

Prevalência de Efeitos Neuropsiquiátricos em Doentes com Infecção VIH sob Dolutegravir

Prevalence of Neuropsychiatric Adverse Effects in HIV Patients Treated with Dolutegravir

Rodrigo Moraes^{1*} (<https://orcid.org/0000-0002-9283-0030>), Maria Ferreira^{2*} (<https://orcid.org/0000-0002-0461-3766>), Rita Vaz³ (<https://orcid.org/0000-0001-6120-5577>), Inês Coelho⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-7882-5526>), Guiomar Pinheiro⁵ (<https://orcid.org/0000-0003-1497-1054>), João Gonçalves⁶ (<https://orcid.org/0000-0002-8282-2547>), Margarida França⁷ (<https://orcid.org/0000-0001-6299-3237>), Isabel Almeida⁷ (<https://orcid.org/0000-0002-8867-1540>)

Resumo:

Introdução: O dolutegravir apresenta-se como opção terapêutica com elevados níveis de eficácia para doentes *naive* ou experimentados, nomeadamente na simplificação de regimes terapêuticos e com um bom perfil de interações. Os resultados dos estudos de aprovação sustentam-no como seguro e bem tolerado.

No entanto, alguns estudos mais recentes levantaram dúvidas relativamente ao seu perfil de segurança, nomeadamente no desenvolvimento de efeitos neuropsiquiátricos.

Os objectivos do estudo foram determinar a prevalência de efeitos neuropsiquiátricos e efeitos não neuropsiquiátricos numa população de doentes com infecção VIH e com dolutegravir no esquema antirretroviral.

Material e Métodos: Estudo observacional transversal da coorte de doentes seguidos na consulta de imunodeficiências do Centro Hospitalar do Porto, sob terapêutica com dolutegravir. Foram consultados os processos clínicos e aplicado um questionário de avaliação de efeitos adversos, após a introdução de dolutegravir.

Resultados: Foram identificados 70 doentes que iniciaram terapêutica com dolutegravir. Sete foram excluídos por insuficiência de dados. Cinco doentes eram *naive* para terapêutica antirretroviral. A taxa de efeitos neuropsiquiátricos e de outros efeitos foi de 20,6% e 25,4%, respectivamente. Os principais

efeitos neuropsiquiátricos foram insónia, nervosismo/ansiedade e humor depressivo, sendo observados mais frequentemente em mulheres [(34,6% vs 10,8%); OR 4,37; IC 95% 1,17-16,27; $p = 0,028$]. Apesar da frequência destes efeitos não houve descontinuação da terapêutica.

Conclusão: Verificou-se uma elevada taxa de efeitos neuropsiquiátricos (20,6%), similar a um estudo recentemente publicado. No entanto, estes efeitos neuropsiquiátricos não levaram à descontinuação do dolutegravir em qualquer doente. Apesar das limitações deste trabalho, os autores alertam para a necessidade de estudos adicionais para avaliação do verdadeiro impacto dos efeitos neuropsiquiátricos associados ao dolutegravir.

Palavras-chave: Dolutegravir/efeitos adversos; Fármacos Anti-HIV/efeitos adversos; Infecção por HIV/tratamento; Perturbações Mentais/induzido quimicamente

Abstract:

Introduction: Dolutegravir may be presented as a high efficiency level therapeutic option for naive or experimented patients, namely for simplifying therapies and achievement of a good interactions profile. Results of approval studies sustain it as safe and well tolerated. However, more recent studies have raised doubts on its safety profile, for instance at the neuropsychiatric effects developing level.

Our aim was to determine prevalence of neuropsychiatric effects or no neuropsychiatric effects on a HIV infected patient population with dolutegravir on their antiretroviral therapy.

Material and Methods: Transversal observational study of the cohort of patients followed at Oporto's Hospital Immunodeficiency Department, subjected to dolutegravir therapy. After the introduction of dolutegravir, clinical files have been browsed and questionnaires have been placed for evaluation of adverse effects.

Results: Seventy patients have been identified as under dolutegravir therapy, of which 7 have been excluded for lack of data. Five patients were naive as to antiretroviral therapy. Prevalence rate for neuropsychiatric effects and other effects

¹Serviço de Medicina I, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

²Serviço de Medicina III, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

³Serviço de Medicina IV, Hospital São Francisco Xavier, Lisboa, Portugal

⁴Serviço Medicina 5, Centro Hospitalar Médio Tejo, Abrantes, Portugal

⁵Serviço de Medicina D, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

⁶Serviço Medicina B, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

⁷Unidade de Imunologia Clínica, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

*Co-primeiros autores /Co-first authors

<https://revista.spmi.pt> - DOI: 10.24950/rspm/origina/64/1/2019

was 20.6% and 25.4%, respectively. The main neuropsychiatric effects were insomnia, nervousness/anxiety and depressive humor, more frequently observed on female patients [(34.6% vs 10.8% of the men); OR 4.37; CI 95% 1.17-16.27; $p = 0.028$]. Despite the results, therapy has not been discontinued.

Conclusion: Observation of a high rate of neuropsychiatric effects (20.6%), similar to a recently published study. However, these neuropsychiatric effects did not lead to the discontinuation of dolutegravir therapy on any patient. In spite of the

limited resources at their disposal for this study, the authors strongly stress the need for further studies and evaluations of the real impact of neuropsychiatric effects somehow associated to dolutegravir.

Keywords: Anti-HIV Agents/adverse effects; Dolutegravir/adverse effects; HIV Infections/drug therapy; Mental Disorders/chemically induced

Introdução

Os inibidores da integrase constituem uma classe de fármacos usada no tratamento da infecção VIH, incluindo o raltegravir, elvitegravir e dolutegravir (DTG). O DTG é um inibidor da integrase de segunda geração com elevada potência anti-retroviral e bom perfil de segurança em cinco ensaios clínicos aleatorizados, quatro em doentes naïve (SPRING-1, SPRING-2, SINGLE e FLAMINGO) e um em doentes experimentados (SALING).¹⁻⁵

Comparativamente com os restantes inibidores da integrase, o DTG apresenta uma farmacocinética e um perfil de resistência superiores, com uma maior barreira genética provavelmente devido a uma ligação mais prolongada com complexos de integrase.⁶ Para além da sua excelente eficácia, o DTG apresenta um baixo potencial de interação com outros fármacos e está disponível em duas formulações de toma única diária, sendo uma em regime de comprimido único co-formulada com abacavir e lamivudina.

Pelas características mencionadas, desde a sua aprovação em 2014, o DTG ganhou rapidamente um lugar de destaque na terapêutica anti-retroviral.

De entre os 1579 doentes integrados nos ensaios, apenas 2% tiveram efeitos adversos que condicionaram a descontinuação do fármaco.¹⁻⁵ No que diz respeito a efeitos neuropsiquiátricos (ENP), embora ligeiros, foram observados em todos os ensaios, como por exemplo uma taxa de vertigem de 3%, 6% e 9% (SPRING-1, SPRING-2 e SINGLE, respetivamente).⁵

Em 2016 e 2017 foram publicados vários estudos retrospectivos que levantaram dúvidas relativamente ao perfil de segurança do DTG na prática clínica, especialmente no que se refere a ENP, reportando taxas de descontinuação por esses efeitos entre 5% e 9,9%.⁷⁻⁹ Um dos estudos (de origem alemã e publicado na *HIV Medicine* em 2017) que incluiu 985 doentes sob terapêutica com DTG, reporta uma percentagem de 8,1% de ENP, com uma taxa de suspensão da terapêutica por esse motivo de 5,6% e 6,7%, aos 12 e 24 meses respectivamente. De entre os ENP mais comuns destaca-se a insónia e outras perturbações do sono bem como vertigem e parestesias dolorosas, tendo a maioria resolvido após a descontinuação do fármaco.¹⁰

Apesar da necessidade de identificar ENP associados à terapêutica não podemos deixar de alertar que estes efeitos são substancialmente mais frequentes em doentes com infecção VIH comparativamente à população em geral (ansiedade 28% vs 7,3%, depressão 48% vs 5%-10% e insónia 29,3% vs 13,6%-18%).¹¹⁻¹⁵ A fisiopatologia subjacente é multifactorial, nomeada-

mente pela ativação imunológica, o estigma inerente à doença, o estilo de vida (consumo de álcool e/ou outras drogas) e a toxicidade da terapêutica antirretroviral.^{13,16-18} Como tal, a maior prevalência destes efeitos entre os doentes VIH torna, por vezes, difícil estabelecer uma relação de causalidade entre a sua ocorrência e a terapêutica antirretroviral.¹⁹

Os objectivos do estudo foram caracterizar a coorte de doentes com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana 1 (VIH1) seguidos na Consulta de Imunodeficiências do Centro Hospitalar do Porto (CHP) sob terapêutica com DTG e determinar a prevalência de ENP e efeitos não neuropsiquiátricos (ENNP) associados ao DTG.

Material e Métodos

Estudo observacional transversal de uma coorte de doentes infectados pelo VIH1 seguidos na Consulta de Imunodeficiências do CHP sob terapêutica com DTG.

Foram incluídos doentes sem terapêutica antirretroviral prévia ao DTG (*naïve*) e doentes experimentados (nos quais o DTG não foi o primeiro esquema terapêutico). Foram excluídos doentes com patologia psiquiátrica conhecida. Foram consultados os processos clínicos e aplicado um questionário (não validado) de avaliação de efeitos adversos (neuropsiquiátricos e não neuropsiquiátricos) a todos os doentes sob terapêutica com DTG há pelo um mês (Fig.s 1 e 2).

Foram analisadas as seguintes variáveis: género, idade (anos), tempo desde o diagnóstico da infeção VIH (anos), contagem de CD4 (cel/uL), supressão viral (< 20 cópias/unidade), tempo de terapêutica com DTG (meses), motivo de mudança de terapêutica para esquema contendo DTG, terapêutica contendo abacavir em simultâneo com dolutegravir, efeitos neuropsiquiátricos e não neuropsiquiátricos. Foram considerados efeitos neuropsiquiátricos insónia, alterações do sono, vertigem, nervosismo/ansiedade, inquietude, depressão, diminuição da concentração, lentificação do pensamento, dor não explicada e parestesias não explicadas. Foram considerados efeitos não neuropsiquiátricos outros efeitos para além dos mencionados, nomeadamente do foro gastrointestinal (náuseas e vômitos, obstipação, diarreia, flatulência, anorexia), fadiga, ganho ponderal e sudorese. Todas as variáveis foram avaliadas para os doentes *naïve* e para os doentes experimentados.

A avaliação da idade foi feita através da média, mínimo e máximo, mas também através da divisão em duas categorias, menor ou igual a 50 anos e maior que 50 anos. A avaliação do tempo de terapêutica com DTG foi igualmente realizada

Efeitos neuropsiquiátricos associados a dolutegravir

A. Caracterização do doente:

Nome: _____ Raça: _____

Sexo: M F Idade: ____ anos

Outras patologias: _____

Medicação habitual: _____

B. Caracterização da infecção VIH:

1. Diagnóstico de infecção VIH (tempo desde o diagnóstico): ____ anos

2. Contagem de CD4:

< 200 cel/mm³ 200-500 cel/mm³ > 500 cel/mm³

3. Estadio de infecção (CDC):

A B C

4. Carga viral (VIH) - suprimido?

Sim Não

C. Caracterização da terapêutica anti-retroviral:

1. Dolutegravir no 1º esquema terapêutico?

Sim Não

1.1 Se não, qual o esquema anterior? _____

1.2 Motivo da mudança:

Efeitos adversos Falência terapêutica Simplificação terapêutica

1.2.1 Se efeitos adversos, quais? _____

2. Esquema atual: _____

3. Data de início do esquema atual: _____

4. Considera estar melhor do que anteriormente?

Sim Não

4.1 Porquê?

Deixou de ter efeitos laterais do anterior Regime de comprimido único

Figura 1: Protocolo de avaliação dos efeitos adversos neuropsiquiátricos e não neuropsiquiátricos (folha 1).

D. Caracterização dos efeitos adversos:**1. Algum destes efeitos surgiu após o início da terapêutica? Ao fim de quanto tempo?**

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------|--------------|
| 1. Insónia | <input type="checkbox"/> | Tempo: _____ |
| 2. Alterações do sono | <input type="checkbox"/> | Tempo: _____ |
| Descrição das alterações _____ | | |
| 3. Vertigem | <input type="checkbox"/> | Tempo: _____ |
| 4. Nervosismo/ansiedade | <input type="checkbox"/> | Tempo: _____ |
| 5. Inquietude | <input type="checkbox"/> | Tempo: _____ |
| 6. Depressão | <input type="checkbox"/> | Tempo: _____ |
| 7. Diminuição da concentração | <input type="checkbox"/> | Tempo: _____ |
| 8. Lentificação do pensamento | <input type="checkbox"/> | Tempo: _____ |
| 9. Dor não explicada | <input type="checkbox"/> | Tempo: _____ |
| 10. Parestesias não explicadas | <input type="checkbox"/> | Tempo: _____ |

2. Algum destes efeitos levou à suspensão da terapêutica com dolutegravir?

Sim Não

2.1 Se sim, houve resolução da sintomatologia após a suspensão?

Sim Não

3. Houve outros efeitos laterais (não neuropsiquiátricos)?

Sim Não

3.1 Se sim, quais? _____

Figura 2: Protocolo de avaliação dos efeitos adversos neuropsiquiátricos e não neuropsiquiátricos (folha 2)

através da média, mínimo e máximo, mas também através da divisão em duas categorias, inferior ou igual a 6 meses ou superior a 6 meses.

As variáveis contínuas (idade, tempo desde o diagnóstico de infeção VIH, tempo de terapêutica com DTG) foram descritas por média, mínimo e máximo. Todas as outras variáveis foram tratadas como variáveis categóricas e foram descritas por frequências absolutas e relativas.

Para a análise estatística foi utilizado o teste de qui-quadrado e o teste exato de Fisher para verificar a existência de relação estatisticamente significativa entre a ocorrência de efeitos adversos (neuropsiquiátricos e não neuropsiquiátricos) e as seguintes variáveis categóricas: idade (inferior ou igual a 50 anos ou superior a 50 anos), sexo, terapêutica concomitante com abacavir e tempo de terapêutica com DTG (inferior ou igual a 6

meses ou superior a 6 meses). Foi calculado o *odds ratio* (OR) e o intervalo de confiança a 95% (IC) para as variáveis cuja relação foi estatisticamente significativa. Considerou-se estatisticamente significativo $p < 0,05$.

Resultados

Foram identificados 70 doentes com infeção VIH 1 sob terapêutica com DTG na coorte de doentes seguidos na Consulta de Imunodeficiências do CHP. Excluíram-se 7 doentes por impossibilidade de recolha de dados.

A Tabela 1 representa as principais características da população estudada assim como dos doentes com ENP e ENNP associados ao DTG.

A média de idades da população em estudo ($n = 63$) foi de 50 anos (mín.:26; máx.:79), sendo 59% ($n = 37$) homens e

Tabela 1: Caracterização da população e dos subgrupos com ENP e ENNP associados ao DTG

| População (N = 63) | | ENP | ENNP |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Homens [% ; (n)] | 58,7 (37) | 10,8 (4) | 24,3 (9) |
| Mulheres [% ; (n)] | 41,3 (26) | 34,6 (9) | 26,9 (7) |
| Idade [média (intervalo)] | 50,0 (26-79) | 54,2 (36-79) | 53,0 (36-79) |
| >50 anos [% ; (n)] | 44,4 (28) | 28,6 (8) | 25,0 (7) |
| <= 50 anos [% ; (n)] | 55,6 (35) | 14,3 (5) | 25,7 (9) |
| Tempo diagnóstico - anos [média (intervalo)] | 11,6 (1-29) | 10,3 (2-24) | 11,4 (2-24) |
| Estadio A [% ; (n)] | 50,8 (32) | 25,0 (8) | 28,1 (9) |
| Estadio B [% ; (n)] | 23,8 (15) | 6,7 (1) | 20,0 (3) |
| Estadio C [% ; (n)] | 25,4 (16) | 25,0 (4) | 25,0 (4) |
| CD4 > 500 cel/ μ L [% ; (n)] | 50,8 (32) | 18,8 (6) | 34,3 (11) |
| CD4 200-500 cel/ μ L [% ; (n)] | 23,8 (15) | 33,3 (5) | 26,7 (4) |
| CD4 < 200 cel/ μ L [% ; (n)] | 25,4 (16) | 12,5 (2) | 6,3 (1) |
| Carga Viral (< 20 copias/unidade) [% ; (n)] | 81,0 (51) | 25,5 (13) | 19,6 (10) |
| Meses terapêutica DTG [média (intervalo)] | 6,4 (3-23) | 5,2 (3-13) | 4,3 (3-7) |
| DTG \leq 6M | 76,2 (48) | 22,9 (11) | 27,1 (13) |
| DTG > 6M | 23,8 (15) | 13,3 (2) | 20,0 (3) |
| Naive (DTG + ABC) [% ; (n)] | 3,2 (2) | 0,0 (0) | 50,0 (1) |
| Naive (apenas DTG de novo) [% ; (n)] | 4,8 (3) | 0,0 (0) | 0,0 (0) |
| Experimentados (DTG +ABC de novo) [% ; (n)] | 31,7 (20) | 30,0 (6) | 40,0 (8) |
| Experimentados (apenas DTG de novo) [% ; (n)] | 39,7 (25) | 24,0 (6) | 20,0 (5) |
| Experimentados (DTG + outro de novo excepto abacavir) [% ; (n)] | 20,6 (13) | 7,7 (1) | 15,4 (2) |

41% (n = 26) mulheres. Categorizando a idade verifica-se que 44,4% têm mais de 50 anos (n = 28) e 55,6% têm idade igual ou inferior a 50 anos (n = 35).

Relativamente ao estadio de infeção, 50,8% dos doentes encontravam-se no estadio A, 23,8% no estadio B e 25,4% no C. A contagem de linfócitos T CD4 à avaliação foi superior a 500 cel/ μ L em 68,2% e inferior a 200 cel/ μ L em 7,9%, sendo que 80,9% apresentavam carga viral indetetável.

Em 5 doentes, o DTG foi a primeira terapêutica antirretrovírica instituída, correspondendo os restantes (n = 58) a doentes experimentados. Nestes últimos, os principais motivos para introdução de DTG foram: simplificação terapêutica (41,4%, n = 24) e efeitos adversos da terapêutica prévia (39,7%, n = 23).

Quanto ao tempo sob terapêutica com DTG destaca-se uma média de 6,42 meses (mín.:3; máx.:23).

A taxa de efeitos adversos neuropsiquiátricos e não-neuropsiquiátricos foi de 20,6% (n = 13) e 25,4% (n = 16), respectivamente. Os ENP documentados, que não constam na Tabela 1, foram insónia (n = 8), nervosismo/ansiedade (n = 2), humor depressivo (n = 2), inquietude (n = 1), vertigem (n = 1), pesadelos (n = 1) e parestesias não explicadas (n = 1). Todos estes efeitos foram documentados em doentes experimentados.

A maioria dos ENNP, os quais não constam na Tabela 1, foram do foro gastrointestinal (n = 11), nomeadamente náuseas e vômitos, obstipação, diarreia, flatulência e anorexia. Outros efeitos observados foram fadiga, ganho ponderal e sudorese.

Constatámos que os ENP foram mais prevalentes nas mulheres com um risco 4,37 vezes superior em relação aos homens [(34,6% vs 10,8%); OR = 4,37; [1,17-16,27]; p = 0,028]. Não foi

Tabela 2: Estudo da associação entre variáveis selecionadas e os ENP

| Variáveis em estudo | ENP % (n) | SEM ENP % (n) | Valor p OR IC 95% |
|--|-----------|---------------|---|
| Homens | 30,8 (4) | 66,0 (33) | 0,028 OR_{Mulheres} = 4,3 7 [1,17-16,27] |
| Mulheres | 69,2 (9) | 34,0 (17) | |
| > 50 anos | 61,5 (8) | 40,0 (20) | 0,170 |
| <= 50 anos | 38,5 (5) | 60,0 (30) | |
| Naive (DTG + ABC) | 0,0 (0) | 40,0 (2) | n.a. |
| Naive (apenas DTG de novo) | 0,0 (0) | 60,0 (3) | |
| Experimentados (DTG + ABC de novo) | 46,1 (6) | 31,1 (14) | 0,310 |
| Experimentados (sem abacavir de novo) | 53, (7) | 68,9 (31) | |
| DTG ≤ 6M | 84,6 (11) | 74,0 (37) | 0,429 |
| DTG > 6M | 15,4 (2) | 26,0 (13) | |

n.a – não aplicável; valor p - teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher

Tabela 3: Estudo da associação entre variáveis selecionadas e os ENNP

| Variáveis em estudo | ENNP % (n) | SEM ENNP % (n) | Valor p |
|--|------------|----------------|--------------|
| Homens | 56,2 (9) | 59,6 (28) | 0,820 |
| Mulheres | 43,8 (7) | 40,4 (19) | |
| > 50 anos | 43,8 (7) | 44,7 (21) | 0,350 |
| <= 50 anos | 56,2 (9) | 55,3 (26) | |
| Naive (DTG + ABC) | 100,0 (1) | 25,0 (1) | n.a. |
| Naive (apenas DTG de novo) | 0,0 (0) | 75,0 (3) | |
| Experimentados (DTG + ABC de novo) | 61,5 (8) | 36,4 (12) | 0,08 |
| Experimentados (sem abacavir de novo) | 46,7 (7) | 63,6 (31) | |
| DTG ≤ 6M | 81,3 (13) | 74,5 (35) | 0,580 |
| DTG > 6M | 18,7 (3) | 25,5 (12) | |

n.a – não aplicável; valor p - teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher

documentada associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de ENP e a idade, o tempo de terapêutica com DTG ou a terapêutica com abacavir de início concomitante, quer nos doentes *naive* quer nos experimentados (Tabela 2).

Relativamente aos ENNP não foi documentada qualquer associação estatisticamente significativa entre as várias variáveis em estudo (Tabela 3).

Discussão

Neste estudo, verificou-se uma elevada taxa de ENP (20,6%), similar à de um estudo irlandês recentemente publicado, um

dos poucos que se refere à percentagem de ENP independentemente da descontinuação.⁷

A maioria dos ENP documentados foram insónia, nervosismo/ansiedade e humor depressivo, efeitos estes já descritos no resumo das características do medicamento (RCM) como frequentes.

No entanto, estes ENP não levaram à descontinuação do DTG em qualquer doente, o que pode ser explicado por serem ligeiros, autolimitados e sem impacto significativo nas atividades de vida diária.

Estes resultados vão de encontro aos dados mencionados

nos ensaios clínicos do fármaco (SPRING-1, SPRING-2, SINGLE, FLAMINGO e SAILING),¹⁵ nos quais foram descritos um número significativo de efeitos neuropsiquiátricos (vertigem entre 3% e 9%, insónia entre 2% e 23%), todos eles de intensidade ligeira e com uma baixa percentagem e descontinuação (1,2% a 2,5%).¹⁻⁵

Verificámos ainda um risco aumentado de ENP nas mulheres relativamente aos homens. No entanto, não foram avaliados outros factores que para isso pudessem contribuir, tal como factores psicológicos, sociais e comportamentais.

O nosso estudo apresenta diversas limitações. O facto de ser um estudo observacional e transversal impede a realização de uma avaliação prévia ao início da terapêutica com DTG e como tal a comparação com a avaliação após terapêutica. Para além disso, dado tratar-se de um estudo transversal não foi possível evitar os fatores de confundimento resultantes da seleção dos doentes.

Dada a dimensão reduzida da amostra estes resultados não podem ser extrapolados para o universo de doentes sob DTG.

O tempo de seguimento curto dos doentes, alguns dos quais sob DTG por um período de apenas três meses, dificulta a avaliação da verdadeira taxa de descontinuação.

Para terminar, a aplicação de um questionário de avaliação de efeitos adversos pode suggestioná-los, levando à referência de sintomas que de outra forma poderiam não ser valorizados.

Conclusão

Este estudo demonstrou uma elevada taxa de ENP associados ao DTG, sendo esta maior nas mulheres. Contudo, estes efeitos não levaram à descontinuação do fármaco.

Com este trabalho, os autores pretendem alertar para a necessidade de avaliar sistemática e regularmente este tipo de efeitos nos doentes sob terapêutica com dolutegravir.

Consideramos necessária a realização de mais estudos para aferir o verdadeiro impacto dos efeitos neuropsiquiátricos associados ao dolutegravir. ■

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Proteção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Proveniência e revisão por pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Provenance and peer review. Not commissioned; externally peer reviewed

Correspondence/Correspondência:

Rodrigo Moraes – rm.felix@gmail.com

Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Lisboa, Portugal
IC19, 2720-276 Amadora

Received/Recebido: 26/03/2018

Accepted/Aceite: 08/06/2018

REFERÊNCIAS

- Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*. 2013; 382: 700–8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61221-0.
- Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014; 383: 2222–31. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60084-2.
- Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 927–35. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70257-3.
- Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felzarta F, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomised dose-ranging study. *AIDS*. 2013; 27: 1771–8. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283612419.
- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1807–18. doi: 10.1056/NEJMoa1215541.
- Hightower KE, Wang R, Deanda F, Johns BA, Weaver K, Shen Y, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 4552–9. doi: 10.1128/AAC.00157-11.
- Todd S, Raffert P, Walker E, Hunter M, Dinsmore WW, Donnelly CM, et al. Early clinical experience of dolutegravir in a HIV cohort in a larger teaching hospital. *Int J STD AIDS*. 2017; 28:1074-81. doi: 10.1177/0956462416688127
- De Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, Oryszczyn JE, Dorama W, Moha DA, Brinkman K. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS*. 2016; 30:2831–4. doi: 10.1097/QAD.0000000000001279.
- Menard A, Montagnac C, Solas c, Meddeb L, Dhiver C, Tomei C, et al. Neuropsychiatric adverse effects on dolutegravir: an emerging concern in Europe. *AIDS*. 2017; 15:31:1201-3. doi: 10.1097/QAD.0000000000001459.
- Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink H, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med*. 2017; 18:56-63. doi: 10.1111/hiv.12468.
- Dubé B, Benton T, Cruess DG, Evans DL. Neuropsychiatric manifestations of HIV infection and AIDS. *J Psychiatry Neurosci*. 2005;30:237–46.
- Rabkin JG. HIV and depression: 2008 review and update. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008;5:163–71.
- Lowther K, Selman L, Harding R, Higginson IJ. Experience of persistent psychological symptoms and perceived stigma among people with HIV on antiretroviral therapy (ART): a systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2014;51:1171–89. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2014.01.015.
- Chen X, Redline S, Shields AE, Williams DR, Williams MA. Associations of allostatic load with sleep apnea, insomnia, short sleep duration, and other sleep disturbances: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005 to 2008. *Ann Epidemiol*. 2014;24:612–9. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.05.014.
- Zhang J, Lamers F, Hickie IB, He JP, Feig E, Merikangas KR. Differentiating nonrestorative sleep from nocturnal insomnia symptoms: demographic, clinical, inflammatory, and functional correlates. *Sleep*. 2013;36:671–9. doi: 10.5665/sleep.2624.
- Gunnell D, Harbord R, Singleton N, Jenkins R, Lewis G. Factors influencing the development and amelioration of suicidal thoughts in the general population. *Br J Psychiatry*. 2004;185:385–93.
- King M, Semlyen J, Tai SS, Killaspy H, Osborn D, Popelyuk D, et al. A systematic review of mental disorder, suicide, and deliberate self harm in lesbian, gay and bisexual people. *BMC Psychiatry*. 2008;8:70. doi: 10.1186/1471-244X-8-70.
- Yoshimasu K, Kiyohara C, Miyashita K; Stress Research Group of the Japanese Society for Hygiene. Suicidal risk factors and completed suicide: meta-analyses based on psychological autopsy studies. *Environ Health Prev Med*. 2008;13:243–56.
- Givens N, Puccini S, Vannappagari V, Givens N, Puccini S, Vannappagari V, et al. Psychiatric symptoms in patients receiving dolutegravir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74:423-31. doi: 10.1097/QAI.0000000000001269.