



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

Juliane Bergmann Casagrande

O farmacêutico clínico e o cuidado de pacientes HIV+ no ambiente hospitalar

FLORIANÓPOLIS
2019

Juliane Bergmann Casagrande

O farmacêutico clínico e o cuidado de pacientes HIV+ no ambiente hospitalar

Dissertação submetida ao Mestrado Profissional em Farmacologia, da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo da Silva Santos

Florianópolis

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Casagrande, Juliane Bergmann

O farmacêutico clínico e o cuidado de pacientes HIV+ no
ambiente hospitalar / Juliane Bergmann Casagrande ;
orientador, José Eduardo da Silva Santos, 2019.

84 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas,
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis,
2019.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. antirretrovirais. 3. acompanhamento
farmacoterapêutico. 4. Aids. 5. interações medicamentosas.
I. da Silva Santos, José Eduardo . II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em
Farmacologia. III. Título.

Juliane Bergmann Casagrande

O farmacêutico clínico e o cuidado de pacientes HIV+ no ambiente hospitalar

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre” e aprovada em sua forma final pelo Mestrado Profissional em Farmacologia:

Profa. Dra. Marení Rocha Faria
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Regina de Sordi
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em farmacologia.

Prof. Dr. Leandro José Bertoglio
Coordenador do Curso

Prof. Dr. José Eduardo da Silva Santos
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 28 de fevereiro de 2019

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação” (Simone de Beauvoir).

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador José Eduardo que foi meu grande incentivador e maior crítico e possibilitou a produção dessa pesquisa.

Às enfermeiras do Hospital Nereu Ramos que me ajudaram a conversar com os pacientes, especialmente à enfermeira Tatiana Figueira. Todos foram extremamente receptivos e colaborativos. Sou muito grata a todos.

À Universidade Federal de Santa Catarina e aos professores do Programa de Pós-graduação em Farmacologia pela oportunidade de desenvolver uma pesquisa que contribuirá na resolução de problemas no meu local de trabalho e trará benefícios aos pacientes do Hospital Nereu Ramos.

RESUMO

Problemas relacionados a medicamentos são identificados frequentemente em pacientes em uso de antirretrovirais no ambiente hospitalar. Terapias incompletas, dose ineficaz ou tóxica e interações medicamentosas são alguns exemplos de problemas identificados em prescrições nesse grupo de pacientes em pesquisas realizadas em diversos países. Estas situações podem gerar redução nas concentrações plasmáticas, falha terapêutica, resistência viral e necessidade de troca de terapia. A participação do farmacêutico clínico no acompanhamento de pacientes HIV+ no ambiente hospitalar pode auxiliar a equipe na prevenção e resolução de problemas envolvendo a terapia antirretroviral. Esse estudo teve como objetivo identificar problemas relacionados à prescrição de antirretrovirais no ambiente hospitalar, através do acompanhamento farmacoterapêutico realizado a pacientes internados no Hospital Nereu Ramos, na cidade de Florianópolis. A coleta de dados ocorreu do dia 01 julho de 2017 a 31 de dezembro de 2018. A pesquisa envolveu 42 pacientes, sendo 64,3% homens e 35,7% mulheres, com idade entre 23 e 69 anos. Receberam diagnóstico de HIV/Aids durante a internação 21% dos participantes. A permanência hospitalar da amostra foi em média 33 dias. Os pacientes internados tinham tempo de diagnóstico entre 0 e 31 anos com mediana de 3 anos e meio. Pacientes com contagem de células CD4 < 200 células/mm³ totalizaram 71% da amostra e 76% estavam com carga viral > 50 cópias/mm³. A tuberculose foi a doença oportunista mais frequente na amostra. O abandono de tratamento foi detectado em 31% dos pacientes. Através do acompanhamento farmacoterapêutico foram identificados 16 problemas relacionados a medicamentos, incluindo interações medicamentosas com bom grau de evidência, terapias incompletas e subdoses. A pesquisa mostrou que mesmo em um hospital especializado em doenças infectocontagiosas problemas com a prescrição de antirretrovirais são identificados e que o farmacêutico clínico inserido na equipe de saúde pode contribuir no cuidado de pacientes HIV+ no ambiente hospitalar.

Palavras-chave: antirretrovirais, acompanhamento farmacoterapêutico, Aids, interações medicamentosas.

ABSTRACT

Drug-related problems are frequently identified in patients using antiretroviral drugs in the hospital environment. Incompletely prescribed therapies, dose errors and drug interactions are some examples detected in researches conducted in hospitals around the world. These situations may generate reduction in the plasma concentrations of the drugs, therapeutic failure, viral resistance and the need to exchange therapy. Several researches have shown that the participation of the clinical pharmacist with training in infectious diseases can help the team in the prevention and resolution of prescription errors and drug interactions involving antiretroviral drugs. This study aimed to identify problems related to the prescription of antiretrovirals in the hospital environment, through a consistent pharmacotherapeutic follow-up of patients admitted to the Hospital Nereu Ramos, in the city of Florianópolis (SC, Brazil). The survey took place from July 01, 2017 to December 31, 2018. The sample of our study was selected assessing the list of patients using antiretroviral drugs, obtained from the hospital's computerized system. The research involved 42 patients, 64,3% men and 35,7% women, aged between 23 and 69 years. Among the patients enrolled in our study, 21% received the diagnosis of HIV/AIDS during the hospitalization. The average length of in-hospital stay was 33 days. The hospitalized patients had a time from HIV diagnosis between 0 and 31 years, with a median of 3 and a half years. Patients with $CD4 < 200$ cells/mm³ summed 71% of the sample and 76% were with viral load > 50 copies/mm³. Tuberculosis was the most frequent opportunistic disease in our sample. Treatment abandonment was detected in 31% of the patients. The personalized pharmacotherapeutic care implemented in our study allow the detection of 16 drug-related problems, such drug interactions, as dose errors and incomplete. The research showed that even in a hospital specializing in infectious diseases there are prescription problems involving antiretroviral drugs that can be identified by the clinical pharmacist, contributing to the care of HIV+ patients in the hospital environment.

Key-words: antiretroviral, pharmacotherapeutic follow-up, Aids, drug interactions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Perfil da amostra	42
Figura 2 - Distribuição da amostra por unidade de internação, histórico de internações e tempo de permanência no Hospital Nereu Ramos	44
Figura 3 - Tempo de diagnóstico para HIV+ dos pacientes acompanhados	45
Figura 4 - Perfil imunológico, carga viral e doenças oportunistas apresentadas pelos pacientes internados no Hospital Nereu Ramos e acompanhados neste estudo.....	46
Figura 5 - Doenças oportunistas apresentadas pelos pacientes internados no Hospital Nereu Ramos e acompanhados neste estudo e relação com o número de LT- CD4/mm ³ dos pacientes durante a internação.....	47
Figura 6 - Classificação dos pacientes internados no Hospital Nereu Ramos e acompanhados neste estudo em relação à adesão a terapia e linha de tratamento.	48
Figura 7 - Alterações na terapia antirretroviral ocorridas durante a internação	50
Figura 8 - Potenciais interações medicamentosas com antirretrovirais.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número de novos casos de HIV registrados por ano no Brasil entre 2011 - 2017	18
Tabela 2 - Posologia dos antirretrovirais prescritos no Hospital Nereu Ramos agrupados por classe terapêutica.....	25
Tabela 3 - Esquemas terapêuticos de primeira escolha e alternativos para adultos em início de tratamento de acordo com o estado de saúde do paciente..	26
Tabela 4 - Grau de gravidade das interações medicamentosas e o significado de cada uma delas conforme o sistema Drug-Reax®.	40
Tabela 5 - Nível de documentação das interações medicamentosas e significado de cada uma delas segundo o sistema Drug-Reax®.	40
Tabela 6 - Frequência de prescrição e motivos que levaram à troca do medicamento base da TARV	51
Tabela 7 - Frequência de prescrição e motivos que levaram à troca de ITRN`s durante a internação.....	51
Tabela 8 - Potenciais interações medicamentosas com bom grau de evidência e importância clínica associadas à TARV e intervenções realizadas pelo farmacêutico.	54
Tabela 9 - Erros de prescrição de antirretrovirais.....	55
Tabela 10 - Potenciais interações medicamentosas identificadas pelo farmacêutico com baixo grau de evidência ou gravidade	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC - Lamivudina
ABC - Abacavir
Aids - Acquired Immuno Deficiency Syndrome
ARV - Antirretrovirais
ASHP - Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde
AZT - Zidovudina
CV - Carga viral
CDC - Centers Disease Control
DTG - Dolutegravir
EFZ - Efavirenz
ETV - Etravirina
FDA - Food and Drug Administration
HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana
INI - Inibidores de Integrase
IP - Inibidores de Protease
ITRN - Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídeos
ITRNN - Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos
MAC - Complexo *Mycobacterium avium*
MS - Ministério da Saúde
NTX - Neurotoxoplasmose
NVP - Nevirapina
OMS - Organização Mundial da Saúde
PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos
PCP - Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*
PNSP - Programa Nacional de Segurança do Paciente
PrEP - Profilaxia Pré-Exposição
PRM - Problemas Relacionados a Medicamentos
SES - Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina
Siclom - Sistema de controle logístico de medicamentos
SNC - Sistema Nervoso Central
SUS - Sistema Único de Saúde
SK - Sarcoma de Kaposi
TB - Tuberculose
TDF - Tenofovir
TARV - Terapia antirretroviral
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNAIDS - United Nations Programme on HIV and AIDS
UTI - Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	AS PRIMEIRAS NOTÍCIAS SOBRE A AIDS	15
1.2	HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HIV	16
1.3	A DISSEMINAÇÃO DO HIV NO MUNDO.....	16
1.4	CARACTERÍSTICAS DA EPIDEMIA DE AIDS NO BRASIL.....	17
1.5	HISTÓRIA DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL NO BRASIL E NO MUNDO	18
1.6	CICLO DE REPLICAÇÃO DO HIV	19
1.7	ANTIRRETROVIRAIS CLASSIFICADOS POR CLASSE TERAPÊUTICA ...	20
1.7.1	Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos/nucleotídeos	20
1.7.2	Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos.....	21
1.7.3	Inibidores de protease	22
1.7.4	Inibidores de integrase	23
1.7.5	Inibidores de entrada	24
1.8	ESQUEMA TERAPÊUTICO DE ESCOLHA PARA PACIENTES EM INÍCIO DE TRATAMENTO	25
1.9	DOENÇAS OPORTUNISTAS: TRATAMENTO E PREVENÇÃO	27
1.10	DIAGNÓSTICO PRECOCE E ADESÃO AO TRATAMENTO: DESAFIOS NA LUTA CONTRA À AIDS.....	29
1.11	SEGURANÇA DO PACIENTE NO AMBIENTE HOSPITALAR	30
1.12	O PAPEL DO FARMACÊUTICO CLÍNICO	31
1.13	PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS	31
1.14	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E ANTIRRETROVIRAIS	32
1.15	ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO A PACIENTES EM USO DE ANTIRRETROVIRAIS NO AMBIENTE HOSPITALAR.....	33
2	OBJETIVOS	35
2.1	OBJETIVO GERAL.....	35
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
3	METODOLOGIA.....	36
3.1	TIPO E LOCAL DA PESQUISA.....	36

3.2	DEFINIÇÃO DA AMOSTRA PARA ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO	37
3.2.1	Critérios de inclusão	37
3.2.2	Critérios de exclusão	38
3.3	PERÍODO DA PESQUISA.....	38
3.4	COLETA DE DADOS.....	38
3.4.1	Seleção de pacientes iniciais e inclusão durante a pesquisa	38
3.4.2	Revisão de prontuários.....	38
3.4.3	Acompanhamento farmacoterapêutico: avaliação inicial da terapia antirretroviral prescrita.....	39
3.4.4	Acompanhamento farmacoterapêutico durante a internação	40
3.5	INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS.....	41
3.6	PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO	41
3.7	ANÁLISE DOS DADOS	41
4	RESULTADOS	42
4.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA.....	42
4.2	TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL	49
4.3	PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS PELO FARMACÊUTICO	53
5	DISCUSSÃO	57
5.1	TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL	60
6	CONCLUSÃO.....	65
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)...	73
	APÊNDICE B - Planilha de coleta de dados	75
	APÊNDICE C - Declaração dos pesquisadores.....	77
	APÊNDICE D – Avaliação da prescrição após internação	78
	APÊNDICE E - Proposta de acompanhamento farmacoterapêutico para portadores do vírus HIV em uso de atirretrovirais internados no Hospital Nereu Ramos	79
	ANEXO A – Ajuste de dose dos antirretrovirais segundo função renal.	81

ANEXO B – Ajuste de dose dos antirretrovirais em paciente com disfunção hepática	82
ANEXO C – Tabela de interações medicamentosas entre antirretrovirais e outros medicamentos	83

1 INTRODUÇÃO

1.1 AS PRIMEIRAS NOTÍCIAS SOBRE A AIDS

Em 1981, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (*Centers Disease Control* – CDC) registrou cinco casos de pneumocistose (PCP), uma pneumonia atípica causada pelo fungo *Pneumocystis jirovecii*. As pessoas acometidas pela doença eram todos homens homossexuais jovens previamente saudáveis, moradores de Los Angeles, nos Estados Unidos. Casos de sarcoma de Kaposi (SK), um tipo raro e agressivo de câncer, além de outras doenças comuns em pacientes imunocomprometidos, surgiram em várias cidades dos EUA. O mundo passou a ter conhecimento de uma nova enfermidade que compromete o sistema imunológico e deixa o organismo susceptível a infecções virais, fúngicas e bacterianas normalmente combatidas pelo sistema imune, as doenças oportunistas. Em 1982, esta doença foi denominada Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) (CDC, 1981).

No princípio a epidemia de Aids foi relacionada a homossexuais, o que contribuiu para a estigmatização da doença que perdura até hoje, porém outras formas de transmissão foram sendo identificadas. Em pouco tempo, descobriu-se que a doença poderia ser transmitida através de materiais perfurocortantes contaminados, transfusão sanguínea, de mãe para o bebê e a transmissão sexual entre casais heterossexuais (DE COCK; JAFFE; CURRAN, 2012; GREENE, 2007).

Os cientistas identificaram que os linfócitos T CD4+ (LT-CD4+), células responsáveis por coordenar um número importante de funções imunológicas, estavam comprometidas nos pacientes doentes e passaram a investigar um retrovírus, o HTLV-I, isolado por Robert Gallo, em 1980. Em 1983, o agente causador da Aids foi identificado por Luc Montagnier e colegas do instituto Pasteur que descobriram tratar-se de um novo tipo de retrovírus denominado, em 1986, vírus da imunodeficiência humana (HIV) (GALLO, 2006).

1.2 HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HIV

Os primeiros sintomas da infecção pelo HIV podem surgir nas primeiras semanas após a soroconversão, a chamada fase aguda do HIV. O quadro é semelhante ao de uma gripe forte e o paciente pode apresentar febre, dor de cabeça, diarreia, linfadenopatia, dor de garganta e dor muscular. Nem todos os pacientes apresentam esses sintomas e os que apresentam raramente são diagnosticados nesta fase (MINDEL; TENANT-FLOWERS, 2001).

Na segunda fase da infecção o paciente não apresenta sintomas, a replicação viral é lenta e a morte dos LT-CD4+ também ocorre de maneira discreta, permanecendo o paciente, nesta fase, por volta de 10 anos ou mais. A terceira fase da doença é caracterizada pela persistente linfadenopatia, ou seja, gânglios inchados em locais diferentes do corpo, sem nenhuma causa que justifique. Na quarta fase da doença, quando o sistema imunológico encontra-se bastante debilitado, o paciente irá apresentar sintomas de Aids como mal-estar, febre, suores noturnos, perda de peso, diarreia e a manifestação de doenças oportunistas (MINDEL; TENANT-FLOWERS, 2001).

1.3 A DISSEMINAÇÃO DO HIV NO MUNDO

Nos EUA, os primeiros mil casos de Aids foram relatados em fevereiro de 1983, dois anos após a identificação dos primeiros casos da doença. No restante do mundo não havia conhecimento de casos de Aids até o registro da doença em imigrantes haitianos nos EUA, quando foram descritos casos na ilha caribenha. Ainda em 1983, a Europa registrou 283 casos, entre os quais estavam imigrantes africanos, o que levou à descoberta de um grande número de casos no continente africano, onde a doença era prevalente em pessoas heterossexuais. Na África também foi identificado um tipo menos agressivo e contagioso do vírus, o HIV-2 (DE COCK; JAFFE; CURRAN, 2012). Os anos 80 foram de rápida disseminação do vírus e o número de novos casos crescia a cada ano. Em 1996, foram registrados 3,4 milhões de novos casos, o maior número desde o início da epidemia. A partir daí, devido à introdução da terapia antirretroviral de alta potência (TARV), o número de novas infecções por HIV está decrescendo (UNAIDS, 2017).

Estima-se que 36,9 milhões de pessoas sejam HIV+ em todo o mundo, mas o maior número de casos encontra-se na África sub-saariana onde estão concentrados mais da metade dos casos (UNAIDS, 2017). A epidemia de Aids é tratada de forma diferente nesta região do globo por conter diversas peculiaridades como a alta prevalência, a presença do vírus HIV-2 e o maior número de infecções em mulheres (59%) (FETTIG et al., 2014). A expectativa de vida das pessoas que vivem na região foi afetada de maneira devastadora pela epidemia de Aids com redução de aproximadamente 15 anos em algumas áreas (QUINN, 2008).

1.4 CARACTERÍSTICAS DA EPIDEMIA DE AIDS NO BRASIL

No Brasil, desde o início da epidemia a junho de 2018 foram registrados 926.742 casos de Aids e a cada ano o país tem registrado, em média, 40 mil novos casos, como mostra a Tabela 1. As regiões Sudeste e Sul concentram o maior número de casos, correspondendo cada qual a 51,8% e 20,0% do total, enquanto as regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste correspondem a 15,8%, 6,4% e 6,1% do total de casos, respectivamente. O acesso gratuito à TARV através do Sistema Único de Saúde (SUS) e o conjunto de políticas públicas adotadas para o combate à Aids, no Brasil, reduziram o número de mortes, melhoraram a qualidade de vida dos pacientes e propiciaram a queda das internações hospitalares relacionadas à doença. Entre os anos de 1995 e 2001 o Brasil reduziu em aproximadamente 50% o número de mortes e em 80% o número de hospitalizações devido à Aids (GUIBU et al., 2011; REIS; SANTOS; CRUZ, 2007).

O número de homens infectados pelo HIV, no Brasil, é maior que o número de mulheres, sendo registrada em 2017 uma proporção de 10 novos casos em mulheres para cada 26 novos casos em homens. A faixa etária com maior incidência de casos de HIV+ (52,6%), desde 2007, é composta por pessoas com idade entre 20 e 34 anos (BRASIL, 2018).

Tabela 1 - Número de novos casos de HIV registrados por ano no Brasil entre 2011 - 2017.

Ano	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nº de novos casos	12174	13974	19712	30259	37749	40065	42420

Fonte: Boletim epidemiológico HIV/AIDS, 2018 (BRASIL, 2018).

A distribuição dos casos de Aids segue padrões diferentes entre as regiões do país e em algumas regiões o número de casos segue aumentando, enquanto em outras esse número, apesar de alto, segue estável. A região sul apresenta a maior taxa de detecção do país com 24,1 novos casos a cada 100 mil habitantes em 2017. Florianópolis é a segunda capital com maior taxa de detecção de Aids registrados no mesmo ano, atrás apenas de Porto Alegre (BRASIL, 2018).

1.5 HISTÓRIA DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL NO BRASIL E NO MUNDO

A zidovudina (AZT) foi sintetizada pela primeira vez em 1964 para tratamento de câncer e no início da década de 70 foi identificada sua ação antiviral em leucemia causada por vírus em murinos. Em 1985, o AZT demonstrou atividade sobre o HIV-1 *in vitro* e tornou-se o primeiro medicamento utilizado no tratamento da Aids (VINÍCIUS; DE SOUZA; VIEIRA DE ALMEIDA, 2003).

Aprovado em 1986, pela agência norte-americana reguladora de remédios e alimentos (*Food and Drug Administration - FDA*), o AZT passou a ser distribuído pelo Ministério da Saúde (MS), em 1991, para tratamento da Aids como monoterapia, porém, rapidamente o vírus tornou-se resistente ao fármaco. Assim, os pesquisadores passaram a buscar fármacos que atuassem em diferentes fases do ciclo de replicação viral (ROSSI et al., 2012).

O lançamento dos inibidores de protease (IP's), em 1996, marca o início de uma nova fase na história da luta contra Aids, pois foi possível reduzir a resistência às drogas com a inserção de uma terapia tripla que atua em diferentes fases da replicação viral. Em 1996, em todo mundo e no Brasil um novo consenso foi publicado, em 2001, padronizando o esquema ARV com três medicamentos para todos os pacientes com contagem de LT-CD4+ abaixo de 350 células/mm³, ou caso o paciente apresentasse alguma doença oportunista (ROSSI et al., 2012).

A TARV, além de reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida do paciente, diminui as chances de transmissão da doença e contribui para o controle da epidemia. O espectro clínico do paciente vivendo com Aids modificou-se após a introdução da TARV e embora as doenças oportunistas permaneçam como a principal causa de mortalidade, problemas relacionados aos efeitos adversos dos medicamentos e a alta incidência de doenças crônicas ganharam importância (GUIBU et al., 2011; PACHECO et al., 2008). Os tratamentos atuais são superiores aos primeiros esquemas por suprimirem melhor a replicação viral, apresentarem menor toxicidade, terem maiores barreiras genéticas à resistência, facilidade posológica e menos efeitos colaterais (TRICKEY et al., 2017).

Em 2013, a TARV foi disponibilizada para todos os portadores do vírus, no Brasil, independente da contagem de LT-CD4+ (BRASIL, 2018). A Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) passou a ser distribuída pelo MS em novembro de 2017 com o objetivo de prevenir a contaminação de pessoas que se expõe a maiores riscos de contraírem o vírus, como por exemplo, parceiros sorodiscordantes.

1.6 CICLO DE REPLICAÇÃO DO HIV

A entrada do vírus HIV nos linfócitos T inicia com a interação de alta afinidade da glicoproteína gp120 do vírus com a superfície dos receptores CD4. Os co-receptores CCR5 ou CXCR4 são acionados após esta interação devido às alterações conformacionais na gp120 e ao serem ativados promoverão alterações na membrana celular dos linfócitos T necessárias para que possa ocorrer a fusão. Esse processo promoverá a ativação da glicoproteína trimérica gp41 que media a fusão das membranas viral e celular. Em seguida, o vírus introduz o capsídeo na célula hospedeira e libera o material genético, bem como as enzimas necessárias para replicação viral (CUNICO; GOMES; VELLASCO JUNIOR, 2008).

Após a fusão, a enzima transcriptase reversa atua na conversão do RNA viral em DNA que será transportado ao núcleo celular onde a enzima integrase catalisará a incorporação do DNA viral ao material genético do hospedeiro. A ativação da célula hospedeira resulta na transcrição do DNA em RNA mensageiro

que é traduzido em proteínas virais. A enzima protease promoverá a clivagem da poliproteína viral precursora em proteínas individuais maduras. As proteínas virais irão se agrupar e formar o vírion que será liberado no fluido extracelular (CUNICO; GOMES; VELLASCO JUNIOR, 2008).

1.7 ANTIRRETROVIRAIS CLASSIFICADOS POR CLASSE TERAPÊUTICA

Atualmente existem cinco classes principais de ARV's disponíveis e aprovadas pelo FDA para o tratamento do HIV: inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN); inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN); inibidores de protease (IP); inibidores de integrase (INI) e inibidores de entrada. Em seguida são descritos os mecanismos de ação e os principais representantes de cada classe e as principais características de cada fármaco.

1.7.1 Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos/nucleotídeos

Os ITRN's são pró-fármacos que após sofrerem fosforilação intracelular são convertidos no derivado 5'- trifosfato agindo como um inibidor competitivo ou um substrato alternativo da transcriptase reversa impedindo a síntese de DNA viral. Os efeitos adversos destes compostos podem incluir mielotoxicidade, lipoatrofia e toxicidade mitocondrial. Os ITRN's são eliminados por excreção renal, podendo ser necessário ajuste de dose em pacientes com disfunção renal. Os representantes desta classe não interagem com fármacos metabolizados por enzimas hepáticas, por isso têm baixo potencial de interações medicamentosas (HOFFMANN; ROCKSTROH, 2015).

O AZT foi o primeiro ARV aprovado e continua sendo prescrito nos dias atuais no tratamento do HIV, porém não como primeira opção devido a maior frequência de efeitos adversos quando comparado a outros ITRN's. A toxicidade hematológica é um dos efeitos adversos mais frequentes do AZT, sendo seu uso não recomendado a pacientes que apresentam anemia e neutropenia. A lipoatrofia, redução do tecido adiposo nas extremidades do corpo, também está relacionada ao uso de AZT. Outra desvantagem do AZT é a administração a cada 12 horas,

enquanto os demais ITRN's podem ser administrados apenas uma vez ao dia (BRASIL, 2018).

Abacavir (ABC), ITRN utilizado nos casos de contraindicação ao TDF, apresenta poucos efeitos adversos, mas seu uso está relacionado a reações de hipersensibilidade ao início do tratamento. Esta reação está relacionada com a presença do alelo HLA-B*5701. Caso o paciente tenha desenvolvido reação de hipersensibilidade com o uso de ABC ele não poderá voltar a tomar o fármaco. ABC está disponível em comprimidos de 300 mg e a dose diária é de 2 comprimidos ao dia em dose única ou a cada 12 horas. A desvantagem é o número maior de comprimidos ao dia e a não disponibilidade dos medicamentos em dose combinada com outro ITRN (BRASIL, 2018).

O fumarato de tenofovir desopoxila (TDF) é um análogo nucleotídeo aprovado em 2001 para o tratamento do HIV e também é utilizado no tratamento da hepatite B. O TDF também é um pró-fármaco, como os demais ITRN's, e precisa ser fosforilado, porém por já possuir um grupo fosfato em sua estrutura, necessita apenas de duas fosforilações. TDF é bem tolerado, mas seu uso em longo prazo está relacionado ao risco de nefrotoxicidade, por isso pacientes com disfunção renal não devem utilizá-lo. Problemas ósseos, como a osteomalacia também estão relacionados ao uso de TDF (HOFFMANN; ROCKSTROH, 2015). Este fármaco apresenta um perfil favorável em termos de toxicidade, supressão virológica, resposta de LT-CD4+, lipoatrofia e toxicidade hematológica quando comparado ao AZT (BRASIL, 2018).

As formulações em dose fixas combinadas de ITRN's têm as vantagens de simplificar o esquema terapêutico e aumentar a adesão do paciente ao tratamento. As duplas 3TC + AZT e 3TC + TDF estão disponíveis em doses fixas.

1.7.2 Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos

Como os análogos nucleosídeos o alvo dos ITRNN's é a transcriptase reversa, porém são inibidores não competitivos que se ligam a um sítio alostérico da enzima inativando-a. Diferente dos ITRN's, não necessitam de ativação intracelular.

Nevirapina (NVP) e efavirenz (EFZ) foram lançados entre 1996 e 1998, respectivamente. Um dos problemas relacionados ao uso de ITRNN`s, com exceção da etravirina (ETV), é a prevalência de resistência primária em pacientes virgens de tratamento e a baixa barreira genética contra o surgimento de resistência. Uma única mutação pode resultar em resistência a toda classe. Esquemas com EFZ são vantajosos em relação à facilidade posológica e tolerabilidade, maior efetividade e durabilidade da supressão viral quando comparados a esquemas estruturados com IP`s. Os ITRNN`s são metabolizados pelo citocromo P 450 e podem estar envolvidos em interações medicamentosas.

A indicação de EFZ a pacientes com depressão ou que precisem ficar em vigília à noite deve ser feita de maneira criteriosa. Os efeitos adversos relacionados ao sistema nervoso central (SNC) como tonturas, alterações do sono, sonhos vívidos, costumam desaparecer após as primeiras semanas de uso. Apresenta meia-vida longa o que permite a manutenção da supressão da replicação viral quando há irregularidade nos horários de uso da TARV. O horário preferencial para tomar o medicamento é antes de dormir, preferencialmente duas horas após as refeições. Atualmente o uso de EFZ está indicado a pacientes mulheres que desejam engravidar e a pacientes em início de tratamento co-infectados por tuberculose (TB) (BRASIL, 2018). Dose fixa contendo EFZ + 3TC + TDF tem vantagem posológica e deve ser administrada à noite.

A NVP foi o primeiro ITRNN aprovado, em 1997, possui boa tolerabilidade e bom perfil lipídico quando comparado a outras drogas. Atualmente tem sido pouco utilizada devido à posologia mais complexa. ETV é um ITRNN de segunda geração usado em pacientes que desenvolveram resistência aos ITRNN`s por possuir barreira genética mais alta que os demais representantes da classe e boa tolerabilidade. A dose de ETV é 200 mg duas vezes ao dia junto com as refeições, sendo prescrito junto com um IP, geralmente o darunavir (DRV).

1.7.3 Inibidores de protease

Os fármacos desta classe mimetizam peptídeos endógenos e bloqueiam a ação da enzima protease do HIV, responsável pela clivagem da poliproteína gag-pol

viral. Este bloqueio impede a produção de proteínas estruturais e funcionais da nova partícula de vírus.

O uso contínuo de IP's está relacionado à lipodistrofia e dislipidemia, em diferentes extensões dependendo do fármaco. Outro fator a ser considerado na prescrição de IP's são as interações medicamentosas, visto que todos os representantes da classe são inibidores do sistema CYP3A4. Os IP's devem ser administrados com um fármaco potencializador (*booster*) para atingir níveis plasmáticos eficazes, por isso são prescritos com RTV, um potente inibidor da isoenzima 3A4, subunidade do citocromo P450. A interação entre o RTV e os outros IP's simplifica a posologia, reduzindo número de comprimidos e frequência de administração diária. A maior disponibilidade plasmática também contribui para redução da resistência viral (HOFFMANN; ROCKSTROH, 2015).

Atualmente o uso de IP's está restrito aos casos de intolerância aos esquemas de primeira linha e falha terapêutica. O uso de IP + RTV (IP/r), na terapia de resgate, confere maior barreira genética ao esquema como um todo, reduzindo o risco de acúmulo de novas mutações. A terapia de resgate obrigatoriamente inclui um IP/r, sendo o atazanavir (ATV) o IP de primeira escolha por seu melhor perfil lipídico e efeitos adversos gastrointestinais mais favoráveis. Em pacientes em uso de inibidores da bomba de próton o uso de ATV é contraindicado devido à interação medicamentosa. DRV é a alternativa para contraindicação, intolerância ou toxicidade comprovada ao ATV e deve ser administrado 2 vezes ao dia junto com RTV (BRASIL, 2018).

1.7.4 Inibidores de integrase

A integrase é uma das enzimas chave para a replicação do HIV, assim como a protease e a transcriptase reversa. O papel desta enzima é integrar o DNA viral ao genoma do hospedeiro. O raltegravir (RAL) foi licenciado em 2007 para o tratamento de pacientes portadores do vírus HIV. No Brasil, além do RAL, também está disponível o dolutegravir (DTG). Devido à boa tolerabilidade e alta potência os INI's ocupam um papel central no tratamento do HIV (HOFFMANN; ROCKSTROH, 2015).

O DTG foi aprovado em 2014 sendo um INI de segunda geração que tem a vantagem de ser administrado apenas uma vez ao dia, além de apresentar alta potência, alta barreira genética, e poucos eventos adversos (BRASIL, 2018).

O RAL foi o primeiro INI licenciado e a dose recomendada é de 400 mg duas vezes ao dia. Não é induzido ou inibido pelo citocromo P450 não ocorrendo interações medicamentosas clinicamente significantes, sendo uma das opções de escolha para pacientes com TB (HOFFMANN; ROCKSTROH, 2015).

1.7.5 Inibidores de entrada

Os inibidores de entrada, diferentemente das classes apresentadas anteriormente, atuam antes do vírus entrar na célula, impedindo a ligação aos co-receptores e a fusão do vírus à célula. Em 2003, o primeiro inibidor de fusão, infuvertida (T20) foi licenciado sendo o primeiro representante da classe a ser utilizado por pacientes HIV. Os inibidores de fusão impedem o último passo para entrada do HIV no LT-CD4+. T20 é um medicamento injetável administrado por via subcutânea 2 vezes ao dia (HOFFMANN; ROCKSTROH, 2015).

Em 2007 foi aprovado o maraviroc, primeiro antagonista do co-receptor CCR5 e o primeiro inibidor de entrada administrado via oral. Maraviroc impede a ligação do HIV ao co-receptor CCR5 interrompendo o ciclo viral. Antes de utilizar maraviroc o paciente deve realizar o teste de genotipagem, pois o fármaco será efetivo somente nos casos em que o vírus utiliza o co-receptor CCR5 e inefetivo nos casos em que o vírus utiliza o co-receptor CXCR4 (HOFFMANN; ROCKSTROH, 2015). A Tabela 2 apresenta a posologia dos ARV's prescritos com maior frequência no hospital Nereu Ramos.

Tabela 2 - Posologia dos antirretrovirais prescritos no Hospital Nereu Ramos agrupados por classe terapêutica.

Classe	Fármaco	Posologia
ITRN	Abacavir 300 mg	2 comprimidos 1 vez ao dia ou a cada 12 horas
	Lamivudina 150 mg	2 comprimidos 1 vez ao dia ou a cada 12 horas
	Tenofovir 100 mg	1 comprimido ao dia
	Zidovudina + Lamivudina	1 comprimido a cada 12 horas
	Tenofovir + Lamivudina	1 comprimido ao dia
	Efavirenz + Lamivudina + Tenofovir	1 comprimido à noite
ITRNN	Efavirenz 600 mg	1 comprimido à noite
	Nevirapina 200 mg	1 comprimido a cada 12 horas
	Etravirina 200 mg	1 comprimido a cada 12 horas
IP	Atazanavir 300 mg	1 comprimido ao dia com ritonavir
	Darunavir 600 mg	1 comprimido a cada 12 horas com ritonavir
INI	Dolutegravir 50mg	1 comprimido ao dia
	Raltegravir 400 mg	1 comprimido a cada 12 horas

Fonte: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos (BRASIL, 2018).

1.8 ESQUEMA TERAPÊUTICO DE ESCOLHA PARA PACIENTES EM INÍCIO DE TRATAMENTO

No Brasil, o esquema preferencial para início de tratamento é a associação entre DTG e 3TC/TDF, exceto em casos de co-infecção por TB, mulheres com possibilidade de engravidar e gestantes. Os pacientes em início de tratamento co-infectados por TB, devem iniciar o tratamento com EFZ/TDF/3TC. Em caso de intolerância ao EFZ, o paciente poderá utilizar RAL. Os pacientes co-infectados por

TB com critérios de gravidade tais como contagem de LT-CD4+ abaixo de 100 células/mm³, presença de outra infecção oportunista, necessidade de internação hospitalar e TB disseminada devem iniciar o tratamento com RAL. Após o final do tratamento para TB, RAL deve ser substituído por DTG (BRASIL, 2018).

Nos casos em que o paciente apresenta intolerância ou contraindicação ao esquema de primeira escolha, o infectologista deve substituir a TARV conforme as orientações do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção por HIV/Aids em adultos (PCDT). Os pacientes com contraindicação ao uso de TDF têm como primeira alternativa o uso de ABC. Caso o ABC seja contraindicado, a opção é uso de AZT. Com relação aos pacientes que já estão em tratamento e desejam trocar a terapia para DTG, a troca é permitida quando há boa adesão à TARV e CV indetectável, conforme orientação do MS (BRASIL, 2018). A tabela 3 apresenta a terapia de escolha para pacientes em início de tratamento para HIV, no Brasil, e alternativas em casos de co-infecção por TB ou contraindicação ao tratamento de primeira escolha.

Tabela 3 - Esquemas terapêuticos de primeira escolha e alternativos para adultos em início de tratamento de acordo com o estado de saúde do paciente.

Situação do paciente	TARV
Início de tratamento	DTG + 3TC/TDF
Co-infecção TB-HIV sem critérios de gravidade	EFZ + 3TC + TDF
Co-infecção TB-HIV com algum dos critérios de gravidade: LT-CD4+ <100 células/mm ³ Presença de outra infecção oportunista Necessidade de internação hospitalar/ doença grave Tuberculose disseminada	RAL + 3TC/TDF
Contraindicação ao TDF	Substituir por ABC
Contraindicação ao ABC	Substituir por AZT

DTG = dolutegravir; 3TC = lamivudina; TDF = tenofovir; EFZ = efavirenz; RAL = raltegravir; ABC = abacavir; AZT = zidovudina.

Fonte: BRASIL, 2018.

A terapia de resgate é instituída nos casos em que não é alcançada a supressão viral, ou seja, CV indetectável (menor que 50 cópias/mm³). Em pacientes em início de tratamento a falha terapêutica é caracterizada quando após seis meses de uso de TARV o paciente continua com CV detectável e foram descartadas situações que poderiam contribuir para esse resultado, como por exemplo, não adesão ao tratamento e interações medicamentosas. Todos os pacientes com falha terapêutica devem realizar o teste de genotipagem (BRASIL, 2018).

1.9 DOENÇAS OPORTUNISTAS: TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Desde o início da epidemia de Aids as infecções oportunistas e cânceres têm sido reconhecidos como complicações comuns em pacientes com a imunidade comprometida pela doença, sendo as principais causas de morte dos pacientes portadores do vírus. A disseminação mundial do HIV aumentou a incidência de diversas doenças antes raras, devido à imunossupressão provocada pelo HIV que deixa o organismo suscetível às doenças oportunistas.

O exame utilizado para avaliar o avanço da doença é a contagem de LT-CD4+, sendo que quanto menor for o número de células, maior o risco de desenvolver doenças oportunistas. Estas últimas manifestam-se, geralmente, quando a contagem de LT-CD4+ atinge valor inferior a 200 células/mm³. Através da contagem de LT-CD4+ é possível definir a quais infecções oportunistas o paciente está mais suscetível e em alguns casos é possível preveni-las realizando profilaxia com medicamentos, visto que o sistema imune está debilitado e já não consegue combatê-las. Por exemplo, a PCP geralmente afeta pacientes com contagem de LT-CD4+ abaixo de 200 células/mm³ e infecções pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC), citomegalovírus, e linfomas não Hodgkin, geralmente afetam pacientes com contagem de LT-CD4+ abaixo de 100 células/mm³ (MOORE; CHAISSON, 1997). O desenvolvimento de doenças oportunistas está diretamente ligado à replicação viral, avaliado através do exame de CV e à contagem de LT-CD4+, sendo estes os principais marcadores laboratoriais sobre o avanço da doença.

A PCP é uma das doenças oportunistas mais frequentes e graves em pacientes com baixa contagem de LT-CD4+. O tratamento para PCP é feito com sulfametoxazol + trimetoprim e a profilaxia para a doença deve ser realizada em pacientes com contagem de LT-CD4+ inferior a 200 células/mm³ até que o uso de ARV permita a recuperação do sistema imunológico. O tratamento alternativo para pacientes com intolerância a sulfametoxazol + trimetoprim é realizado com clindamicina e primaquina. O uso de corticosteroides é recomendado para pacientes com pneumonia moderada à grave. Após o tratamento o paciente ainda deve realizar profilaxia secundária até que a contagem de LT-CD4+ alcance 200 células/mm³ (BRASIL, 2018).

Outro diagnóstico comum em pacientes com Aids é a neurotoxoplasmose (NTX), que consiste na infecção do sistema nervoso central (SNC) pelo *Toxoplasma gondii*. A toxoplasmose raramente é detectada em pacientes imunocompetentes e é mais comum em pacientes com contagem de LT-CD4+ abaixo de 100 células/mm³. O tratamento de escolha é feito com sulfadiazina e pirimetamina, podendo a clindamicina substituir a sulfadiazina em caso de alergia (CHASTAIN; FRANCO-PAREDES; STOVER, 2017).

A TB é uma das doenças que mais tem sido associada à infecção HIV e é responsável pelo maior número de mortes de pacientes portadores do vírus. O agente infeccioso é o *Mycobacterium tuberculosis*. A passagem da fase latente para a ativa do bacilo da TB, após a infecção pelo HIV, tem prevalência entre 3% a 16% ao ano e pode ocorrer mesmo em pacientes com contagem de LT-CD4+ elevadas. No entanto, as formas extrapulmonares e disseminadas são mais comuns em pacientes com contagem de LT-CD4+ abaixo de 200 células/mm³. O tratamento para TB é realizado com o uso de rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol (RHZE) durante 4 meses e de rifampicina + isoniazida (RH) durante 2 meses. Caso o paciente seja resistente à rifampicina, o tratamento será modificado conforme o teste de sensibilidade (CHASTAIN; FRANCO-PAREDES; STOVER, 2017).

A infecção por MAC atinge 20 a 40% dos pacientes HIV+ sem TARV e sem quimioprofilaxia, sendo mais comum em pacientes com contagem de LT-CD4+ abaixo de 50 células/mm³. O tratamento para MAC é realizado com claritomicina.

Os pacientes com meningite ou meningoencefalite criptocócica apresentam contagem de LT-CD4+ abaixo de 100 células/mm³. O tratamento é realizado em três etapas: a fase de indução em que são administrados anfotericina B desoxicolato e fluconazol por pelo menos duas semanas; a fase de consolidação que deve durar pelo menos oito semanas e é realizada com fluconazol; e a fase de manutenção onde o paciente deve fazer uso de fluconazol por 12 meses. Em pacientes com injúria ou insuficiência renal as anfotericinas com formulação lipídica são preferíveis (BRASIL, 2018).

O citomegalovírus (CMV) pertence à família dos herpes vírus e permanece latente após a infecção primária. Em pacientes HIV+ não tratados a reativação do vírus ocorre, geralmente, quando a contagem de LT-CD4+ chega a menos de 100 células/mm³. A doença citomegálica acomete principalmente a retina e o aparelho digestivo, sendo tratada com ganciclovir endovenoso (BRASIL, 2018).

Além dessas enfermidades, os pacientes com Aids são frequentemente acometidos por sífilis, candidíase oral e esofágica, histoplasmose, herpes simples, varicela zoster, hepatite C, hepatite B e leishmaniose. Os pacientes HIV+ também estão mais sujeitos a doenças respiratórias bacterianas que os pacientes não portadores do vírus, independente da contagem de LT-CD4+ (BENSON et al., 2004).

1.10 DIAGNÓSTICO PRECOCE E ADESÃO AO TRATAMENTO: DESAFIOS NA LUTA CONTRA À AIDS

A adesão à TARV continua sendo um desafio que envolve desde o paciente, a equipe de saúde, família e toda a rede de apoio, uma vez que o tratamento deve ser realizado por toda a vida. O uso regular da terapia deve ser incentivado pela equipe de saúde, pois a exposição aos ARV's de forma irregular coloca o paciente em risco de desenvolver resistência viral e falha terapêutica, sendo necessária a troca por terapias com posologias mais complexas (SILVA et al., 2015). Algumas situações podem contribuir para não adesão ao tratamento, como o medo de que amigos e familiares descubram o diagnóstico, uso abusivo de substâncias

psicoativas, esquecimento, não compreensão da importância do tratamento e regimes complexos (MILLS et al., 2006).

Apesar dos inúmeros avanços alcançados desde o início da epidemia de Aids, mortes devido à doença continuam ocorrendo, principalmente nos casos em que o paciente desconhece o seu diagnóstico. Diversas pesquisas demonstraram que uma parcela significativa dos pacientes inicia a TARV com contagem de LT-CD4+ baixa (CHASTAIN; FRANCO-PAREDES; STOVER, 2017; DIAZ et al., 2015). O diagnóstico tardio aumenta as chances de morbidade, mortalidade e de internações hospitalares (FORD et al., 2015a; GUERRO et al., 2014; NUNES et al., 2015). Os dados encontrados em diversas pesquisas demonstram que ainda é significativa a parcela de pacientes que descobrem serem portadores do vírus somente quando ficam doentes e precisam ser encaminhados para emergências e hospitalizados (METSCH et al., 2009). Pesquisa canadense encontrou gastos hospitalares 15 vezes maiores para pacientes com diagnóstico tardio comparados aos gastos de pacientes em uso de TARV (KRENTZ; AULD; GILL, 2004). O diagnóstico tardio reduz as chances de recuperação imunológica e aumenta a possibilidade de transmissão do vírus (GIRARDI; SABIN; MONFORTE, 2007).

1.11 SEGURANÇA DO PACIENTE NO AMBIENTE HOSPITALAR

Os conceitos de segurança e qualidade relacionados à utilização de medicamentos ganharam importância após a publicação do informe *To Err Is Human*, em 1999, pelo *Institute of Medicine* dos Estados Unidos, devido aos números expressivos sobre mortes em decorrência de erros de medicação em hospitais. Em 2004, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou o programa “Aliança Mundial para a Segurança do Paciente”, que enfatizava a importância de reduzir os eventos adversos no processo de assistência à saúde (WHO, 2004).

No Brasil, foi instituído, em 2013, o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) que consiste em uma série de protocolos direcionados a melhorar aspectos de segurança no ambiente hospitalar. Entre as ações preventivas destaca-se o protocolo de prescrição e administração de medicamentos que orienta os serviços de saúde a incorporarem princípios que reduzam erros humanos e desenvolvam padrões internos de treinamento com o intuito de reduzir a

probabilidade de falhas e aumentar as chances de interceptá-las (BRASIL, 2014). Além disso, o documento destaca a participação do farmacêutico nas atividades clínicas e a importância da análise farmacêutica das prescrições antes das dispensações (BRASIL, 2013).

1.12 O PAPEL DO FARMACÊUTICO CLÍNICO

De acordo com a Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde (ASHP), a missão do farmacêutico é fornecer atenção farmacêutica definida como “a prestação direta e responsável de cuidados relacionados à medicação com o objetivo de alcançar resultados definidos que melhorem a qualidade de vida”. O farmacêutico tem como uma de suas responsabilidades a revisão das prescrições com o intuito de verificar as informações ali contidas e quando necessário, sugerir uma intervenção terapêutica (SARTORE; EHMAN; GOOD, 2014).

A participação do farmacêutico nas atividades clínicas, tanto em nível ambulatorial como hospitalar, faz parte de um movimento interno da profissão farmacêutica no sentido de buscar participar das ações diretamente ligadas ao paciente e à equipe de saúde, e não apenas na gestão do medicamento (PEREIRA; FREITAS, 2008). A relação direta do farmacêutico com o paciente e a equipe de saúde com o objetivo de melhorar a farmacoterapia denominou-se atenção farmacêutica, definida por Hepler & Strand (1990) como “a execução responsável do tratamento farmacológico com o propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes”.

1.13 PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS

O segundo consenso de Granada definiu problemas relacionados a medicamentos (PRM) como "problemas de saúde entendidos como resultados clínicos negativos, derivados da farmacoterapia que, produzidos por diversas causas, conduzem ao não alcance dos objetivos terapêuticos ou ao surgimento de efeitos não desejados" (Comité de Consenso, 2002). Os PRM's podem estar

relacionado à escolha terapêutica, dosagem, reações adversas, interações medicamentosas, falta de monitoramento e adesão, e podem ser classificados em reais e potenciais (VIKTIL; BLIX, 2008).

A atenção farmacêutica voltada aos pacientes com HIV/Aids é uma das mais desenvolvidas no campo de atuação do farmacêutico hospitalar, abrangendo diversos trabalhos, por serem os pacientes em uso de ARV's um grupo de risco para o desenvolvimento de PRM's (BERNAL et al., 2015).

A correta prescrição da TARV requer avaliação criteriosa do histórico de tratamento do paciente, das potenciais interações medicamentosas e entre fármacos e alimentos e da função renal e hepática do paciente (LI; FOISY, 2014). PRM's comuns envolvendo ARV'S estão descritos em diversos estudos e incluem além das interações medicamentosas, a prescrição incompleta da TARV ou a omissão completa desta na prescrição hospitalar. Os PRM's expõe o paciente ao risco de resistência viral não somente ao medicamento, como a toda classe terapêutica, e podem ser mais graves quanto maior a demora na sua identificação e caso o paciente receba alta sem que ninguém note o problema (CARCELERO et al., 2011; HEELON et al., 2007).

1.14 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E ANTIRRETROVIRAIS

As interações medicamentosas ocorrem quando o efeito de um medicamento é alterado ao ser administrado concomitantemente com outro medicamento. O resultado da interação medicamentosa pode aumentar o efeito terapêutico, diminuir a eficácia, provocar reação adversa ou não alterar o resultado da ação do medicamento (SECOLI, 2001).

As interações medicamentosas farmacocinéticas ocorrem no momento da absorção, distribuição, biotransformação e excreção do medicamento. As interações medicamentosas farmacodinâmicas ocorrem sem que haja modificação na concentração do fármaco no líquido intersticial. Os ARV's podem ter sua concentração modificada devido a interações farmacocinéticas principalmente relacionadas ao metabolismo dos fármacos através da indução ou inibição da enzima CYP450, enzimas encontradas principalmente no fígado que são responsáveis pelo metabolismo de muitas drogas. A indução da CYP450 ocorre

quando um fármaco estimula a síntese de mais proteínas enzimáticas, aumentando a capacidade de metabolização da enzima. A erva de são-joão é um potente indutor da CYP3A4 e quando usado concomitantemente com IP`s podem inibir totalmente a ação do fármaco (MANZI; SHANNON, 2005).

A inibição enzimática, especialmente das enzimas CYP, reduz o metabolismo e conseqüentemente aumenta a ação de outros fármacos. Em pacientes em uso de ARV`s esses efeitos são clinicamente importantes, principalmente quando o tratamento inclui IP`s, que são inibidores potentes da CYP (DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HERDERSON, G.; RANG, 2012). Segundo o PCDT HIV/Aids deve-se ter atenção especial quando o paciente em uso de TARV faz uso concomitante de contraceptivos hormonais, medicações antituberculosas, estatinas, inibidores da bomba de próton e antiácidos, anticonvulsivantes e antidepressivos, medicações para hepatite C e antimaláricos (BRASIL, 2018).

Assim como erros relacionados à dose, as interações medicamentosas também podem gerar falha terapêutica ou toxicidade. Os riscos de interações medicamentosas variam de acordo com a classe terapêutica utilizada e os novos fármacos têm cada vez menos potencial para interações medicamentosas (JAKEMAN et al., 2017).

1.15 ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO A PACIENTES EM USO DE ATIRRETROVIRAIS NO AMBIENTE HOSPITALAR

Diante da importância do uso correto da TARV e da frequência de erros identificados com relação à prescrição no ambiente hospitalar, algumas pesquisas têm investigado o papel do farmacêutico no contexto do paciente HIV/Aids hospitalizado (EGINGER et al., 2013; LIEDTKE et al., 2016). O estudo realizado em um hospital de Springfield, Massachusetts, em 2005, encontrou erros de prescrições relacionados aos ARV`s em 21% dos pacientes admitidos no hospital, e obteve resultados positivos sobre o acompanhamento dos pacientes pelo farmacêutico clínico. Segundo a pesquisa, a participação do profissional reduziu a permanência

de erros na prescrição de 3,5 dias para menos que 1 dia (HEELON et al., 2007). No Chile, Bernal e colaboradores também investigaram os PRM's relacionados aos ARV's no ambiente hospitalar, e destacaram a importância do acompanhamento farmacoterapêutico (BERNAL et al., 2014).

O acompanhamento farmacoterapêutico consiste na detecção, prevenção e resolução de PRM's, de forma documentada, sistematizada e continuada, e consiste em uma atividade clínica desenvolvida pelo farmacêutico. Em outras palavras, o farmacêutico irá se responsabilizar junto à equipe pelos resultados da terapia medicamentosa, acompanhando a evolução do paciente e interferindo quando necessário (OPAS, 2002).

A TARV passou por diversas modificações desde o primeiro medicamento aprovado para combater o vírus, o AZT. Embora os tratamentos tenham sido simplificados à medida que novas drogas foram desenvolvidas, a presença de erros em prescrições de TARV no ambiente hospitalar ainda é frequente. Os erros de prescrição e as interações medicamentosas que envolvem ARV's podem trazer consequências ao tratamento dos pacientes HIV+, como administração de subdoses ou doses tóxicas, provocando falha terapêutica e resistência viral, no primeiro caso e intolerância e abandono do tratamento, no segundo. Visto que o farmacêutico clínico, através da revisão periódica das prescrições e do acompanhamento farmacoterapêutico, pode prevenir PRM's relacionados à prescrição de TARV, como demonstrado em diversos estudos, esta pesquisa teve como objetivo principal avaliar os resultados do acompanhamento farmacoterapêutico realizado pelo farmacêutico a pacientes HIV+ internados no hospital Nereu Ramos. Como objetivo específico e complementar buscou-se estabelecer um panorama sobre as principais características dos pacientes atendidos, coletando dados pessoais e de saúde dos participantes da pesquisa com base em um roteiro desenvolvido pelos pesquisadores. Através dos resultados gerados nesta pesquisa, pretende-se desenvolver um protocolo de acompanhamento farmacoterapêutico que contribua para a redução de prescrições contendo erros e interações medicamentosas relacionadas à ARV's no Hospital Nereu Ramos, em Florianópolis, Santa Catarina.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve como objetivo realizar o acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes em uso de terapia antirretroviral hospitalizados no Hospital Nereu Ramos, Florianópolis, Santa Catarina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Estabelecer o perfil dos pacientes atendidos no hospital Nereu Ramos com diagnóstico para HIV+ em uso de antirretrovirais.

b) Identificar os medicamentos prescritos com maior frequência utilizados pelos pacientes em tratamento com antirretrovirais durante a internação.

c) Desenvolver material para consulta sobre as potenciais interações medicamentosas entre antirretrovirais e os medicamentos utilizados pelos pacientes em tratamento para HIV+ no hospital Nereu Ramos.

d) Acompanhar as mudanças de terapia antirretroviral durante a internação hospitalar, descrever os principais motivos para trocas e determinar quais antirretrovirais são substituídos com maior frequência.

e) Identificar os problemas relacionados a medicamentos envolvendo antirretrovirais tais como interações medicamentosas, terapia incompleta, prescrição de subdoses e não adequação ao protocolo do ministério da saúde e determinar quais problemas relacionados a medicamentos associados com antirretrovirais ocorrem com maior frequência no hospital Nereu Ramos.

f) Auxiliar a equipe na resolução dos problemas identificados e avaliar a aceitação da equipe para as intervenções realizadas pelo farmacêutico.

g) Desenvolver um modelo de acompanhamento farmacoterapêutico para os pacientes hospitalizados em uso de antirretrovirais.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO E LOCAL DA PESQUISA

Este estudo observacional, transversal e descritivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina (CAAE 67389117.7.0000.0121) foi realizado no Hospital Nereu Ramos, localizado no município de Florianópolis/SC. O Hospital Nereu Ramos é referência em doenças infectocontagiosas e pulmonares e totalmente público, realizando atendimentos através do Sistema Único de Saúde (SUS). Este hospital foi inaugurado em 1943, sendo vinculado à Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina (SES). Sua estrutura comporta 100 leitos, destes, 9 leitos são da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e 15 são do Hospital Dia, local que atende pacientes em uso de medicamentos intravenosos, mas sem necessidade de internação. O Hospital Nereu Ramos também possui atendimento em nível ambulatorial e não possui emergência. Os pacientes são encaminhados de outros hospitais, clínicas, postos de saúde e também através do ambulatório. Em 1997 foi reconhecido como referência estadual no tratamento de HIV/AIDS e em 1998 como referência em doenças pulmonares.

O Hospital Nereu Ramos possui 5 unidades de internação conhecidas internamente pelas seguintes denominações: Tisiologia (TISIO), Pavilhão (PAV), Doenças Infecto Parasitárias I e II (DIP I e DIP II, respectivamente) e Egy¹. A TISIO é a unidade destinada ao atendimento dos pacientes em tratamento para TB e atualmente possui 20 leitos. O Pavilhão, maior unidade do hospital, possui 24 leitos onde são atendidos os pacientes com doenças pulmonares. DIP I e DIP II são, respectivamente, os setores feminino e masculino de atendimento reservado ao atendimento de doenças infecto parasitárias, possuindo 11 leitos cada. Os pacientes que precisam ficar em isolamento respiratório são encaminhados para um dos 6 leitos da unidade Egy.

¹ A nomenclatura dessa unidade faz menção à enfermeira Egy Gerber Silva, que atuou no hospital.

3.2 DEFINIÇÃO DA AMOSTRA PARA ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

Para definição da amostra verificamos o número de pacientes que utilizaram ARV's durante a internação no hospital no período de um ano utilizando os dados do período entre os dias 01/07/2015 a 31/06/2016. A partir dessa análise, que revelou o total de 420 internações, a amostra foi definida em 42 pacientes, o que representa 10% do total de pacientes atendidos ao longo de um ano. A pesquisa foi realizada com 42 pacientes. Os pacientes foram acompanhados pelo período mínimo de sete dias e máximo de trinta dias.

O método utilizado para seleção da amostra foi não probabilístico por conveniência. Os pacientes selecionados estavam internados no Hospital Nereu Ramos em uso de ARV's. Não foram selecionados pacientes em estado grave, sem acompanhantes. Pacientes desacompanhados com dificuldades de comunicação devido a problemas de saúde também não foram incluídos.

3.2.1 Critérios de inclusão

Fizeram parte deste estudo pacientes em uso de ARV's durante o período de internação, sem distinção de gênero, com idade igual ou superior a 18 anos e que poderiam se comunicar e aceitaram participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (APÊNDICE A). Nos casos de pacientes que estavam impossibilitados o TCLE foi assinado pelo familiar responsável.

A inclusão do paciente na pesquisa ocorreu em duas situações diferentes: momentos após a internação ou durante a internação. No primeiro caso através da leitura da prescrição onde deveria estar prescrita a TARV o paciente tornava-se apto a participar da pesquisa. No segundo caso o paciente foi selecionado para a pesquisa depois de algum tempo internado por ter iniciado a TARV após alguns dias internado. O acompanhamento foi realizado com um número máximo de 5 pacientes

simultaneamente e novos pacientes eram incluídos quando um paciente recebia alta ou completava trinta dias de acompanhamento.

3.2.2 Critérios de exclusão

Não foram incluídos no estudo pacientes com idade abaixo de 18 anos, pacientes internados no Hospital Dia, bem como aqueles para os quais não foi possível realizar acompanhamento farmacoterapêutico por pelo menos sete dias, seja em virtude de suspensão permanente dos ARV's ou pela alta hospitalar.

3.3 PERÍODO DA PESQUISA

A coleta de dados e o acompanhamento farmacoterapêutico descritos neste estudo ocorreram entre os dias 01 julho de 2017 e foi encerrada em 31 de dezembro de 2018.

3.4 COLETA DE DADOS

3.4.1 Seleção de pacientes iniciais e inclusão durante a pesquisa

Foram selecionados cinco pacientes que já estavam internados em uso de ARV's. A lista foi gerada através do sistema informatizado adquirido e disponibilizado para todos os hospitais públicos de Santa Catarina pela Secretária Estadual de Saúde, o sistema Micromed de Gestão Hospitalar (Micromed Sistemas, Joinville, SC). Os demais participantes foram incluídos após alta ou trinta dias de acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes em acompanhamento. Desta forma, foram acompanhados ao mesmo tempo no máximo cinco pacientes.

3.4.2 Revisão de prontuários

Nesta etapa foi utilizada a ficha I (APÊNDICE B) onde foram preenchidos dados demográficos e clínicos pertinentes, incluindo idade, sexo, motivo e data da admissão, número de internações anteriores, ano do diagnóstico de HIV, adesão ao

tratamento, contagem de LT-CD4+, CV e tempo de internação, para análise e tabulação dos dados de interesse.

3.4.3 Acompanhamento farmacoterapêutico: avaliação inicial da terapia antirretroviral prescrita

Nessa etapa foi utilizada a Ficha II (APÊNDICE D) onde foram acrescentadas as informações obtidas através da prescrição e leitura do prontuário do paciente. Os dados foram agrupados e tabulados em uma planilha para melhor análise das informações coletadas.

A TARV foi avaliada com relação à composição da terapia e à dose diária contidas na prescrição hospitalar tendo como referência as orientações do PCDT (BRASIL, 2018). A informação sobre a presença de disfunção renal e/ou hepática foi obtida com base nas informações coletadas no prontuário do paciente no sistema Micromed. Para determinação da necessidade de ajustes de doses em casos de disfunção renal ou hepática foram utilizadas as recomendações estabelecidas nos anexos C e D do PCDT, respectivamente (ANEXO A E B).

Para a avaliação das interações medicamentosas potenciais foi utilizado o sistema Drug-Reax® (Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA) e, em casos específicos, a tabela de interações medicamentosas contida no PCDT (ANEXO C). O acesso ao Drug-Reax® pode ser realizado através do Portal Periódicos CAPES/MEC a partir de computadores de instituições credenciadas. O Drug-Reax® classifica as interações quanto ao seu grau de gravidade e nível de documentação conforme as Tabelas 4 e 5. O sistema Drug-Reax® também foi utilizado para identificar interações entre ARV's e alimentos. Para avaliar a adesão do paciente à TARV foram utilizadas as informações contidas no prontuário médico e nos registros do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), onde ficam registradas as dispensações de TARV.

Tabela 4 - Grau de gravidade das interações medicamentosas e o significado de cada uma delas conforme o sistema Drug-Reax®.

Grau de gravidade	Significado
Contraindicada	O uso concomitante é contraindicado.
Grave	Pode causar risco à vida sendo necessária intervenção para evitar efeitos adversos graves.
Moderada	Podem piorar um problema de saúde do paciente e/ou precisam de alteração na terapia.
Leve	Pode potencializar os efeitos adversos ou reduzir os efeitos clínicos, mas não requer alteração na terapia.

Fonte: Drug-Reax®.

Tabela 5 - Nível de documentação das interações medicamentosas e significado de cada uma delas segundo o sistema Drug-Reax®.

Nível de documentação	Significado
Excelente	As interações medicamentosas foram comprovadas por estudos controlados.
Bom	Há estudos controlados realizados de modo adequado, os quais mostram evidências de que há interação medicamentosa.
Fraca	A documentação disponível é insatisfatória, mas as considerações farmacológicas demonstram que existe interação; ou a documentação é boa para um medicamento muito parecido com o pesquisado.
Desconhecida	Não existe documentação sobre a interação.

Fonte: Drug-Reax®.

3.4.4 Acompanhamento farmacoterapêutico durante a internação

Os pacientes participantes da pesquisa foram acompanhados através da leitura do prontuário e da conferência das prescrições realizadas duas vezes por semana. A leitura do prontuário teve como objetivo acompanhar a evolução do

paciente e a ocorrência de reações adversas, possíveis alterações nos resultados de exames laboratoriais, trocas de terapia e inclusão de novos medicamentos. Para esta etapa foi utilizada a Ficha II (APÊNDICE D).

3.5 INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS

Após a detecção de problemas associados à prescrição da TARV o médico ou o residente responsável pelo paciente foram alertados, através da ferramenta disponível no sistema informatizado do hospital e/ou através de contato telefônico. Após o contato com o prescritor a implementação das mudanças recomendadas foi verificada no prontuário e prescrição do paciente e documentadas classificando-as em aceitas ou não aceitas.

3.6 PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO

Os pacientes foram acompanhados por no mínimo sete dias e pelo tempo máximo de trinta dias. Os pacientes que não completaram sete dias de acompanhamento foram excluídos da pesquisa e os que completaram trinta dias tiveram seu acompanhamento encerrado.

3.7 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram digitados e organizados utilizando a planilha eletrônica elaborada no gerenciador Excel e, posteriormente exportados para serem submetidos à análise estatística e preparo de figuras por meio do software GraphPadPrism (La Jolla, CA, EUA).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

Entre o período de 01 de agosto de 2017 a 31 de dezembro de 2018 foram selecionados 42 pacientes para participação neste estudo. A maior parte dos pacientes era moradora da região da Grande Florianópolis (Figura 1A). A amostra contou com mais participantes homens (64,3%) do que mulheres (35,7%) (Figura 1B). A idade dos pacientes incluídos no estudo variou entre 23 e 69 anos, não sendo observadas faixas etárias predominantes (Figura 1C), ou diferenças significativas entre a idade de homens e mulheres (Figura 1D).

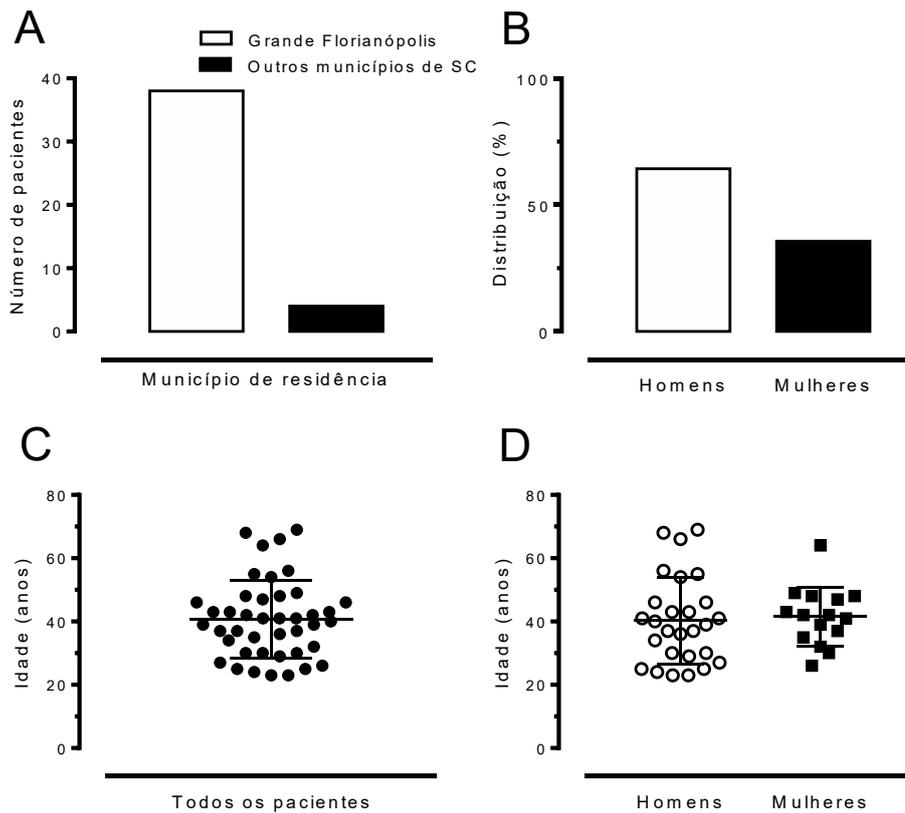


Figura 1 - Perfil da amostra. Cidade de origem (A), sexo (B), idade (C) e distribuição da idade por sexo (D). As linhas incluídas nos gráficos C e D representam a média \pm desvio padrão dos valores plotados.

A pesquisa incluiu pacientes de todas as cinco enfermarias do hospital e também da UTI, sendo que a maior parte dos pacientes estava nas DIP I e II (69%) (Figura 2A). Com relação ao histórico de internações, a maioria dos pacientes incluídos em nosso estudo (64%) estava passando pela primeira internação no Hospital Nereu Ramos, sendo que 21% do total da amostra foram diagnosticados com HIV durante a internação (Figura 2B). O período de permanência no hospital foi superior a 15 dias em 85,7% dos casos, com média de 33 dias (Figura 2C). Em nossa amostra, o tempo médio de permanência hospitalar foi menor entre as mulheres (21 dias), em comparação com o período médio de internação dos homens (39 dias), conforme apresentado na Figura 2D.

Os participantes da pesquisa apresentaram tempo de diagnóstico entre 0 e 31 anos, com uma frequência elevada de pacientes com menos de um ano de diagnóstico (26%), e mediana de 3 anos e meio (Figura 3A). Embora seja possível observar que entre os homens houve uma concentração de pacientes com menor tempo de diagnóstico (Figura 3B), a análise estatística (teste de Mann-Whitney) confirmou que não existiu diferença quanto à frequência de distribuição do tempo de diagnóstico entre os homens e mulheres incluídos em nossa amostra.

Sobre a contagem de LT-CD4+, 71% dos pacientes estavam com contagem abaixo de 200 células/mm³ (Figura 4A). Os pacientes com LT-CD4+ acima de 200 células/mm³ ficaram internados em média 28 dias (mediana de 23 dias), enquanto os pacientes com LT-CD4+ abaixo de 200 células/mm³ permaneceram em média 35 dias hospitalizados (mediana de 38 dias) (Figura 4B). Em nossa amostra 81% dos pacientes manifestaram sintomas e foram tratados contra infecções oportunistas, as quais acometeram a ampla maioria dos pacientes com LT-CD4+ abaixo de 200 células/mm³ (Figura 4C). A Figura 4D apresenta o perfil de correlação entre a CV e a contagem de LT- CD4+ dos pacientes acompanhados, onde é possível ver que a maioria dos pacientes incluídos na pesquisa estava com CV acima de 50 cópias/mm³ (76%). Entre os pacientes com CV abaixo de 50 cópias/mm³ a média de LT-CD4+ foi quatro vezes maior que entre os pacientes com CV acima de 50 cópias/mm³ (Figura 4E).

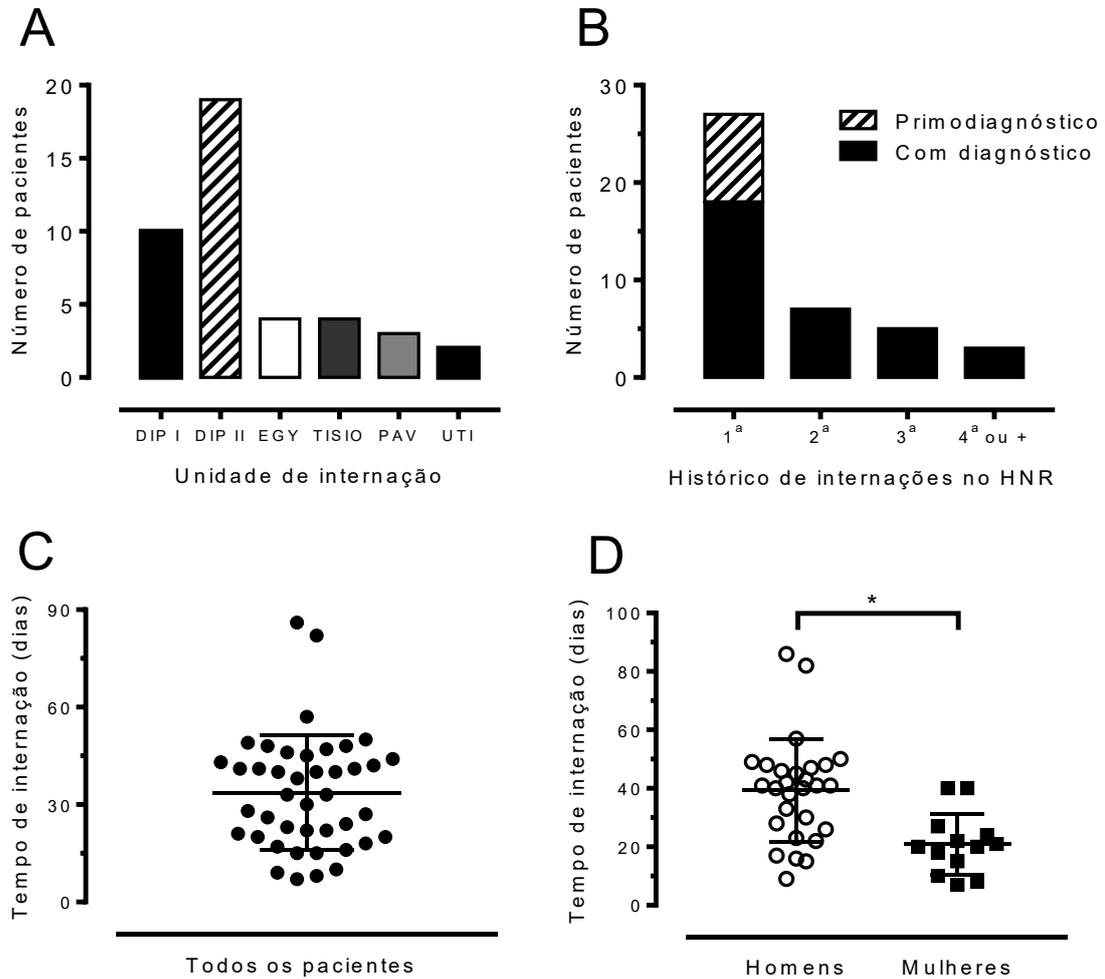


Figura 2 - Distribuição da amostra por unidade de internação, histórico de internações e tempo de permanência no Hospital Nereu Ramos. Os gráficos mostram o número de pacientes em cada unidade de internação (A), o histórico de internações e parcela de primodiagnósticos (B), e o tempo de hospitalização de todos os pacientes agrupados (C) ou distribuídos por sexo (D). As linhas incluídas nos gráficos C e D representam a média \pm desvio padrão dos valores plotados. * indica $p < 0.05$ (teste t de Student). DIP I: unidade de internação feminina destinada a doenças infecto-parasitárias; DIP II: unidade de internação masculina destinada a doenças infecto-parasitárias; EGY: unidade de internação destinada a pacientes em isolamento de contato. TISIO: setor de fisiologia. PAVILHÃO: unidade de internação destinada a portadores de doenças pulmonares; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

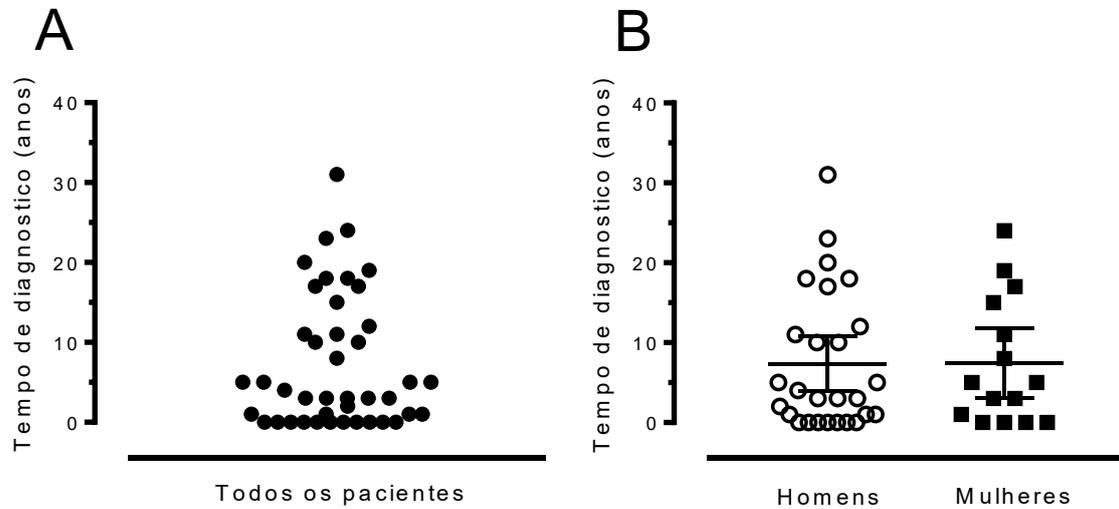


Figura 3 - Tempo de diagnóstico para HIV+ dos pacientes acompanhados. Os pontos plotados mostram o tempo em anos desde o diagnóstico para HIV, no momento da internação no Hospital Nereu Ramos, para todos os pacientes agrupados (A) ou distribuídos de acordo com o sexo (B). As linhas incluídas no gráfico B representam a média \pm desvio padrão dos valores apresentados.

A doença oportunista mais frequente entre os pacientes incluídos na pesquisa foi a tuberculose pulmonar manifestando-se também em pacientes com LT-CD4+ acima de 800 células/mm³. Além da tuberculose pulmonar, ocorreram dois casos de neurotuberculose. As citomegaloviroses foram a segunda doença oportunista mais comum entre os pacientes incluídos, manifestando-se em diferentes partes do corpo, mas principalmente nos olhos (coriorretinite). A candidíase oral e/ou esofageana e a pneumocistose foram outras manifestações características de indivíduos imunocomprometidos comuns entre os participantes (Figura 5).

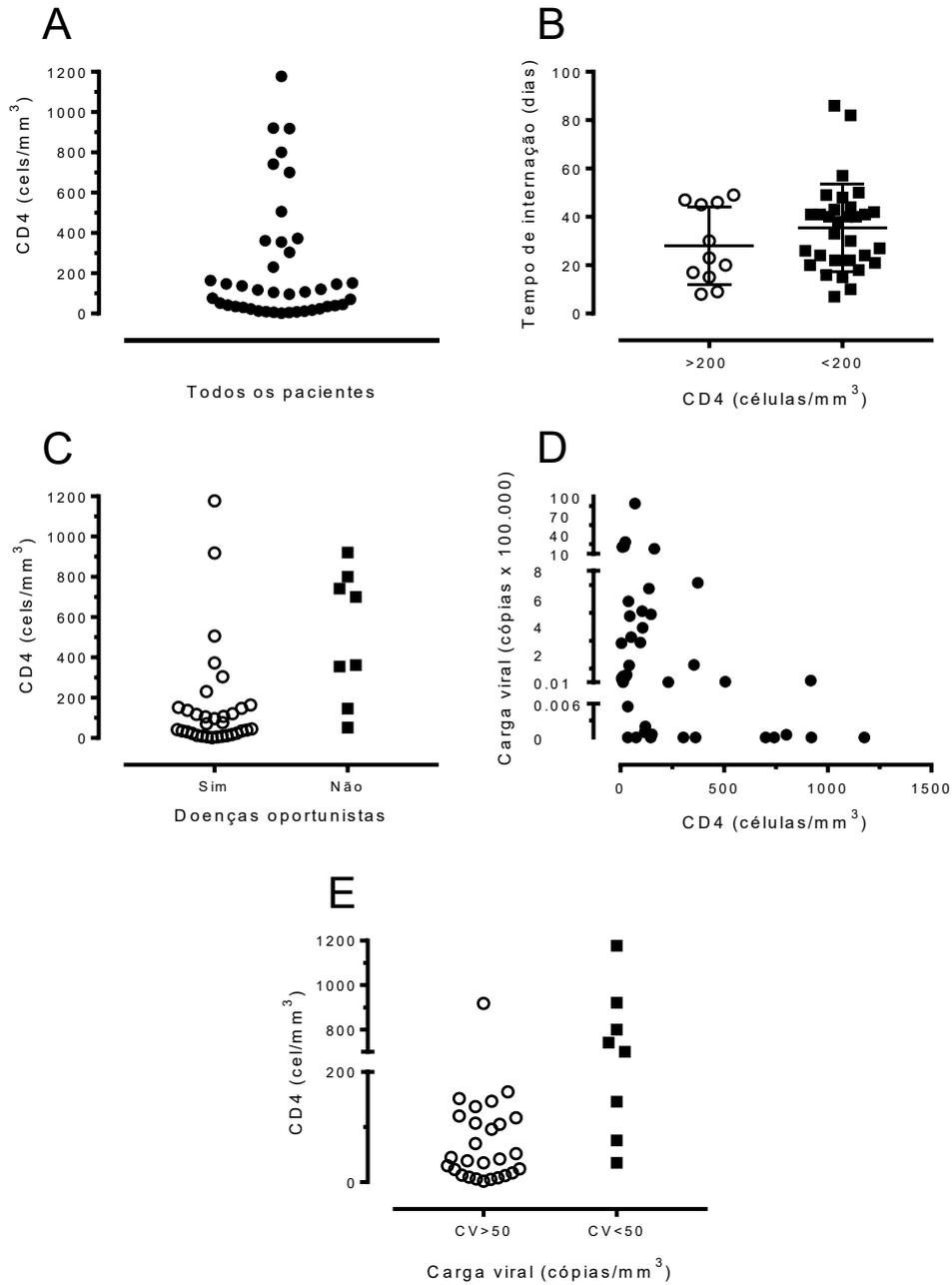


Figura 4 - Perfil imunológico, carga viral e doenças oportunistas apresentadas pelos pacientes internados no Hospital Nereu Ramos e acompanhados neste estudo. do da última contagem de LT-CD4+ (A) e correlação da mesma com o tempo de internação (B), desenvolvimento de doenças oportunistas (C) e carga viral (D e E). As linhas incluídas no gráfico B representam a média \pm desvio padrão dos valores plotados.

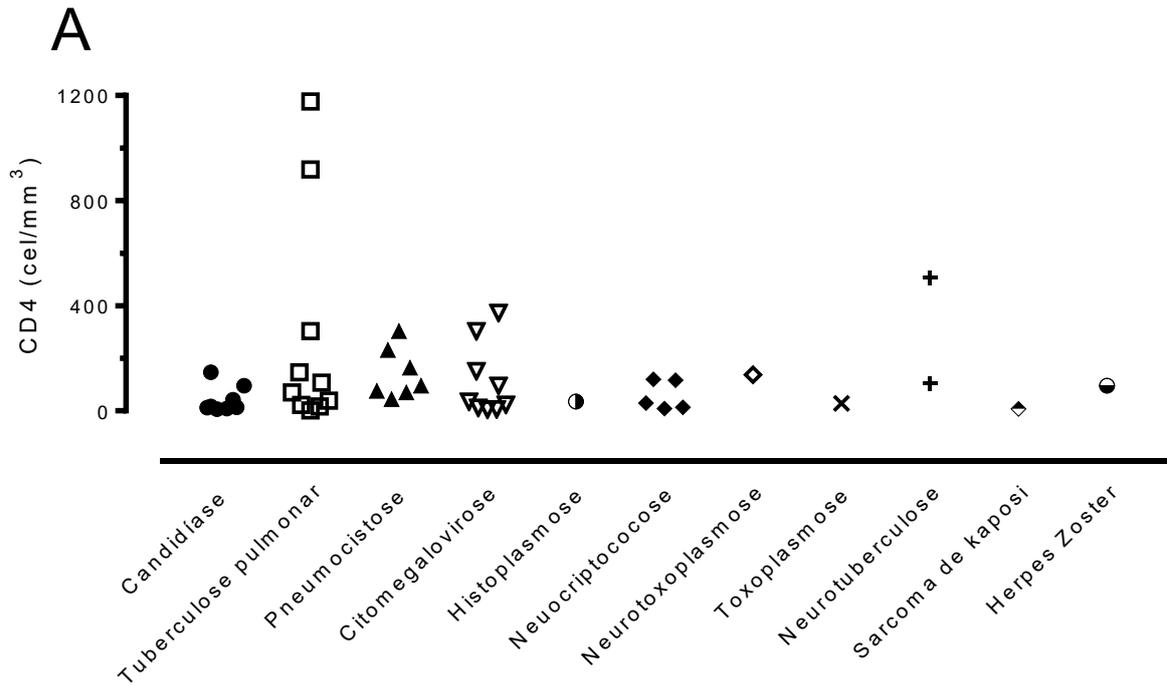


Figura 5 - Doenças oportunistas apresentadas pelos pacientes internados no Hospital Nereu Ramos e acompanhados neste estudo e relação com o número de LT- CD4/mm³ dos pacientes durante a internação.

Com relação ao uso de TARV no momento da internação, 31% dos pacientes estava em abandono e 33,3% nunca havia realizado tratamento. O uso regular da TARV foi identificado em 26,2% dos pacientes, enquanto 9,5% faziam uso de maneira irregular (Figura 6A). A estratificação dos dados de tempo de internação de acordo com a adesão à TARV revelou que a média do tempo de internação foi de 22,5 dias entre aqueles que faziam uso regular, 37 dias entre os pacientes em abandono, 38 dias entre os virgens de tratamento e 29 dias entre os que faziam uso irregular (Figura 6B). Apesar dessa diferença, ao menos em nossa amostra, o uso regular da TARV não garantiu uma redução homogênea no tempo de internação dos pacientes, quando comparado aos demais grupos ($p > 0,05$, ANOVA de uma via). Por sua vez, como apresentado na figura 6C, a carga viral estava abaixo de 50 cópias/mm³ em apenas 28,6% dos pacientes acompanhados, sendo que 83% destes estavam em uso regular de ARV. Já entre os pacientes que haviam

abandonado a terapia ou estavam em uso irregular dos medicamentos, 87,5% estavam com carga viral acima de 50 cópias/mm³ (Figura 6C).

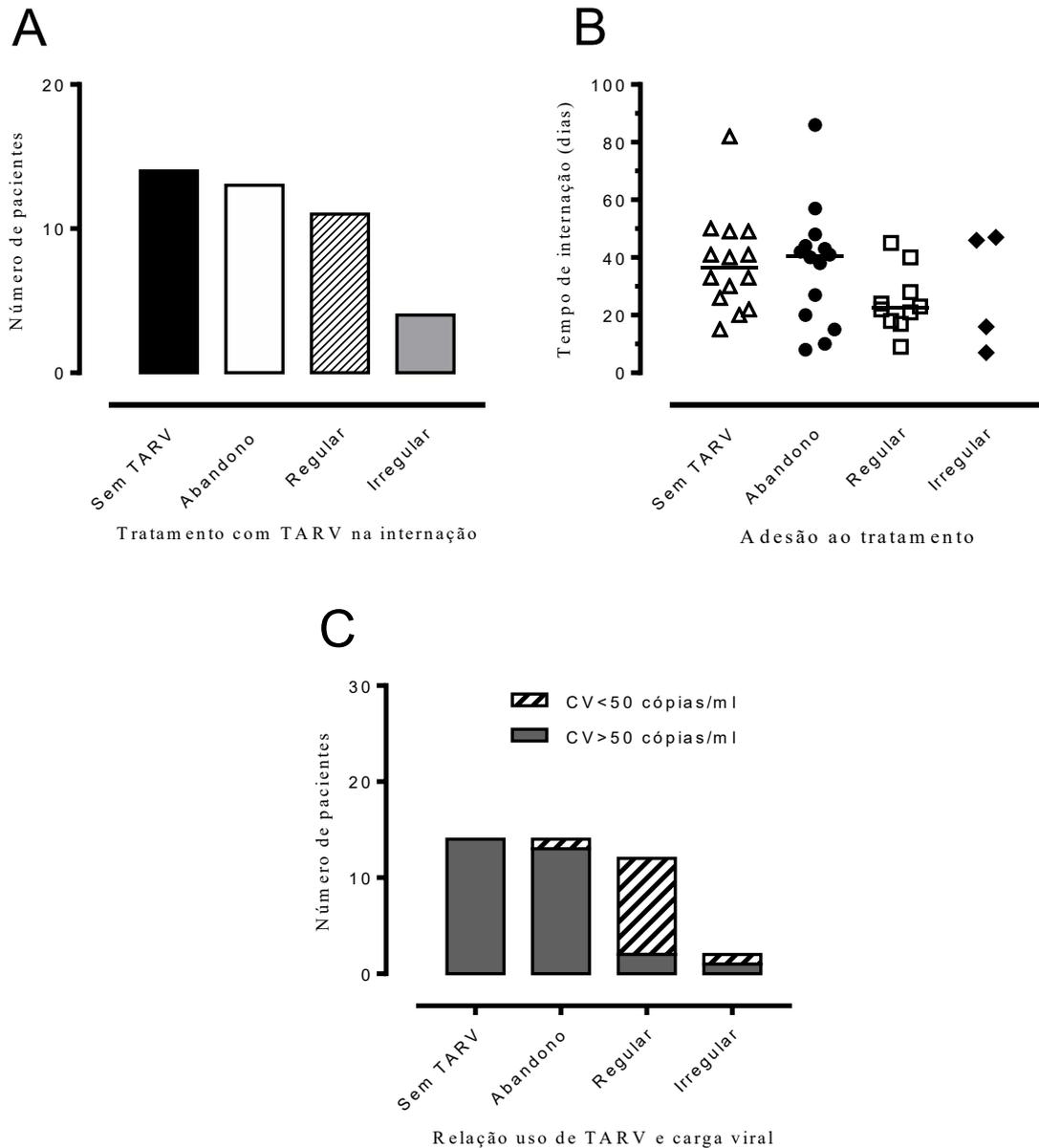


Figura 6 - Classificação dos pacientes internados no Hospital Nereu Ramos e acompanhados neste estudo em relação à adesão a terapia e linha de tratamento. Distribuição dos pacientes segundo uso de antirretrovirais no momento da internação (A), relação entre uso de antirretrovirais e tempo de permanência hospitalar (B) e a carga viral (C).

4.2 TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

Durante o período de internação, 50% dos pacientes precisaram substituir a TARV e 6,8% precisaram suspender a medicação (Figura 7A). Os motivos para troca de terapia foram desenvolvimento de efeitos adversos, risco de interações medicamentosas, falha terapêutica e inconformidade com o PCDT, como mostra a Figura 7B. Os efeitos adversos foram o motivo mais frequente para troca de terapia (57,8%), seguido pelo risco de interações medicamentosas (Figura 7B). O detalhamento dos motivos para substituição dos medicamentos está apresentado nas Tabelas 6 e 7. A Figura 7C mostra que a maioria dos pacientes que realizaram troca de terapia ficou internada por mais de 30 dias.

O esquema de primeira escolha, composto por DTG/3TC/TDF foi o mais prescrito entre os participantes da pesquisa, seguida pelo tratamento com EFZ/3TC/TDF (Tabela 6). O DTG precisou ser substituído por RAL na terapia de 35% dos pacientes devido à interação medicamentosa com rifampicina, enquanto a terapia de 27% dos pacientes em uso de EFZ precisou ser substituída devido aos efeitos adversos provocados pela droga, como *rash* cutâneo, à falha terapêutica e a problemas associados ao estado emocional do paciente, como apresentado na Tabela 6. ATV também precisou ser substituído por RAL devido à interação medicamentosa com rifampicina, e o DRV foi substituído devido à suspeita de o medicamento estar provocando resistência à insulina em um paciente. Com relação à prescrição de ITRN`s, 17% dos pacientes em tratamento com a dupla de escolha TDF/3TC precisaram trocar a terapia para ABC/3TC devido a problemas renais provocados pelo TDF. O AZT foi menos prescrito que o TDF, porém 50% dos pacientes precisaram substituí-la devido à mielotoxicidade. Os pacientes em uso de ABC não precisaram trocar o medicamento durante a internação.

A utilização de medicamentos com risco em potencial de gerar interações medicamentosas com os ARV`s empregados foi identificada por médicos e farmacêuticos em prescrições de 55,3% dos pacientes, em algum momento do período de internação (Figura 8A). Entre as interações medicamentosas identificadas, 64,5% tinham grau de evidência considerado bom (Figura 8B).

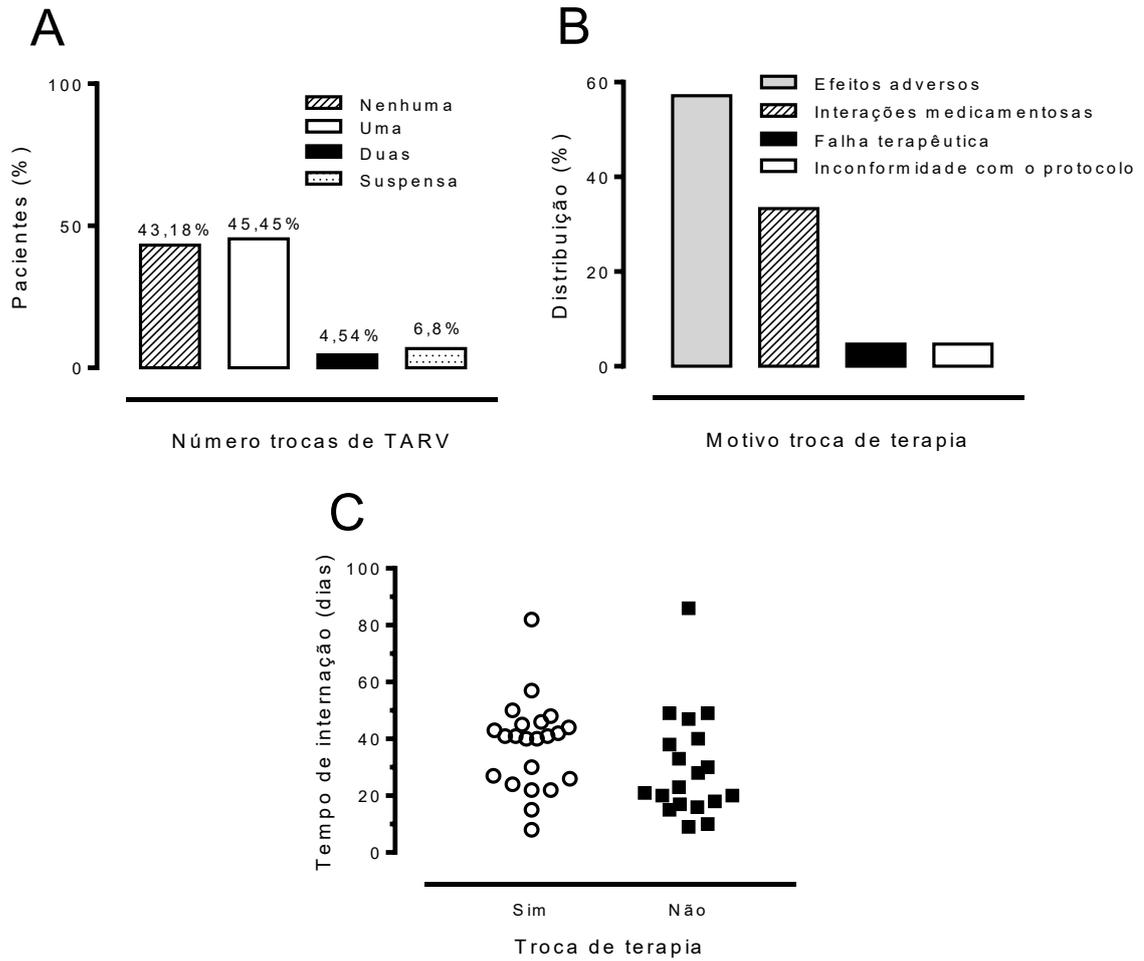


Figura 7 - Alterações na terapia antirretroviral ocorridas durante a internação. frequência de troca por paciente (A); Motivos de troca (B) Relação entre as trocas de terapia realizadas e o tempo de internação do paciente (C).

Tabela 6 - Frequência de prescrição e motivos que levaram à troca do medicamento base da TARV.

Antirretroviral base da terapia	Número de pacientes	Substituições	Motivo da troca
Dolutegravir	14	6	Interação medicamentosa com rifampicina
Raltegravir	3	0	-
Efavirenz	11	3	Rash cutâneo; paciente com depressão; falha terapêutica
Atazanavir	8	1	Interação medicamentosa
Darunavir	6	1	Hiperglicemia

Os valores apresentados indicam o número de pacientes que recebeu cada medicamento na primeira prescrição da TARV durante a internação e o número de pacientes que necessitaram de troca, com as respectivas justificativas.

Tabela 7 - Frequência de prescrição e motivos que levaram à troca de ITRN's durante a internação.

Dupla de ITRN's	Número de pacientes	Número de trocas	Motivo da troca
Tenofovir + Lamivudina	34	6	Problemas renais
Abacavir + Lamivudina	4	0	-
Zidovudina + Lamivudina	4	2	Mielotoxicidade

Os medicamentos mais prescritos aos pacientes foram os antibióticos sulfametoxazol e azitromicina, agentes com efeitos sobre sistema gastrointestinal como o omeprazol e a metoclopramida, o analgésico dipirona e medicações para o tratamento de doenças oportunistas como a rifampicina e o ganciclovir (Figura 8C). Os medicamentos prescritos que de acordo com o grau de evidência apresentaram maior risco de interação medicamentosa importante com os ARV's foram

rifampicina, omeprazol, fluoxetina, fenitoína e clonazepam. A frequência relativa de prescrições desses medicamentos entre os 42 pacientes avaliados é apresentada na Figura 8D.

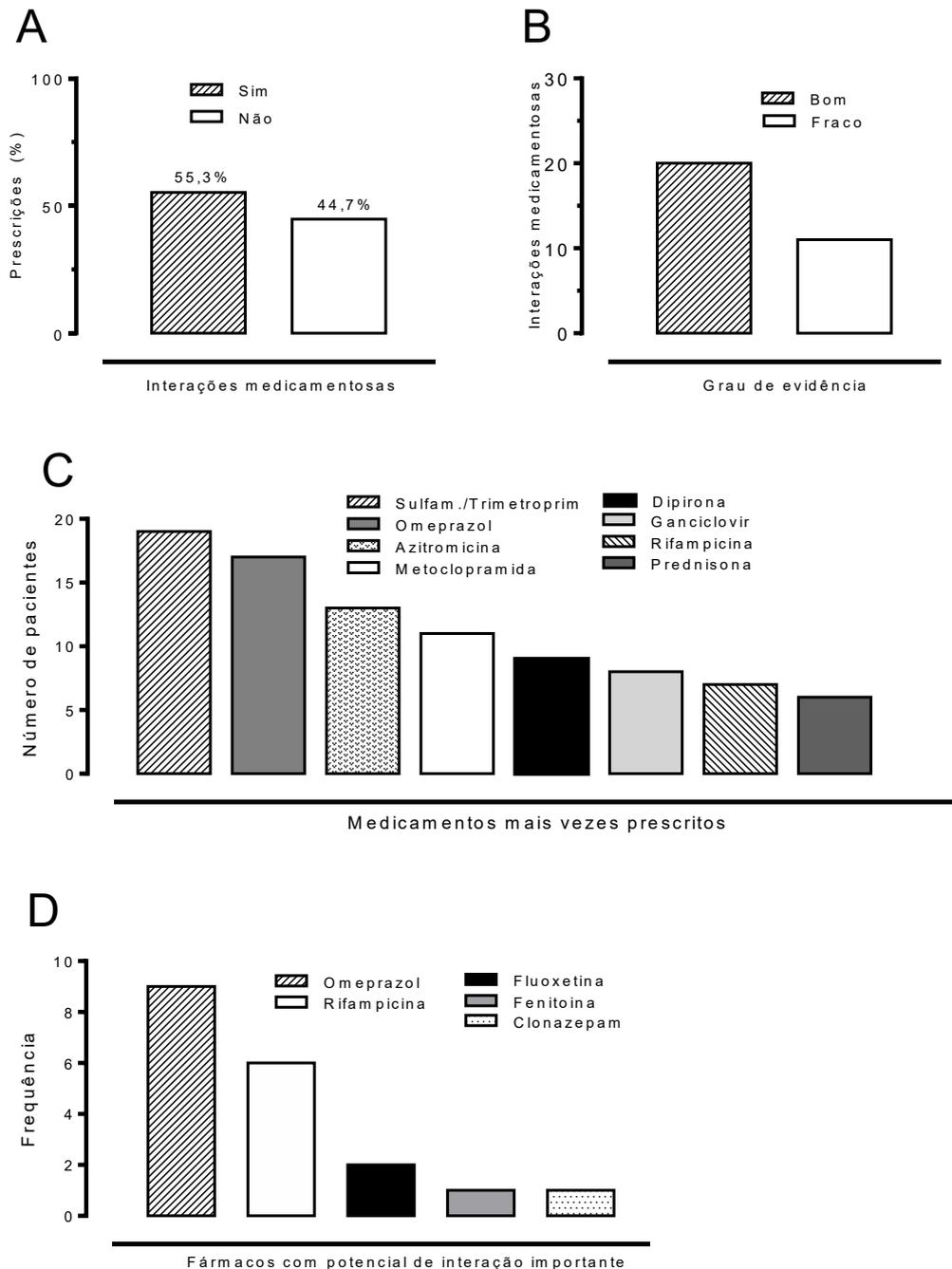


Figura 8 - Potenciais interações medicamentosas com antirretrovirais. Percentual de prescrições em que foram identificadas potenciais interações medicamentosas (A); distribuição das potenciais interações medicamentosas por grau de evidência (B); medicamentos mais prescritos aos pacientes da pesquisa (C); frequência de prescrição dos medicamentos envolvidos em interações medicamentosas identificadas pela equipe (D).

4.3 PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS PELO FARMACÊUTICO

O acompanhamento farmacoterapêutico resultou na identificação de 16 PRM's pelo farmacêutico, dos quais doze foram interações medicamentosas com bom grau de evidência entre ARV's e os demais medicamentos prescritos. Com relação às interações medicamentosas foram identificados 4 pacientes com prescrições contendo ATV e RTV concomitantemente com omeprazol. O uso concomitante entre ATV e omeprazol pode reduzir a exposição do ATV e conseqüentemente, a eficácia, enquanto o uso de omeprazol e RTV pode reduzir a exposição ao omeprazol. Na prescrição de um paciente foram prescritos concomitantemente os medicamentos DTG e fenitoína, um potente indutor do CYP3A, o que poderia resultar em redução da exposição e eficácia do DTG. Os medicamentos DTG e rifampicina foram prescritos para um paciente, associação não recomendada, pois pode ocorrer redução da eficácia do ARV. O inibidor seletivo da recaptção da serotonina (ISRS), fluoxetina, foi prescrito com RTV para 2 pacientes. O uso concomitante pode resultar em aumento da exposição à fluoxetina e prolongamento do intervalo QT. RTV foi prescrito com sinvastatina, o que pode potencializar os efeitos adversos deste medicamento como miopatia e rabiomiólise. As sugestões realizadas pelo farmacêutico com relação às interações medicamentosas foram aceitas em 55% dos casos, como mostra a Tabela 9.

No que diz respeito a problemas relacionados com a dose de ARV's, identificou-se uma situação em que foi prescrito apenas um comprimido ao dia do medicamento RTV (dose diária de 100 mg), ao invés dos dois comprimidos preconizados quando este é usado com DRV (dose diária de 200 mg), caracterizando prescrição de subdose. Da mesma forma, apenas um comprimido de RAL foi prescrito a um dos pacientes avaliados. Também foi identificada prescrição de dose padrão de 3TC para paciente com alteração nos resultados de creatinina, com indicação de redução de dose para 150 mg ao dia. Contudo, a prescrição não foi modificada pelo prescritor que informou que a paciente estava recuperando a função renal e estava em observação, optando por não trocar a dose. A prescrição

de TARV incompleta foi encontrada em um paciente quando a associação entre 3TC/TDF foi suprimida da prescrição. O medicamento 3TC/TDF foi prescrito em comprimidos separados para dois pacientes, quando a co-formulação é a terapia de escolha. Seguindo-se as orientações da nota informativa do MS que apresenta as recomendações de substituição (switch) de esquemas de TARV contendo ITRNN ou IP/r por DTG, foi identificado a prescrição de DTG a um paciente que estava em abandono de tratamento e CV detectável, o que não é recomendado (BRASIL, 2018). A Tabela 9 descreve as intervenções realizadas pelo farmacêutico e o desfecho de cada um dos problemas identificados durante acompanhamento farmacoterapêutico. As interações medicamentosas com baixo grau de evidência ou gravidade identificadas pelo farmacêutico e por isso não notificadas ao médico estão descritas na Tabela 10.

Tabela 8 - Potenciais interações medicamentosas com bom grau de evidência e importância clínica associadas à TARV e intervenções realizadas pelo farmacêutico.

Descrição da interação	Nº de pacientes	Efeito	Aceitação da equipe
Atazanavir com Omeprazol	4	Redução do efeito atazanavir	Sim
Dolutegravir com Rifampicina	1	Redução do efeito do dolutegravir	Sim
Dolutegravir com Fenitoína	1	Redução do efeito do dolutegravir	Não
Ritonavir com Fluoxetina	2	Aumento da exposição de fluoxetina e risco de aumento do intervalo QT	Não
Ritonavir com sinvastatina	1	Riscos de aumento dos efeitos adversos da sinvastatina como miopatia e rabdomiólise	Não

Tabela 9 - Erros de prescrição de antirretrovirais.

Descrição do problema	Número	Aceitação da equipe	Resultado
<i>Dose incorreta</i>			
Raltegravir 400 mg ao dia	1	Sim	A prescrição foi modificada para 800 mg ao dia
Ritonavir 100 mg ao dia (prescrito com darunavir)	1	Sim	A prescrição foi modificada para 200 mg ao dia
Lamivudina 300 mg em paciente com creatinina alterada	1	Não	Como a paciente estava em recuperação da função renal foi optado por não modificar
<i>Terapia incompleta</i>			
A prescrição estava sem tenofovir e lamivudina	1	Sim	Prescrição foi modificada com a terapia correta
<i>Outros</i>			
Prescrito dolutegravir para paciente em abandono de tratamento	1	Sim	Prescrita terapia anterior ao abandono
Prescrito tenofovir separado de lamivudina	2	Sim	Prescrito tenofovir/lamivudina

Tabela 10 - Potenciais interações medicamentosas identificadas pelo farmacêutico com baixo grau de evidência ou gravidade.

Antirretroviral	Medicamento	Efeito	Grau de evidência
Atazanavir	Ranitidina	Redução da exposição do antirretroviral	Fraco
Darunavir	Codeína	Redução da exposição do antirretroviral	Fraco
	Haloperidol	Aumento da exposição ao haloperidol	Fraco
	Sinvastatina	Aumento da exposição à sinvastatina com risco de miopatia e rabdomiólise	Fraco
Efavirenz	Prometazina	Prolongamento do intervalo QT	Fraco
	Azitromicina	Prolongamento do intervalo QT	Fraco
Ritonavir	Codeína	Aumento da concentração de morfina	Fraco
	Prednisona	Síndrome de Cushing	Fraco
	Clonazepam	Aumento da sedação	Boa
	Omeprazol	Pode reduzir o efeito do omeprazol	Excelente
Dolutegravir	Magnésio	Redução da exposição ao antirretroviral	Fraco

5 DISCUSSÃO

Os resultados da pesquisa mostraram que os pacientes internados no Hospital Nereu Ramos são majoritariamente provenientes da região da Grande Florianópolis. O número de homens incluídos na pesquisa (64,2%) foi maior que o de mulheres (35,7%), proporção que corresponde aos dados epidemiológicos nacionais sobre prevalência do vírus HIV entre os sexos que registraram, entre 2007 e 2018, 169.932 novos casos de HIV em homens e 77.812 novos casos em mulheres (BRASIL, 2018). A prevalência do sexo masculino em estudos realizados com pacientes hospitalizados portadores do vírus HIV foi encontrada em outras pesquisas realizadas no Brasil e em outros países (FORD et al., 2015; NUNES et al., 2015; YEHIA et al., 2012). Participaram da pesquisa pacientes com idade entre 23 e 69 anos, não sendo possível determinar uma faixa etária prevalente para a amostra. Essa ampla faixa etária foi observada em outros estudos com pacientes HIV+ internados (COMMERS et al., 2014; FARIA, 2016).

A DIP II foi o local com maior participação de pacientes, o que se deve ao fato de esta ser a unidade para onde a maioria dos casos de HIV em homens é encaminhada, o sexo majoritário em nossa pesquisa. A pesquisa conseguiu atingir pacientes de todas as unidades, o que mostra a necessidade de um projeto de acompanhamento farmacoterapêutico para pacientes em uso de antirretrovirais em todo o hospital.

Com relação ao histórico de internações os resultados mostraram que 63% dos pacientes estavam internados pela primeira vez no Hospital Nereu Ramos e 21% do total da amostra eram pacientes com diagnóstico inicial. Esse último dado assemelha-se ao encontrado na revisão sistemática supracitada (FORD et al., 2015), onde 30% dos pacientes tiveram diagnóstico durante a internação hospitalar. Pacientes com diagnóstico tardio têm maior risco de evoluir para óbito e demandam custo hospitalar elevado.

Apesar da maioria dos pacientes incluídos em nosso estudo (63%) ter sido internada pela primeira vez no hospital, pode-se afirmar que uma parcela importante da amostra (37%) já havia necessitado de cuidados hospitalares devido à infecção

por HIV. Pesquisa realizada em hospital no interior de São Paulo com pacientes portadores do vírus HIV encontrou números bem semelhantes aos nossos, onde 57,5% dos pacientes estavam internados pela primeira vez, 13,3% estavam internados pela segunda vez, 11,7% pela terceira vez, 5,6% pela quarta vez, e 4,4% pela quinta vez ou mais (FARIA, 2016). Em estudo realizado em Dallas (TX, EUA), 19% dos pacientes foram readmitidos em menos de 30 dias no período de um ano (NIJHAWAN et al., 2015). Nossos dados representam a realidade observada em nossa rotina, onde muitos pacientes voltam a ser internados, muitas vezes com poucos dias de intervalo entre a última hospitalização.

Os pacientes incluídos nessa avaliação ficaram internados em média 32 dias, sendo que os homens ficaram internados mais tempo que as mulheres. Enquanto a média do sexo masculino foi 39 dias de permanência, as mulheres tiveram média de 21 dias. Os pacientes masculinos além de ser o sexo com maior incidência da doença, também é o sexo, segundo nossa pesquisa, com consequências mais graves e maior tempo de internação. Esse resultado pode estar relacionado ao fato de as mulheres terem maior cuidado com saúde e serem mais aderentes ao tratamento. Comparado a outros estudos, em nossa pesquisa o tempo de permanência hospitalar da amostra avaliada foi maior. Um estudo realizado no Rio de Janeiro que acompanhou pacientes portadores do vírus HIV entre 2007-2013 registrou que os pacientes que precisaram de internação tiveram permanência hospitalar média de 11 dias. Segundo a pesquisa, a permanência hospitalar foi mais longa quando o paciente estava internado devido a doenças relacionadas à Aids (8 dias contra 16 dias), principalmente a tuberculose um fator correlacionado a períodos longos de permanência hospitalar (média de 18 dias para pacientes com diagnóstico contra 12 dias para pacientes sem diagnóstico de tuberculose) (COELHO et al., 2017). Na Colômbia, um estudo realizado com 551 pacientes encontrou média de 14 dias de permanência hospitalar (ÁLVAREZ BARRENECHE et al., 2017). Outra pesquisa realizada em Ribeirão Preto encontrou média de internação de 14,1 dias e máximo de 86 dias (FARIA, 2016). A média de permanência dos pacientes em um estudo realizado na cidade de Tubarão (SC, Brasil) também foi mais curta que a encontrada em nossa pesquisa, sendo 11 dias para pacientes que receberam alta e 16 dias para pacientes que foram a óbito (GUERRO et al., 2014). O tempo de internação mais longo encontrado em nosso

estudo pode estar ligado ao fato de que excluímos os pacientes que ficaram internados por menos de 7 dias, para que o acompanhamento farmacoterapêutico pudesse ser realizado. Desta forma é importante destacar que o tempo de internação apresentado pela amostra avaliada está superestimado.

Este estudo revelou que o Hospital Nereu Ramos recebe tanto pacientes com diagnósticos muito recentes (26,3% da amostra recebeu diagnóstico há menos de um ano), como pacientes com diagnóstico há mais de 10 anos (30,95%). Dados encontrados em pesquisa realizada em hospital de cidade de Ribeirão Preto também apresentam tempo de diagnóstico bem distribuído, desde pacientes com diagnóstico na internação até pacientes com diagnóstico há mais de 15 anos, os quais representaram 15,1% da amostra, com prevalência de pacientes com tempo de diagnóstico entre 10 e 15 anos (18,5%) (FARIA, 2016).

A contagem de LT-CD4+ é um dos marcadores da doença e revela o quanto o paciente está potencialmente sujeito a infecções por doenças oportunistas. Por isso os pacientes portadores do vírus que precisam de hospitalização geralmente estão com o sistema imunológico fragilizado. Em nosso estudo, 73,8% dos pacientes estavam com LT-CD4+ abaixo de 200 células/mm³, ou seja, já estavam no último estágio da doença, período que caracteriza a Aids. Contudo, verificou-se que mesmo pacientes com LT-CD4+ elevado desenvolveram doenças oportunistas, como tuberculose pulmonar, e precisaram ser hospitalizados. Pesquisas realizadas com pacientes HIV+ internados também encontraram percentuais elevados de pacientes com imunossupressão que caracterizam a Aids (ÁLVAREZ BARRENECHE *et al.*, 2017; BERNAL *et al.*, 2015; FARIA, 2016). Ford *et al.*, 2015 em revisão sistemática encontraram mediana de células LT-CD4+ igual a 168 células/mm³. Podemos afirmar que uma das características prevalentes entre os pacientes HIV+ internados é a baixa contagem de células LT- CD4+ e que o diagnóstico precoce da doença, bem como a adesão ao tratamento evitaria o desenvolvimento da Aids e a necessidade de internação hospitalar.

A presença de doenças oportunistas foi o principal motivador para internação e permanência hospitalar dos pacientes. Em nosso estudo foi possível observar a manifestação de diversas doenças oportunistas, sendo as mais

frequentes a tuberculose pulmonar, as citomegaloviroses, candidíase oral, neurocriptococose e pneumocistose. Em revisão sistemática constatou-se que as principais causas de admissão hospitalar relacionadas à Aids foram tuberculose (18%), candidíase oral (18%), pneumocistose (8%) e toxoplasmose encefálica (6%). De acordo com esse mesmo estudo, a pneumonia bacteriana foi a doença não oportunista que causou maior número de internações (15%), seguida por bacteremia isolada (11%) e diarreia severa (9%) (FORD et al., 2015).

5.1 TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

Os resultados de nosso estudo demonstraram que a adesão ao tratamento antirretroviral segue sendo um desafio para muitos pacientes, dado que 30% de nossa amostra chegaram ao hospital em abandono de tratamento e 9,5% estavam em uso irregular da terapia. Essa realidade também foi encontrada no estudo conduzido por Faria, em um hospital de Ribeirão Preto, onde 49,7% dos pacientes hospitalizados com HIV tinham baixa adesão ao tratamento (FARIA, 2016). O abandono de tratamento além de expor o paciente às consequências provocadas pela imunossupressão pode resultar em resistência viral e necessidade de troca da terapia por uma mais complexa, com mais efeitos adversos e maior número de comprimidos ao dia. A adesão ao tratamento é a única forma de manter a supressão viral, o que foi demonstrado através da relação que fizemos entre adesão e carga viral, onde 83,3% dos pacientes com carga viral indetectável (abaixo de 50 cópias/mm³) estavam em uso regular da TARV, enquanto que entre os pacientes que haviam abandonado a terapia ou estavam em uso irregular, 86,6% estavam com carga viral acima de 50 cópias/mm³. Outro dado demonstrado por nossos números foi que os pacientes que estavam em uso regular da TARV tiveram períodos de hospitalização mais curtos (média de 24 dias) comparados aos pacientes que estavam em abandono e em uso irregular da TARV (média de 35 dias). Os pacientes com diagnóstico recente, onde a adesão não pode ser medida e que em sua maioria tiveram diagnóstico na internação, foram os que mais tempo permaneceram internados (38 dias). Este resultado reforça a importância de realizar o diagnóstico precoce para o HIV em termos de custos para o sistema de saúde, como concluiu

um estudo canadense que encontrou gastos hospitalares 15 vezes maiores nos casos de diagnóstico tardio (KRENTZ; AULD; GILL, 2004).

Sobre a TARV utilizada pelos pacientes incluídos na pesquisa, a maioria dos pacientes utilizaram medicamentos de primeira linha com INI e ITRNN's. Esquemas estruturados com INI foram prescritos para 40% dos pacientes, onde 33% usaram DTG. A prescrição de DTG deve ser monitorada pelo farmacêutico devido ao potencial de interações medicamentosas deste medicamento que envolve medicamentos bastante utilizados no hospital como a rifampicina e a fenitoína, bem como por ser um medicamento novo suas reações adversas ainda estão sendo observadas na população. Tratamentos estruturados com ITRNN foram prescritos para 24% dos pacientes e todos usaram EFZ.

Mudanças de TARV foram frequentes durante nossa pesquisa, onde 54% dos pacientes realizaram troca de terapia. Os pacientes precisaram modificar seu tratamento devido, principalmente, a efeitos adversos e interações medicamentosas, mas também à falha terapêutica e erro de prescrição quando DTG foi prescrito para paciente em abandono de tratamento e carga viral detectável. Além das trocas de terapia, alguns pacientes precisaram suspender a TARV devido à suspeita de síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI), elevação das transaminases e disfunção renal. A SIRI costuma desenvolver-se quando o paciente inicia o tratamento com ARV na presença de uma doença oportunista associada e a recuperação da imunidade provoca piora da doença oportunista existente ou o surgimento de novas manifestações inflamatórias. A elevação das transaminases ocorreu em pacientes que estavam em tratamento para TB e a disfunção renal pode ser comum em pacientes HIV+ com carga viral elevada pela própria ação do vírus. Desta forma, estes casos não foram contabilizados como trocas de terapia.

Os ARV's mais substituídos durante a pesquisa proporcionalmente ao número de vezes em que estavam prescritos foram AZT (50%), DTG (35%), EFZ (21%), TDF (17%) e ATV (11%). Como visto em outras pesquisas, o AZT demonstrou maior potencial de efeitos adversos que o TDF. Thuppal e colaboradores também encontraram maior frequência de efeitos adversos entre os pacientes em uso de AZT (47%) quando comparado aos pacientes em uso de TDF

(11%) (THUPPAL et al., 2015). Em nossa pesquisa, 17% dos pacientes em uso de TDF precisaram realizar troca do medicamento devido à perda de função renal. Entretanto, 60% destes pacientes estavam em uso de anfotericina B, um antifúngico endovenoso frequentemente associado à nefrotoxicidade, o que contribuiu para um número maior de pacientes com necessidade de troca de TDF.

Diferentemente das trocas realizadas pelos pacientes em uso de TDF e AZT que foram motivadas por efeitos adversos, DTG foi substituído devido à interação medicamentosa com rifampicina, em pacientes co-infectados por TB. O uso concomitante das duas medicações reduz as concentrações do ARV e pode ocasionar falha terapêutica. Em nossa pesquisa o farmacêutico alertou o médico sobre a prescrição destes medicamentos juntos a um paciente internado, sendo a terapia substituída pelo infectologista.

O EFZ precisou ser substituído em 21% dos pacientes que recebiam o tratamento, sendo as substituições ocasionadas por diferentes motivos. Um dos pacientes em uso de EFZ apresentou rush cutâneo, uma reação ao fármaco já descrita na literatura, enquanto outro paciente apresentou falha terapêutica e foi instituída terapia de resgate com IP. Em outro caso, o paciente apresentava sintomas depressivos. Em nosso estudo, não foram detectadas interações medicamentosas importantes com relação ao uso de EFZ, porém as situações citadas acima requerem atenção do farmacêutico. ATV foi substituído apenas uma vez por interação medicamentosa com rifampicina em paciente co-infectado por TB e DRV foi substituído no tratamento de uma paciente devido à alteração nos valores glicêmicos, o que pode estar relacionado ao uso de IP's.

As interações medicamentosas identificadas pelo médico e pelo farmacêutico totalizaram 55,3% das prescrições, sendo que 64% das interações foram classificadas como importantes. O farmacêutico auxiliou na identificação de interações medicamentosas importantes como entre a rifampicina e o DTG, interação mais comum encontrada em nosso estudo. A segunda interação mais comum identificada em nossa pesquisa foi entre ATV e omeprazol, sendo que neste caso não houve troca de TARV, mas alteração na prescrição do inibidor de bomba de próton. O farmacêutico alertou o prescritor sobre a presença dessa interação na prescrição de quatro pacientes e em todos os casos ocorreu a troca da medicação. A interação identificada entre fenitoína e DTG pode não ter sido alterada devido ao

fato de a fenitoína não estar sendo usada de forma contínua, mas para reverter um quadro de convulsão em paciente grave que estava na UTI. A interação medicamentosa entre ritonavir e omeprazol apesar de ter boa evidência científica, pode ter como consequência a redução do efeito do omeprazol, não sendo essa uma interação medicamentosa grave. O uso concomitante de ritonavir e clonazepam pode resultar em potencialização do efeito sedativo do benzodiazepínico, porém o médico optou por manter a prescrição. A interação medicamentosa entre fluoxetina e ritonavir pode potencializar os seus efeitos adversos da fluoxetina, porém não houve alteração na prescrição após o alerta do farmacêutico. Da mesma forma a prescrição de sinvastatina e DRV não foi alterada. Sinvastatina não deve ser administrada a pacientes em uso de IP's, devido ao risco de potencialização de efeitos adversos da sinvastatina como miopatia e rabdomiólise.

As interações medicamentosas são importantes para pacientes em uso de ARV's e foram o problema relacionado a medicamentos mais frequente em nosso estudo. Resultados semelhantes aos nossos foram encontrados em pesquisa realizada por Evans-Jones *et al.* (2010) onde foram identificadas 27% dos pacientes com interações medicamentosas significativas em uma amostra de 159 pacientes (EVANS-JONES *et al.*, 2010). Em nossa pesquisa, a maioria das interações medicamentosas ocorreu com IP's (70%) o que também foi identificado em outros estudos (EVANS-JONES *et al.*, 2010; JAKEMAN *et al.*, 2017). Pesquisa realizada em 2006, no hospital Johns Hopkins, encontrou como interações medicamentosas mais frequentes sinvastatina e um IP e ATV e um inibidor da bomba de próton, resultados semelhantes aos nossos (RASTEGAR; KNIGHT; MONOLAKIS, 2006).

Em nosso estudo, erros relacionados à dose de ARV's e prescrição inadequada dos ITRN's foram o segundo tipo de PRM mais frequentes identificados pelo farmacêutico, como mostra a tabela 7. Commers *et al.* (2014) encontraram erros de prescrição de ARV's em 35% dos pacientes admitidos no hospital escola da universidade de Nebraska, EUA, sendo o mais comum omissão de ARV (69%). Um estudo francês encontrou maior número de erros relacionados à omissão parcial ou total da TARV (LAUZEVIS; CHAIX; LAZZERINI, 2013).

O acompanhamento farmacoterapêutico realizado durante nosso estudo identificou precocemente erros de prescrição que podem ser prejudiciais à eficácia da TARV. O mesmo resultado tem sido demonstrado em outras pesquisas onde erros de dose e interações medicamentosas têm sido identificados e ajustados por farmacêuticos com conhecimento em farmacoterapia no tratamento do HIV (LIEDTKE et al., 2016).

6 CONCLUSÃO

Os dados coletados em nossa pesquisa foram fundamentais para conhecer com maior profundidade o perfil dos pacientes portadores de HIV atendidos no Hospital Nereu Ramos. Diante do exposto, ficou demonstrado que o farmacêutico clínico pode contribuir na identificação de erros de prescrição e interações medicamentosas em prescrições hospitalares contendo ARV's, auxiliando a equipe na resolução de problemas relacionados à farmacoterapia. Os dados coletados permitiram elaborar um protocolo de acompanhamento farmacoterapêutico (APENDICE E) para ser implantado na rotina dos serviços clínicos desenvolvidos pelos farmacêuticos no ambiente hospitalar.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos**. Brasília (DF): ANVISA; 2013.

ÁLVAREZ BARRENECHE, M. F. et al. **Hospitalization causes and outcomes in HIV patients in the late antiretroviral era in Colombia**. *AIDS Research and Therapy*, v. 14, n. 1, p. 60, 2017.

BENSON, C. A. et al. **Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America**. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, v. 53, n. RR-15, p. 1–112, 2004.

BERNAL, F. et al. **Seguimiento farmacoterapéutico de pacientes chilenos con infección por VIH/SIDA hospitalizados en un centro de alta complejidad durante un período de un año**. *Revista Chilena de Infectología*, v. 32, n. 1, p. 50–56, 2015.

BRASIL. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DAS IST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Nota Informativa nº 03/2018, de 10 de abril de 2018. Apresenta as recomendações de substituição (switch) de esquemas de terapia antirretroviral contendo ITRNN ou IP/r por dolutegravir, para pessoas vivendo com HIV com supressão viral maiores de 12 anos de idade**. Brasília, DF, 10 abr. 2018

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HIV/AIDS 2018**. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**, 2018.

CARCELERO, E. et al. **Evaluation of antiretroviral-related errors and interventions by the clinical pharmacist in hospitalized HIV-infected patients.** HIV Medicine, v. 12, n. 8, p. 494–499, 2011.

CHASTAIN, D. B.; FRANCO-PAREDES, C.; STOVER, K. R. **Addressing Antiretroviral Therapy-Associated Drug-Drug Interactions in Patients Requiring Treatment for Opportunistic Infections in Low-Income and Resource-Limited Settings.** The Journal of Clinical Pharmacology, n. June, 2017.

COELHO, L. E. et al. **Hospitalization rates, length of stay and in-hospital mortality in a cohort of HIV infected patients from Rio de Janeiro, Brazil.** The Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 21, n. 2, p. 190–195, mar. 2017.

COMMERS, T. et al. **Antiretroviral medication prescribing errors are common with hospitalization of HIV-infected patients.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 69, n. 1, p. 262–267, 1 jan. 2014.

COOPER, R. D. et al. **Systematic Review and Meta-analysis: Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-Infected Patients.** Clinical Infectious Diseases, v. 51, n. 5, p. 496–505, 2010.

CONSENSUS COMMITTEE. **Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados com Medicamentos.** Ars Pharmaceutica. Granada, v. 43, n. 3-4, p. 175-184, 2002.

DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HERDERSON, G.; RANG, H. P. RANG & DALE: **Farmacologia.** 2012.

DAVID D. HO. **Therapy of HIV Infections: Problems and Prospects.** Bull N Y Acad Med., v. 73, n. 1, p. 37–45., 1996.

DE COCK, K. M.; JAFFE, H. W.; CURRAN, J. W. **The evolving epidemiology of HIV/AIDS.** Aids, v. 26, n. 10, p. 1205–1213, 2012.

DIAZ, R. S. et al. **The virological and immunological characteristics of the HIV-1-infected population in Brazil: From initial diagnosis to impact of antiretroviral use.** PLoS ONE, v. 10, n. 10, p. 1–14, 2015.

EGINGER, K. H. et al. **Medication errors in HIV-infected hospitalized patients: A pharmacist's impact.** Annals of Pharmacotherapy, v. 47, n. 7–8, p. 953–960, 2013.

EVANS-JONES, J. G. et al. **Recognition of Risk for Clinically Significant Drug Interactions among HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy.** Clinical Infectious Diseases, v. 50, n. 10, p. 1419–1421, 15 maio 2010.

FARIA, M. F. **Internações por HIV/Aids no município de Ribeirão Preto-SP.** 2016. Dissertação (Mestrado em Enfermagem em Saúde Pública) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

FETTIG, J. et al. **Global epidemiology of HIV.** Infectious disease clinics of North America, v. 28, n. 3, p. 323–37, set. 2014.

FORD, N. et al. **Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: A systematic review and meta-analysis.** The Lancet HIV, 2015a.

GALLO, R. C. **A reflection on HIV/AIDS research after 25 years.** Retrovirology, v. 3, n. May 1982, p. 1–7, 2006.

GIRARDI, E.; SABIN, C. A.; MONFORTE, A. D. A. **Late diagnosis of HIV infection: Epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing.** Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, v. 46, n. SUPPL. 1, p. 3–8, 2007.

GREENE, W. C. **A history of AIDS: Looking back to see ahead.** European Journal of Immunology, v. 37, n. SUPPL. 1, p. 94–102, 2007.

GUERRO, A. C. et al. **Causes of hospital admission of aids patients in Southern Brazil, 2007 to 2012.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 47, n. 5, p. 632–636, 2014.

GUIBU, I. A. et al. **Survival of AIDS patients in the Southeast and South of Brazil: analysis of the 1998-1999 cohort.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 27, n. suppl 1, p. s79–s92, 2016.

HEELON, M. et al. **Effect of a clinical pharmacist's interventions on duration of antiretroviral-related errors in hospitalized patients.** *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 64, n. 19, p. 2064–2068, 2007.

HEPLER CD, STRAND LM. **Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care.** *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47:533-543

HOFFMANN C, ROCKSTROH JK. **HIV 2015/2016.** Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2015.

IVAMA AI, NOBLAT L, CASTRO MS. **Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: Trilhando caminhos.** Brasília: OPAS; 2002

JAKEMAN, B. et al. **Comparing the Frequencies of Contraindicated Drug-Drug Interactions Between Differing Antiretroviral Regimens in HIV-Infected Patients.** *Annals of Pharmacotherapy*, v. 51, n. 5, p. 365–372, 2017.

KRENTZ, H.; AULD, M.; GILL, M. **The high cost of medical care for patients who present late (CD4 < 200 cells/ μ L) with HIV infection.** *HIV Medicine*, v. 5, n. 2, p. 93–98, mar. 2004.

LAUZEVIS, S.; CHAIX, F.; LAZZERINI, C. **Evaluation of a strategy aimed at reducing errors in antiretroviral prescriptions for hospitalized HIV-infected patients.** *Medecine et Maladies Infectieuses*, v. 43, n. 9, p. 391–397, 2013.

LI, E. H.; FOISY, M. M. **Antiretroviral and Medication Errors in Hospitalized HIV-Positive Patients.** *Annals of Pharmacotherapy*, v. 48, n. 8, p. 998–1010, 2014.

LIEDTKE, M. D. et al. **HIV Pharmacist's Impact on Inpatient Antiretroviral Errors.** *HIV Medicine*, v. 17, n. 10, p. 717–723, 2016.

MANZI, S. F.; SHANNON, M. **Drug Interactions—A Review**. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, v. 6, n. 2, p. 93–102, jun. 2005.

METSCH, L. R. et al. **Hospitalized HIV-Infected Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy**. *American Journal of Public Health*, v. 99, n. 6, p. 1045–1049, jun. 2009.

MILLS, E. J. et al. **Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators**. *PLoS medicine*, v. 3, n. 11, p. e438, nov. 2006.

MINDEL, A.; TENANT-FLOWERS, M. **ABC of AIDS: Natural history and management of early HIV infection**. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 322, n. 7297, p. 1290–3, 26 maio 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria n o 529, de 1 de abril de 2013**. Diário Oficial da União 2013; Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Brasília; 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria n. 1.377 de 9 de Julho de 2013**. Aprova os Protocolos de Segurança do Paciente. Brasília; 2013

MOORE, R. D.; CHAISSON, R. E. **Natural history of opportunistic disease in an HIV-infected urban clinical cohort**. *Annals of Internal Medicine*, v. 124:633–642, 1996

NIJHAWAN, A. E. et al. **Half of 30-Day Hospital Readmissions Among HIV-Infected Patients Are Potentially Preventable**. *AIDS patient care and STDs*, v. 29, n. 9, p. 465–73, set. 2015.

NUNES, A. A. et al. **Análise do perfil de pacientes com HIV/Aids hospitalizados após introdução da terapia antirretroviral (HAART)**. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 20, n. 10, p. 3191–3198, out. 2015.

PACHECO, A. G. et al. **Increase in non-AIDS related conditions as causes of death among HIV-infected individuals in the HAART era in Brazil**. *PLoS ONE*, v. 3, n. 1, 2008.

PEREIRA, L. R. L.; FREITAS, O. DE. **A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 44, n. 4, p. 601–612, dez. 2008.

QUINN, T. C. HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long-term consequences. **AIDS**, v. 22, p. 7-22, set. 2008.

RASTEGAR, D. A.; KNIGHT, A. M.; MONOLAKIS, J. S. **Antiretroviral medication errors among hospitalized patients with HIV infection**. Clin Infect Dis, v. 43, n. 7, p. 933–938, 2006.

REIS, A. C.; SANTOS, E. M. DOS; CRUZ, M. M. DA. **A mortalidade por aids no Brasil: um estudo exploratório de sua evolução temporal**. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 16, n. 3, p. 195–205, set. 2007.

ROSSI, S. M. G. DE et al. **Impacto da terapia antirretroviral conforme diferentes consensos de tratamento da Aids no Brasil**. Revista Panamericana de Salud Pública, v. 32, n. 2, p. 117–123, ago. 2012.

SARTORE, M. E.; EHMAN, K. M.; GOOD, C. B. **The significance of pharmacy interventions: An updated review in the presence of electronic order entry**. American Journal of Pharmacy Benefits, v. 6, n. 2, p. e24–e30, 2014.

SECOLI, S. R. **Interações medicamentosas: fundamentos para a pratica clínica da enfermagem**. Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 35, n. 1, p. 28–34, mar. 2001.

SILVA, J. A. G. et al. **Fatores associados à não adesão aos antirretrovirais em adultos com AIDS nos seis primeiros meses da terapia em Salvador, Bahia, Brasil**. Cadernos de Saúde Pública, v. 31, n. 6, p. 1188–1198, jun. 2015.

SOUZA, M. V. N. DE; ALMEIDA, M. V. DE. **Drogas anti-VIH: passado, presente e perspectivas futuras**. Química Nova, v. 26, n. 3, p. 366–372, 2005.

THUPPAL, S. V et al. **Toxicity and clinical outcomes in patients with HIV on zidovudine and tenofovir based regimens: a retrospective cohort study.** Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 109, n. 6, p. 379–85, jun. 2015.

TRICKEY, A. et al. **Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies.** The Lancet HIV, v. 4, n. 8, p. e349–e356, 2017.

VIKTIL, K. K.; BLIX, H. S. **The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes.** Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology, v. 102, n. 3, p. 275–280, 2008.

YEHIA, B. R. et al. **Antiretroviral medication errors remain high but are quickly corrected among hospitalized HIV-infected adults.** Clinical Infectious Diseases, v. 55, n. 4, p. 593–599, 2012.

World Health Organization. The conceptual framework for the International Classification for Patient Safety. Version 1.1. Final technical report. Geneva: World Health Organization; 2009.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Eu, _____, portador do documento de identidade _____, estou sendo convidado a participar do estudo denominado **“Acompanhamento farmacoterapêutico a pacientes em uso de antirretrovirais em um hospital catarinense”**. O objetivo desta pesquisa é identificar se o medicamento que estou tomando para combater o vírus da AIDS está sendo prescrito e administrado da maneira correta dentro do ambiente hospitalar e se os outros medicamentos que estou utilizando no hospital estão atrapalhando a eficiência do tratamento para o HIV. A intenção desta pesquisa é beneficiar os pacientes que utilizam antirretrovirais (medicamentos para a AIDS) no ambiente hospitalar.

A minha participação no estudo será no sentido de permitir que minhas prescrições e prontuário sejam utilizados como material de estudo de forma a gerar informações necessárias para a produção da pesquisa. Esse estudo poderá vir a beneficiar a mim e a outras pessoas que utilizam esses medicamentos.

Estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, me identificar, será mantido em sigilo. Os pesquisadores responsáveis me informaram que os dados coletados serão guardados de maneira sigilosa em arquivos no computador, sem uso de meu nome, somente dos meus dados pessoais e de informações referentes a minha saúde e os medicamentos. As informações que serão coletadas estão em formulário em anexo.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são Juliane Bergmann Casagrande, farmacêutica no hospital Nereu Ramos e José Eduardo da Silva Santos, professor da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e com eles poderei manter contato pelos telefones (48)3216-9330 (Juliane) e (48) 3721-4847 (José Eduardo) ou pelos e-mails jullaic@yahoo.com.br (Juliane) e j.e.silva.santos@ufsc.br (José Eduardo). A farmacêutica Juliane poderá ser encontrada na farmácia do hospital Nereu Ramos e o professor José Eduardo no endereço: Rua Roberto Gonçalves S/N, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Farmacologia, Bloco D, Setor J, Universidade Federal de Santa Catarina.

Em caso de reclamação ou qualquer tipo de denúncia sobre este estudo devo entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisas da UFSC que está situado na Universidade Federal de Santa Catarina, prédio Reitoria II, Rua Desembargador Vitor Lima, no 222 sala 401, bairro trindade, pelo telefone (48)3721-6094 ou pelo endereço eletrônico cep.propesq@contato.ufsc.br.

Recebi, por outro lado, os esclarecimentos necessários sobre os riscos existentes em toda pesquisa com coleta de dados, como a perda de sigilo, mas que todos os cuidados necessários para garantir minha segurança serão tomados pelos pesquisadores. Somente uma pessoa terá acesso as minhas informações e o

vazamento de dados implicará em punição ética para os envolvidos. A declaração dos pesquisadores responsáveis encontra-se em anexo. Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar e que não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo. Uma cópia deste documento ficará comigo.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação. No entanto, caso eu tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa haverá ressarcimento na forma de pagamento em dinheiro. De igual maneira, caso ocorra dano de qualquer natureza, como morais ou psicológicos, decorrente da minha participação no estudo, serei devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Florianópolis, _____, de _____ de _____.

Juliane Bergmann Casagrande

Nome e assinatura do participante

APÊNDICE B - Planilha de coleta de dados**1) DADOS PESSOAIS**

- a) Nome: _____
- b) Sexo: _____
- c) Idade: _____
- d) Cidade de residência: _____
- e) Unidade de internação: _____
- f) Data de internação: ____/____/____
- g) Internações anteriores:

Data:

Data:

2) MOTIVO DE INTERNAÇÃO

- a) Doença oportunista decorrente da imunodepressão pelo desenvolvimento da AIDS:
CID: _____
- b) Outros motivos: _____
CID: _____

3) DADOS REFERENTES À DOENÇA E TRATAMENTO COM TARV

- a) Ano de diagnóstico: _____
- b) Carga viral: _____
- c) CD4: _____
- d) Há quanto tempo em uso de TARV:
- e) Está em abandono? (3 meses sem utilizar) _____
- f) Uso regular da TARV (retira todos os meses na UDM): _____
- g) Uso irregular da TARV (intervalo maior que 45 dias entre uma retirada e outra): ____

4) COMORBIDADES

- a) Disfunção renal: _____
- b) Disfunção hepática: _____
- c) Doença cardiovascular: _____
- d) Hipercolesterolemia: _____
- e) Diabetes Mellitus: _____

5) MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO

- a) _____
- b) _____
- c) _____

6) FATORES DE RISCO

- a) Uso de álcool: _____
- b) Outras drogas: _____
- c) Morador de rua: _____

APÊNDICE C - Declaração dos pesquisadores

Nós, **José Eduardo da Silva Santos e Juliane Bergmann Casagrande**, pesquisadores do departamento de farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina responsáveis pela pesquisa intitulada “**Acompanhamento Farmacoterapêutico a pacientes em uso de antirretrovirais em um hospital de Catarinense**”, assumimos o compromisso de cumprir os Termos da Resolução nº 466/12 , de 12 de Dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde e demais resoluções complementares à mesma (240/97, 251/97, 292/99 e 340/2004).

Assumimos o compromisso de manter a confidencialidade dos dados coletados no prontuário eletrônico e prescrições médicas dos pacientes participantes da pesquisa, bem como com a privacidade de seus conteúdos. Esclarecemos que os dados a serem coletados se referem a dados pessoais, dados relacionados à doença, co-morbidades, medicamentos prescritos, comportamento de risco (uso de drogas) e risco social (moradores de rua) dos pacientes pesquisados no período da pesquisa.

Declaramos entender que a responsabilidade de cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas é nossa. Também é de nossa responsabilidade não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, a pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa. Os dados contidos no prontuário eletrônico e prescrições médicas do hospital Nereu Ramos serão utilizados somente após o recebimento da aprovação do sistema CEP-CONEP.

Por fim, assumimos o compromisso com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida. Qualquer outra pesquisa em que precisemos coletar informações serão submetidas a apreciação do CEP/ENSP.

Florianópolis, 19 de maio de 2017

José Eduardo da Silva Santos

Juliane Bergmann Casagrande

APÊNDICE D – Avaliação da prescrição após internação

1) ANÁLISE DA PRESCRIÇÃO APÓS INTERNAÇÃO

- a) Terapia antirretroviral prescrita: _____
- b) Conformidade com o protocolo clínico de tratamento para paciente com HIV/AIDS do ministério da saúde? _____
- c) Data do último registro de retirada de medicamentos no SICLOM: _____
- d) Última terapia registrada no SICLOM: _____
- e) Interação TARV e alimentos: _____
- f) Interação medicamentosa: _____
- g) O paciente possui alguma contraindicação para tomar a TARV? _____

2) ACOMPANHAMENTO DURANTE A INTERNAÇÃO

- a) Foram prescritos novos medicamentos? _____
 - a.1) Se sim, avaliar os itens anteriores.
- b) Reações adversas a medicamentos identificadas pela equipe relacionadas ao tratamento antirretroviral: _____
- c) Desenvolvimento de disfunção renal: _____
- d) Novos problemas de saúde durante a internação: _____
- e) Troca da TARV? _____
- f) Conformidade da nova terapia? _____

3) INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS

- a) Foram realizadas intervenções? _____
- b) A prescrição foi modificada? _____
- c) Motivo para não modificação? _____

APÊNDICE E - Proposta de acompanhamento farmacoterapêutico para portadores do vírus HIV em uso de atirretrovirais internados no Hospital Nereu Ramos

1) Identificação

Idade:

Sexo:

Unidade de internação:

Médico/a:

Ano de diagnóstico:

Contagem de LT-CD4+ (CD4):

Carga viral (CV):

2) Histórico de tratamento

Última TARV registrada no Siclom:

Data da última retirada:

Abandono?:

() Sim (não usar DTG)

() Não

Uso regular?: registrar no prontuário do paciente

() Sim () Não

3) Análise da TARV

Co-infecção TB-HIV em uso de Rifampicina?

() Sim

(DTG e IP's não devem ser prescritos)

() Não

Outro problema de saúde?

TARV contém IP?:

Sim (verificar interações medicamentosas)

Não

Em uso de EFZ, DTG ou AZT?

Sim

(acompanhar as trocas de terapia durante a internação e na alta hospitalar)

Não

Em uso de omeprazol, fluoxetina, fenitoína ou sinvastatina?

Sim (verificar interações medicamentosas com antirretrovirais)

Não

Disfunção renal?

Sim (verificar ajuste de 3TC e troca de TDF)

Não

Problema hepático: verificar tabela PCDT (HIV/Aids)

Terapia prescrita em conformidade como protocolo do MS (avaliar prescrições pelo menos 2 vezes na semana):

Sim

Não (verificar prontuário e se necessário comunicar o médico)

Alta hospitalar: avaliar a TARV de todos os pacientes que receberem alta antes de dispensar os medicamentos.

ANEXO A – Ajuste de dose dos antirretrovirais segundo função renal

Anexo C – Ajuste de dose de ARV em pacientes com disfunção renal

	TFGe (mL/min) ^(a)				Hemodialise
	≥50	30–49	10–29	<10	
ITRN	ABC	300mg 12/12h sem necessidade de ajuste de dose			
	3TC	300mg 1x/dia	150mg 1x/24h	100mg 1x/dia ^(b)	50–25mg 1x/dia ^(b) AD ^(c)
	TDF ^(c)	300mg 1x/dia	300mg 1x/48h	não recomendado	300mg 1x/semana, se não houver alternativa
	AZT	300mg 12/12h	sem necessidade de ajuste de dose		100mg 8/8h
	ABC/3TC	usar drogas individualmente			
	AZT/3TC	usar drogas individualmente			
	TDF/FTC	300/200mg 1x/dia	300/200mg 1x/48h	usar drogas individualmente	
ITRNN	EFV	600mg 1x/dia	Sem necessidade de ajuste de dose		
	ETV	200mg 12/12h	Sem necessidade de ajuste de dose		
	NVP	200mg 12/12h	Sem necessidade de ajuste de dose		
IP	ATV/r ^(d)	300/100mg 1x/dia	Sem necessidade de ajuste de dose ^(e)		
	DRV/r	800/100mg 1x/dia	Sem necessidade de ajuste de dose ^(e)		
		600/100mg 12/12h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(e)		
	LPV/r	400/100mg 12/12h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(e)		
	TPV/r	500/200mg 12/12h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(e)		
OUTROS ARV					
	RAL	400mg 12/12h	Sem necessidade de ajuste de dose ^(e)		
	DTG	50 mg 1x/dia	Sem necessidade de ajuste de dose		Sem dados clínicos; dados de farmacocinética sugerem segurança
	MVC (sem inibidor de CYP3A4) ^(f)	300mg 12/12h	Sem necessidade de ajuste de dose		
	MVC (com inibidor de CYP3A4)	Se TFG <80mL/min, 150mg 1x/dia			

Fonte: adaptado de EACS Guidelines, versão 8.1, 2016

^(a) Usar a fórmula de Cockcroft–Gault: ClCr

Homem: clearance de creatinina = [(140 - idade) x peso (kg)] / (creatinina sérica x 72)]

Mulher: clearance de creatinina = [(140 - idade) x peso (kg)] / (creatinina sérica x 72)] x 0,85

^(b) Dose de ataque de 150mg.

^(c) Após diálise.

^(d) Associado à nefrotoxicidade; considerar outro ARV em caso de doença renal pré-existente.

^(e) Dados disponíveis limitados para pessoas com insuficiência renal; a análise farmacocinética sugere não ser necessário ajuste de dose.

^(f) Usar com cautela se TFG <30mL/min.

ANEXO B – Ajuste de dose dos antirretrovirais em paciente com disfunção hepática

Anexo D – Ajuste de dose de ARN em pacientes com disfunção hepática

ITRN	
ABC	Child-Pugh classe A: 200mg 2x/dia (usar solução oral) Child-Pugh classe B ou C: contraindicado
3TC	Sem ajuste de dose
TDF	Sem ajuste de dose
AZT	Reduzir dose em cerca de 50% ou aumentar o intervalo entre doses para o dobro se Child-Pugh classe C
ITRNN	
EFV	Sem ajuste de dose; usar com precaução em pessoas com insuficiência hepática
NVP	Child-Pugh classe A: sem ajuste de dose Child-Pugh classe B ou C: contraindicado
ETV	Child-Pugh classe C: sem dados
IP	
ATV	Child-Pugh classe B: 300mg 1x/dia Child-Pugh classe C: não recomendado O RTV potenciado (booster) não está recomendado em pessoas com insuficiência hepática (Child-Pugh classe B ou C)
DRV	Child-Pugh classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh classe C: não recomendado
LPV/r	Sem recomendação de dose; usar com precaução em pessoas com insuficiência hepática
TPV	Child-Pugh classe A: usar com precaução Child-Pugh classe B ou C: contraindicado
IF	
ENF (T20)	Sem ajuste de dose
Inibidor CCR5	
MVC	Sem recomendação de dose. As concentrações provavelmente irão aumentar em pessoas com insuficiência hepática
INI	
RAL	Sem ajuste de dose
DTG	Child-Pugh classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh classe C: sem dados

Fonte: adaptado de EACS Guidelines, versão 8.1, 2016

