, design, and writing services to create shareable video abstracts, infographics, conference posters, lay summaries, and research news stories for your research – so you can help your research get the attention it deserves.

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Fatores Genéticos Humanos Envolvidos no Curso da Infecção pelo HIV: Transmissão Vertical, Imunidade e Resposta à Terapia Antirretroviral.

Pesquisador responsável

Antonio Victor Campos Coelho

Local de trabalho: Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA)

Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife, PE. CEP: 50670-901.
Telefone: 2101-2542
antonio.victor@ufpe.br

Comitê de Ética em Pesquisa

Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista, Recife, PE.
Diretoria de Pesquisa, Prédio Orlando Onofre, 1º andar.
Funcionamento: 2ª a 6ª feira, 7h às 11h30/13h30 às 16h.
Telefone: 2122-4756
comitedeetica@imip.org.br

Médico supervisor da pesquisa
Luiz Cláudio Arraes de Alencar (IMIP)
lularraes@hotmail.com

Convidamos você a participar de uma pesquisa que estamos realizando sobre diferenças genéticas envolvidas no comportamento do HIV no organismo. Algumas pessoas combatem melhor o vírus que outras durante a infecção; outras respondem melhor à terapia com os antirretrovirais. Além disso, algumas crianças adquirem o vírus durante o parto ou amamentação (transmissão vertical), enquanto outras não. Estamos fazendo essa pesquisa para tentar descobrir se diferenças genéticas expliquem essa diferença entre as pessoas convivendo com o HIV e pretendemos recrutar 400 voluntários ao todo. Essa pesquisa é importante porque poderá contribuir para que no futuro os médicos melhorem os tratamentos contra o HIV. Além disso, você poderá solicitar aos pesquisadores que comuniquem os resultados a você e a seu médico para que ele avalie se você obterá benefícios com as descobertas.

Com sua autorização, gostaríamos de realizarmos entre uma e cinco coletas de pequenas quantidades do seu sangue (no máximo 8 mL por coleta), colhidas durante os exames de rotina de acompanhamento da infecção pelo HIV. Caso sejam necessárias mais de uma coleta, elas serão feitas a cada três ou quatro meses, de acordo com a rotina de suas consultas. Solicitamos também a sua autorização para utilizar dados do prontuário, como idade que iniciou o acompanhamento médico e os resultados dos seus últimos exames de rotina para avaliar o controle do HIV. Como a Genética está em constante evolução, é possível que novas pesquisas além desta sejam realizadas com suas informações e material biológico armazenados. Caso isso ocorra, os pesquisadores entrarão em contato com o comitê de ética e com você para solicitar nova autorização.

Informamos que o material contribuído por você será armazenado no Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), que fica na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Seu material não será enviado a outros pesquisadores brasileiros ou estrangeiros, permanecendo apenas no LIKA. O endereço do LIKA e as formas de contato com os pesquisadores estão no começo desse documento.

Informamos que os riscos que você corre ao participar da pesquisa são apenas sintomas provocados pela coleta do sangue como: vermelhidão e dor no braço no local da coleta e enjoo. Além disso, todas as suas informações pessoais estarão seguras. Nenhuma pessoa fora da pesquisa terá acesso a elas.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária. Não haverá nenhum gasto pela sua participação, não recebendo cobrança com o que será realizado. Você também não receberá nenhum pagamento ou benefício financeiro pela sua participação. Da mesma forma, não haverá nenhum prejuízo a você caso não queira participar ou desistir de participar desta pesquisa.

Caso você se sinta prejudicado(a) pelo andamento da pesquisa, asseguramos que você receberá todas as assistências cabíveis neste hospital, incluindo o direito de solicitar indenização aos pesquisadores por eventuais danos. Caso você possua alguma dúvida acerca dos objetivos do estudo, por favor, entre em contato com os responsáveis pela pesquisa. Além disso, se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre esta pesquisa, também pode entrar em contato com o comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP), que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas.

Eu, _____

____ (nome completo) compreendi as informações repassadas e autorizo que seja realizada a avaliação genética da amostra de sangue coletada, e concordo que os dados obtidos sejam utilizados para pesquisa. Declaro que fui informado(a) pela equipe do pesquisador Sergio Crovella sobre os objetivos da pesquisa e estou consciente de que:

1. Concordei em participar da pesquisa sem nenhum tipo de pressão;
2. Posso a qualquer momento entrar em contato por telefone com o pesquisador se tiver qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa;
3. Posso a qualquer momento desistir de participar da pesquisa, sem que isso prejudique meu atendimento no hospital;
4. O pesquisador poderá ter acesso ao meu prontuário e que minhas informações pessoais serão mantidas em sigilo;
5. Recebi uma cópia deste documento.

Assinatura do Voluntário	
Assinatura da Testemunha	Assinatura da Testemunha
Assinatura do Pesquisador Responsável	
Número do prontuário	Código de amostra
Inclusão no Braço (Transmissão vertical do HIV) C do estudo?	
SIM ()	NÃO ()
Se SIM, aplicar o termo de assentimento para a coleta do(a) filho(a) da paciente.	

ANEXO C – DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica

**DECLARAÇÃO**

Declaro que o projeto de pesquisa nº 3629 - 13 intitulado “Fatores Genéticos humanos envolvidos no curso da Infecção pelo HIV: Transmissão vertical, imunidade e resposta à terapia antirretroviral.” apresentado pelo (a) pesquisador (a) **Antonio Victor Campos Coelho** foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em reunião ordinária de 13 de novembro de 2013

Recife, 18 de novembro de 2013


Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

UTILIDADE PÚBLICA MUNICIPAL - Lei. 9851 de 08/11/67
UTILIDADE PÚBLICA ESTADUAL - Lei. 5013 de 14/05/64
UTILIDADE PÚBLICA FEDERAL - Dec. 86238 de 30/07/81
INSCRIÇÃO MUNICIPAL: 05.897-1
INSCRIÇÃO ESTADUAL - Isento
CNPJ: 10.988.301/0001-29

Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista
Recife - PE - Brasil - CEP: 50.070-550
PABX: (81) 2122.4100
Fax: (81) 2122.4722 Cx. Postal 1393
e-mail: imip@imip.org.br
www.imip.org.br

**APÊNDICE A – INCREASED RISK OF DIZZINESS IN HUMAN
IMMUNODEFICIENCY VIRUS-INFECTED PATIENTS TAKING ZIDOVUDINE AND
EFAVIRENZ COMBINATION: A BRAZILIAN COHORT STUDY**

Josué Jeyzon de Lima Soares Valeriano^{a,b}, Wlisses Henrique Veloso Carvalho-Silva^b,
Antônio Victor Campos Coelho^b, Ronald Rodrigues Moura^b, Luiz Cláudio Arraes^{b,c},
Lucas André Cavalcanti Brandão^{b,d}, Sergio Crovella^{a,e} and Rafael Lima Guimarães^{a,b}

^aDepartment of Genetics, ^bLaboratory of Immunopathology Keizo Asami (LIKA),
Federal University of Pernambuco, ^cInstitute of Integral Medicine Professor Fernando
Figueira (IMIP), ^dDepartment of Pathology, Federal University of Pernambuco, Recife,
PE, Brazil and ^eIRCCS Burlo Garofolo, University of Trieste, Trieste, Italy.

Correspondence

Josué Jeyzon de Lima Soares Valeriano, Department of Genetics, Federal University
of Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego, Cidade Universitária, Recife, PE 50740-600,
Brazil. E-mail: jeyzon_@live.com.

Received March 31, 2019. Accepted January 1, 2020; doi: 10.1111/jphp.13237.

Status	PUBLICADO
Periódico Volume 72, Issue 5 Pages: i-iv, 649-760 May 2020	

Fator de impacto 2020	2.571
Qualis (CAPES)	B1
Escopo e objetivos	The <i>Journal of Pharmacy and Pharmacology</i> is an official journal of the Royal Pharmaceutical Society, and one of the leading pharmaceutical sciences journals. It publishes original research papers and critical reviews at the interface of disciplines within the pharmaceutical and related sciences and keeps pace with new research on how drug action may be optimized by new technologies. https://onlinelibrary.wiley.com/journal/20427158

Increased risk of dizziness in human immunodeficiency virus-infected patients taking zidovudine and efavirenz combination: a Brazilian cohort study

Josué Jeyzon de Lima Soares Valeriano^{a,b} , Wlisses Henrique Veloso Carvalho-Silva^b, Antônio Victor Campos Coelho^b, Ronald Rodrigues Moura^b, Luiz Cláudio Arraes^{b,c}, Lucas André Cavalcanti Brandão^{b,d}, Sergio Crovella^{a,e} and Rafael Lima Guimarães^{a,b}

^aDepartment of Genetics, ^bLaboratory of Immunopathology Keizo Asami (LIKA), Federal University of Pernambuco, ^cInstitute of Integral Medicine Professor Fernando Figueira (IMIP), ^dDepartment of Pathology, Federal University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil and ^eIRCCS Burlo Garofolo, University of Trieste, Trieste, Italy

Keywords

antiretroviral therapy; dizziness; HIV-1; neuropsychiatric adverse effects

Correspondence

Josué Jeyzon de Lima Soares Valeriano,
Department of Genetics, Federal
University of Pernambuco, Av. Prof.
Moraes Rego, Cidade Universitária,
Recife, PE 50740-600, Brazil.
E-mail: jeyzon_@live.com

Received March 31, 2019
Accepted January 1, 2020

doi: 10.1111/jphp.13237

Abstract

Objectives Neuropsychiatric adverse effects (NPAE) related to efavirenz, mainly dizziness, is detrimental to human immunodeficiency virus (HIV) treatment. Our study aims at evaluating if zidovudine use potentiates the risk of dizziness related to efavirenz when used together and whether there are significant differences in over time distribution of this NPAE and others relatively frequent regarding efavirenz regimen without zidovudine.

Methods Human immunodeficiency virus-infected patients under efavirenz-containing different therapy were enrolled. A retrospective analysis of official medical records was accomplished to collect clinical data regarding NPAE occurrence and severity. Univariate statistic and statistical model based on survival analyses were performed.

Key findings One hundred sixty-two patients were included, of these seventy-seven (47.5%) had NPAE reported, such as dizziness (more frequent), depression and insomnia. Univariate statistical analysis demonstrated that the combined use of efavirenz with zidovudine increased the NPAE risk (OR: 2.5; P-value: 0.008), mainly dizziness risk (OR: 3.5; P-value: 0.009) and survival analysis showed that such combination is associated with dizziness occurrence faster (HR: 2.9; P-value: 0.02).

Conclusions The results may contribute to clarify the dizziness occurrence dynamics in therapy with efavirenz and zidovudine by identifying susceptibilities and assisting in the choice of combined antiretroviral therapy.

Introduction

Efavirenz is a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), an antiretroviral widely used in many countries in antiretroviral therapy (ART) against human immunodeficiency virus (HIV). Although frequently prescribed together with zidovudine and lamivudine because of the availability of formulations and its effectiveness, it is no longer included at the first-line ART regimen. [1–3] However, the efavirenz is naturally related to higher rate of neuropsychiatric adverse effects (NPAE) and minimizing these effects is a necessity because they undermine patients' health and adherence to therapy. [4–7]

The low adherence to HIV therapy, because of adverse events, is the main cause of treatment failure (inability to suppress HIV viral load to undetectable levels), usually resulting in ART interruption. [8–10] Since antiretroviral treatment is a lifelong one, it is difficult to measure the damage of long-term adverse effects. [4–6,11] NPAE due to efavirenz is related to elevated plasma concentrations of this drug, being the effects most common: dizziness, insomnia, somnolence, irritability, tremors and hyperhidrosis, with some patients coming to develop more serious effects such as depression, psychosis, mania, suicidal thoughts, paranoia and cognitive impairment. [10,12–15]

Does zidovudine use increase the risk of any NPAE related to efavirenz when used together? This question is one of the objectives of this study besides to evaluate the frequency of reported neuropsychiatric effects during efavirenz-containing treatment.

Methods

Study design

HIV-infected subjects under efavirenz-containing ART regimens, followed at Institute of Integral Medicine Professor Fernando Figueira (IMIP) in Recife, Pernambuco state (Northeast Brazil), were enrolled. The IMIP research ethics committee approved the study (protocol number 3629-13), in accordance with the Declaration of Helsinki, and all patients consented to their participation through interviews and signed a written informed consent form. A retrospective analysis of official medical records of these patients was performed to collect clinical data regarding efavirenz-related NPAE occurrence and severity. Medical records are clinical and laboratory data annotated in standard document of medical assessments of treatment every two months for each patient, where the doctor evaluated the clinical status, effectiveness of anti-HIV treatment, including the occurrence of adverse effects. All patients underwent the same clinical evaluation procedure. Inclusion criteria were as follows: older than 18 years; received ART regimen at standard dose according to guideline (for efavirenz an oral dose 600 mg once a day) [2]; optimal therapy adherence (estimated indirectly by medication possession ratio (MPR), [16] where optimal adherence was defined as MPR $\geq 95\%$); and no reported history of neurological diseases or neuropsychiatric treatment. Exclusion criteria were as follows: virological treatment failure and comedication with drugs known to be inducers or inhibitors of antiretroviral metabolism. [5,7]

The patients were characterized according to efavirenz-containing ART regimens used during treatment. Then, they were classified according to efavirenz-related adverse effects occurrence: individuals who discontinued efavirenz-containing regimens due to NPAE versus those who did not. Another classification was performed according to adverse effect period: patients that reported NPAE until the fourth week of therapy versus who that reported these effects after such period since the NPAE reported in therapy with efavirenz occur for two up to four weeks, then disappear. [8,10,12,17]

Demographical and clinical evaluations

In medical record analysis, information from queries in the period of ART containing efavirenz was collected, including

the date of each event. Demographic (sex and age at the beginning of treatment with efavirenz) and clinical information (viral load and CD4+ T lymphocyte counts during the treatment period with efavirenz) were also assessed.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed by R software, version 3.5.1 for Windows. Fisher exact test was used to test neuropsychiatric effects occurrence risk regarding sex and zidovudine and efavirenz combination use. Odds ratios (OR) and their respective 95% confidence intervals (95% CI) were calculated.

Additionally, a survival analysis was used to evaluate if zidovudine and non-zidovudine in efavirenz-containing ART regimens differ significantly regarding the NPAE occurrence as time-dependent exposure. In summary, it means assessing whether a variable influence in adverse effects occurrence in less time or if there are no significant differences. The time (therapy duration) was registered in weeks and analysis was done retrospectively through patient's medical record, measuring exposure time until the report of NPAE. Endpoint primary: occurrence of any NPAE. Second endpoint: dizziness, depression or insomnia occurrence.

The log-rank test was used for univariate survival analyses and Cox proportional hazards regression demonstrated the contribution of each variable in modulation the efavirenz-related NPAE risk. Hazards ratios (HR) and their 95% CI were calculated. The level of statistical significance for all analysis was set at $\alpha = 0.05$.

Results

Study population

One hundred and sixty-two patients (87 female and 75 male) treated with efavirenz-containing backbone met all the criteria and were included in the analysis. Demographical and clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1. The follow-up time of therapy varied between 1.4 and 723 weeks (approximately 14 years), with a mean follow-up time of 143 weeks (approximately 3 years). In general, the patients presented an efficient clinical response during the treatment. The mean CD4+ lymphocyte cell count before treatment was about 395 cells/ μ l and after efavirenz-containing therapy was about 499 cells/ μ l, in addition over 90% of patients reduced viral load to an undetectable (<40 copies/ml) plasma HIV load. However, 22% of the patients that presented NPAE had also detectable viral load peaks interspersed with undetectable viral load periods during ART. Sixty-three per cent of patients ($n = 102$) were therapy naïve at the beginning of efavirenz treatment.

Neuropsychiatric adverse effects clinically diagnosed during quarterly medical appointments were dizziness, headache, hallucinations, insomnia, somnolence, abnormal

Table 1 Demographic and clinical data of study population, (n = 162)

Characteristics	Value, mean $\pm$ SD (range) or n (%)
Age at efavirenz-containing ART start (years)	32.3 $\pm$ 8.4 (18-62)
Sex – n (% female)	87 (53.7%)
AZT/3TC/EFV regimen ^a	127 (69.4%)
TDF/3TC/EFV regimen ^a	50 (27.3%)
Other/EFV regimens ^a	6 (3.3%)
Presence of NPAE	77 (47.5%)
Discontinued efavirenz-containing regimens due to NPAE	23 (29.9%)
NPAE frequency in AZT/3TC/EFV regimen ^a	65 (51.2%)
NPAE frequency in non-AZT/3TC/EFV regimens ^a	16 (29.6%)
Therapy naïve at efavirenz-containing ART start	102 (63%)
Duration of efavirenz-containing ART (weeks)	143.5 $\pm$ 147.3 (1.4-723.4)
Duration of AZT/3TC/EFV therapy (weeks)	145.6 $\pm$ 139.2 (1.4-705.1)
Duration of TDF/3TC/EFV therapy (weeks)	73 $\pm$ 84 (1.6-398.4)
Duration of Other/EFV therapy (weeks)	197.6 $\pm$ 267 (9.4-723.4)
Duration of efavirenz-containing ART until discontinuation due to NPAE (weeks)	51.8 $\pm$ 60 (1.4-219)
CD4+ T cell counts (cells/ul) before starting efavirenz-containing ART	395 $\pm$ 237.5 (36–1008)
CD4+ T cell counts (cells/ul) during efavirenz-containing ART	499 $\pm$ 236.7 (35–1259)
Undetectable plasma viral load	149 (92%)
Patients who reduced viral load after efavirenz-containing ART	152 (94%)
Patients who had NPAE and detectable viral load peaks interspersed with undetectable viral load periods	17 (22%)

3TC, lamivudine; ART, antiretroviral therapy; AZT, zidovudine; EFV, efavirenz; Non-AZT, other nucleoside reverse transcriptase inhibitors except zidovudine; NPAE, neuropsychiatric adverse effects; TDF, tenofovir. ^aNineteen patients used two different efavirenz-based regimens, while one patient used three different efavirenz-based regimens during the therapy.

dreams (nightmares), sleep disturbances, photophobia, phonophobia, memory ailments, sadness, depression and suicidal thoughts, anxiety, irritability, hyperactivity, convulsions, hyperhidrosis, paresthesia and fatigue. Others non-specific NPAE that caused efavirenz intolerance were described in official medical records as 'intolerance to efavirenz'.

Neuropsychiatric adverse effects occurrence

One hundred twenty-seven patients used zidovudine/lamivudine/efavirenz regimen, fifty patients received tenofovir/lamivudine/efavirenz combination and six patients were submitted to other efavirenz-containing regimens. It is noteworthy that nineteen patients used two different efavirenz-containing regimens and one patient was submitted to three efavirenz-containing regimens. In our study, 47.5% (n = 77) of patients reported NPAE during efavirenz therapy. Specifically, 51.2% (n = 65) of exposure periods to zidovudine/lamivudine/efavirenz regimen resulted in efavirenz-related NPAE, while that exposure periods to efavirenz-containing regimens without zidovudine (non-zidovudine/lamivudine/efavirenz) had NPAE occurrences in 29.6% (n = 16; Table 1). Among patients who used zidovudine/lamivudine/efavirenz and non-zidovudine/lamivudine/efavirenz regimens in different moments of treatment, 40% (n = 8) reported NPAE only when zidovudine was present, 10% (n = 2) only when zidovudine was not present, and 15% (n = 3) in both cases.

The most common reported NPAE was dizziness, present in 24.1% (n = 39) of the patients, followed by depression 10.5% (n = 17), insomnia 8.6% (n = 14) and asthenia 7.4% (n = 12). Other less-frequent (n $\leq$ 10) effects were also reported, such as sadness, anxiety, sleeps disturbance, paresthesia, abnormal dreams, somnolence, irritability, hallucinations and photophobia. Unspecific NPAE reported as 'intolerance to efavirenz', occurred in 6.2% of patients (n = 10). Phonophobia, memory loss, suicidal thoughts, hyperactivity, convulsion and cognitive impairment were also observed but with low frequency (n $\leq$ 3), and hyperhidrosis was not reported in our cohort. Headache was reported in 13.6% (n = 22) of patients, but this symptom is commonly attributed to zidovudine alone, therefore, was not considered. [7,10] The NPAE frequencies are summarized in Figure 1.

Among the seventy-seven patients who presented efavirenz-related NPAE, 29.9% (n = 23) had the efavirenz-containing regimen discontinued after the occurrence of these events (Table 1). They represent 14.2% of all HIV-positive patients treated with efavirenz. Zidovudine/lamivudine/efavirenz combination was the most discontinued ART regimen with 14.2% of the cases (n = 18) whereas the discontinuation of non-zidovudine/lamivudine/efavirenz occurred in 9% (n = 5).

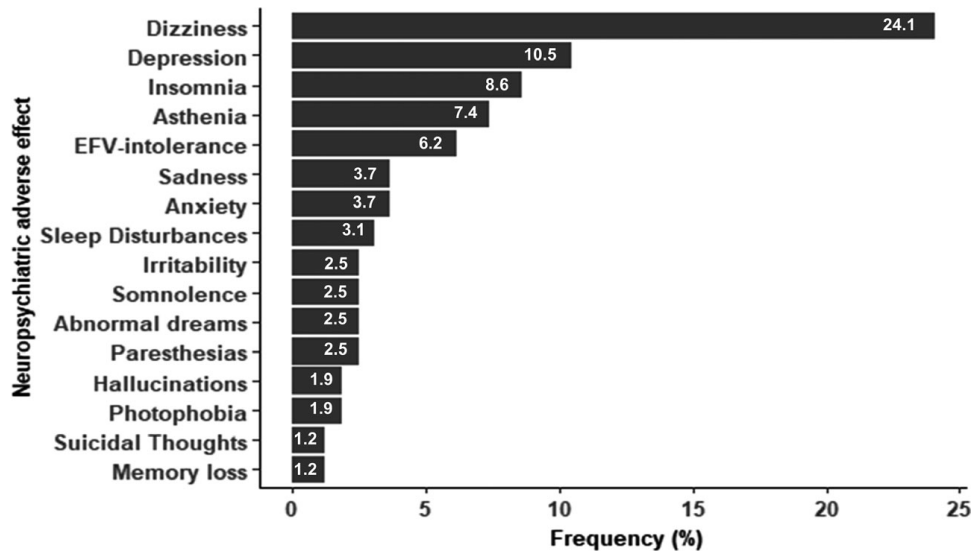


Figure 1 Neuropsychiatric adverse effects frequency in human immunodeficiency virus-positive patients under efavirenz-containing antiretroviral therapy. The data were extracted through a retrospective analysis in the official medical records of patients.

Regarding the NPAE occurrence distribution before or after the fourth week of efavirenz therapy, dizziness was the unique effect that had similar occurrence distribution in these two periods, averaging 67.0 weeks among those who reported it after the fourth week of treatment. Despite that, insomnia, 78.5% ($n = 11$, mean = 61.3 weeks) and depression, 100% (mean = 78.6 weeks), were more frequent after the fourth week of treatment. Dizziness and insomnia persisted in about 45% ($n = 9$; $n = 5$, respectively) of the patients who reported such effects after the fourth week, with respective persistence mean duration of 36.5 and 43.6 weeks. Depression persisted in 6% ($n = 1$) of patients; however, 41% ($n = 7$) had medical intervention to prevent persistence. These data are summarized in Table 2.

Univariate statistical analysis results

Neuropsychiatric adverse effects in patients who received regular doses of efavirenz was twice more

common in women than men (OR = 2.1; 95% CI = 1.1 to 4.3; P -value = 0.01). Moreover, when comparing such effects in exposure periods to zidovudine/lamivudine/efavirenz regimen versus non-zidovudine/lamivudine/efavirenz combinations, we observed that the zidovudine presence increases by two-and-half-fold the risk to develop any NPAE (OR = 2.5; 95% CI = 1.2 to 5.3; P -value = 0.008). When dizziness is assessed, the risk is about three-and-half-fold higher (OR = 3.5; 95% CI = 1.3 to 12.4; P -value = 0.009). For depression (OR = 3.4; 95% CI = 0.7 to 32.3; P -value = 0.1), and insomnia (OR = 0.7; 95% CI = 0.2 to 3; P -value = 0.76) we found no statistical significant differences according to Fisher Exact test. Somnolence, sleep disturbances, abnormal dreams and insomnia were also analysed, but all together as sleep-related NPAE. However, we did not observe a significant difference when comparing sleep-related NPAE in efavirenz-containing regimen with and without zidovudine (OR = 1.7; 95%

Table 2 Occurrence distribution of dizziness, depression and insomnia before or after the fourth weeks of efavirenz-containing antiretroviral therapy.

Event	Under EFV-related NPAE occurrence							
	$T = 0-4$ weeks				$T \geq 4$ weeks			
	Occurrence distribution n (%)	Mean (weeks)	EFV swap ^a n (%)		Occurrence distribution n (%)	Mean (weeks)	EFV swap ^a n (%)	Effect persistence ^b n (%)
Dizziness	19 (48.7)	2.4	1 (5.2)		20 (51.3)	67.0	5 (25.0)	9 (45.0)
Depression ^c	0 (0.0)	—	—		17 (100.0)	78.6	6 (35.3)	1 (5.8)
Insomnia	3 (21.4)	1.6	1 (33.3)		11 (78.5)	61.3	2 (18.2)	5 (45.4)

EFV, efavirenz; NPAE, neuropsychiatric adverse effects; T , duration on of EFV therapy. ^aChange for a non-efavirenz-containing therapy.

^b'Effect persistence' refers to the patients who had the NPAE for a long time. ^cForty-one per cent ($n = 7$) of depression-patients had medical intervention to prevent persistence.

Table 3 Univariate analysis results for NPAE occurrence between efavirenz-containing regimens with and without zidovudine

Event	EFV-containing ART regimens		Fisher exact test	
	Non-AZT/3TC/EFV <i>n</i> = 54 (%)	AZT/3TC/EFV <i>n</i> = 127 (%)	OR (95% CI)	<i>P</i> -value ($\alpha = 0.05$)
Any NPAE	16 (29.5)	65 (51.2)	2.5 (1.2–5.3)	0.008
Dizziness	5 (9.2)	34 (26.8)	3.5 (1.3–12.4)	0.009
Depression	2 (4.0)	15 (11.8)	3.4 (0.7–32.3)	0.1
Insomnia	5 (9.2)	9 (7.0)	0.7 (0.2–3)	0.76
Sleep-related NPAE	6 (11.0)	22 (17.3)	1.7 (0.6–5.4)	0.37

3TC, lamivudine; 95% CI, 95% confidence interval; ART, antiretroviral therapy; AZT, zidovudine; EFV, efavirenz; Non-AZT, any nucleoside reverse transcriptase inhibitor, except zidovudine; NPAE, neuropsychiatric adverse effects; OR, odds ratio.

The level of statistical significance for all analysis was set at $\alpha = 0.05$ (in bold).

CI = 0.6 to 5.4; *P*-value = 0.37). These results are summarized in Table 3.

Survival analysis results

Survival analyses were used for assessing any NPAE, as primary endpoint, and dizziness, depression and insomnia occurrence as secondary endpoint. Such outcomes were chosen because they were the most frequent effects in our cohort. Survival curves for any NPAE, dizziness, depression and insomnia are showed in Figure 2. Concerning dizziness, the log-rank test showed significant differences in treatment time until its occurrence, when comparing zidovudine/lamivudine/efavirenz to non-zidovudine/lamivudine/efavirenz use (log-rank $X^2 = 5.4$; *P*-value = 0.02). The Cox regression showed that dizziness appeared 2.9 times faster when the patients used zidovudine and efavirenz combination (HR = 2.9; *P*-value = 0.02). Furthermore, the zidovudine presence or absence in efavirenz-containing regimens did not influence either on depression (log-rank $X^2 = 0.9$; *P*-value = 0.3; HR = 2.0; *P*-value = 0.35), or insomnia occurrence (Log-rank $X^2 = 0.8$; *P*-value = 0.4; HR = 0.6; *P*-value = 0.37) and any NPAE as primary endpoint (Log-rank $X^2 = 3.8$; *P*-value = 0.05; HR = 1.7; *P*-value = 0.05; Table 4).

Discussion

The frequency of efavirenz-treated patients enrolled in our study that reported NPAE (47.5%) was like previous studies performed in different populations. Decloedt and Maartens reported that NPAE affected about 68% of efavirenz receiving patients.^[6] In fact, it has been described in other studies that the frequencies of patients with such effects range from 40% to 70%.^[8,18,19]

Efavirenz is a neuroactive drug being able to easily cross the blood–brain barrier.^[8,18]

The high proportion of patients affected by these events, especially dizziness, shows the importance of studying the distribution of efavirenz-related NPAE and their impact on patients receiving ART. Given the effectiveness of this drug,^[5,8,19] it is noteworthy that these symptoms occurred despite an efficient clinical response to treatment, undetectable viral load in 92% of patients, 94% reducing the HIV load and 499 cells/ μ l CD4+ lymphocyte T cell mean counts, after an average count of 395 cells/ μ l before efavirenz-based therapeutics.

In our cohort, 28% of patients need to change the efavirenz-containing regimens, despite the high frequency of patients who reported NPAE (47.5%), showing that the continuity of neuropsychiatric effects could favour the irregular use of therapy and, consequently, treatment failure or a transient response.^[5,18] In fact, we observed that 22% of the patients who reported NPAE showed detectable viral load peaks interspersed with undetectable viral load periods, which may be consequence of the irregular use of ART because of an underlying adverse effect.^[8]

The most frequent NPAE reported worldwide in therapy with efavirenz are as follows: dizziness, insomnia, abnormal dreams, irritability, somnolence, paresthesia, anxiety and depression.^[5,10,20] These effects were also very frequent in our cohort, being dizziness twice more frequent compared to the second one efavirenz-related NPAE. It generally does not show a high frequency as observed in our cohort compared to other efavirenz-related NPAE.^[10,12–15]

Some studies have reported that these symptoms could appear between the second and fourth week after the beginning of treatment and then disappear.^[7,10,12,17] However, we observed that insomnia and depression frequently occurred after the fourth week of treatment. Dizziness and insomnia persisted for several weeks in about 45% of patients who had events after the fourth week, while in the other 55% such effects did not persist. In contrast, depression persisted among 6% of the individuals. This may be due to medical intervention to prevent the effects in the long term. Previous studies also evidenced that NPAE may last longer in some patients^[5,8,12,13] and some patients could develop more serious effects such as psychosis, mania, suicidal thoughts and depression at long term.^[10,14,15,21]

The incidence of NPAE in patients, followed up in our study, under the efavirenz treatment was about twice more common in women. In fact, Burger *et al.*^[22] showed that the mean plasma efavirenz concentration was 30% higher in women than in men, possibly due to differences in efavirenz clearance between genders, even if these differences are not sufficient to suggest dose adjustments.^[23,24]

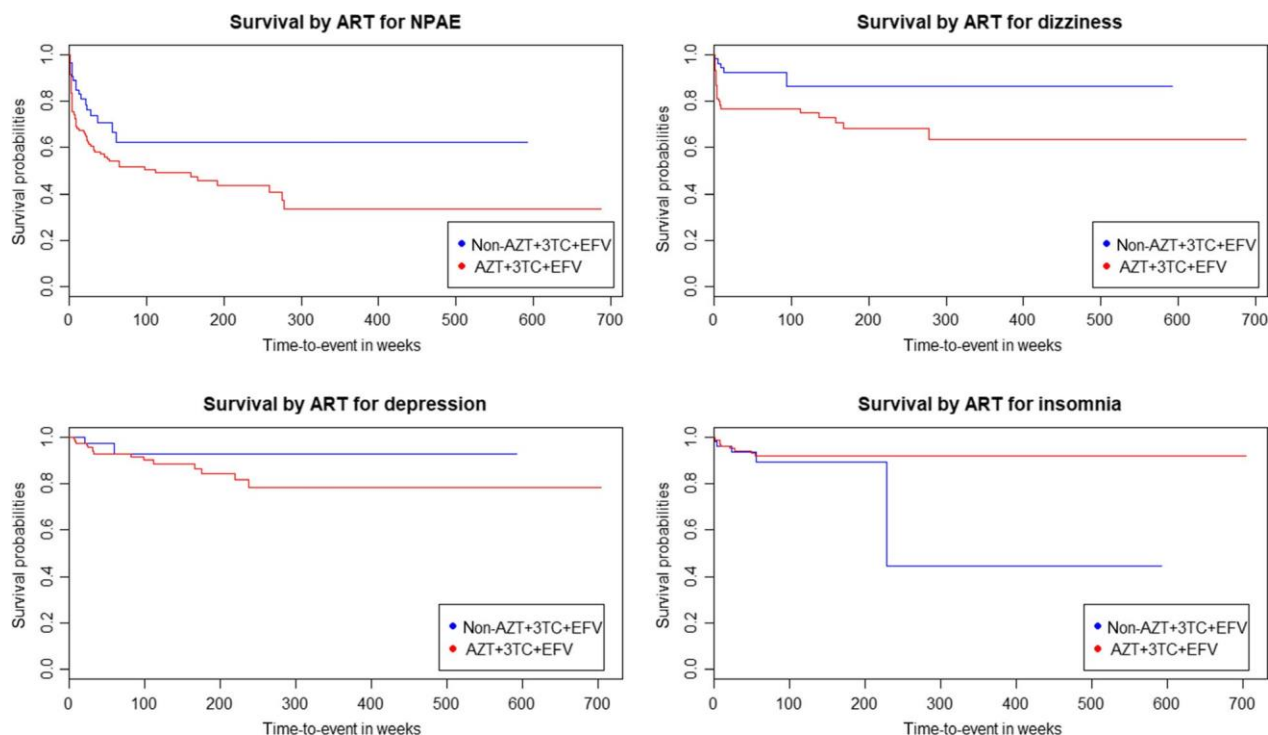


Figure 2 Survival curves generated from survival probabilities versus time-to-event in weeks regarding efavirenz-containing regimens with and without zidovudine for NPAE, dizziness, depression and insomnia. Survival probabilities decrease over time in the zidovudine and efavirenz combination presence. 3TC, lamivudine; ART, antiretroviral therapy; AZT, zidovudine; EFV, efavirenz; Non-AZT, any nucleoside reverse transcriptase inhibitor, except zidovudine; NPAE, neuropsychiatric adverse effects.

Our results showed that the zidovudine presence in efavirenz-containing regimen significantly increases the risk of NPAE, mainly for dizziness in univariate analysis and in time-dependent exposure. Although univariate analysis showed increase to NPAE risk, it was clear that this result reflects the risk of dizziness because of its high frequency in our cohort; furthermore, the other symptoms analysed showed no significant differences in efavirenz-containing regimens with and without zidovudine. In addition, dizziness appeared faster when the patients used ART regimen with zidovudine and efavirenz. Although zidovudine has been associated with occurrence of anaemia, which dizziness is one of the symptoms, this antiretroviral by itself has never been implicated directly in dizziness regardless anaemia presence, though be involved in others NPAE occurrence.^[7,25,26] Moreover, of the patients treated with zidovudine-containing ART that reported dizziness, only two individuals developed anaemia and had to change ART regimen. Even without these two patients, the statistical analyses maintained the association results, showing the increased dizziness risk in patients treated with zidovudine and efavirenz-containing regimens.

Thus, the differences observed between zidovudine/lamivudine/efavirenz and non-zidovudine/lamivudine/efavirenz combination regimens in regarding a higher risk for dizziness occurrence could exist because of a zidovudine and efavirenz synergic effect, potentiating efavirenz dizziness only when both are combined, and not an additive effect of zidovudine with efavirenz. In fact, the overall effect of these two drugs combined is greater than it could be the individual effects summing both antiretrovirals, thus, increasing efavirenz-related dizziness. If it would be merely an additive effect, zidovudine/efavirenz and non-zidovudine/efavirenz regimens should not present differences in dizziness occurrence, since both drugs without the efavirenz presence do not present differences in dizziness occurrence, as demonstrated in this work. Although no longer used in combination at the first-line ART regimen, zidovudine/efavirenz treatment is still recommended as an alternative option when the first-line regimens are contraindicated or not available.^[3] However, our study shows the impact of this therapy combination choice on HIV-positive patients under ART.

Efavirenz and zidovudine have already been cited as competing for the major glucuronidation enzyme for both

Table 4 Survival analysis results for any NPAE, dizziness, depression and insomnia occurrence

Risk factor	Event	Log-rank test (<i>P</i> -value, $\alpha = 0.05$)	HR [95% CI] (<i>P</i> -value, $\alpha = 0.05$)
NPAE occurrence, <i>n</i> (%)			
Non-AZT + 3TC + EFV (<i>n</i> = 54)	16 (29.6)	3.8 (0.05)	Reference
AZT + 3TC + EFV (<i>n</i> = 127)	65 (51.2)		1.7 [1.0-2.98] (0.05)
Dizziness occurrence, <i>n</i> (%)			
Non-AZT + 3TC + EFV (<i>n</i> = 54)	5 (10.0)	5.4 (0.02)	Reference
AZT + 3TC + EFV (<i>n</i> = 127)	34 (26.7)		2.9 [1.13-7.48] (0.02)
Depression occurrence, <i>n</i> (%)			
Non-AZT + 3TC + EFV (<i>n</i> = 54)	2 (2.0)	0.9 (0.3)	Reference
AZT + 3TC + EFV (<i>n</i> = 127)	15 (11.8)		2.0 [0.46-9.02] (0.35)
Insomnia occurrence, <i>n</i> (%)			
Non-AZT + 3TC + EFV (<i>n</i> = 54)	5 (10.0)	0.8 (0.4)	Reference
AZT + 3TC + EFV (<i>n</i> = 127)	9 (7.0)		0.6 [0.20-1.83] (0.37)

3TC, lamivudine; 95% CI, 95% confidence interval; AZT, zidovudine; EFV, efavirenz; HR, hazard ratio (by Cox proportional model); Non-AZT, any nucleoside reverse transcriptase inhibitor, except zidovudine; NPAE, neuropsychiatric adverse effects. The level of statistical significance for all analysis was set at $\alpha = 0.05$ (in bold).

UGT2B7 when coadministered and, therefore, exhibiting inhibited glucuronidation by one another in a concentration-dependent manner.^[27] This glucuronidation mechanism is responsible for the clearance of these antiretroviral drugs, and this interaction can affect the bioavailability of efavirenz in the body.^[27,28]

Because of the retrospective nature, there are some limitations of this study that has to be addressed. First, the small sample number in this study may not reflect the real NPAE frequency related to efavirenz-containing ART. Another point is the occurrence of dizziness, it is known that there are many other causes of dizziness in ART-treated patients, including genetic factors, which may or may not be related to efavirenz-containing regimen or combined with zidovudine, and that could not be assessed since it was not available in medical records. However, some patient's inclusion and exclusion criteria (history of neurological diseases or neuropsychiatric treatment, for example) were established to minimize bias. Finally, it is important to note that the number of patients who used

zidovudine in efavirenz-containing regimens is greater than the number of patients who used non- zidovudine/efavirenz in our cohort, which may influence the results. Faced with these, controlled studies are recommended with higher and similar numbers of individuals between groups.

Conclusions

Our study showed a high percentage of patients who presented dizziness and other NPAE related to efavirenz therapy, and these effects were not restricted to the beginning of treatment. It has been shown that the incidence of such effects was twice more common in women. In addition, the zidovudine/lamivudine/efavirenz combination was more likely to cause dizziness than the non-zidovudine combined to lamivudine and efavirenz in HIV treatment, specifically dizziness. Therefore, the study of ART adverse effects should not be limited to a single drug, but also the possible pharmacological interactions, a way to conduct better the treatment regimen choices. These susceptibility factors could be relevant to understand the dynamics of toxicity in efavirenz therapy and to direct pharmacokinetic and pharmacogenetic studies to minimize the risk of adverse effects in people living with HIV/AIDS.

Declarations

Conflicts of interest

Authors did not declare interest conflicts.

Funding

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq) (grant number 442225/2014-8), the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (grant number BEX 7715-15-3) and the Fundação de Amparo a Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE) (grant number APQ-0599-2.02/14).

Acknowledgements

The authors thank the patients who accepted to participate in the clinical study, the staff at the Institute of Integral Medicine Professor Fernando Figueira and the financial institutes mentioned.

Author's contribution statement

Valeriano is the first author, performed the collection, interpretation, analysis of the data, and wrote the paper. Carvalho-Silva made substantial contributions to the paper design and participated in data collection and drafting of the manuscript. Coelho and Moura

contributed to data collection and interpretations, statistical analysis and study design. Arraes and Brandão made an essential contribution to the clinical study design adopted and data interpretation. Crovella and Guimarães coordinated all the study and the result analysis. All authors critically reviewed the intellectual content of the manuscript and your writing and agree to be accountable for all aspects of this work.

Data accessibility statement

Those interested in the data supporting the results of this paper should send an email to the author at jeyzon_@live.com.

References

1. Ford N *et al.* Comparative safety and neuropsychiatric adverse events associated with efavirenz use in first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69: 422–429.
2. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. *Ministério da Saúde-Secretaria de Vigilância em Saúde*. Brasília, published in 2013, last modification in 2018.
3. WHO. *Updated Recommendations on First-Line and Second-Line Antiretroviral Regimens and Post-Exposure Prophylaxis and Recommendations on Early Infant Diagnosis of HIV: Interim Guidance*. Geneva: World Health Organization, 2018 (WHO/CDS/HIV/18.18). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Muñoz-Moreno JA *et al.* Interruptions of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infection: are they detrimental to neurocognitive functioning? *J Neurovirol* 2010a; 16: 208–218.
5. Sánchez Martín A *et al.* Impact of pharmacogenetics on CNS side effects related to efavirenz. *Pharmacogenomics* 2013; 14: 1167–1178.
6. Decloedt EH, Maartens G. Neuronal toxicity of efavirenz: a systematic review. *Exp Opin Drug Saf* 2013; 12: 841–846.
7. Treisman GJ, Soudry O. Neuropsychiatric effects of HIV antiviral medications. *Drug Saf* 2016; 39: 945–957.
8. Apostolova N *et al.* Efavirenz and the CNS: what we already know and questions that need to be answered. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2693–2708.
9. Scott Sutton S *et al.* Impact of pill burden on adherence, risk of hospitalization, and viral suppression in patients with HIV infection and AIDS receiving antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 385–401.
10. Michaud V *et al.* The dual role of pharmacogenetics in HIV treatment: mutations and polymorphisms regulating antiretroviral drug resistance and disposition. *Pharmacol Rev* 2012; 64: 803–833.
11. Wolff MJ *et al.* A decade of HAART in Latin America: long term outcomes among the first wave of HIV patients to receive combination therapy. *PLoS ONE* 2017; 12: 1–15.
12. Clifford DB *et al.* Long-term impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals (ACTG 5097s). *HIV Clin Trials*. 2009; 10: 343–355.
13. Abers MS *et al.* Neurological and psychiatric adverse effects of antiretroviral drugs. *CNS Drugs* 2014; 28: 131–145.
14. Ciccarelli N *et al.* Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients. *Neurology* 2011; 7: 1403–1409.
15. Ma Q *et al.* Long-term efavirenz use is associated with worse neurocognitive functioning in HIV-infected patients. *J Neurovirol* 2016; 22: 170–178.
16. Fairman K, Motheral B. Evaluating medication adherence: which measure is right for your program? *J Manag Care Pharm* 2000; 6: 499–506.
17. Sätterlin S *et al.* Neuropsychiatric complications of efavirenz therapy: suggestions for a new research paradigm. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2010; 22: 361–369.
18. Muñoz-Moreno JA *et al.* Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. A Neurobehavioral review. *Aids Rev* 2010b; 11: 103–109.
19. Kanfers S *et al.* Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet HIV* 2016; 3: e510–e520.
20. Seden K *et al.* High prevalence and long duration of nervous system and psychiatric adverse drug reactions in Ugandan patients taking efavirenz 600 mg daily. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 3158–3161.
21. Mouton JP *et al.* Key toxicity issues with the WHO-recommended first-line antiretroviral therapy regimen. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 1493–1503.
22. Burger D *et al.* Interpatient variability in the pharmacokinetics of the HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz: the effect of gender, race, and CYP2B6 polymorphism. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 148–154.
23. Barrett JS *et al.* Population pharmacokinetic meta-analysis with efavirenz. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 507–519.
24. Usach I *et al.* Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability. *J Int AIDS Soc* 2013; 16: 18567.
25. Curkendall SM *et al.* Incidence of anaemia among HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Br HIV Assoc* 2007; 8: 483–490.
26. Ikunaiye NY *et al.* Incidence of anaemia among HIV-infected patients treated with zidovudine-containing antiretroviral therapy in Northeastern

Josué Jeyzon de Lima Soares Valeriano *et al.*

Zidovudine-efavirenz increase risk of dizziness

Nigeria. *Ann Ibd Pg Med* 2018;16:115–124.

27. Bélanger A *et al.* Glucuronidation of the antiretroviral drug efavirenz by

UGT2B7 and an in vitro investigation of drug-drug interaction with zidovudine. *Drug Metab Dispos* 2009;37: 1793–1796.

28. Barreiro P *et al.* Pharmacogenetics of antiretroviral therapy. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 1–12.