

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS

MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

ROBSON PIERRE NASCIMENTO DA SILVA

**PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO, POLIFARMÁCIA E FATORES ASSOCIADOS
EM UMA COORTE DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS NO RIO DE
JANEIRO.**

Rio de Janeiro

2022

ROBSON PIERRE NASCIMENTO DA SILVA

**PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO, POLIFARMÁCIA E FATORES ASSOCIADOS
EM UMA COORTE DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS NO RIO DE
JANEIRO.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) para obtenção do grau de Mestre em pesquisa clínica sobre orientação de: Prof. Dr. Thiago Silva Torres e Prof. Dra. Rita de Cássia Elias Estrela Marins.

Rio de Janeiro

2022

ROBSON PIERRE NASCIMENTO DA SILVA

**PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO, POLIFARMÁCIA E FATORES ASSOCIADOS
EM UMA COORTE DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS NO RIO DE
JANEIRO.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Silva Torres

Coorientador: Dra. Rita de Cássia Elias Estrela Marins

Aprovado em / /

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Lusiele Guaraldo (Presidente)

Doutora em Farmacologia
INI/Fiocruz

Profa. Dra. Maria das Graças Braga

Doutora em Saúde Pública
UFMG

Prof. Dra. Paula Mendes Luz

Doutora em Epidemiologia
INI/Fiocruz

Prof. Dra. Luana Monteiro Spindola Marins (Revisora e Suplente)

Doutora em Pesquisa Clínica de Doenças Infecciosas
INI/Fiocruz

Dedico esse trabalho a minha família
(pai, mãe, tias, tios e esposa), que
sempre acreditaram em mim e me
deram forças para prosseguir naqueles
momentos em que tudo que eu queria
era fazer o contrário.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus por estar sempre presente na minha vida me guardando, me protegendo, alimentando minha alma com seu imenso amor e por ter me proporcionado perseverança, serenidade e força para seguir em frente e chegar até aqui.

A minha família: meu pai, minha mãe, tio e tias e irmã, por me amarem, cuidarem de mim, me suportarem, no mais amplo sentido da palavra e por acreditarem em mim e em meus projetos mesmo quando eu mesmo já não acreditava mais.

A minha esposa Fernanda pela paciência, apoio e compreensão nesse período em que o trabalho e estudo foram rivais ferozes da nossa recente vida de casados.

Ao meu orientador Dr. Thiago Silva Torres, pela dedicação, positividade, sabedoria, entusiasmo, estímulo e paciência que teve comigo durante esses dois anos de muita luta, noites mal dormidas, mas de muito aprendizado, realização e satisfação.

À Dr^a Lusiele Guaraldo e a minha coorientadora Dr^a. Rita Estrela pelas considerações sempre muito construtivas neste projeto.

À Dr^a Luana Marins que sempre me apoiou e estimulou para que eu evoluísse tanto dentro do ambiente profissional como fora dele e com certeza é uma das grandes responsáveis por eu estar concluído mais essa etapa da minha vida.

A Mestra Valéria Rita Ribeiro, que me proporcionou a oportunidade de ingressar nesse mundo fantástico da pesquisa clínica, renovando meu entusiasmo pela profissão farmacêutica.

A todas minhas colegas e amigas da farmácia do Lapclin-AIDS do INI-Fiocruz Ana Carolina, Aline, Caroline, Débora, Giovanna e Renata, pela compreensão e companheirismo que ajudaram a tornar mais leve o fardo de estudar e trabalhar ao mesmo tempo.

As Dra. Sandra Wagner Cardoso, Dra. Valdilea Veloso e Dra. Beatriz Grinsztejn, e ao INI-Fiocruz por me concederem a oportunidade de ingressar no curso de mestrado profissional.

A toda equipe do ensino da Pós-graduação em Pesquisa Clínica do INI-Fiocruz, professores, principalmente a Priscilla Tavares e Tatiana da secretaria, que sempre estiveram disponíveis para me orientar e sanar as dúvidas sobre procedimentos acadêmicos e burocráticos do curso.

“Se você pensa que pode ou se pensa que não pode, de qualquer
forma você está certo”
Henry Ford

Silva, R. P. N. Rio de Janeiro, 2022. **Perfil farmacoterapêutico, polifarmácia e fatores associados em uma coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS no Rio de Janeiro.** Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

RESUMO

Introdução: A evolução e o acesso à terapia antirretroviral (TAR) reduziram significativamente a morbidade e a mortalidade causada pelo HIV tornando-o uma condição crônica. Com o aumento da sobrevivência, e conseqüentemente envelhecimento, as pessoas que vivem com HIV (PVH) estão mais susceptíveis a existência de múltiplas comorbidades que podem levar ao aumento do uso de medicamentos concomitantes à TAR com conseqüente ocorrência de reações adversas ou redução da efetividade do tratamento. **Objetivos:** Descrever o perfil farmacoterapêutico, polifarmácia e seus fatores associados entre PVH no Rio de Janeiro, Brasil. **Métodos:** Estudo transversal incluindo PVH em TAR que receberam ao menos uma prescrição médica (ambulatorial ou internação) em 2019. Descrevemos a proporção de medicamentos prescritos segundo classe de antirretroviral e classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) estratificada por idade (<50 vs. ≥50 anos). Polifarmácia foi definida como ≥5 medicamentos prescritos, exceto TAR. Modelos de regressão logística avaliaram fatores demográficos e clínicos associados à polifarmácia. **Resultados:** Foram analisadas 143.306 prescrições de 4.547 participantes. A mediana de idade foi de 44,4 anos (IQR: 35,4-54,1) e 1615 (35,6%) tinham ≥50 anos. A maioria era homem cisgênero (2.958; 65,1%) e 224 (4,9%) eram mulheres trans. Mais da metade se autodeclarou preto/pardo (2.582; 56,8%) e apenas 671 (14,9%) concluíram o ensino superior. A mediana de tempo desde o diagnóstico de HIV foi de 10,9 anos (IQR:6,2-17,7). Os medicamentos concomitantes mais prescritos foram das classes do sistema nervoso (64,8%), anti-infecciosos para uso sistêmico (60,0%), trato alimentar e metabolismo (45,9%), sistema cardiovascular (40,0%) e sistema respiratório (37,1%). A prevalência de polifarmácia foi de 50,6% (IC 95%: 49,2-52,1). No modelo logístico multivariado, ser mais velho, mulher cisgênero, ter menor escolaridade e maior tempo de diagnóstico do HIV aumentam as chances de polifarmácia. **Conclusões:** Altas frequências de polifarmácia e uso concomitante de medicamentos foram encontrados em uma coorte de PVH no Brasil. Protocolos padronizados sobre revisão contínua dos regimes terapêuticos devem ser implementados, especialmente entre certos grupos populacionais como mulheres cis, idosos e àqueles com menor escolaridade.

Palavras-chave: HIV, terapia antirretroviral, polimedicação, farmacoterapia, Brasil.

Silva, R. P. N. Rio de Janeiro, 2022. **Pharmacotherapeutic profile, polypharmacy and its associated factors in a cohort of people living with HIV in Rio de Janeiro, Brazil.** Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

ABSTRACT

Introduction: The evolution and access to antiretroviral therapy (ART) have significantly reduced the HIV-related morbidity and mortality, turning HIV infection into a chronic condition. With increased survival and consequently aging people living with HIV (PWH) are more susceptible to the existence of multiple comorbidities that can lead to increased use of medications concomitant with ART, with the consequent occurrence of adverse reactions or reduced treatment effectiveness. **Objectives:** We described the pharmacotherapeutic profile, polypharmacy and its associated factors among PWH in Rio de Janeiro, Brazil. **Methods:** Cross-sectional study including PWH on ART who received at least one medical prescription (outpatient and hospitalized) in 2019. We described the proportion of prescribed medications according to antiretroviral class and Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) index stratified by age (<50 vs. \geq 50 years). Polypharmacy was defined as \geq 5 medications prescribed except ART. Logistic regression models assessed demographic and clinical factors associated with polypharmacy. **Results:** A total of 143,306 prescriptions of 4547 participants were analyzed. Median age was 44.4 years (IQR:35.4-54.1) and 1615 (35.6%) were \geq 50 years. Most were cisgender men (2958; 65.1%) and 224 (4.9%) transgender women. Over half self-declared Black/Pardo (2582; 56.8%) and only 671(14.9%) completed higher education. Median time since HIV diagnosis was 10.9 years (IQR:6.2-17.7). Most frequently prescribed concomitant medications according to ATC classification were nervous system (64.8%), antiinfectives for systemic use (60.0%), alimentary tract and metabolism (45.9%), cardiovascular system (40.0%) and respiratory system (37.1%). Prevalence of polypharmacy was 50.6% (95%CI: 49.2-52.1). On multivariate logistic model, being older, cisgender woman, having less education and longer time since HIV diagnosis increase the odds of polypharmacy. **Conclusions:** We found high rates of polypharmacy and concomitant medication use in a cohort of PWH in Brazil. Targeted interventions to prevent interactions and improve treatment adherence are warranted, especially among certain groups, such as cisgender women, elderly, and those with lower education. Standardized protocols for continuous review of patients' therapeutic regimens should be implemented.

Keywords: HIV, antiretroviral therapy, polypharmacy, drug therapy, Brazil

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Concomitant medications according to ATC prescribed to people living with HIV stratified by age strata (< 50 vs. ≥50 years) in a referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 2019.	35
Figura 2	Proportion of participants according to the number of concomitant medications prescriptions stratified by age strata (years) in a referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 2019 (N=4547)..	36
Figura 3	Anexos	42

LISTA DE TABELAS

Table 1	Characteristics of people living with HIV who received at least one medical prescription in a referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 2019 (N=4547).	29
Table 2	Proportion of participants who received antiretroviral prescriptions according to age strata (<50 vs. \geq 50 years) in a referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 2019 (N=4547).	30
Table 3	Factors associated with polypharmacy in a referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 2019 (N=4547).	31
Supplementary Table 1	Proportion of participants who received prescriptions of concomitant medications according to ATC anatomic and therapeutic subgroup code stratified by age strata (<50 vs. \geq 50 years) in a referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 2019 (N=4547).	32

LISTA DE ABREVIATURAS

ARV	Antiretroviral / <i>Antiretroviral</i>
ATC	<i>Anatomic Therapeutic Chemical</i>
CEP	Comitê de ética e pesquisa
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IF	Inibidor de fusão
InI	Inibidores de transferência de integrase
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
IP	Inibidores de protease
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
IQR	Intervalo interquantil
ITRN	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
ITRNN	Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PVH/PWH	Pessoas vivendo com HIV / <i>people living with HIV</i>
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TAR/ART	Terapia antirretroviral / <i>antiretroviral therapy</i>
TDF/3TC/EFV	Tenofovir/lamivudina/efavirenz
UNAIDS	United Nations Program on HIV/AIDS

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Epidemiologia do HIV.....	1
1.2. Epidemiologia do HIV no Brasil.....	2
1.3. HIV, envelhecimento e uso crônico de TAR.....	3
1.4. Uso responsável de Medicamentos.....	4
1.5. Polifarmácia.....	6
1.5.1 Polifarmácia e perfil farmacoterapêutico em PVH.....	7
2. JUSTIFICATIVA.....	9
3. OBJETIVOS.....	10
3.1. Objetivo Geral.....	10
3.2. Objetivos Específicos.....	10
4. METODOLOGIA.....	11
4.1. Desenho do Estudo.....	11
4.2. Variável de interesse.....	11
4.3. Variáveis explicativas.....	12
4.4. Análise dos dados.....	12
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	14
6. CONCLUSÕES.....	37
7. Referências.....	39
ANEXO 1.....	42

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia do HIV

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) age no sistema imunológico destruindo e prejudicando a função das células imunes e deixando o indivíduo mais suscetível a diversas infecções e doenças. O estágio mais avançado da infecção pelo HIV sem o devido tratamento é a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) que normalmente se manifesta entre dois e quinze anos após a infecção. A transmissão do vírus pode se dar por meio de contato com fluidos corporais de indivíduos infectados como, sangue, sêmen, secreções vaginais e leite materno (OPAS/OMS, 2021).

Estamos entrando na quinta década de uma batalha árdua contra a epidemia de HIV. Segundo dados da United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS, 2021), cerca de 77,5 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV desde o início da epidemia em 1981 até o fim de 2020. Em 2020 havia 37,6 milhões de pessoas vivendo com HIV (PVH) em todo mundo; destas, 84,4% conheciam seu estado sorológico positivo para HIV.

Em relação à mortalidade, cerca de 1,8 milhões de pessoas morreram de doenças relacionadas à aids em todo o mundo em 2004. Em 2010 foram cerca de 1,2 milhões e em 2020 esse número foi reduzido para 690.000 em todo mundo, o que representa uma redução de mais de 61% relacionada ao ano de 2004 (UNAIDS, 2021).

Um dos grandes desafios na diminuição da mortalidade causada pelo HIV está relacionada ao acesso universal à terapia antirretroviral (TAR). Em 2018, 23,3 milhões de PVH tinham acesso à TAR, representando 62% de todas as PVH 7,7 milhões a mais que em 2010. Em 2019, o alcance chegou a 24,5 milhões e até o fim de junho de 2020 esse número havia subido para 27,4 milhões (UNAIDS, 2021).

Como meta para a diminuição da mortalidade e controle da pandemia de HIV no mundo, a UNAIDS estabeleceu para 2020 o plano 90-90-90 que consistia em 90% das PVH tivessem conhecimento do seu diagnóstico, 90% dessas pessoas tivessem acesso a

TAR e desse total 90% tivesse carga viral indetectável. Essa meta chegou perto de ser alcançada com 84% das PVH tendo conhecimento do seu diagnóstico, 87% tendo acesso ao tratamento, 90% alcançado a supressão viral. Para o ano de 2030 a meta é alcançar 95-95-95 (UNAIDS, 2021).

1.2. Epidemiologia do HIV no Brasil

No Brasil, de 2007 até junho de 2021, foi notificado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) um total de 381.793 casos de infecção pelo HIV. Em relação a dados sobre aids, em 2018, 38040 casos de aids foram notificados. Em 2019, 37.308 casos e em 2020 foram 29.917(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Segundo dados do Ministério da Saúde, nos últimos dez anos tem se observado uma diminuição dos casos de aids no Brasil. Em 2012 a taxa de detecção era de 22/100 mil habitantes; em 2015, 20,1/ 100 mil habitantes; em 2017, 18,6/100 mil habitantes; em 2019, 17,8/100mil habitantes e em 2020 14,1/100 mil habitantes, apontando um decréscimo de 35,7% entre 2012 e 2020 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Em relação à mortalidade causada pela aids em território nacional, dados mais recentes mostram que em 2020, foi registrado um total de 10.417 óbitos, com uma taxa de mortalidade padronizada de 4/100.000 habitantes. Um decréscimo de 30,6% entre 2014 e 2020 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Um dos principais motivos destes resultados foram políticas públicas que permitiram, desde 2013, o acesso a TAR por meio do Sistema Único de saúde (SUS) a todas PVH independentemente do nível de carga viral, bem como o fornecimento por uma rede nacional de laboratórios de testes de carga viral e genotipagem desde 2002 (SANTOS, 2019).

No estado do Rio de Janeiro foi observado uma redução no número de novas infecções pelo HIV notificados por meio do SINAN nos últimos anos: 5008 casos em 2017, 4881 em 2018, 4301 em 2019, 3031 em 2020 e 1222 até junho de 2021(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Em relação a casos de aids, 4448 casos em 2017, 4194 em 2018 e 4043 em 2019, 3192 em 2020 e 1414 até junho de 2021. Considerando a taxa de detecção por 100.000 habitantes temos: 2017: 26,1; 2018: 24,4, 2019: 23,4 e em 2020: 18,4. A taxa de óbitos por causa básica de aids também caiu no estado no mesmo período: 1582 em 2017, 1569 em 2018, 1467 em 2019, 1421 em 2020. Já no município do Rio de Janeiro, o SINAN registrou 32,1 casos de aids por 100.00 habitantes em 2017 e 28,3 em 2018 e 26,6 em 2019 e 21,4 em 2020(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

1.3. HIV, envelhecimento e uso crônico de TAR

O desenvolvimento e evolução da TAR reduziram significativamente a morbidade e a mortalidade causada pelo HIV. O aumento da sobrevida deixou essa população mais exposta a doenças ou morbidades relacionadas ao avanço da idade. Questões fisiológicas que se desenvolvem com o decorrer dos anos contribuem para o desenvolvimento de morbidades. Adicionalmente, os efeitos a longo prazo que o próprio HIV causa ao organismo mesmo em pessoas em TAR também devem ser considerados (OLIVEIRA, 2013).

Acredita-se que quase metade das PVH (cerca de 18 milhões de pessoas), tem algum distúrbio neuro-cognitivo associado ao vírus. Embora o início da TAR seja suficiente para impedir novos danos relacionados à ação no cérebro, o tratamento não reverte as anormalidades já existentes causadas pelo vírus. Esse fator pode sugerir uma futura neuro-degeneração sinérgica associada a comorbidades relacionadas a idade, como doenças isquêmicas e vasculares (PAUL, 2019).

Existem indícios que mesmo pessoas em TAR com carga viral indetectável sofrem de um fenômeno de inflamação crônica causada pelo HIV. Este processo é caracterizado pela presença de telômeros curtos, indicando uma aceleração do envelhecimento celular. O seu desgaste ou encurtamento caracteriza o processo de envelhecimento, bem como a perda progressiva da capacidade proliferativa das células T, ou seja, pessoas com telômeros menores tem um risco maior de desenvolver doenças que surgem com o envelhecimento (ZHAO et al., 2019).

O uso crônico da TAR também traz problemas como toxicidade a longo prazo. Existem evidências que a TAR pode causar a interrupção de vários processos celulares, entre eles a autofagia, a qual leva à disfunção celular que tem sido relacionada a envelhecimento precoce de pessoas em TAR (GUO; BUCH, 2019). Alterações no metabolismo ósseo também são eventos comuns associados a TAR por meio da redução da ativação da vitamina D e consequente perda de massa óssea e que a longo prazo podem evoluir para osteoporose e possivelmente fraturas (ABREU, 2018).

Como visto, não só a própria ação do HIV ao longo do tempo, como a complexidade da TAR podem causar uma série de alterações metabólicas e fisiológicas que levam a multimorbidades, e consequentemente à intensificação dos danos à saúde do paciente. A presença de multimorbidades acarreta um aumento no uso medicamentos (polifarmácia), com possibilidade de indesejáveis interações medicamento-medicamento e risco para eficácia terapêutica o que pode se traduzir em sobrecarga no SUS pois a soma desses fatores pode levar ao aumento de hospitalizações e custos com assistência especializada (WENG et al., 2013a). O uso de medicamentos baseado em informações adequadas ao perfil clínico de PVH é uma estratégia fundamental para evitar e reduzir esses riscos (VIELMO; ANDRADE, 2014).

1.4. Uso racional de Medicamentos

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017) o uso racional de medicamentos ocorre quando pacientes recebem medicamentos apropriados a suas necessidades clínicas em doses adequadas aos seus requerimentos individuais por um período de tempo adequado e ao menor custo para si e para a comunidade. Sem esses fatores a prescrição pode ser considerada inadequada ou a terapia medicamentosa potencialmente inapropriada.

A seleção dos medicamentos deve levar em consideração a questão do risco benefício, ou seja, o fato do risco de eventos adversos ser menor que o benefício clínico, principalmente se houver alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes. Deve-se atentar também para uso incorreto de medicamentos (dose, duração ou duplicidade), uso de medicamentos de baixo valor terapêutico, interações medicamentosas e a falta de uso

por parte do paciente de medicamentos benéficos indicados clinicamente (GAVILÁN MORAL; VILLAFAINA BARROSO, 2011).

Os fatores que possibilitam a prescrição de medicamentos potencialmente inadequados são variados: podem estar relacionados ao perfil clínico do paciente, ao profissional de saúde que elabora a prescrição ou ainda ao acesso ao sistema de assistência de saúde (GÓMEZ AGUIRRE et al., 2017). Segundo dados da OMS(WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018), o custo global com erros e uso inadequado de medicamentos é estimado em 42 bilhões de dólares. No Brasil, os medicamentos respondem por aproximadamente 28% dos casos de intoxicação humana registrados anualmente, segundo avaliação realizada em 2017 (FUNDAÇÃO OSWALDO -CRUZ, 2017). Em um estudo realizado com 1103 pacientes internados em hospitais do Rio de Janeiro apontou que 4,6% dos eventos adversos encontrados na população do estudo estavam relacionados a danos causados a emprego de medicamentos(MENDES et al., 2013).

As práticas mais comuns de uso inadequado de medicamentos estão relacionadas à polifarmácia, automedicação e prescrição em desacordo com as diretrizes clínicas. Muitas vezes os pacientes são receptores passivos dos medicamentos e em virtude da complexidade do tratamento aliado à falta do fornecimento apropriado da informação sobre o regime terapêutico ou a falta de capacidade de compreensão sobre o mesmo, tem dificuldade de seguir corretamente o tratamento, o que pode aumentar o risco de internação, efeitos adversos e mortalidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Entre os pacientes crônicos, aqueles que sofrem de patologias múltiplas merecem uma atenção especial, pois a complexidade clínica e conseqüentemente deterioração progressiva da capacidade funcional, requerem maior consumo de recursos farmacológicos (VALLEJO MAROTO; FERNÁNDEZ MOYANO, 2012).

Entre PVH, a existência de múltiplas comorbidades pode levar ao uso inapropriado de medicamentos, seja pelo uso de mais medicamentos do que o necessário, de medicamentos potencialmente inadequados, duplicações terapêuticas (HOVSTADIUS et al., 2010). Ademais, o uso inadequado de medicamentos pode acarretar possíveis interações medicamentosas. Segundo Marzolini e colaboradores, interações

medicamentosas com pacientes em TAR são comuns, variando de 23 a 41% (MARZOLINI et al., 2010).

1.5. Polifarmácia

Não existe um consenso ou uma definição universal sobre o termo polifarmácia. Sua definição é variável e diverge geralmente na questão do número de medicamentos usados por um indivíduo em um determinado espaço de tempo para tratar multimorbidades. A OMS no âmbito da Aliança Mundial para de Segurança do Paciente define polifarmácia como o uso regular de quatro ou mais medicamentos simultâneos por um paciente, sejam eles prescritos, isentos de prescrição ou outros medicamentos tradicionais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Em termos quantitativos, polifarmácia é mais comumente definida pela coadministração ou ingestão concomitante diária de cinco ou mais medicamentos (MASNOON et al., 2017).

Em estudos clínicos e epidemiológicos relacionados ao HIV, polifarmácia é definida mais frequentemente como uso de qualquer medicamento concomitantemente à TAR (BACK; MARZOLINI, 2020). Em um estudo realizado na Espanha entre PVH, polifarmácia foi definida como uso de cinco ou mais fármacos além dos ARVs prescritos (LÓPEZ-CENTENO et al., 2019).

Segundo Rollason e Vogt, há três cenários possíveis que devem ser considerados em termos qualitativos com relação à polifarmácia: (1) uso de diversos medicamentos, mas todos são clinicamente indicados; (2) uso de mais medicamentos do que o clinicamente necessário; (3) mais medicamentos são registrados do que usados (ROLLASON; VOGT, 2003).

Geralmente, a complexidade de um regime medicamentoso está relacionada com o número de fármacos que estão inseridos na terapia do paciente, entretanto, essa complexidade vai além do simples número de medicamentos consumidos (HOVSTADIUS et al., 2010). Questões que envolvem fatores como: dose, dosagem, modo de preparo e frequência de uso podem complicar a compreensão e a eficácia da

terapia do paciente (GAVILÁN MORAL; JIMÉNEZ DE GRACIA; VILLAFAINA BARROSO, 2013).

Em PVH com múltiplas patologias, o uso de polifarmácia pode ser justificado por razões clínicas. Pode ser considerada potencialmente adequada quando os medicamentos são prescritos considerando evidências científicas de que os pacientes terão benefícios clínicos mesmo usando-os concomitantemente (OLIVEIRA et al., 2021). Embora possa haver benefícios clínicos no uso concomitante de medicamentos, a polifarmácia geralmente não está intrinsecamente associada a maior sobrevida do indivíduo em tratamento. O uso da polifarmácia pode aumentar a complexidade do tratamento, potencializando o risco de interações medicamentosas, problemas de adesão, prescrição inadequada, redução da capacidade funcional e fisiológica do indivíduo e aumento da possibilidade de hospitalização (WENG et al., 2013).

1.5.1 Polifarmácia e perfil farmacoterapêutico em PVH

O aumento da expectativa de vida de PVH aumenta as chances do surgimento de multimorbidades ligadas ao uso a longo prazo da TAR, envelhecimento e conseqüentemente ao uso de polifarmácia, eventos adversos e interações medicamentosas. O aumento do número de medicamentos pode ter ainda efeito negativo na adesão a TAR, uma vez que a adesão é impactada pela complexidade do tratamento, e por outros fatores referentes ao acesso ao tratamento através do sistema de saúde e fatores sócio econômicos e psicológicos (BACK; MARZOLINI, 2020).

Um estudo recente realizado na Espanha, na região de Madri, demonstrou que o uso de polifarmácia é mais frequente em PVH do que por pessoas não vivem com HIV em todas as faixas etárias pesquisadas. A prevalência de polifarmácia (definida como uso de ≥ 5 medicamentos concomitantes excluindo os ARVs) entre PVH foi 34% enquanto em indivíduos sem HIV foi 22% (LÓPEZ-CENTENO et al., 2019).

Em outro estudo realizado em Leon, Espanha que incluiu 154 PVH com ≥ 50 anos, 40% dos participantes fazia uso de polifarmácia com uma média de seis medicamentos utilizados; em torno de um terço dos participantes foram identificadas interações

relevantes entre ARVs e medicamentos concomitantes (FERNÁNDEZ CAÑABATE; ORTEGA VALÍN, 2019).

Já em um estudo publicado em 2020 que utilizou 2112 PVH em 24 países (EUA, Reino Unido, Austrália, Canadá, França, Alemanha, Itália, Espanha, Japão, México, Portugal, Brasil, Rússia, Taiwan, Holanda, Argentina, Áustria, Chile, China, Irlanda, Bélgica, Polônia, Coreia do Sul e Suíça), foi medida a relação entre o aumento do número de medicamentos usados e qualidade de vida do participante. O estudo relatou uma prevalência geral de 42% de polifarmácia entre os indivíduos participantes do estudo e concluiu que o uso de polifarmácia está associado significativamente a piores resultados relacionados à saúde de PVH independente das comorbidades existentes (OKOLI et al., 2020).

2. JUSTIFICATIVA

O acesso a TAR possibilitou o aumento da expectativa de vida e tornou o HIV uma condição crônica, possibilitando surgimento de comorbidades típicas do envelhecimento e conseqüentemente o aumento do uso de medicamentos. A complexidade da TAR e seu uso combinado com outros medicamentos se tornou um grande desafio tanto para o usuário quanto para o sistema de saúde.

A falta de informação sobre o perfil de uso de medicamentos dessa população pode ser um fator de dificuldade para o sucesso terapêutico, efetividade e segurança da terapia. O profissional de saúde de posse destas informações pode orientar o paciente de forma mais eficaz, otimizando o tratamento, e possivelmente a adesão à terapia. Conhecer o perfil de uso de medicamentos pode auxiliar no planejamento ou na gestão do acompanhamento farmacoterapêutico.

A existência no INI/Fiocruz de uma coorte aberta de PVH com longo tempo de acompanhamento representa uma oportunidade para realizar um estudo de perfil farmacoterapêutico. Nesta coorte já foram incluídos mais de 5.000 PVH desde 1986, quando foram atendidos os primeiros pacientes no então Hospital Evandro Chagas (HEC). Desde então, é feita a coleta sistemática de dados sócio-demográficos, clínicos e laboratoriais, incluindo esquemas terapêuticos utilizados, comorbidades, histórico de hospitalizações e causas de óbito.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Este projeto tem por objetivo descrever o perfil farmacoterapêutico, polifarmácia e seus fatores associados em uma coorte de pessoas vivendo com HIV no Rio de Janeiro, Brasil.

3.2. Objetivos Específicos

- Estimar a frequência de uso de medicamentos por classe terapêutica, estratificando por idade (< 50 anos vs. ≥ 50 anos)
- Estimar a prevalência de polifarmácia.
- Avaliar os fatores sócio demográficos e clínicos associados à polifarmácia.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho , Local e Amostra do Estudo

Estudo observacional, retrospectivo, seccional incluindo pacientes com idade igual ou superior a 18 anos acompanhadas no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz (INI/Fiocruz) que estavam em uso de TAR e receberam pelo menos uma prescrição médica (ambulatorial ou internada) no INI/Fiocruz durante o ano de 2019. Utilizamos como fonte de dados, exclusivamente prontuários e prescrições médicas geradas através do sistema eletrônico do INI/Fiocruz. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INI/Fiocruz (CAAE 33386720.5.0000.5262) (Anexo 1).

4.2. Variáveis de interesse

Os medicamentos antirretrovirais foram classificados de acordo com o mecanismo de ação: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN): abacavir, entricitabina, lamivudina, tenofovir, zidovudina; inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN): efavirenz, etravirina; Inibidores de protease (IP): atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir, tipranavir; Inibidor de fusão: enfurvitida; Inibidores da integrase: dolutegravir, raltegravir; Inibidor de entrada do HIV: maraviroque.

Os medicamentos concomitantes foram classificados de acordo com a classe terapêutica da ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). O sistema ATC adotado pela OMS, os fármacos são divididos em diferentes grupos relacionados ao órgão ou ao sistema que atuam e suas propriedades terapêuticas e farmacológicas. A divisão acontece em cinco níveis diferentes: o primeiro nível tem 14 grupos principais e é representado por uma letra que corresponde a um grupo anatômico. O segundo nível é composto por subgrupos representados por dois números e

corresponde ao grupo terapêutico. O terceiro nível é composto por subgrupos representados por uma letra que corresponde ao grupo farmacológico. O quarto nível é composto por um subgrupo que é representado por uma letra que corresponde ao grupo químico. Por fim, o quinto nível é composto por um subgrupo que é representado por dois números que corresponde à substância química (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Polifarmácia foi definida pelo uso de cinco ou mais fármacos além dos ARVs prescritos pelos médicos do INI-Fiocruz, conforme proposto por López-Centene & col. (LÓPEZ-CENTENO et al., 2019).

4.3. Variáveis Explicativas

Foram avaliadas variáveis sócio demográficas (idade, sexo, cor da pele ou raça e escolaridade), tempo de diagnóstico do HIV e tempo em uso de TAR. A idade (anos) foi calculada considerando 31 de dezembro de 2019, descrita como mediana e intervalo interquartil (IQR), e em estratos etários (18-39, 40-49, 50-59, 60-69, ≥ 70 anos). O gênero foi estratificado em homem cisgênero, mulher cisgênero e mulher transgênero. A cor da pele ou raça foi estratificada em branco, preto e pardo, de acordo com a classificação padrão brasileira (AZEVEDO, [s.d.]). A escolaridade foi definida em quatro níveis: inferior ao fundamental (≤ 4 anos), fundamental (5-8 anos), médio (9-11 anos) e superior (≥ 12 anos). O tempo de diagnóstico do HIV e tempo em uso de TAR foi calculado considerando 31 de dezembro de 2019, apresentado como mediana e IQR, e dicotomizado em ≤ 10 anos e >10 anos.

4.4. Análise dos dados

Descrevemos a proporção de medicamentos prescritos (ARV de acordo com a classe e medicamentos concomitantes de acordo com ATC) em geral e estratificados por faixa etária (< 50 vs. ≥ 50 anos). Avaliamos as diferenças entre as proporções dos dois grupos etários usando testes de qui-quadrado.

Usamos análises de regressão logística bivariada e multivariada para avaliar os fatores associados à polifarmácia. Para construir esses modelos, a idade foi estratificada em quatro grupos (18-39, 40-49, 50-59, ≥ 60 anos). As variáveis com limiar de $p < 0,05$ nas análises bivariadas (OR: razão de chances) foram mantidas no modelo multivariado final (aOR: razão de chances ajustado). Todas as análises foram realizadas no R versão 4.0.4 (14).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão desta dissertação foram descritos na forma de artigo científico intitulado:

Pharmacotherapeutic profile, polypharmacy and its associated factors in a cohort of people living with HIV in Rio de Janeiro, Brazil.

A ser submetido à revista HIV Medicine.

Abstract

Objectives: We described the pharmacotherapeutic profile, polypharmacy and its associated factors among people living with HIV (PWH) in Rio de Janeiro, Brazil.

Methods: Cross-sectional study including PWH on antiretroviral therapy (ART) who received at least one medical prescription (outpatient/hospitalized) in 2019. We described the proportion of prescribed medications according to ART and Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classes stratified by age (<50 vs. ≥50 years). Polypharmacy was defined as ≥5 medications prescribed beyond ART. Logistic regression models assessed demographic and clinical factors associated with polypharmacy.

Results: A total of 143,306 prescriptions of 4547 participants were analyzed. Median age was 44.4 years (IQR:35.4-54.1) and 1615(35.6%) were ≥50 years. Most were cisgender men (2958; 65.1%), and 224(4.9%) transgender women. Over half self-declared Black/*Pardo* (2582; 56.8%) and only 671(14.9%) completed higher education. Median time since HIV diagnosis was 10.9 years (IQR:6.2-17.7). Most frequently prescribed concomitant medications were nervous system (64.8%), antiinfectives for systemic use (60.0%), alimentary tract and metabolism (45.9%), cardiovascular system (40.0%) and respiratory system (37.1%). Prevalence of polypharmacy was 50.6% (95% CI: 49.2-52.1). Model results indicated that being older, cisgender woman, having less education and longer time since HIV diagnosis increase the odds of polypharmacy.

Conclusions: We found high rates of polypharmacy and concomitant medication use in a cohort of PWH in Brazil. Targeted interventions should be prioritized to prevent interactions and improve treatment, especially among individuals using central nervous system and cardiovascular medications, as well as certain groups such as cisgender women, elderly and those with lower education. Standardized protocols for continuous review of patients' therapeutic regimens should be implemented.

Keywords: HIV, antiretroviral therapy, polypharmacy, pharmacy, Brazil

Introduction

According to Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), around 37.7 million people were living with HIV (PWH) by the end of 2020 (1), and by the 30 June 2021, 28.2 million PWH had access to antiretroviral therapy (ART) (1). In Brazil, the AIDS detection rate is declining, from 22,0/100,000 in 2012 to 14.1/100,000 inhabitants in 2020, representing a decrease of 35.7% (2). This is result of public policies that allowed access to ART by the Unified Health System (*Sistema Único de Saúde*, SUS) since 1996 (3), and provision of combination HIV prevention including condoms, post-exposure prophylaxis (PEP), pre-exposure prophylaxis (PrEP), test and treat, and ART for all people newly diagnosed with HIV (4).

The increase on survival provided by the access, development and evolution of ART allows PWH to age and, eventually, develop diseases or morbidities related to aging (5). In addition, there is evidence that antiretroviral drugs (ARV) can disrupt several cellular processes, including autophagy, which has been linked to the premature aging of people on ART (6). In individuals with multiple comorbidities, polypharmacy or the simultaneous use of multiple medications is common, and rational use of medications is essential (7). Inadequate polypharmacy may reduce expected clinical benefit, and increase the risk of drug interactions, toxicity, adherence problems, and hospitalization (7). Caution should be taken regarding polypharmacy among PWH, as important interactions between ARV and concomitant medications are common (8,9). Moreover, polypharmacy among PWH is associated with worse self-perception of health (9) and worse health outcomes regardless of existing comorbidities (10).

It is important to understand the profile of medications used by PWH to increase therapeutic success, efficacy and safety (11). Thus, this study aims to describe the pharmacotherapeutic profile, estimate the prevalence of polypharmacy and identify factors associated with polypharmacy in a cohort of adult PWH from a referral unit in Rio de Janeiro, Brazil.

Methods

Study Design

Observation, retrospective, cross-sectional study including PWH aged 18 years or older followed in Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz (INI/Fiocruz) who were currently using ART and received at least one medical prescription (outpatient or hospitalized) through INI/Fiocruz electronic system during 2019. We used exclusively medical records and medical prescriptions as data source. This study has been approved by the INI/Fiocruz Institutional Reviewer Board (CAAE 33386720.5.0000.5262).

Main Outcomes

ARV were classified according to pharmacological class: nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI): abacavir, emtricitabine, lamivudine, tenofovir, zidovudine; non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): efavirenz, etravirine; protease inhibitors (PI): atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir, tipranavir; fusion inhibitor (IF): enfurvitide (T20); integrase strand transfer inhibitors (INSTI): dolutegravir, raltegravir; CCR5 co-receptor antagonists: maraviroc. Concomitant medications (all prescribed medications except ARV) were classified according to the second level of classification of the World Health Organization (WHO) Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) index, version 2021 (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (12). Polypharmacy was defined as the prescription of five or more concomitant medications (all prescribed drugs except ARV) (13).

Explanatory Covariables

We evaluated sociodemographic variables (age, gender, skin color or race and education) and time since HIV diagnosis. Age (years) was calculated considering 31 December 2019, described as median and interquartile range (IQR), and in age strata (18-39, 40-49, 50-59, 60-69, ≥ 70 years). Gender was stratified into cisgender man, cisgender woman and transgender woman. Skin color or race was stratified in White, Black and

Pardo, according to Brazilian standard classification (14). Education was defined at four levels: less than elementary (≤ 4 years), elementary (5-8 years), middle (9-11 years) and superior (≥ 12 years). Time since HIV diagnosis and time since ART initiation were calculated considering 31 December 2019, presented as median and IQR, and dichotomized in ≤ 10 years and >10 years.

Data Analysis

We described proportion of prescribed medications (ARV according to class and concomitant medications according to ATC) overall and stratified according to age group (< 50 vs. ≥ 50 years). We assessed age differences using chi-square tests.

We used bivariate and multivariate logistic regression analyses to assess factors associated to polypharmacy. To build these models, age was stratified into four groups (18-39, 40-49, 50-59, ≥ 60 years). Variables with $p < 0.05$ threshold in bivariate analyses (OR: odds ratio) were retained in final multivariate model (aOR: adjusted odds ratio). All analyses were performed on R version 4.0.4 (15).

Results

A total of 143,306 prescriptions of 4547 PWH followed at INI-Fiocruz cohort received at least one medical prescription and were included in this study. Median age was 44.4 years (IQR: 35.4-54.1) and 1615 (35.5%) were 50 years or older (Table 1). Most were cisgender man (2958; 65.1%), and 224 (4.9%) were transgender women. Over half self-declared as Black or *Pardo* (2582; 56.8%) and 671 (14.9%) had completed superior education. Median time since HIV diagnosis was 10.9 years (IQR: 6.2-17.7); 2472 (54.4%) and 1932 (42.7%) participants were diagnosed with HIV and initiated ART more than 10 years ago, respectively.

Most of participants received prescriptions with NRTI drugs (4348; 95.6%), followed by PI (2023; 44.5%), INI (1999; 44.0%) and NNRTI (1638; 36.0%) (Table 2). Lamivudine (4337; 95.4%), tenofovir (3718; 81.8%), dolutegravir (1979; 43.5%) and efavirenz (1551; 34.1%) were the most prescribed ARV. Tenofovir/lamivudine/efavirenz

co-formulation was prescribed to 1338 (29.4%) participants. Compared to participants aged < 50 years, older participants (≥ 50 years) received more prescriptions with any PI drug (56.4% vs. 37.9%, $p < 0.001$), etravirine (2.3% vs. 0.8%, $p < 0.001$) and maraviroc (1.7% vs. 0.4%, $p < 0.001$).

Concomitant medications most frequently prescribed were nervous system (Class N: e.g. analgesics and antiepileptics) (64.8%), antiinfectives for systemic use (Class J: e.g. antibacterials and antimicrobials) (60.0%), alimentary tract and metabolism (Class A: e.g. acid related disorders and functional gastrointestinal disorders) (45.9%), cardiovascular system (Class C: e.g. lipid modifying agents, diuretics and beta blocking agents) (40.0%) and respiratory system (Class R: e.g. antihistamines for systemic use) (37.1%) (Supplementary Table 1). Concomitant medications were more prescribed to older participants (≥ 50 years) compared to participants < 50 years for most of ATC classes, except genito urinary system and sex hormones (G: 6.3% vs. 10.6%, $p < 0.001$), antiinfectives for systemic use (J: 55.6% vs. 62.4%, $p < 0.001$), antineoplastic and immunomodulating agents (L: 0.6% vs. 1.5%, $p = 0.005$) and antiparasitic, insecticides and repellents (P: 11.7% vs. 14.7%, $p = 0.004$) (Figure 1).

Prevalence of polypharmacy (≥ 5 concomitant medications) was 50.6% (95%CI: 49.2-52.1). Only 336 (7.4%) participants received no concomitant medication, while 495 (10.9%) and 1414 (31.1%) received one and 2-4 concomitant medications, respectively. Number of concomitant medications prescribed increased with age ($p < 0.001$) (Figure 2).

On multivariate logistic regression model, odds of polypharmacy increased with age: aOR 1.79 (95%CI: 1.33-2.44) for 40-49 years, aOR 2.80 (95%CI: 1.90-4.21) for 50-59 years, and aOR 4.41 (95%CI: 2.45-8.67) for ≥ 60 years (Table 3). Additionally, being cisgender woman (aOR 1.75, 95%CI: 1.27-2.47) compared to cisgender man, completed less than elementary education (aOR 4.09, 95%CI: 2.77-6.14), elementary (aOR 3.44, 95%CI: 2.36-5.09) or middle education (aOR 2.60, 95%CI: 1.96-3.43) compared to superior, and having more than 10 years since HIV diagnosis compared to less than 10 years (aOR 1.78, 95%CI: 1.35-2.35) increased the odds of polypharmacy.

Discussion

In this study, we described the pharmacotherapeutic profile of a cohort of PWH in Rio de Janeiro, Brazil, through the analysis of medications prescribed during 2019. Almost 80% of participants were using efavirenz or dolutegravir, ARV recommended as first-line regimen by the Brazilian National Guidelines, and more participants aging ≥ 50 years were using PI or etravirine, ARV recommended as second- or third-line regimens (16). Almost half of participants were using polypharmacy, and most frequently concomitant medications prescribed according to ATC classification were nervous system, antiinfectives for systemic use, alimentary tract and metabolism and cardiovascular. The odds of polypharmacy also increased with age, as well as among cisgender women, those with lower education and more time living with HIV.

PWH in our cohort are aging. In 2008, median age of participants (n=2307) currently under follow-up was 33.1 (IQR: 27.3-40.2) (17), while in the present study it has increased to 44.4 (IQR: 35.4-54.1). Decreased proportion of younger and increased proportion of older PWH have been observed between 2008 and 2019 (18-39 years: 44.3% vs. 38.0%; 40-49 years: 35.7% vs. 26.5%; 50-59 years: 15.3% vs. 23.3%, and ≥ 60 years: 4.7% vs. 12.2%; respectively). This may indicate the increase in life expectancy provided by ART (18). We have also noticed an increase in the proportion of Black and *Pardo* individuals during this period (42.8% vs. 56.8%), following a national trend of increase in HIV cases among Black/*Pardo* populations (2).

Older PWH (≥ 50 years) received more prescriptions of PI drugs than younger participants (< 50 years). This may be explained by the higher probability of older PWH being on second- and third-line regimen, as most are living with HIV for longer time than younger PWH. Medium and long-term use of PI may lead to metabolic syndrome (premature arteriosclerosis, dislipidemia, insuline resistance) which is associated with increased risk of cardiovascular diseases. These PI-related issues may be closely monitored as PI drugs are metabolized by cytochrome P450, are more susceptible to drug-drug interaction, and may interact with hypertension medications, such as calcium channel blockers and beta blockers (19).

In our study, prescribed nervous system medications were common among all age strata. Second and third most frequent concomitant medications were systemic anti-infectives and alimentary tract and metabolism for younger PWH (aged < 50 years), similar to observed in a large study conducted in Spain (13), and cardiovascular and alimentary tract and metabolism medications for older individuals (≥ 50 years). The high number of prescriptions for nervous system medications may be related to neurologic complications related to HIV/AIDS, such as cognitive impairment (20), which is estimated to affect almost half of all PWH in the world (~18 million). Although ART initiation may be enough to prevent new nervous system damages, existing abnormalities caused by the virus are irreversible (21). HIV infection can trigger the entry of monocyte-derived macrophages into central nervous system (CNS) across the blood-brain barrier, releasing cytokines and viral products that can break endothelial barriers and affect neural pathways. HIV can also promote virus replication in compartmental areas of the CNS leading to dysregulation of neural pathways (22). In addition to physiological issues, stigma against PWH can lead to the development of psychological disorders in PWH, such as depression, anxiety, sudden mood swings, which may increase nervous system medications use (23).

Cardiovascular medications were the main class among older PWH in high income settings, such as United Kingdom (24) and Switzerland (25,26). Still, there is no consensus whether HIV and ART are directly associated with cardiovascular diseases. Data indicate that prevalence of systemic arterial hypertension is higher among PWH, especially among the oldest (27). In a study conducted in Sub-Saharan Africa, longer time in ART and increased age were associated to increased carotid intima-media thickness which indicated higher risk of cardiovascular disease (28). In addition to infectious disease specialist care, a cardiology specialist must periodically review the medications of PWH, to correctly plan the combination of cardiologic drugs and ART, avoiding potential interactions.

Prevalence of alimentary tract and metabolism medications was common in our study. Microvilli atrophy processes, abscesses, malabsorption, poor digestion, abdominal pain and nausea are common among PWH affecting 50-70% globally (29). These conditions can be caused by HIV direct action on intestinal cells and local immunological changes, facilitating opportunistic pathogens (e.g. fungi, bacteria, parasites and protozoa)

infection that can lead to diarrhea and chronic malnutrition, significantly affecting individuals quality of life (30). Although ART has greatly reduced the incidence of opportunistic diseases in PWH, *Helicobacter pylori* infections are still common in this population and are associated with gastroesophageal reflux disease. Data suggest that an immune improvement through the increase in CD4 cells provided by ART allows for a more effective inflammatory response that could provide favorable conditions for *Helicobacter pylori* growth by increasing stomach acid secretion (40).

Half of individuals included in in this study were using polypharmacy, twice higher than found in a study conducted in Minas Gerais, Brazil that included less individuals aged ≥ 50 years (23% vs. 36%, respectively) (33). Studies conducted in low- and high-income settings among PWH found slightly lower prevalence of polypharmacy (~40%) (9,10,24). Conversely, prevalence of polypharmacy in an Australian study conducted in 2018 with 552 participants using ART was slightly higher than observed in this study (54%) (34), which may be related to the higher median time since HIV diagnosis compared to our study (15 years vs. 10 years).

Polypharmacy increased with age and time living with HIV, as observed in other studies (13,24,26). This is in accordance with the profile of morbidities commonly found among individuals aged ≥ 50 years, which can probably be linked to the deterioration of physiological conditions resulted by advancing age (5) and long term effects of HIV infection. Even PWH on ART with undetectable viral load may be impacted by the chronic inflammation caused by HIV. This process is characterized by the presence of short telomeres, indicating an acceleration of cell aging and an increased risk of developing comorbidities (35). ART long-term toxicity can disrupt several cellular processes, including autophagy, leading to cellular dysfunction linked to premature aging (6). The possibility of cascading prescription that arises from the attempt to treat new clinical conditions triggered by adverse effects of chronic medication use, especially ART, lead to the prescription of additional medications (7). Lastly, knowing the pharmacotherapeutic profile of our cohort is essential for deprescription, especially among elderly individuals.

Compared to cisgender man, cisgender woman had increased odds of polypharmacy use. According to a study conducted in Bahia, Brazil, higher prevalence of

polypharmacy among cisgender woman may be related to longer survival, higher demand for health services and higher familiarity with medication (36). In a large study conducted in Spain, polypharmacy was also more frequent among cisgender woman living with HIV (13). According to the authors, a more frequent contact with the health system by cisgender women can provide them an extra opportunity to diagnose diseases and receive prescriptions (13). Other hypotheses include biological factors related to gender and differences in the occurrence of specific comorbidities associated with chronic medication use (37,38) and those women are also more likely to participate in preventive health care, thus having a greater possibility of receiving prescriptions for drugs that are used for disease prevention (39). Our results also identified an association of low education and polypharmacy, that can be related to socioeconomic disparities, influencing access to healthy food and basic health services, which are elements that have a great impact on quality of life and can lead to the development of diseases (7,40).

This study has limitations. Only prescriptions generated through the INI-Fiocruz system were included in our study. Therefore, medications prescribed by other physicians or self-medication were not considered. Prescriptions do not assure drug refill or use. We considered all medications prescribed during 2019; however, we could not guarantee simultaneous use of all medications. One strength of our study is the large sample size of PWH included in follow-up since 1986, that provides a unique opportunity to identify and monitor the evolution of the most common comorbidities that affect PWH in the cohort, as well as the classes and great number of drugs most used in this population, thus allowing for the planning and creation of more efficient strategies that allow not only a better management of the therapy, adherence and effectiveness, as well as avoiding possible adverse drug-related event.

In conclusion, high rates of polypharmacy and concomitant medication use were found in a cohort of PWH in Brazil. Access to ART increased the survival of PWH, which is more exposed to age-related chronic diseases and, consequently, increased use of medications to treat these comorbidities. Targeted interventions to prevent interactions and improve treatment adherence are warranted, especially among certain groups, such as cisgender women, elderly and those with lower education. Standardized protocols for continuous review of patients' therapeutic regimens should be implemented.

References

1. UNAIDS. Fact Sheet - World AIDS day 2021 [Internet]. 2021 [citado 24 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/UNAIDS_FactSheet
2. Ministério da Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2021 [Internet]. Brasília/DF: Ministério da Saúde; 2021 dez [citado 5 de janeiro de 2022]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hivaids-2021>
3. Santos GS dos. Monitoramento imunológico na história da infecção pelo HIV-1 [Internet]. [São Paulo]: Sec. Est. Saúde SP; 2019 [citado 27 de maio de 2020]. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1010326/tcc-graziele-santos-2019.pdf>
4. Brazil, Ministry of Health. Prevenção Combinada [Internet]. 2022 [citado 24 de junho de 2022]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/previna-se>
5. Oliveira DA de. Envelhecendo com HIV/Aids: história de lutas e desafios. Diss Mestr Em Enferm [Internet]. 27 de março de 2013 [citado 22 de abril de 2020]; Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/tede/5130>
6. Guo ML, Buch S. Neuroinflammation & pre-mature aging in the context of chronic HIV infection and drug abuse: Role of dysregulated autophagy. *Brain Res.* dezembro de 2019;1724:146446.
7. Oliveira PC de, Silveira MR, Ceccato M das GB, Reis AMM, Pinto IVL, Reis EA. Prevalência e Fatores Associados à Polifarmácia em Idosos Atendidos na Atenção Primária à Saúde em Belo Horizonte-MG, Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva.* abril de 2021;26(4):1553–64.
8. Vallejo Maroto I, Fernández Moyano A. Continuidad asistencial en el paciente pluripatológico. *Med Clínica.* julho de 2012;139(5):206–7.

9. Fernández Cañabate S, Ortega Valín L. Polypharmacy among HIV infected people aged 50 years or older. *Colomb Medica Cali Colomb*. 30 de setembro de 2019;50(3):142–52.
10. Okoli C, de Los Rios P, Eremin A, Brough G, Young B, Short D. Relationship Between Polypharmacy and Quality of Life Among People in 24 Countries Living With HIV. *Prev Chronic Dis*. 5 de março de 2020;17:E22.
11. Pontelo BM, Greco DB, Guimarães NS, Rotsen N, Braga VAR, Pimentel PHN, et al. Profile of drug–drug interactions and impact on the effectiveness of antiretroviral therapy among patients living with HIV followed at an Infectious Diseases Referral Center in Belo Horizonte, Brazil. *Braz J Infect Dis*. abril de 2020;S1413867020300301.
12. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [citado 26 de maio de 2021]. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
13. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan Á, Mcallister K, Bellón JM, Gibbons S, et al. Polypharmacy and Drug–Drug Interactions in People Living With Human Immunodeficiency Virus in the Region of Madrid, Spain: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis*. 20 de agosto de 2019;ciz811.
14. IBGE. Cor ou raça | Educa | Jovens - IBGE [Internet]. [citado 5 de janeiro de 2022]. Disponível em: <https://educa.ibge.gov.br/jovens/conheca-o-brasil/populacao/18319-cor-ou-raca.html>
15. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [citado 26 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.r-project.org/>
16. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA PROFILAXIA PÓS-EXPOSIÇÃO PEP DE RISCO À INFECÇÃO PELO HIV, IST E HEPATITES VIRAIS | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. [citado 5 de janeiro de 2022]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pos-exposicao-pep-de-risco>

17. Torres TS, Cardoso SW, Velasque L de S, Marins LMS, de Oliveira MS, Veloso VG, et al. Aging with HIV: an overview of an urban cohort in Rio de Janeiro (Brazil) across decades of life. *Braz J Infect Dis.* maio de 2013;17(3):324–31.
18. Smiley CL, Rebeiro PF, Cesar C, Belaunzaran-Zamudio PF, Crabtree-Ramirez B, Padgett D, et al. Estimated life expectancy gains with antiretroviral therapy among adults with HIV in Latin America and the Caribbean: a multisite retrospective cohort study. *Lancet HIV.* 1º de maio de 2021;8(5):e266–73.
19. Barbaro G. Reviewing the cardiovascular complications of HIV infection after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* agosto de 2005;5(4):337–43.
20. Christo PP. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e Aids. *Rev Assoc Médica Bras.* 2010;56(2):242–7.
21. Paul R. Neurocognitive Phenotyping of HIV in the Era of Antiretroviral Therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* junho de 2019;16(3):230–5.
22. Tedaldi EM, Minniti NL, Fischer T. HIV-associated neurocognitive disorders: the relationship of HIV infection with physical and social comorbidities. *BioMed Res Int.* 2015;2015:641913.
23. Hoare J, Sevenoaks T, Mtukushe B, Williams T, Heany S, Phillips N. Global Systematic Review of Common Mental Health Disorders in Adults Living with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* dezembro de 2021;18(6):569–80.
24. O Halloran M, Boyle C, Kehoe B, Bagkeris E, Mallon P, Post FA, et al. Polypharmacy and drug–drug interactions in older and younger people living with HIV: the POPPY study. *Antivir Ther.* 2019;24(3):193–201.
25. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, Weber R, Fux C, Furrer H, et al. Prevalence of comedications and effect of potential drug–drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther.* 2010;15(3):413–23.
26. Courlet P, Livio F, Guidi M, Cavassini M, Battegay M, Stoeckle M, et al. Polypharmacy, Drug–Drug Interactions, and Inappropriate Drugs: New Challenges in the

Aging Population With HIV. *Open Forum Infect Dis.* 1º de dezembro de 2019;6(12):ofz531.

27. Lima MAC, Cunha GH da, Galvão MTG, Rocha RP, Franco KB, Fontenele MSM, et al. Hipertensão arterial sistêmica em pessoas vivendo com HIV/aids: revisão integrativa. *Rev Bras Enferm.* dezembro de 2017;70(6):1309–17.

28. Vos Alinda G., Barth Roos E., Klipstein-Grobusch Kerstin, Tempelman Hugo A., Devillé Walter L. J., Dodd Caitlin, et al. Cardiovascular Disease Burden in Rural Africa: Does HIV and Antiretroviral Treatment Play a Role? *J Am Heart Assoc.* 9 de abril de 2020;9(7):e013466.

29. Crum-Cianflone NF. Human Immunodeficiency Virus and the Gastrointestinal Tract. *Infect Dis Clin Pract.* setembro de 2010;18(5):283–5.

30. Pupulin ÁRT, Carvalho PG, Nishi L, Nakamura CV, Guilherme ALF. Enteropatógenos relacionados à diarreia em pacientes HIV que fazem uso de terapia antiretroviral. *Rev Soc Bras Med Trop.* outubro de 2009;42:551–5.

31. Clay PG, Crutchley RD. Noninfectious Diarrhea in HIV Seropositive Individuals: a Review of Prevalence Rates, Etiology, and Management in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. *Infect Dis Ther.* 1º de dezembro de 2014;3(2):103–22.

32. Gómez Venegas ÁA, Moreno Castaño LA, Roa Chaparro JA, Gómez Venegas ÁA, Moreno Castaño LA, Roa Chaparro JA. Approach to diarrhea in HIV patients. *Rev Colomb Gastroenterol.* junho de 2018;33(2):150–60.

33. Pontelo BM, Greco DB, Guimarães NS, Rotsen N, Braga VAR, Pimentel PHN, et al. Profile of drug–drug interactions and impact on the effectiveness of antiretroviral therapy among patients living with HIV followed at an Infectious Diseases Referral Center in Belo Horizonte, Brazil. *Braz J Infect Dis.* abril de 2020;S1413867020300301.

34. Siefried KJ, Mao L, Cysique LA, Rule J, Giles ML, Smith DE, et al. Concomitant medication polypharmacy, interactions and imperfect adherence are common in Australian adults on suppressive antiretroviral therapy: *AIDS.* janeiro de 2018;32(1):35–48.

35. Zhao J, Nguyen LNT, Nguyen LN, Dang X, Cao D, Khanal S, et al. ATM Deficiency Accelerates DNA Damage, Telomere Erosion, and Premature T Cell Aging in HIV-Infected Individuals on Antiretroviral Therapy. *Front Immunol.* 2019;10:2531.
36. Sales AS, Sales MGS, Casotti CA. Perfil farmacoterapêutico e fatores associados à polifarmácia entre idosos de Aiquara, Bahia, em 2014*. *Epidemiol E Serviços Saúde.* janeiro de 2017;26(01):121–32.
37. Loikas D, Wettermark B, von Euler M, Bergman U, Schenck-Gustafsson K. Differences in drug utilisation between men and women: a cross-sectional analysis of all dispensed drugs in Sweden. *BMJ Open.* 2013;3(5):e002378.
38. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of Patient Sex and Gender on Medication Use, Adherence, and Prescribing Alignment with Guidelines. *J Womens Health.* fevereiro de 2014;23(2):112–9.
39. Zhang N, Sundquist J, Sundquist K, Ji J. An Increasing Trend in the Prevalence of Polypharmacy in Sweden: A Nationwide Register-Based Study. *Front Pharmacol.* 2020;11:326.
40. Silva IR, Giatti L, Chor D, Fonseca M de JM da, Mengue SS, Acurcio F de A, et al. Polypharmacy, socioeconomic indicators and number of diseases: results from ELSA-Brasil. *Rev Bras Epidemiol.* 2020;23:e200077.

Table 1. Characteristics of people living with HIV who received at least one medical prescription in a referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 2019 (N=4547).

	N=4547
Age (years)	
Median (IQR)	44.4 (35.4, 54.1)
18-39	1726 (38.0)
40-49	1206 (26.5)
50-59	1061 (23.3)
60-69	459 (10.1)
≥70	95 (2.1)
Gender	
Cisgender man	2958 (65.1)
Cisgender woman	1365 (30.0)
Transgender woman	224 (4.9)
Skin color or race	
White	1965 (43.2)
Black	922 (20.3)
<i>Pardo</i>	1660 (36.5)
Education	
Less than elementary	1079 (23.9)
Elementary	905 (20.1)
Secondary	1858 (41.2)
Superior	671 (14.9)
Time since HIV diagnosis (years)	
Median (IQR)	10.9 (6.2, 17.7)
≤ 10	2075 (45.6)
> 10	2472 (54.4)
Time since ART initiation (years)	
Median (IQR)	8.7 (5.0, 14.2)
≤ 10	2593 (57.3)
> 10	1932 (42.7)

Table 2. Proportion of participants who received antiretroviral prescriptions according to age strata (<50 vs. ≥ 50 years) in a referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 2019 (N=4547).

	Total N=4547	< 50 years N=2932	≥ 50 years N=1615	P value
NRTI¹	4348 (95.6)	2858 (97.5)	1490 (92.3)	< 0.001
Lamivudine	4337 (95.4)	2853 (97.3)	1484 (91.9)	< 0.001
Tenofovir	3718 (81.8)	2608 (88.9)	1110 (68.7)	< 0.001
Abacavir	343 (7.5)	151 (5.2)	192 (11.9)	< 0.001
Zidovudine	304 (6.7)	122 (4.2)	182 (11.3)	< 0.001
NNRTI¹	1638 (36.0)	1067 (36.4)	571 (35.4)	0.49
Efavirenz	1551 (34.1)	1031 (35.2)	520 (32.2)	0.044
Etravirine	59 (1.3)	22 (0.8)	37 (2.3)	< 0.001
Nevirapine	19 (0.4)	10 (0.3)	9 (0.6)	0.28
Rilpivirine	10 (0.2)	5 (0.2)	5 (0.3)	0.34
INI	1999 (44.0)	1302 (44.4)	697 (43.2)	0.42
Dolutegravir	1979 (43.5)	1291 (44.0)	688 (42.6)	0.35
Raltegravir	36 (0.8)	23 (0.8)	13 (0.8)	0.94
PI	2023 (44.5)	1112 (37.9)	911 (56.4)	< 0.001
Ritonavir	2023 (44.5)	1112 (37.9)	911 (56.4)	< 0.001
Darunavir	1180 (26.0)	616 (21.0)	564 (34.9)	< 0.001
Atazanavir	909 (20.0)	529 (18.0)	380 (23.5)	< 0.001
Lopinavir	12 (0.3)	6 (0.2)	6 (0.4)	0.29
Tipranavir	6 (0.1)	0 (0)	6 (0.4)	< 0.001
FI				
Enfurvitide	8 (0.2)	4 (0.1)	4 (0.1)	0.39
CCR5 antagonist				
Maraviroc	40 (0.9)	13 (0.4)	27 (1.7)	< 0.001

NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI: nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors; INI: integrase inhibitors; PI: protease inhibitors; FI: fusion inhibitors. ¹Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz co-formulation was considered to calculate proportion of users.

Table 3. Factors associated with polypharmacy in a referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 2019 (N=4547).

	Polypharmacy (≥ 5 concomitant drugs)		Bivariate models		Multivariate model	
	No	Yes	OR (95%CI)	P-value	aOR (95%CI)	P-value
Total	2245 (49.4)	2302 (50.6)				
Age (years)						
18-39	1120 (64.9)	606 (35.1)	Ref.		Ref.	
40-49	552 (45.8)	654 (54.2)	2.38 (1.81-3.18)	<.001	1.79 (1.33-2.44)	<.001
50-59	412 (38.8)	649 (61.2)	4.00 (2.83-5.80)	<.001	2.80 (1.90-4.21)	<.001
≥60	161 (29.1)	393 (70.9)	6.53 (3.79-12.43)	<.001	4.41 (2.45-8.67)	<.001
Gender						
Cisgender man	1675 (56.6)	1283 (43.4)	Ref.		Ref.	
Cisgender woman	452 (33.1)	913 (66.9)	2.73 (2.02-3.78)	<.001	1.75 (1.27-2.47)	<.001
Transgender woman	118 (52.7)	106 (47.3)	1.02 (0.65-1.68)	0.95	1.07 (0.66-1.82)	0.80
Skin color or race						
White	961 (48.9)	1004 (51.1)	Ref.		NA	NA
Black	455 (49.3)	467 (50.7)	0.92 (0.69-1.24)	0.58	NA	NA
Pardo	829 (49.9)	831 (50.1)	0.98 (0.76-1.26)	0.89	NA	NA
Education						
Less than elementary	376 (34.8)	703 (65.2)	5.06 (3.49-7.48)	<.001	4.09 (2.77-6.14)	<.001
Elementary	387 (42.8)	518 (57.2)	3.71 (2.59-5.40)	<.001	3.44 (2.36-5.09)	<.001
Middle	1013 (54.5)	845 (45.5)	2.24 (1.71-2.93)	<.001	2.60 (1.96-3.43)	<.001
Superior	458 (68.3)	213 (31.7)	Ref.		Ref.	
Time since HIV diagnosis (years)						
≤ 10	1255 (60.5)	820 (39.5)	Ref.		Ref.	
> 10	990 (40.0)	1482 (60.0)	3.00 (2.36-3.83)	<.001	1.84 (1.23-2.84)	<.001
Time since ART initiation (years)						
≤ 10	1484 (66.5)	1109 (48.3)	Ref.		Ref.	
> 10	747 (33.5)	1185 (51.7)	2.88 (2.21-3.79)	<.001	0.97 (0.60-1.53)	0.91

Supplementary Table 1. Proportion of participants who received prescriptions of concomitant medications according to ATC anatomic and therapeutic subgroup code stratified by age strata (<50 vs. ≥ 50 years) in a referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 2019 (N=4547).

	Total N= 4547	< 50 years N= 2932	≥ 50 years N= 1615	P value
A. Alimentary Tract & Metabolism	2087 (45.9)	1179 (40.2)	908 (56.2)	< 0.001
A02. Acid related disorders	1057 (23.2)	563 (19.2)	494 (30.6)	< 0.001
A03. Functional gastrointestinal disorders	1162 (25.6)	700 (23.9)	462 (28.6)	< 0.001
A04. Antiemetics and antinauseants	292 (6.4)	194 (6.6)	98 (6.1)	0.47
A06. Constipation	312 (6.9)	155 (5.3)	157 (9.7)	< 0.001
A07. Antidiarrheals, intestinal anti-inflammatory / anti-infective	274 (6.0)	156 (5.3)	118 (7.3)	0.007
A10. Diabetes	408 (9.0)	136 (4.6)	272 (16.8)	< 0.001
A11. Vitamins	155 (3.4)	110 (3.8)	45 (2.8)	0.086
A12. Mineral supplements	73 (1.6)	44 (1.5)	29 (1.8)	0.449
B. Blood & Blood Forming Organs	1085 (23.9)	545 (18.6)	540 (33.4)	< 0.001
B01. Antithrombotic	500 (11.0)	162 (5.5)	338 (20.9)	< 0.001
B02. Antihemorrhagic	15 (0.3)	10 (0.3)	5 (0.3)	0.859
B03. Antianemia	426 (9.4)	252 (8.6)	174 (10.8)	0.016
B05. Blood substitutes and perfusion solutions	496 (10.9)	317 (10.8)	179 (11.1)	0.778
C. Cardiovascular System	1821 (40.0)	740 (25.2)	1081 (66.9)	< 0.001
C01. Cardiac therapy	102 (2.2)	34 (1.2)	68 (4.2)	< 0.001
C02. Antihypertensives	139 (3.1)	42 (1.4)	97 (6.0)	< 0.001
C03. Diuretics	507 (11.2)	182 (6.2)	325 (20.1)	< 0.001
C04. Peripheral vasodilators	19 (0.4)	3 (0.1)	16 (1)	< 0.001
C07. Beta blocking agents	357 (7.9)	99 (3.4)	258 (16)	< 0.001
C08. Calcium channel blockers	234 (5.1)	63 (2.1)	171 (10.6)	< 0.001
C09. Agents acting on the renin-angiotensin system	918 (20.2)	299 (10.2)	619 (38.3)	< 0.001
C10. Lipid modifying agents	1245 (27.4)	452 (15.4)	793 (49.1)	< 0.001
D. Dermatologicals	1431 (31.5)	843 (28.8)	588 (36.4)	< 0.001
D01. Antifungals for dermatological use	551 (12.1)	344 (11.7)	207 (12.8)	0.283
D02. Emollients and protectives	180 (4)	105 (3.6)	75 (4.6)	0.079
D03. Treatment of wounds and ulcers	73 (1.6)	38 (1.3)	35 (2.2)	0.025
D06. Antibiotics and chemotherapeutics for dermatological use	474 (10.4)	293 (10)	181 (11.2)	0.2
D07. Corticosteroids, dermatological preparations	700 (15.4)	391 (13.3)	309 (19.1)	< 0.001
D08. Antiseptics and disinfectants	17 (0.4)	14 (0.5)	3 (0.2)	0.123
D09. Medicated dressing	109 (2.4)	74 (2.5)	35 (2.2)	0.452
D11. Other dermatological preparations	2 (0)	2 (0.1)	0 (0)	0.294

G. Genito Urinary System & Sex Hormones	413 (9.1)	311 (10.6)	102 (6.3)	< 0.001
G01. Gynecological antiinfectives and antiseptics	280 (6.2)	196 (6.7)	84 (5.2)	0.046
G03. Sex hormones and modulators of the genital system	168 (3.7)	156 (5.3)	12 (0.7)	< 0.001
G04. Urological	13 (0.3)	4 (0.1)	9 (0.6)	0.011
H. Systemic Hormonal Preparations, excluding Sex Hormones and Insulins	642 (14.1)	368 (12.6)	274 (17.0)	< 0.001
H01. Pituitary and hypothalamic hormones and analogues	25 (0.5)	10 (0.3)	15 (0.9)	0.01
H02. Corticosteroids for systemic use	567 (12.5)	351 (12)	216 (13.4)	0.17
H03. Thyroid therapy	86 (1.9)	23 (0.8)	63 (3.9)	< 0.001
J. Antiinfectives for Systemic Use	2728 (60.0)	1830 (62.4)	898 (55.6)	< 0.001
J01. Antibacterials	1838 (40.4)	1266 (43.2)	572 (35.4)	< 0.001
J02. Antimicrotics	441 (9.7)	314 (10.7)	127 (7.9)	0.002
J04. Antimicobacterials	255 (5.6)	203 (6.9)	52 (3.2)	< 0.001
J05. Antivirals	421 (9.3)	259 (8.8)	162 (10.0)	0.182
J06. Immune sera and immunoglobulins	7 (0.2)	7 (0.2)	0 (0)	0.049
J07. Vaccines	1028 (22.6)	702 (23.9)	326 (20.2)	0.004
L. Antineoplastic & Immunomodulating Agents	53 (1.2)	44 (1.5)	9 (0.6)	0.005
L01. Antineoplastic	30 (0.7)	27 (0.9)	3 (0.2)	0.003
L03. Immunostimulants	26 (0.6)	21 (0.7)	5 (0.3)	0.082
L04. Immunossupressants	9 (0.2)	7 (0.2)	2 (0.1)	0.404
M. Musculo-skeletal System	1126 (24.8)	665 (22.7)	461 (28.5)	< 0.001
M01. Antiinflammatory and antirheumatic	1005 (22.1)	626 (21.4)	379 (23.5)	0.1
M02. Topical products for joint and muscular pain	8 (0.2)	3 (0.1)	5 (0.3)	0.11
M03. Muscle relaxants	87 (1.9)	42 (1.4)	45 (2.8)	0.001
M04. Antigout preparations	88 (1.9)	28 (1)	60 (3.7)	< 0.001
M05. Drugs for treatment of bone diseases	13 (0.3)	2 (0.1)	11 (0.7)	< 0.001
N. Nervous System	2947 (64.8)	1766 (60.2)	1181 (73.1)	< 0.001
N01. Anesthetics	125 (2.7)	90 (3.1)	35 (2.2)	0.075
N02. Analgesics	2521 (55.4)	1509 (51.5)	1012 (62.7)	< 0.001
N03. Antiepileptics	959 (21.1)	555 (18.9)	404 (25.0)	< 0.001
N04. Anti-parkinson	18 (0.4)	7 (0.2)	11 (0.7)	0.023
N05. Psycholeptics	532 (11.7)	290 (9.9)	242 (15)	< 0.001
N06. Psychoanaleptics	875 (19.2)	461 (15.7)	414 (25.6)	< 0.001
N07. Other nervous system drugs	68 (1.5)	28 (1)	40 (2.5)	< 0.001

P. Antiparasitic, Insecticides & Repellents	621 (13.7)	432 (14.7)	189 (11.7)	0.004
P01. Antiprotozoal	211 (4.6)	147 (5.0)	64 (4.0)	0.107
P02. Anthelmintics	490 (10.8)	341 (11.6)	149 (9.2)	0.012
P03. Ectoparasiticides, including scabicides, insecticides and repellents	56 (1.2)	38 (1.3)	18 (1.1)	0.595
R. Respiratory System	1685 (37.1)	998 (34.0)	687 (42.5)	< 0.001
R02. Throat preparations	43 (0.9)	27 (0.9)	16 (1.0)	0.816
R03. Drugs for obstructive airway diseases	739 (16.3)	421 (14.4)	318 (19.7)	< 0.001
R05. Cough and cold preparations	891 (19.6)	492 (16.8)	399 (24.7)	< 0.001
R06. Antihistamines for systemic use	950 (20.9)	587 (20)	363 (22.5)	0.051
S. Sensory Organs	262 (5.8)	140 (4.8)	122 (7.6)	< 0.001
S01. Ophthalmologicals	251 (5.5)	133 (4.5)	118 (7.3)	< 0.001
S03. Ophthalmological and otological preparations	21 (0.5)	11 (0.4)	10 (0.6)	0.245
V. Various	135 (3.0)	71 (2.4)	64 (4.0)	0.003
V03. All other therapeutic products	125 (2.7)	64 (2.2)	61 (3.8)	0.002
V09. Diagnostic radiopharmaceuticals	11 (0.2)	8 (0.3)	3 (0.2)	0.567

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical classification system.

Figure 1. Concomitant medications according to ATC prescribed to people living with HIV stratified by age strata (< 50 vs. ≥50 years) in a referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 2019.

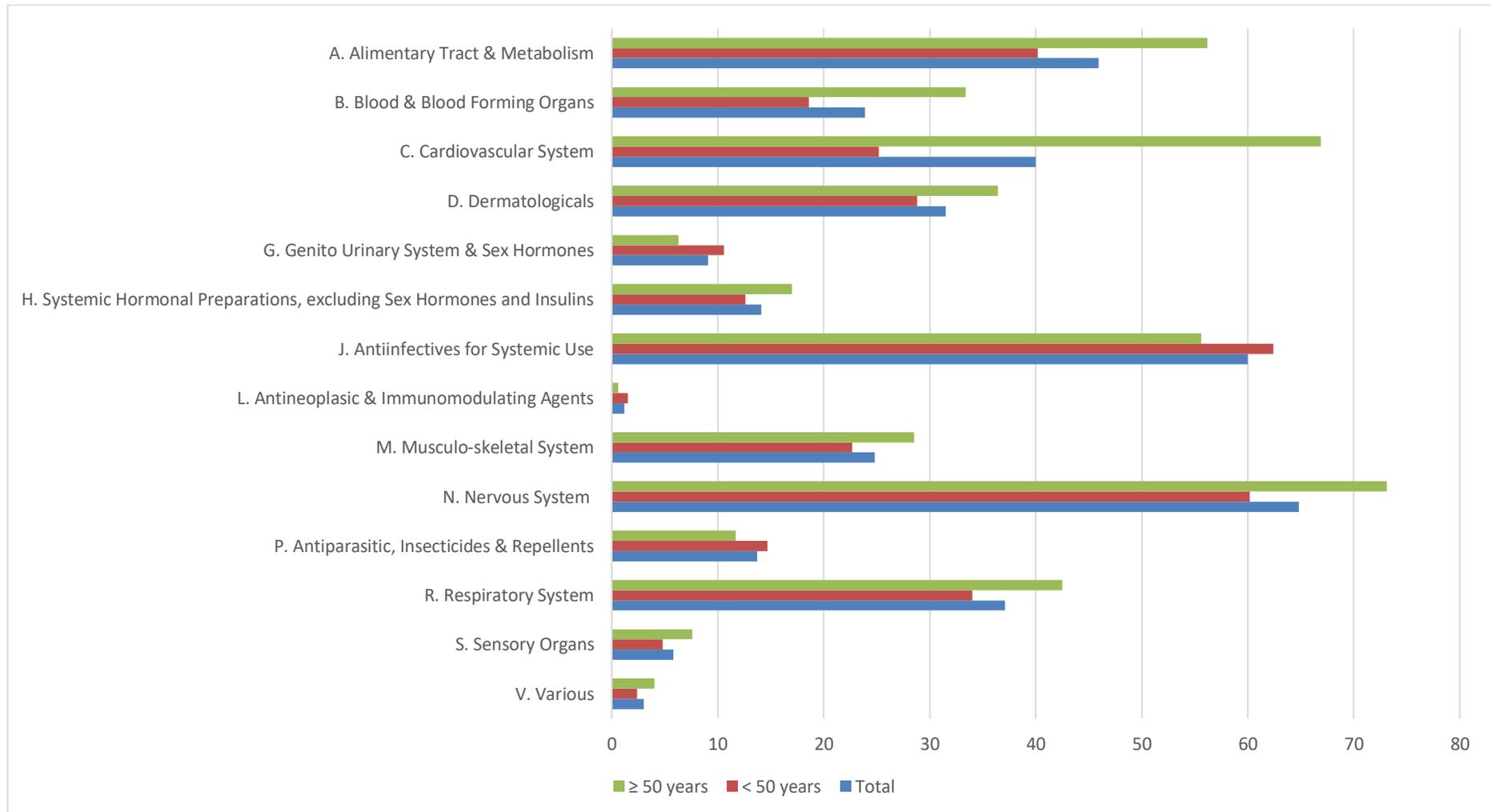
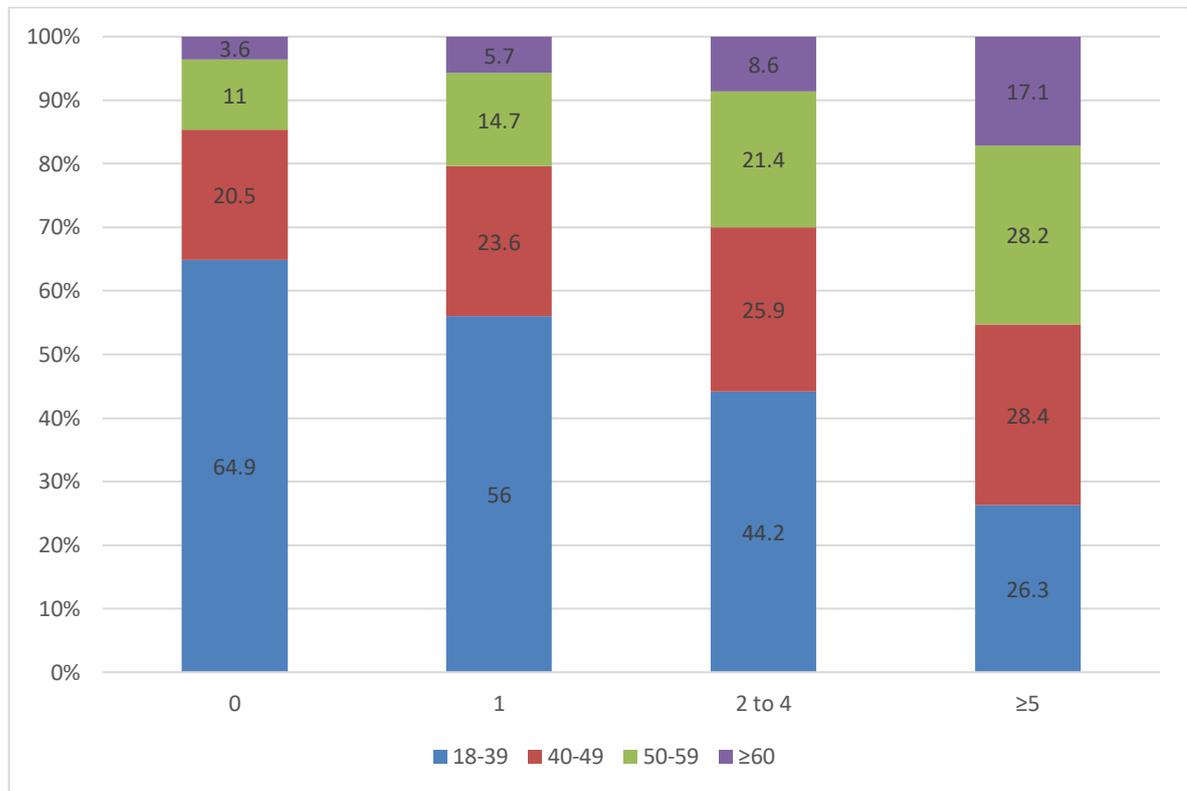


Figure 2. Proportion of participants according to the number of concomitant medications prescriptions stratified by age strata (years) in a referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 2019 (N=4547).



6. CONCLUSÕES

Neste estudo, foi possível descrever o perfil farmacoterapêutico, taxa de uso de medicamento por classe terapêutica nas faixas etárias ≤ 50 anos, ≥ 50 anos, prevalência de polifarmácia e os fatores sócio demográficos e clínicos associados a polifarmácia em uma coorte de PVH no Rio de Janeiro, Brasil. Estes resultados são sendo relevantes para o manejo clínico de PVH e para informar gestores de saúde.

Nossos resultados apontam para uma alta prevalência de polifarmácia. Além disso, PVH com mais de 50 anos, mulheres cis, com baixa escolaridade e com maior tempo vivendo com HIV tem mais chances de polifarmácia. O aumento do uso de polifarmácia com a idade condiz com o perfil de morbidades comumente encontradas na população de PVH ≥ 50 anos, o que provavelmente está relacionado as modificações das condições fisiológicas decorrente do avanço da idade. Em relação às mulheres cis, fatores biológicos relacionados ao gênero, diferenças na ocorrência de comorbidades específicas associadas a uma necessidade crônica de medicamentos podem ser fatores determinantes para o uso de polifarmácia. A baixa escolaridade está frequentemente relacionada a menor renda, que pode ter influência no acesso a alimentação saudável e serviços básicos de saúde, impactando na qualidade de vida e no desenvolvimento de doenças crônicas. Pessoas vivendo com HIV por mais tempo estão expostas ao uso crônico prolongado da TAR, podendo contribuir para o surgimento de multimorbidades, e consequentemente à polifarmácia.

A prática da polifarmácia, apesar de aumentar a complexidade da terapêutica e possivelmente dificultar a adesão, pode por si só não ser considerada uma situação inadequada. Em pacientes com múltiplas patologias, a polifarmácia pode ser justificada por razões clínicas, sendo potencialmente adequada quando os medicamentos são prescritos considerando evidências científicas de efetividade e risco-benefício. Muitas das condições não relacionadas ao HIV encontradas nas PVH em nosso estudo por meio de prescrições de medicamentos foram condições crônicas relacionadas a problemas neurológicos, de saúde mental e cardiológicos (esta última principalmente em PVH acima dos 50 anos). Estas morbidades são geralmente tratadas por meio da associação de múltiplos fármacos, podendo ser potencialmente problemático quando medicamentos são prescritos de forma inadequada, diminuindo o

benefício esperado de outros medicamentos. Todos esses fatores apontam para o aumento da complexidade do tratamento, potencializando o risco de interações medicamentosas, toxicidade, problemas de adesão, prescrição inadequada, com possibilidade de redução da capacidade funcional do indivíduo e aumento da possibilidade de hospitalização.

A desprescrição é um instrumento que pode ajudar na redução do número de medicamentos evitando ou reduzindo a polifarmácia bem como possíveis riscos com interações medicamentosas, efeitos adversos e problemas com adesão do tratamento. Contudo, essa desprescrição deve acontecer por meio de uma avaliação clínica especializada, visando manter no arsenal terapêutico somente àqueles medicamentos com maior efetividade clínica e evitando os que não trazem benefícios clínicos reais ao paciente ou ainda àqueles com maior risco de toxicidade ou que possam causar efeitos indesejáveis em seu uso crônico.

Para determinar até que ponto o uso de múltiplos medicamentos são clinicamente apropriados ou não para PVH, é necessário incorporar na prática clínica a padronização de protocolos que incluam uma revisão periódica e constante dos esquemas terapêuticos do paciente priorizando principalmente indivíduos acima dos 50 anos, mulheres cis e àqueles com menor escolaridade. Estes protocolos servem inclusive para planejar, desenvolver e projetar mecanismos que a médio e longo prazo possam ajudar no manejo da complexidade terapêutica de PVH que tende a aumentar com a progressão da idade e com o advento de comorbidades relacionadas ao envelhecimento.

7. Referências

ABREU, J. M. Deficiência de vitamina D e alterações na massa óssea em pacientes infectados pelo HIV em terapia antirretroviral. 2018.

AZEVEDO, A. L. M. DOS S. **IBGE - Educa | Jovens**. Disponível em: <<https://educa.ibge.gov.br/jovens/conheca-o-brasil/populacao/18319-cor-ou-raca.html>>. Acesso em: 20 fev. 2022.

BACK, D.; MARZOLINI, C. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy. **Journal of the International AIDS Society**, v. 23, n. 2, p. e25449, fev. 2020.

FERNÁNDEZ CAÑABATE, S.; ORTEGA VALÍN, L. Polypharmacy among HIV infected people aged 50 years or older. **Colombia Medica (Cali, Colombia)**, v. 50, n. 3, p. 142–152, 30 set. 2019.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas - Sinitox - Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas**. Disponível em: <<https://sinitox.icict.fiocruz.br/sites/sinitox.icict.fiocruz.br/files//Brasil6.pdf>>. Acesso em: 9 maio. 2020.

GAVILÁN MORAL, E.; JIMÉNEZ DE GRACIA, L.; VILLAFAINA BARROSO, A. Deprescripción de medicamentos en ancianos: paradojas y contradicciones. **FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria**, v. 20, n. 1, p. 22–26, jan. 2013.

GAVILÁN MORAL, E.; VILLAFAINA BARROSO, A. **Polimedicación y salud: estrategias para la adecuación terapéutica**. Barcelona: Polimedicado labs, 2011.

GÓMEZ AGUIRRE, N. et al. Pluripatología, polifarmacia, complejidad terapéutica y uso adecuado de la medicación. **Revista Clínica Española**, v. 217, n. 5, p. 289–295, 1 jun. 2017.

GUO, M.-L.; BUCH, S. Neuroinflammation & pre-mature aging in the context of chronic HIV infection and drug abuse: Role of dysregulated autophagy. **Brain Research**, v. 1724, p. 146446, dez. 2019.

HOVSTADIUS, B. et al. Increasing polypharmacy - an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. **BMC Clinical Pharmacology**, v. 10, n. 1, p. 16, dez. 2010.

LÓPEZ-CENTENO, B. et al. Polypharmacy and Drug–Drug Interactions in People Living With Human Immunodeficiency Virus in the Region of Madrid, Spain: A Population-Based Study. **Clinical Infectious Diseases**, p. ciz811, 20 ago. 2019.

MARZOLINI, C. et al. Prevalence of comedications and effect of potential drug–drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. **Antiviral Therapy**, v. 15, n. 3, p. 413–423, 2010.

MASNOON, N. et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. **BMC Geriatrics**, v. 17, 10 out. 2017.

MENDES, W. et al. Características de eventos adversos evitáveis em hospitais do Rio de Janeiro. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 421–428, set. 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2021**. Brasília/DF: Ministério da Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, dez. 2021. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2021>>. Acesso em: 5 jan. 2022.

OKOLI, C. et al. Relationship Between Polypharmacy and Quality of Life Among People in 24 Countries Living With HIV. **Preventing Chronic Disease**, v. 17, p. E22, 5 mar. 2020.

OLIVEIRA, D. A. DE. Envelhecendo com HIV/Aids: história de lutas e desafios. **Dissertação (Mestrado em Enfermagem)**, 27 mar. 2013.

OLIVEIRA, P. C. DE et al. Prevalência e Fatores Associados à Polifarmácia em Idosos Atendidos na Atenção Primária à Saúde em Belo Horizonte-MG, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 4, p. 1553–1564, abr. 2021.

OPAS/OMS. **HIV/aids - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/hiv-aids>>. Acesso em: 14 nov. 2021.

PAUL, R. Neurocognitive Phenotyping of HIV in the Era of Antiretroviral Therapy. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 16, n. 3, p. 230–235, jun. 2019.

ROLLASON, V.; VOGT, N. Reduction of Polypharmacy in the Elderly: A Systematic Review of the Role of the Pharmacist. **Drugs & Aging**, v. 20, n. 11, p. 817–832, 2003.

SANTOS, G. S. DOS. **Monitoramento imunológico na história da infecção pelo HIV-1**. São Paulo: Sec. Est. Saúde SP, 2019.

UNAIDS. **ESTATÍSTICAS HIV/AIDS UNAIDS 2021UNAIDS Brasil**, 2021. Disponível em: <<https://unaids.org.br/estatisticas/>>. Acesso em: 7 nov. 2021

VALLEJO MAROTO, I.; FERNÁNDEZ MOYANO, A. Continuidad asistencial en el paciente pluripatológico. **Medicina Clínica**, v. 139, n. 5, p. 206–207, jul. 2012.

VIELMO, L.; ANDRADE, S. Atenção farmacêutica na fase inicial de tratamento da AIDS como fator importante na adesão aos antirretrovirais. p. 19, 2014.

WENG, M.-C. et al. The impact of number of drugs prescribed on the risk of potentially inappropriate medication among outpatient older adults with chronic diseases. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 106, n. 11, p. 1009–1015, nov. 2013a.

WENG, M.-C. et al. The impact of number of drugs prescribed on the risk of potentially inappropriate medication among outpatient older adults with chronic diseases. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 106, n. 11, p. 1009–1015, nov. 2013b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Medication without harm**. [s.l.] World Health Organization, 2017. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255263>>. Acesso em: 14 nov. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO | Public Spending on Health: A Closer Look at Global Trends**. [s.l.] World Health Organization, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHOCC - ATC/DDD Index**. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 20 fev. 2022.

ZHAO, J. et al. ATM Deficiency Accelerates DNA Damage, Telomere Erosion, and Premature T Cell Aging in HIV-Infected Individuals on Antiretroviral Therapy. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 2531, 2019.

ANEXO 1

Aprovação do CEP INI-Fiocruz

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil farmacoterapêutico da coorte de pacientes vivendo com HIV/AIDS do INI Fiocruz

Pesquisador: Thiago Silva Torres

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 33386720.5.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.123.305

Apresentação do Projeto:

Projeto intitulado "Perfil farmacoterapêutico da coorte de pacientes vivendo com HIV/AIDS do INI Fiocruz", coordenado por Thiago Silva Torres

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o perfil farmacoterapêutico de uma coorte de pessoas vivendo com HIV/AIDS

Objetivo Secundário:

Estimar a taxa de uso de medicamentos por classe terapêutica; Estimar a prevalência de polifarmácia; Classificar o nível de interação medicamentosa entre as classes de medicamentos concomitantes e os ARVs usados; Avaliar os fatores relacionados às cinco classes de medicamentos mais utilizadas

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos relacionados à pesquisa são mínimos e de ordem não física. Nenhum dado utilizado na análise que identifique o voluntário será divulgado, de modo a manter o sigilo e a confidencialidade.

Benefícios:

Os benefícios são de caráter coletivo, pois servirão para a revisão do uso racional dos

Endereço: Avenida Brasil 4365
Bairro: Manguinhos CEP: 21.045-380
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3865-6585 E-mail: cep@ini.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 4.123.305

medicamentos em pessoas vivendo com HIV, incluindo diminuição dos riscos de toxicidade e interação medicamentosa, além do aumento da adesão aos antirretrovirais e dos benefícios clínicos da terapia antirretroviral.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto descritivo e transversal visando analisar as prescrições de PVHA da coorte do INI no ano de 2019. Serão incluídos dados de prontuários daqueles pacientes em tratamento com TARV. Previsão de inclusão de 4.421 participantes

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Para avaliação foram utilizados os documentos disponíveis na Plataforma Brasil e PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1566219.pdf.

Não haverá armazenamento de amostras biológicas e o referido documento foi anexado.

O pesquisador solicita e apresenta Termo de dispensa do TCLE com as seguintes justificativas: Trata-se de pesquisa retrospectiva com uso exclusivo de prontuários, documentos, registros e prescrições de pacientes atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (FIOCRUZ) no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2019. Em muitos dos casos: (1) os pacientes já vieram a óbito e há difícil localização de seus familiares; (2) os pacientes estão vivos, mas não mais frequentam regularmente o hospital e/ou o ambulatório; ou ainda, (3) o endereço e telefone já não são mais os mesmos. O projeto aqui proposto encontra-se no escopo dos objetivos do projeto: "Estudo Longitudinal da História Natural da Infecção pelo HIV em pacientes acompanhados no IPEC-Fiocruz", aprovado pelo CEP em 13/09/2016 sob número 0032.0.009.000-10 e cadastrado na Plataforma Brasil sob número CAAE 88392618.4.0000.5262. Todos os participantes da coorte de PVHA assinaram o TCLE referente a este projeto, e deste modo, solicita-se a isenção do TCLE para o projeto aqui proposto.

Recomendações:

Inclusão na Plataforma Brasil do TCLE do projeto "Estudo Longitudinal da História Natural da Infecção pelo HIV em pacientes acompanhados no IPEC-Fiocruz", aprovado pelo CEP em 13/09/2016 sob número 0032.0.009.000-10 e cadastrado na Plataforma Brasil sob número CAAE 88392618.4.0000.5262; visto que o pesquisador afirma ter este contemplado os objetivos aqui dispostos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências a serem cumpridas.

Endereço: Avenida Brasil 4365
Bairro: Marquinhos CEP: 21.040-360
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3985-9595 E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.123.305

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PS_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1566219.pdf	09/06/2020 15:59:56		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_robson_27may2020.docx	09/06/2020 15:59:18	Thiago Silva Torres	Aceito
Outros	Declaracao_nao_armazenamento.docx	09/06/2020 15:59:03	Thiago Silva Torres	Aceito
Outros	termo.pdf	09/06/2020 15:58:29	Thiago Silva Torres	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoass.pdf	09/06/2020 15:57:08	Thiago Silva Torres	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_tcle.pdf	08/06/2020 12:40:31	Thiago Silva Torres	Aceito
Declaração do Patrocinador	Decl_referente_a_finalidade_dos_dados coletados_robson.pdf	08/06/2020 11:17:30	Thiago Silva Torres	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Decl_do_cumprimento_das_resolucoes_robson.pdf	08/06/2020 11:17:12	Thiago Silva Torres	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 30 de Junho de 2020

Assinado por:
Mauro Brandão Carneiro
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Brasil 4365
Bairro: Manguinhos CEP: 21.040-960
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3965-6565 E-mail: cep@ini.fiocruz.br