

# Análise das reações adversas ao Efavirenz em pacientes do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ

## Adverse reactions analysis to Efavirenz in patients at the Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ

Elaine Cerqueira Testa<sup>3</sup>; Erica Carvalho da Silva Alves Silveira<sup>1,2</sup>; Lusiele Guaraldo<sup>2</sup>; Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil<sup>2</sup>; José Liporage Teixeira<sup>2</sup>; Kátia Eliane Santos Avelar<sup>1</sup>; Saulo Roni Moraes<sup>3</sup>; Roberta Olmo Pinheiro<sup>1</sup> & Gilberto Marcelo Sperandio da Silva<sup>2,3</sup>

**RESUMO** – Um dos maiores desafios da indústria farmacêutica atualmente é a descoberta de uma terapia capaz de curar a infecção pelo HIV e conseqüentemente a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), porém enquanto esta descoberta não ocorre, novos fármacos capazes de aumentar a sobrevida dos pacientes infectados por este vírus são comercializados. Quando se pensa na descoberta de novo fármaco, deve ser considerada sua segurança para o uso prolongado. Dentre eles é importante destacar a incidência das reações adversas aos medicamentos (RAM). As reações graves merecem maior atenção, pois na maioria das vezes são essas que inviabilizam a utilização terapêutica deste novo fármaco. Neste estudo, foram avaliadas as principais reações adversas ao Efavirenz através da revisão de prontuários, durante seu período de fase 4, etapa em que o fármaco já se encontra em comercialização.

**PALAVRAS-CHAVE** – Efavirenz, Farmacoepidemiologia, Reações Adversas a Medicamentos, Sistemas de Notificação de Reações Adversas Medicamentosas.

**SUMMARY** – One of the most challenges of the pharmaceutical industry today is the discovery of a drug able of curing the HIV infection and consequently the Acquired Immunodeficiency Syndrome, but until this discovery does not occur, new drugs able to increasing patient's survival are commercialized. When considering the discovery of new drug, their safety should be considered for prolonged use. It is important to emphasize the incidence of Adverse Drug Reactions (ADRs), especially the serious and severe, which most often turn the therapeutic use of the new drug unlikely or impossible. In this study, the main adverse reactions to Efavirenz were evaluated through review of medical records during a period of phase 4, which occurs after licensing.

**KEYWORDS** – Efavirenz, Pharmacoepidemiology, Adverse Drug Reactions, Adverse Drug Reaction Reporting Systems.

### 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é uma pandemia que infecta milhões de pessoas em todo o mundo, sendo o maior número de casos encontrados nos países em vias de desenvolvimento (UNAIDS, 2000). No ano de 2004, a população no Brasil era de 181.586.030 e os óbitos registrados pela SIDA foram de 11.020, apresentando taxa de mortalidade específica de 6,1 óbitos por 100 mil habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007 & RIPSAs, 2009).

O Ministério da Saúde, através do Programa Nacional de Controle às Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) formula políticas, diretrizes e estratégias que buscam a promoção, prevenção e a assistência a saúde da população Brasileira frente aos agravos. Recentemente, em maio de 2007, o Ministério da Saúde licenciou o medicamento Efavirenz,

após ter declarado o mesmo como de interesse público. Com base nos dados que indicavam o uso do mesmo em 38% dos pacientes infectados pelo HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana ou *Human Immunodeficiency Virus*), resolveu autorizar que outros laboratórios, além do Merck Sharp & Dohme, pudessem explorar a patente desse medicamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). Com esta medida o Ministério da Saúde possibilitou que o Laboratório Farmacêutico de Estado de Pernambuco (LAFEPE) em parceria com o Instituto de Tecnologia de Fármacos (Farmanguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Rio de Janeiro iniciasse o planejamento de sua produção no Brasil (BRASIL, 2007a). Uma outra consequência dessa medida foi à possibilidade de utilização do Efavirenz genérico, importado da Índia (BRASIL, 2007b).

O Efavirenz atua como inibidor da enzima transcriptase reversa de não-nucleosídeos (IsTRNN) do vírus da imu-

Recebido em 10/3/2009

<sup>1</sup>Instituto Oswaldo Cruz (IOC/FIOCRUZ)

<sup>2</sup>Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC/FIOCRUZ)

<sup>3</sup>Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM)

odeficiência humana (HIV), o que interfere na síntese de DNA a partir do RNA do vírus HIV (SOUZA & ALMEIDA, 2003) (Figura 1).

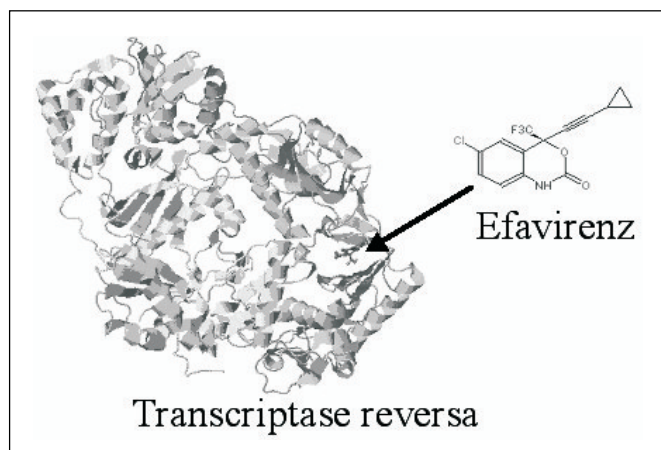


FIG. 1 - Estrutura cristalina da enzima transcriptase reversa complexada com o inibidor Efavirenz. Essa estrutura cristalina foi recuperada a partir do banco de dados de proteínas utilizando o código 1FKO como entrada (fonte: <http://www.rcsb.org/pdb/results/results.do> de acesso em 17/09/2008). Estrutura química do Efavirenz.

O Efavirenz é um agente anti-retroviral que pode ser administrado uma vez ao dia, o que permite uma maior comodidade nos regimes medicamentosos em que este é componente, como no exemplo do Atripla (que contém o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (300mg) mais emtricitabina (200mg) e Efavirenz (EFV) (600mg)). (DE CLERCQ, 2006). Quando comparados com esquemas recomendados na década de 90, quando pacientes necessitavam utilizar aproximadamente 15 a 20 comprimidos ao dia, esquemas com dose única diária poderiam tornar o tratamento mais eficiente diminuindo a irregularidade e o abandono do tratamento.

#### O estudo das reações adversas e suas implicações

A Reação Adversa ao Medicamento (RAM) é qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade (ANVISA, 2007), sendo assim, o estudo das reações adversas do Efavirenz se faz bem oportuno, por tratar-se de um fármaco muito utilizado na terapia de anti-retroviral, além de com isso comprovarmos as reações descritas pelo fabricante na bula.

#### Tratamento das reações adversas a medicamentos

O tratamento das RAM, quando estas se relacionam ao efeito farmacológico, e de acordo com a gravidade pode consistir segundo GOMES & REIS (2001) de:

- Suspensão da administração do medicamento, temporária ou definitivamente;
- Redução da dose;
- Administração de outros medicamentos ou medidas terapêuticas que reduzam ou anulem os efeitos adversos;
- Acelerar a eliminação do medicamento administrando um sequestrante como as resinas catiônicas, ou um adsorvente como o carvão ativado, aumentando-se a diurese, alterando-se o pH urinário, etc.
- Tratamento dos sinais e sintomas provocados pelo medicamento;
- Submeter o paciente à hemodiálise ou diálise peritoneal;

- Administração de um antagonista específico, quando for o caso;
- Administrar medidas gerais de suporte (corrigir pH sanguíneo, eletrólitos, volume plasmático, etc.) para manter um sinal vital.

#### Prevenção das reações adversas a medicamentos

As RAMs dose-dependentes podem ser evitadas ou prevenidas pelo uso das menores doses possíveis, respeitando-se o quadro fisiopatológico do paciente como função renal e hepática, volume sanguíneo e concentração de albumina sérica, etc. conforme GOMES & REIS (2001).

Nestas situações o melhor parâmetro para ajuste de dose e prevenção de RAM é a monitorização da concentração plasmática do medicamento. Embora este seja um parâmetro de ajuste, deve-se ter em mente que nem sempre a concentração plasmática correlaciona-se com a concentração no local de ação, podendo não prever o efeito farmacológico segundo RAVEL (1997).

Considerando que as características individuais podem alterar os efeitos da medicação podendo, em uma mesma dose, ser terapêutico para alguns indivíduos e desencadear toxicidade para outros, e que as RAM podem ser consequência de interações tanto entre medicamentos quanto destes com alimentos ou outros fatores ambientais, conclui-se que a automedicação pode desencadear problemas potencialmente sérios. Sendo assim, a educação e a orientação da população é um aspecto importante para a prevenção das reações adversas a medicamentos.

#### Efeitos adversos já descritos do Efavirenz

O exantema, que ocorre frequentemente com o uso do EFV, acomete até 27% dos pacientes adultos (ADKINS & NOBLE, 1998). Em geral, o exantema aparece nas primeiras semanas de tratamento e raramente exige a interrupção do fármaco. Foram relatadas erupções cutâneas potencialmente fatais, como a síndrome de Stevens Johnson, durante o período de experiência com o EFV após sua comercialização, porém a sua ocorrência é rara (EMEA, 2008).

Os efeitos adversos mais importantes do EFV são observados no SNC. Até 53% dos pacientes apresentaram alguns efeitos colaterais do SNC ou psiquiátricos, porém menos de 5% interrompem o uso do fármaco por esse motivo. Os sintomas do SNC podem surgir com a primeira dose e podem persistir por várias horas. Os sintomas mais graves podem levar várias semanas para regredir. Os pacientes queixam-se comumente de tontura, comprometimento da concentração, disforia, sonhos vívidos ou anormais e insônia. A administração inicial de EFV tem sido associada a episódios de psicose fraca (depressão, alucinação e/ou mania). Felizmente os efeitos colaterais do SNC tornam-se geralmente mais toleráveis e regredem no decorrer das primeiras 4 semanas de terapia (Testa & *et al.*, 2007).

Outros efeitos colaterais relatados com o EFV incluem cefaléia, aumento das transaminases hepáticas e níveis séricos elevados de colesterol. Além disso, pode-se obter resultados falsos positivos nos testes de triagem urinária para metabólitos da maconha, dependendo do ensaio utilizado (ADKINS & NOBLE, 1998).

## Objetivo

Descrever a frequência das principais reações adversas apresentadas pelos pacientes do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ que fizeram uso do medicamento Efavirenz no período de Janeiro a Agosto de 2007.

## METODOLOGIA

Para este estudo foi realizado busca ativa em 19 prontuários de pacientes portadores de SIDA e que fizeram uso de EFZ no período de Janeiro a Agosto de 2007. Foi confeccionado para o estudo um formulário específico, onde foram coletadas as seguintes informações: sexo, idade, peso, altura, diagnóstico, medicamentos prescritos e suas frequências de ocorrência, doses diárias nas prescrições, RAM (Reações Adversas a Medicamentos) e parâmetros laboratoriais (aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), colesterol total, lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), glicose, uréia, creatinina, CD4, CD4/CD8 e carga viral) e evolução do caso. Já as reações adversas a medicamentos foram classificadas quanto à gravidade em leves, moderadas, graves ou letais (COELHO & *et al.*, 1999). Os medicamentos serão classificados conforme o Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System (2007) disponível pela Organização Mundial de Saúde.

Para o diagnóstico da causalidade das reações adversas foram utilizados algoritmos que se fundamentam em algumas questões cruciais para o estabelecimento da relação causal. Neste contexto a primeira questão a se colocar é se existe uma seqüência temporal adequada e lógica entre a exposição ao medicamento e o aparecimento do evento clínico. Isto equivale a responder se a droga foi utilizada antes da manifestação clínica e numa seqüência temporal lógica. Embora aparentemente óbvia, as respostas a estas questões podem apresentar dificuldades quando não se consegue estabelecer o momento exato da exposição do início da manifestação clínica segundo LAPORTE & *et al.* (1989). Para avaliação de causalidade essas notificações foram classificadas aplicando o Algoritmo de Naranjo, por meio do qual a RAM foi classificada como provável ou possível, improvável ou condicional/não classificada e não acessível/não classificável (LUCINDA & *et al.*, 2006).

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram avaliados os prontuários de 19 pacientes, destes 73,68% eram do sexo masculino e 26,32% do sexo feminino. A faixa etária dos pacientes eleitos foi de 42-78 anos. Ao avaliarmos o perfil de segurança do medicamento através da investigação de RAM, encontramos nos 19 prontuários analisados relatos de algum tipo de ocorrência de reações adversas ao medicamento em 14 deles, o que representa 73,6% da casuística de apresentação de RAM (Figura 2).

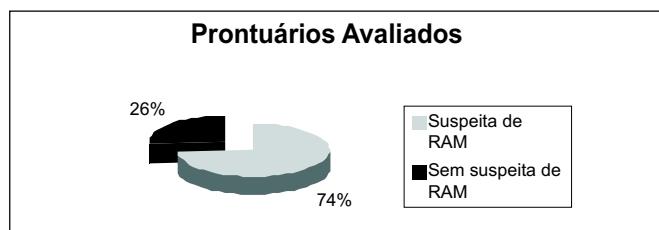


FIG 2 - Frequência de suspeita de RAM encontrada nos prontuários analisados.

Este resultado indica que este medicamento pode vir a causar alguns desconfortos aos pacientes, além disso, foi observado também, que de acordo com a classificação de gravidade das RAMs (COELHO & *et al.*, 1999). em um total de 45 eventos relatados, 44% dos pacientes apresentaram RAMs moderadas, enquanto 56% apresentaram RAMs leves (Figura 3).

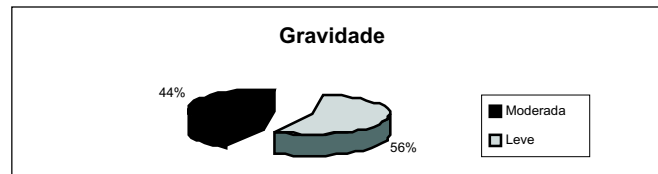


FIG 3 - Frequência de RAM de acordo com a gravidade.

De acordo com a bula do EFZ, as reações adversas moderadas encontradas em ao menos 5% dos pacientes foram: erupção cutânea (11%), vertigem (8,5%), náusea (8,0%), dor de cabeça (5,7%) e cansaço (5,5%) e os efeitos indesejados mais notáveis associados a este medicamento foram a erupção e os sintomas do sistema nervoso central (RANBAXY, 2005). Entretanto, no presente estudo, as reações adversas classificadas como moderadas com mais freqüentemente relatadas estão insônia (8,89%), diarreia (6,67%), dor abdominal (11,11%), constipação (8,89%)

Já as reações adversas consideradas como leves mais relatadas pelos pacientes foram a dor de cabeça (8,89%), perda de peso (11,11%) e pesadelo (6,67%) (Tabela I).

TABELA I  
Frequência de Reações Adversas por Gravidade

RAM	Frequência	%	Gravidade
Sonolência	2	4,44	Leve
Dor de cabeça	4	8,89	Leve
Vista turva/embaçada	1	2,22	Leve
Perda de peso	5	11,11	Leve
Tonteira/vertigem	3	6,67	Leve
Irritabilidade	1	2,22	Leve
Pesadelo	3	6,67	Leve
Dor epigástrica	1	2,22	Leve
Sudorese	2	4,44	Leve
Cansaço	2	4,44	Leve
Sono agitado	1	2,22	Leve
Insônia	4	8,89	Moderada
Diarreia	3	6,67	Moderada
Dor Abdominal	5	11,11	Moderada
Enjôo, náusea ou vômito	1	2,22	Moderada
Febre	1	2,22	Moderada
Constipação	4	8,89	Moderada
Convulsão	1	2,22	Moderada
Prurido Anal	1	2,22	Moderada
Total	45	100	

Segundo descrito na bula do medicamento (RAN-BAXY, 2005), no que diz respeito às enzimas hepáticas 3% dos pacientes que participaram de provas clínicas controladas apresentara níveis de Aspartato Aminotransferase (AST), cinco vezes mais altos do que o normal, o que ocorreu também com os níveis de Alanino-aminotransferase (ALT). Algumas anormalidades laboratoriais são previstas sempre que se faz administração de medicamentos anti-retrovirais, uma vez que já são descritas na bula do medicamento. Nesse estudo foi possível detectar alterações laboratoriais através da busca ativa. Adicionalmente, foi observada também a elevação dos níveis das enzimas hepáticas (ALT e AST), todavia não pudemos fazer uma ligação com algum problema hepático causado pelo uso do EFV, pois para isso deveria ter sido dosado também a enzima Gama glutamiltransferase (GGT) o que não foi feito nestes pacientes. Foram percebidos aumentos nos níveis de colesterol total, glicose, uréia e LDL dos pacientes tratados com o EFV (Tabela II). Quando se fala no tratamento de pacientes portadores de SIDA não podemos deixar de ressaltar que estes pacientes fazem uso concomitantemente aos anti-retrovirais de outros medicamentos, para os mais variados fins e até mesmo para fins profiláticos e com isso estes pacientes estão mais susceptíveis ao aparecimento de efeitos adversos, por causa das possíveis interações medicamentosas que podem ser causadas pela politerapia a que são submetidos durante ao tratamento. Por se tratar de um medicamento indutor de CYP3A4 e de outras isoenzimas, o Efavirenz pode diminuir a concentração no plasma de outros substratos de CYP3A4 quando co-administrados a ele. Os níveis de EFV podem ser alterados quando este é administrado em com produtos naturais ou alimentos (por exemplo, suco de pomelo) que afetam a atividade CYP3A4. O Efavirenz não deve ser co-administrado a terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil ou ergotina, pois esta concorrência pela CYP3A4 por parte do EFV pode resultar na inibição do metabolismo destas drogas e criar o potencial de eventos adversos sérios e/ou perigosos para a vida destes pacientes (por exemplo, arritmias cardíacas, sedação prolongada ou depressão respiratória).

**TABELA II**  
Alterações laboratoriais antes e durante o tratamento com o Efavirenz

Exames	AST	ALT	Colesterol Total	Glicose	Uréia	LDL	Total de Alterações
Antes do Tratamento	3	3	2	1	2	0	11
Durante o Tratamento	4	3	3	2	3	1	16

Foi possível verificar também neste estudo que as classes terapêuticas que tiveram maior frequência de uso concomitante a terapia anti-retroviral foram os psicotrópicos (21%), antimicrobianos de uso sistêmico (21%) e anti-nêmicos (11%) (Tabela III). Observamos nos prontuários um índice elevado de pacientes que fazem uso de medicamentos psicotrópicos, todavia através do prontuário não fica clara a indicação desta classe de medicamento, no tratamento de paciente soro positivo.

**TABELA III**  
Classificação ATC e principais medicamentos em uso concomitante a terapia anti-retroviral em pacientes no IPEC

Classificação ATC	Medicamento	Pacientes em uso	%
Agente beta-bloqueador não seletivo	Propranolol	1	5
Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)	Enalapril	1	5
Antianêmico	Sulfato ferroso	2	11
	Ácido fólico	2	11
	Eritropoetina	1	5
Analgésico	Ácido acetilsalicílico	1	5
Anti-hemorrágico	Fitomenadiona	1	5
Anti-histamínico tricíclico	Loratadina	1	5
Anti-infeccioso de uso especiais e Antiparasitários	Pirimetamina Dapsona	11	55
Antiprotosoário	Pirimetamina	1	5
Antimicrobiano de uso sistêmico	Azitromicina	4	21
Antiretroviral para uso sistêmico	Efavirenz	19	100
	Lamivudina	19	100
	Estavudina	5	26
	Tenofovir	12	63
	Lopivavir/r	1	5
Antiviral	Ribavarina	1	5
Bile e terapia de reposição	Ácido ursodesoxicólico	1	5
Bloqueador do canal de Cálcio	Anlodipino	1	5
Preparação para a tireóide	L-tiroxina	1	5
Psicotrópico	Alprazolam	3	16
	Amitriptilina	4	21
	Fluoxetina	3	16
	Diazepam	1	5
	Flunitrazepam	1	5
	Citalopram	1	5
	Midazolam	1	5
	Tianeptina	1	5
Vitamina	Complexo B	1	5

## CONCLUSÃO

Apesar do pequeno número de pacientes analisados (19 prontuários), o resultado através da busca ativa nestes possibilitou a confirmação de que esse medicamento promove RAMs capazes de interferir nas atividades diárias dos pacientes que o estão usando e, possivelmente na adesão dos pacientes ao tratamento com anti-retrovirais. Além disso, nossos dados demonstraram concordância com a descrição em bula quanto às alterações das enzimas hepáticas (AST e ALT). Entretanto, quando comparamos as amostras dos pacientes do IPEC (21% AST e 15,8% ALT) aos níveis descritos em bula os dados apresentados pelo fabricante são de AST (5%) e ALT (4%) em amostra controle de 91 pacientes, o que justifica a necessidade de um estudo mais detalhado da farmacoterapia usual para esses pacientes, já que somente estes níveis enzimáticos não descrevem possíveis problemas hepáticos. Para tanto, as atividades de farmacovigilância, na modalidade de busca ativa, podem contribuir para um melhor conhecimento de medicamentos e seu perfil de segurança. Em conjunto os dados apresentados sugerem a necessidade de novos estudos no intuito de se observar a relação entre a uso de EFV e a ocorrência de problemas hepáticos.

## AGRADECIMENTOS

À FAPERJ, Coordenação de Pesquisas da UNISUAM e à Direção do IPEC.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADKINS, J.C. & NOBLE, S. *Efavirenz. Drugs*. Vol. 56, p. 1055-1064. 1998.
2. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Conceitos de farmacovigilância*. Brasília, 2003. Disponível em: <<http://www.Anvisa.gov.br/farmacovigilancia/conceito.htm>>. Acesso: 06 Abr. 2007.
3. BRASIL, 2007a. *Laboratório de Pernambuco produzirá efavirenz, usado no tratamento da AIDS*. Disponível em: <<http://www.agenciaBRASIL.gov.br/noticias/2007/05/03/materia.2007-05-03.5488652850/view>>. Acesso: 22 Ago. 2008.
4. BRASIL, 2007b. *Chega ao Brasil primeiro lote de Efavirenz genérico, usado no tratamento da AIDS*. Disponível em: <<http://www.agenciaBRASIL.gov.br/noticias/2007/07/02/materia.2007-07-02.7585739203/view>>. Acesso: 26 Ago. 2008.
5. CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar, de M.J.V.M. GOMES & A.M.M. REIS (organizadores). 1ª. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2001. Cap. 7, p. 125-146.
6. COELHO, HELENA LUTÉSCIA, ARRAIS, PAULO SÉRGIO DOURADO & GOMES, ADRIANA PARENTE. Sistema de Farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. *Cad. Saúde Pública*, July/Sept. 1999, vol. 15, n. 3, p. 631-640. ISSN 0102-311X.
7. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, World Health Organization. *The ATC classification structure and principles*. <http://www.whocc.no/atcddd> (acessado em 10/Fev/2007).
8. De CLERCQ, E. From adefovir to AtriplaTM via tenofovir, VireadTM and TruvadaTM. *Future Virol.* 1, 709-715 (2006).
9. EMEA - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Relatório público europeu de avaliação (EPAR)*. Disponível em: <<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Stocrin/H-250-PI-pt.pdf>>. Acesso: 03 Nov. 2008.
10. GOMES, M.J.V.M. & REIS, A.M. *Reações Adversas a Medicamentos*. In: Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar 1ª. ed. São Paulo: Editora Atheneu, Cap. 7, p. 125 -146, 2001.
11. KARCH, F.E. & LASAGNA L. Adverse drug Reactions. A critical review. *JAMA*, Vol. 234, nº 12, p. 1236-1241, 1975.
12. LUCINDA, F.S.; SANTOS, P.R.G.; PINHEIRO, R.O.; TEIXEIRA, J.L.; MORAES, S.R.; AVELAR, K.A.; MORAIS FILHO, Z.B. & SILVA, G.M.S. . A importância da Farmacovigilância Para o Controle de Medicamentos. *Revista Augustus* (Rio de Janeiro), v. 22, p. 1-4, 2006.
13. MINISTÉRIO DA SAÚDE. BRASIL-AIDS. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISD3352823PTBRIE.htm>>. Acesso em: 12 nov. 08.
14. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Efavirenz: Questões sobre o licenciamento compulsório*. Brasília, 2007. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias\\_detalhe.cfm?co\\_seq\\_noticia=29719](http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=29719)>. Acesso: 22 Ago. 2008.
15. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *O SUS de A a Z: Garantindo Saúde nos Municípios*. Brasília, 2006. Disponível em: <[http://dtr2004.saude.gov.br/susdeaz/topicos/topico\\_det.php?co\\_topico=439&letra=>](http://dtr2004.saude.gov.br/susdeaz/topicos/topico_det.php?co_topico=439&letra=>)>. Acesso: 10 Out. 2007.
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Rede Interagencial de Informações para a Saúde*. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2006/c14.def>>. Acesso: 08 Dez. 2007.
17. RANBAXY LABORATORIES LTDA, *Bula do efavirenz*. São Paulo, 2005.
18. RAVEL, R. *Análise laboratorial de substâncias terapêuticas e tóxicas*. In: Laboratório Clínico. Aplicações clínicas dos dados laboratoriais. 6ª ed, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 616 p. (535-556), 1997.
19. RIPSA - Rede Interagencial de Informações para a Saúde. Disponível em: <<http://www.ripsa.org.br/fichasIDB/record.php?node=C.14&lang=pt>>. Acesso: 03 Mar. 2009.
20. SOUZA, M.V.N. de & ALMEIDA, M.V. de. Drogas anti-VIH: passado, presente e perspectivas futuras. *Quím. Nova*, May/June 2003, vol. 26, nº 3, p. 366-372. ISSN 0100-4042.
21. TESTA, E.C.; GUARALDO, L.; TEIXEIRA, J.L. & SILVA, G.M.S. . *Estudo das Reações Adversas ao Efavirenz® em pacientes tratados no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas*. 5º Congresso RIOPHARMA de Ciências Farmacêuticas e CRF-RJ.
22. UNAIDS. AIDS epidemic update: December 2000. *UNAIDS*, Geneva, Switzerland. 2000.

---

### Endereço eletrônico

Gilberto Marcelo Sperandio da Silva  
E-mail: gilberto.silva@ipecc.fiocruz.br