

## JARDEL CÔRREA DE OLIVEIRA

### “FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS NAS MULHERES COM HIV/AIDS EM TERAPIA ANTIRRETROVIRAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE”

**Antecedentes:** A terapia antirretroviral (TARV) é recomendada para todas as pessoas com HIV/Aids e como qualquer tratamento de uso crônico, apresenta efeitos adversos. Pouco se sabe sobre esses efeitos em mulheres vivendo com HIV/AIDS. **Objetivo:** Determinar a incidência de eventos adversos em mulheres com HIV/AIDS em terapia antirretroviral.

**Métodos:** Revisão sistemática que incluiu ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliaram eventos adversos em mulheres em uso de qualquer TARV, com pelo menos 12 semana de seguimento. Desfechos foram o número de mulheres com eventos adversos clínicos e/ou laboratoriais relacionado ou não a TARV, descontinuação do tratamento, eventos adversos graves (grau 3 e/ou 4) e sérios, eventos adversos sobre o aparelho reprodutor feminino e a saúde óssea e o número de morte por todas as causas e relacionadas à TARV. Foram excluídos estudos de profilaxia pré e pós-exposição ao HIV, de mulheres grávidas ou amamentando, de coinfeção com tuberculose, hepatite B ou C, análises post hoc, extensões abertas sem comparador, e com TARV ou doses não utilizadas na prática clínica. Não houve limitação ao *status* de publicação, período de condução do estudo e idioma. A busca se deu no *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, *Epistemonikos*, *Lilacs*, *Who Index* e em portais de registros de ensaios clínicos. A equipe selecionou, em pares e de forma independente, todas as citações, resumos e artigos de texto completo; conflitos foram resolvidos por consenso ou por um terceiro revisor. Para o risco de viés utilizou-se a ferramenta RoB2 da Cochrane. Estimou-se a taxa de incidência de eventos por 1000 pessoas-ano, ajustada por tempo e perda de seguimento.

**Resultados:** Foram identificados 21.238 estudos para triagem, dos quais 10 (n=4.716 pessoas; 2.871 mulheres) atenderam ao critério de elegibilidade. Sete estudos incluíram apenas mulheres. A maioria (80%) não teve cegamento. Quatro tiveram uma quantidade de perdas de seguimento que poderiam interferir nos seus resultados. Seis eram da indústria farmacêutica e três tiveram financiamento misto. Nove tiveram alto risco de viés. A descontinuação do tratamento por qualquer evento adverso variou entre diferentes esquemas ARV, sendo que a análise combinada de todos as TARV mostrou uma taxa de incidência média de descontinuação do tratamento de 20,78 eventos por 1000 pessoas-ano (ICr 95% 5,58-57,31). A descontinuação por eventos adversos relacionados a TARV de todos os tratamentos agregados ocorreu em uma média de 4,31 por 1000 pessoas-ano (ICr 95% 0,13-54,72). Nenhum dos estudos avaliou eventos adversos no sistema reprodutor feminino. Apenas um estudo analisou a ocorrência de osteoporose. **Conclusão:** A escassez de informações sobre eventos adversos da TARV especificamente em mulheres, aliado ao alto risco de viés da quase totalidade dos estudos existentes, grande parte deles com participação da indústria farmacêutica, não permite que se estabeleçam conclusões sobre esquemas preferenciais para uso em mulheres com HIV/Aids.

Novos estudos são necessários, com desenho metodológico e qualidade científica adequados para avaliar os eventos adversos da TARV em mulheres, de maneira a subsidiar uma abordagem centrada nas pessoas, capaz de manejar oportunamente tais eventos adversos e garantir ao máximo a adesão ao tratamento.

PROSPERO: CRD42021251051

**Palavras-chave:** HIV. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. Antirretrovirais. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Mulheres.

## ABSTRACT

**Background:** Antiretroviral therapy (ART) is recommended for all people with HIV/AIDS and like any chronic treatment, it has adverse effects. Little is known about these effects in women living with HIV/Aids. **Objective:** To determine the incidence of adverse events in women with HIV/AIDS on ART. **Methods:** Systematic review that included randomized controlled trials that evaluated adverse events in women using any ART, with at least 12 weeks of follow-up. Outcomes were the number of women with clinical and/or laboratory adverse events related or not to ART, treatment discontinuation, severe (grade 3 and/or 4) and serious adverse events, adverse events on the female reproductive system and bone health, and number of deaths from all causes and related to ART. Studies of pre- and post-exposure prophylaxis, pregnant or breastfeeding women, of co-infection with tuberculosis, hepatitis B and C, post hoc analyses, open-label extensions without comparator, and with ART or doses not used in clinical practice were excluded. There wasn't limitation on publication status, study period and language. The search was carried out on Medline, Embase, Cochrane Library, Epistemonikos, Lilacs, Who Index and on clinical trial registry portals. The team independently selected all citations, abstracts and full-text articles in pairs; conflicts were resolved by consensus or by a third reviewer. Cochrane's RoB2 tool was used for risk of bias. The incidence rate of events per 1000 person-years, adjusted for time and loss to follow-up, was estimated. **Results:** 21.238 studies were identified for screening, of which 10 (n=4.716 people; 2.871 women) met the eligibility criteria. Seven studies included only women. Most (80%) were not blinded. Four had a number of losses to follow-up that could interfere with their results. Six were from the pharmaceutical industry and three had mixed funding. Nine had a high risk of bias. Treatment discontinuation for any adverse event varied between different ARV regimens, with the combined analysis of all ART showing a mean incidence rate of treatment discontinuation of 20.78 events per 1000 person-years (95% CrI 5.58-57.31). Discontinuation for ART-related adverse events from all pooled treatments occurred at a mean of 4.31 per 1000 person-years (95% CrI 0.13-54.72). None of the studies evaluated adverse events in the female reproductive system. Only one study looked at the occurrence of osteoporosis. **Conclusion:** The scarcity of information on adverse events of ART specifically in women, combined with the high risk of bias in almost all existing studies, most of them with the participation of the pharmaceutical industry, does not allow conclusions to be drawn about preferential regimens for use in women with HIV/AIDS. New studies are needed, with adequate methodological design and scientific quality, to assess adverse events of ART in women, in order to support a people-centered approach, capable of managing such adverse events in a timely manner and ensuring maximum adherence to treatment.

PROSPERO: CRD42021251051

**Keywords:** HIV. Acquired Immunodeficiency Syndrome. Anti-Retroviral Agents. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Women.