



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FARMÁCIA

RAIANNY MOREIRA SOARES

ESTUDO DAS REAÇÕES ADVERSAS DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Brasília-DF
2019

RAIANNY MOREIRA SOARES

ESTUDO DAS REAÇÕES ADVERSAS DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito para conclusão da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso e obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Inês de Toledo

Brasília-DF

2019

RAIANNY MOREIRA SOARES

ESTUDO DAS REAÇÕES ADVERSAS DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito à conclusão da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso e obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Inês de Toledo

Aprovada em 01 de julho de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Maria Inês de Toledo (Presidente)

Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Prof.^a Dr.^a Noêmia Urruth Leão Tavares

Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Prof.^a Dr.^a Micheline Marie Mildred de Azevedo Meiners

Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília

Dedico este trabalho a minha família e ao meu namorado, com todo carinho e amor. Obrigada por me apoiarem e sempre estarem ao meu lado.

“A maior recompensa para o trabalho do homem não é o que ele ganha com isso, mas o que ele se torna com isso.”

John Ruskin

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus ter me dado forças, saúde e persistência para vencer os desafios encontrados, pois sem Ele nada disto seria possível.

Agradeço também à minha mãe, Franciene Moreira, e à minha avó, Doracy Teles, pelo amor e por sempre estarem muito presentes e me apoiarem e ajudarem com tudo que eu precisei, além de terem me dado a melhor educação e os melhores valores. Obrigada por acreditarem em mim.

Também agradeço ao meu namorado e as minhas amigas por aguentarem a minha ansiedade pré-tcc e me darem tanto suporte e apoio emocional.

Agradeço aos servidores da Farmácia Escola do Hospital Universitário de Brasília pelo auxílio com as fontes de dados.

Por fim, agradeço à minha orientadora, professora Maria Inês de Toledo, por ter me dado todo o suporte necessário para a conclusão do trabalho, me ajudando sempre a aperfeiçoá-lo e ter sempre as melhores soluções aos problemas.

RESUMO

A terapia antirretroviral (TARV) é usada para tratamento da infecção pelo HIV. As reações adversas aos medicamentos (RAM) estão entre as principais causas de falta de adesão ao tratamento. As notificações das RAM são muito importantes, já que possibilitam ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) atuar na segurança dos medicamentos, alterar as recomendações sobre seu uso e recomendar cuidados e substituições de medicamentos. No entanto, muitos profissionais não têm conhecimento da importância das notificações e por isso seu registro é menosprezado. Este estudo buscou identificar e caracterizar as RAM da TARV de primeira linha de tratamento em usuários atendidos no Hospital Universitário de Brasília (HUB) no ano de 2018. Para identificação das RAM foi realizada busca na literatura, em fontes tais como, o Drugdex®, a bula dos medicamentos e o protocolo clínico de diretrizes terapêuticas (PCDT). Os usuários que tiveram o esquema alterado devido a RAM foram identificados no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos. As informações sobre as reações foram obtidas do prontuário eletrônico das pessoas que vivem com HIV (PVHIV). As reações foram classificadas quanto ao tipo (A ou B), sistema afetado, medicamento envolvido e causalidade. Foram identificadas 76 reações sendo a maioria atribuída ao efavirenz e ao tenofovir, sendo que considerando o número de usuários, o efavirenz e o dolutegravir apresentaram maior frequência de RAM. Não foram registradas notificações das reações no sistema do Vigihosp no período do estudo. Conclui-se ser de suma importância o registro e a organização dos dados relativos às RAM e recomenda-se a sensibilização da equipe de saúde do HUB, para que sejam feitas as notificações adequadas em todos os casos tendo em vista a sua importância para a segurança dos usuários de TARV.

Palavras-chaves: Reações adversas a medicamentos. HIV. Terapia antirretroviral.

ABSTRACT

Antiretroviral therapy (ART) is used for treatment of HIV infection. Adverse drug reactions (ADRs) are among the main causes of nonadherence to treatment. The notifications of ADRs are very important, since they enable the National Health Surveillance System (SNVS) to act on the safety of medicines, to change recommendations on their use and to recommend care and substitution of medicines. However, many professionals are unaware of the importance of notifications and so their record is overlooked. This study aimed to identify and characterize the first-line ART treatment ADRs in users attending the Hospital Universitário de Brasília (HUB) in the year 2018. For the identification of ADRs, a search was made in the literature for sources such as Drugdex Micromedex, the package leaflet and the clinical protocol for therapeutic guidelines (PCDT). Users who had the schema changed due to RAM were identified in Siclom. Information on the reactions was obtained from the AGHU electronic chart of people living with HIV (PVHIV). The reactions were classified as type (A or B), system affected, drug involved and causality. 76 reactions were identified, with the majority attributed to efavirenz and tenofovir. In addition, we identified the frequencies of ADRs in relation to registered users of this service who were using the drugs during the same period and it was observed that efavirenz and dolutegravir present a higher frequency of ADR. No notification data were obtained in the Vigihosp system probably due to the lack of time and lack of knowledge of the employees about the system. Therefore, some strategies were developed to raise awareness and awareness of the team regarding notifications.

Keywords: Adverse drug reactions. HIV. Antiretroviral therapy.

Sumário

| | | |
|-----|---|--------------------------------------|
| 1 | LISTA DE TABELAS | 10 |
| 2 | LISTA DE IMAGENS | Erro! Indicador não definido. |
| 3 | LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS | 11 |
| 4 | INTRODUÇÃO | 12 |
| 5 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 15 |
| 5.1 | Terapia Antirretroviral..... | 15 |
| ➤ | Tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC)..... | 17 |
| ➤ | Dolutegravir (DTG)..... | 17 |
| ➤ | Efavirenz (EFV)..... | 17 |
| ➤ | Raltegravir (RAL) | 18 |
| 5.2 | Reações Adversas a medicamentos..... | 18 |
| ➤ | Marcadores | 19 |
| ➤ | Causalidade | 19 |
| 5.3 | Farmacovigilância e Notificações | 20 |
| 6 | OBJETIVOS | 22 |
| 6.1 | GERAL..... | 22 |
| 6.2 | ESPECÍFICOS..... | 22 |
| 7 | MÉTODOS | 23 |
| 7.1 | Local..... | 23 |
| 7.2 | Tipo de estudo | 23 |
| 7.3 | Medicamentos Incluídos | 23 |
| 7.4 | Casuística..... | 23 |
| 7.5 | Procedimento de coleta de dados..... | 24 |
| 7.6 | Financiamentos e aspectos éticos | 25 |
| 8 | RESULTADOS | 26 |
| 8.1 | Caracterização dos usuários de TARV..... | 27 |
| 8.2 | Pesquisa das RAM dos medicamentos de interesse..... | 27 |
| 8.3 | Caracterização das PVHI que tiveram RAM..... | 30 |
| 9 | DISCUSSÃO | 36 |
| 10 | CONCLUSÃO | 38 |
| 11 | REFERÊNCIAS..... | 39 |
| 12 | ANEXOS | 43 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|--------------------------------------|
| Tabela 1 – Esquemas da TARV, situações específicas. | 16 |
| Tabela 2 – Idade e sexo de usuários de ARV da FE/HUB no ano de 2018..... | 27 |
| Tabela 3 - <i>Esquemas de TARV alterados devido a reações adversas no ano de 2018 em PVHIV atendidas na FE/HUB.</i> | 31 |
| Tabela 4 – PVHIV atendidas na FE/HUB que tiveram os esquemas de TARV alterados devido a reações adversas no ano de 2018..... | Erro! Indicador não definido. |
| Tabela 5 – Número de RAM em usuários de TARV da FE/HUB em 2018 conforme os medicamentos..... | Erro! Indicador não definido. |
| Tabela 6 – Frequência das RAM em usuários de TARV na FE/HUB em 2018..... | Erro! Indicador não definido. |
| Tabela 7 – Classificação das RAM em usuários de TARV da FE/HUB em 2018 de acordo com os critérios de Rawlins e Thompson..... | Erro! Indicador não definido. |
| Tabela 8 – Órgãos e sistemas fisiológicos afetados pelas RAM em usuários de TARV da FE/HUB em 2018 | 33 |
| Tabela 9 – Relação de causalidade das RAM em usuários de TARV da FE/HUB em 2018. | 34 |
| | |
| Figura 1 – Identificação e distribuição dos dados encontrados nas plataformas do Siclom e do AGHU de janeiro até dezembro de 2018..... | 26 |

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

| SIGLA | SIGNIFICADO |
|--------------|--|
| 3TC | Lamivudina |
| AIDS | <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> |
| ARV | Antirretroviral |
| DTG | Dolutegravir |
| EFV | Efavirenz |
| FE | Farmácia Escola |
| HAART | <i>Higly Active Antiretroviral Therapy</i> |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus |
| HUB | Hospital Universitário de Brasília |
| MVHIV | Mulheres que vivem com HIV |
| PCDT | Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas |
| PVHIV | Pessoas que vivem com HIV |
| QT | Queixas Técnicas |
| RAL | Raltegravir |
| RAM | Reações Adversas a Medicamentos |
| SNVS | Sistema Nacional de Vigilância Sanitária |
| SIDA | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| TARV | Terapia Antirretroviral |
| TDF | Tenofovir |
| TL | Tenofovir + Lamivudina |

| | |
|-----|---|
| TLE | Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz (3 em 1) |
| UNB | Universidade de Brasília |
| VIH | Vírus da Imunodeficiência Humana |

1 INTRODUÇÃO

A epidemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH ou HIV, em inglês) e da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, ou aids (SIDA ou AIDS, em inglês) estabelece fenômeno global, ativo e variável, mostrando ser uma verdadeira mistura de sub epidemias locais. O aumento da contaminação pelo HIV indica uma epidemia que vem sofrendo mudanças epidemiológicas significativas. Historicamente, percebeu-se que a doença, em um primeiro momento, era limitada aos grandes centros urbanos e acometia principalmente homens, contudo o panorama atual sofreu algumas mudanças. Com isso, é visto que a diferença de predominância entre os sexos vem diminuindo com o tempo. ⁽¹⁾

O HIV é uma doença de grande importância clínica, já que o organismo humano não consegue combatê-lo. Geralmente é transmitido por meio de relação sexual sem proteção, pela troca de fluidos corporais, durante a gravidez, no parto, em transfusões sanguíneas, em transplantes de órgãos, durante a amamentação e por meio do compartilhamento de agulhas contaminadas. ⁽²⁾

Por mais que inúmeras pesquisas tenham sido feitas, ainda não foi descoberta a cura da infecção pelo HIV. No entanto, já existem tratamentos capazes de evitar que a infecção chegue ao estágio mais avançado de presença do vírus no organismo, desenvolvendo, assim, a síndrome conhecida como aids. A terapia antirretroviral (TARV) atual diminui a quantidade de HIV no organismo, o que evita os danos ao sistema imunológico, preserva ou melhora a qualidade de vida e aumenta a sobrevivência das pessoas vivendo com HIV (PVHIV) além de diminuir a transmissão do vírus. Acidentes laboratoriais de trabalho envolvendo o HIV ou outras exposições de risco tornam a profilaxia pós exposição de risco (PEP) uma medida de urgência válida. Nestes casos, é recomendado o uso dos medicamentos para reduzir o risco de infecção. ^{(3) (4)}

Todavia, a falta de adesão ao tratamento ainda é um desafio. Nestes casos o HIV pode tornar o sistema imunológico insuficiente para que o próprio corpo se defenda e responda a doenças oportunistas, que aparecem quando o sistema de defesa do indivíduo está precário por conta do desenvolvimento da aids. ⁽⁴⁾ O objetivo do tratamento então, é reduzir o índice de carga viral para nível muito baixo, comumente chamado de carga viral “indetectável”. ⁽²⁾

O Brasil foi o primeiro país em desenvolvimento a adotar uma política pública de acesso ao tratamento com ARV. A atuação brasileira no tratamento da doença destacou-se por seu pioneirismo no plano internacional e demonstrou ser possível atuar na dinâmica dos preços dos medicamentos no mercado global. A distribuição gratuita e universal de ARV pelo Sistema Único de Saúde (SUS) foi garantida por lei sancionada em 1996.⁽⁴⁾

Em 2006 já estavam disponíveis mais de 18 drogas para o tratamento do HIV. O Ministério da Saúde (MS) iniciou em 2014 a oferta da dose tripla combinada, o chamado três em um, dos medicamentos tenofovir (300mg), lamivudina (300mg) e efavirenz (600mg), que foi um grande avanço, já que foi comprovado que um medicamento combinado melhora a adesão à TARV. Em geral, com o fácil acesso aos medicamentos, observa-se que a prevalência de HIV tem aumentado e isso provavelmente é devido ao processo de aumento da sobrevivência e qualidade de vida de PVHIV.⁽³⁾

Atualmente o tratamento é indicado assim que é conhecido o diagnóstico e deve levar em consideração a presença de doenças oportunistas como tuberculose e outras condições do indivíduo tais como função renal e hepática e necessidade de uso de outros medicamentos, além de seus hábitos.⁽³⁾

As reações adversas são respostas indesejáveis, não intencionais, causada pelo uso de medicamentos em doses usuais.⁽¹⁾ A queixa das PVHIV em relação ao aparecimento de RAM é recorrente durante o uso da TARV. Esse fator constitui importante causa de falta de adesão ao tratamento com ARV. Além disso, as RAM são causas diretas do aumento nos índices de mortalidade e hospitalização, o que se constitui importante problema de saúde pública que onera os gastos públicos com o tratamento dessa doença.

Em uma consulta farmacêutica, quando o paciente alega efeitos adversos a TARV, faz-se necessário que o profissional faça uma avaliação da terapia, se atentando à severidade das reações adversas, se isto vai interferir no tratamento, etc. Além disso, é preciso avaliar se o efeito pode ser momentâneo e se o farmacêutico pode manejar a terapia de forma que cesse os efeitos (mudando o horário, por exemplo). Se necessário, o profissional deverá fazer o encaminhamento ao médico para que seja realizada a troca do esquema de ARV. Porém, em todos os casos, os profissionais devem sempre notificar todas as suspeitas de RAM.

A importância das notificações tem relação com a possibilidade de que o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária investigue as ocorrências analisando-as quanto à gravidade e possibilidade de serem associadas ao medicamento e assim, tome as providências cabíveis. ⁽⁶⁾ Por isso, faz-se necessário conscientizar as equipes de saúde dos hospitais quanto à importância de notificar tais suspeitas de RAM.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Terapia Antirretroviral

O tratamento da infecção pelo HIV é individualizado, e necessita que o médico, a cada caso, analise as condições individuais, além dos riscos e benefícios do tratamento. Também é importante deixar claro a necessidade de não falhar as tomadas dos medicamentos já que a falha pode acarretar maior probabilidade de desenvolvimento de resistência a estes e a outros da mesma classe. Os efeitos adversos comumente aparecem nas primeiras semanas, sendo mais prevalentes as dores de cabeça, náuseas, a diarreia e o cansaço. Alguns efeitos como erupções cutâneas e febre devem ser reportados rapidamente ao médico. ⁽³⁾

A seguir estão as principais classes de medicamentos ARV:

- Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR): essa classe de medicamentos atua sobre a enzima transcriptase reversa, tornando defeituosa a cadeia de DNA que o vírus HIV cria dentro das células de defesa do organismo. Essa ação impede que o vírus se reproduza. São exemplos desta classe a lamivudina (3TC) e o tenofovir (TDF). ⁽⁷⁾
- Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INNTR): também atuam sobre a enzima transcriptase reversa, bloqueando diretamente sua ação e conseqüentemente a multiplicação do vírus. O efavirenz (EFZ) é um dos fármacos que representam esta classe. ⁽⁷⁾
- Inibidores da Integrase (INI): estes fármacos bloqueiam a atividade da enzima integrase, que auxilia na inserção do DNA do vírus ao DNA humano. Assim, inibe a capacidade do vírus de infectar novas células. Os fármacos dolutegravir (DTG) e raltegravir (RAL) são desta classe. ⁽⁷⁾

Existem ainda as classes de inibidores de protease (IP), inibidores de fusão e inibidores de entrada.

Cada classe de medicamentos inibe a ação do HIV de formas diferentes. Para garantir o tratamento, geralmente combinam-se duas ou três classes. É

comum o uso de “combinações de dose fixa” que combinam dois ou três medicamentos ARV de mais de uma classe num único comprimido, o que garante uma melhor adesão ao tratamento. ⁽³⁾

A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três ARV, sendo dois ITRN associados a uma outra classe de antirretrovirais (ITRNN, IP ou INI). No Brasil, para os casos em início de tratamento, o esquema inicial preferencial deve ser a associação de dois ITRN – lamivudina + tenofovir – associados ao INI – dolutegravir. Exceção a esse esquema deve ser observada para os casos de coinfeção tuberculose com HIV (TB-HIV), mulheres que vivem com HIV (MVHIV) com possibilidade de engravidar e gestantes. Situações especiais de intolerância ou contraindicação devem ter seus esquemas iniciais adequados para esquemas iniciais alternativos, conforme a Tabela 1. ⁽⁵⁾

Tabela 1 – Esquemas da TARV, situações específicas. ⁽⁵⁾

| SITUAÇÃO | TARV | OBSERVAÇÃO |
|--|----------------|---|
| Adultos em início de tratamento | TDF+ 3TC e DTG | |
| Coinfeção TB-HIV sem critérios de gravidade | TDF+3TC+EFV | Concluído o tratamento completo para TB, poderá ser feita a mudança (<i>switch</i>) do EFV para DTG. |
| Coinfeção TB-HIV com critérios de gravidade, LT-CD4+ <100 céls/mm ³ ; Presença de outra infecção oportunista; Necessidade de internação hospitalar ou doença grave; Tuberculose disseminada | TD+/3TC e RAL | Concluído o tratamento completo de TB, deverá ser feita a mudança (<i>switch</i>) do RAL para DTG em até três meses |

Tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC)

A associação tenofovir + lamivudina além de estar disponível em coformulação e permitir tomada única diária, apresenta um perfil favorável em termos de toxicidade, supressão virológica, resposta de LT-CD4+, lipoatrofia e toxicidade hematológica quando comparada à zidovudina (AZT). O TDF é um análogo de nucleotídeo (ITRnt) e sua maior desvantagem é a nefrotoxicidade, particularmente em diabéticos, hipertensos, negros, idosos, pessoas com baixo peso corporal (especialmente mulheres), doença pelo HIV avançada ou insuficiência renal pré-existente e no uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos. A diminuição da densidade óssea tem sido relacionada ao uso de TDF e, além disso, esse ARV é bem tolerado durante a gestação. ⁽⁵⁾

Dolutegravir (DTG)

O DTG é um ARV da classe dos INI esse ARV tem a vantagem da administração em dose única diária e poucos eventos adversos, garantindo esquemas ARV mais duradouros e seguros. As MVHIV devem ser informadas quanto à contraindicação do uso do DTG no momento da concepção, já que há o risco de má formação congênita. ⁽⁵⁾

As reações adversas mais frequentes, de intensidade moderada a grave, são insônia e cefaleia. Às pessoas com insônia em uso de DTG, recomenda-se utilizá-lo pela manhã. ⁽⁵⁾

Efavirenz (EFV)

O efavirenz pertence à classe de ARV dos ITRNN e apresenta posologia de um comprimido ao dia, facilitando a adesão. Promove supressão da replicação viral por longo prazo e possui perfil de toxicidade favorável.

Seus efeitos adversos mais comuns – tonturas, alterações do sono, sonhos vívidos e alucinações – costumam desaparecer após as primeiras duas a quatro semanas de uso. A indicação do efavirenz deve ser avaliada criteriosamente em pessoas com depressão ou que necessitam ficar em vigília durante a noite. Esquemas com efavirenz possuem melhor perfil de toxicidade, maior comodidade

posológica, maiores taxas de adesão ao tratamento em longo prazo, elevada potência de inibição da replicação viral, maior efetividade e maior durabilidade da supressão viral quando comparados a esquemas estruturados com IP. ⁽⁵⁾

Raltegravir (RAL)

O raltegravir deve ser administrado duas vezes ao dia, o que representa uma potencial desvantagem em relação a esquemas de tomada única diária. Entretanto, é um medicamento que apresenta excelente tolerabilidade, alta potência, poucas interações medicamentosas, eventos adversos pouco frequentes e segurança para o uso em coinfeções como hepatites e tuberculose. ⁽⁵⁾

2.2 Reações Adversas a medicamentos

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define RAM como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas”. ⁽⁸⁾

As RAM são classificadas com base em diferentes critérios sendo que a classificação mais aceita foi a proposta por Rawlins e Thompson que as agrupa em reações do tipo A ou previsíveis e reações do tipo B ou imprevisíveis. ⁽⁹⁾

As reações do tipo A são resultantes de ação ou efeito farmacológico exacerbado e tem relação com a dose usada. Estas reações são mais comuns e previsíveis, contudo, apesar dos altos índices de repercussão, a taxa de letalidade é baixa. Podem ser tratadas pelo ajuste da dose ou substituição do fármaco causador. ⁽⁹⁾

Já as reações do tipo B, são completamente imprevisíveis e são incomuns, não dependendo da dose e ocorrendo apenas em indivíduos susceptíveis. Englobam as reações de hipersensibilidade, idiosincrasia, intolerância e aquelas decorrentes de alterações na formulação farmacêutica, como decomposição de substância ativa e excipientes ⁽⁹⁾

Tal classificação vem sendo ampliada e houve a inclusão de algumas outras classes, sendo elas as reações do tipo C (aquelas dependentes de dose e tempo), D (as tardias), E (síndromes de retirada), e as do tipo F (reações envolvidas na falha terapêutica).⁽¹⁰⁾

Marcadores

Entende-se como marcadores de RAM, ou *tiggers*, algumas manifestações clínicas ou físicas que possuem relação já estabelecida anteriormente com o uso de certo medicamento. Tais marcadores podem ser usados como alerta de que uma RAM está ocorrendo e relacionar esta ocorrência a um medicamento definido.

Causalidade

A imputação de causalidade faz referência à indicação clínica da possibilidade de que algum medicamento seja responsável pela ocorrência de uma reação adversa. Tal associação não deve ser somente temporal, é necessário que haja uma relação de causalidade, sendo excluído o acaso, para que a relação unidirecional seja definida.

Na literatura, encontram-se inúmeros sistemas para a avaliação da causalidade sendo possível utilizar vários métodos em uma mesma análise. O sistema de avaliação de algoritmos estruturados são métodos que utilizam diagramas de fluxos ou questionários, e que apresentam como vantagem uma abordagem estruturada, consciente, reprodutível e transparente, além de facilitarem a documentação e auditoria no processo de avaliação. Nesta classe se insere o conhecido algoritmo de Naranjo.⁽¹¹⁾

O algoritmo proposto por Naranjo⁽¹¹⁾ (Anexo A) é um método bastante utilizado para o estabelecimento de causalidade de RAM. Este algoritmo leva em conta o fator temporal entre os medicamentos e o surgimento do quadro clínico e a admissibilidade da reação de causalidade. Considera também as referências prévias de literatura em relação às RAM além de propriedades farmacológicas já sabidas do medicamento. Pondera ainda a progressão da RAM após a retirada do medicamento e a repetição da reação descrita com nova administração do medicamento.⁽¹¹⁾

2.3 Farmacovigilância e Notificações

Ferramentas extremamente necessárias à humanidade, os medicamentos são de suma importância para a manutenção da saúde, preservando a qualidade de vida e trazendo aumento da sobrevida da população a medida em que são desenvolvidas novas tecnologias. Contudo, seu uso não está livre de riscos e ainda que haja, por exigência do Ministério da Saúde, vários e rigorosos critérios de proteção e segurança, não são completamente livres de tais riscos. As RAM têm um processo longo de identificação, não sendo estabelecidas de imediato. ⁽¹²⁾

O ano de 1961 foi marcado pelo desastroso e trágico episódio da talidomida, sendo um marco importante para o surgimento da farmacovigilância. Foram relatados aumento súbito de defeitos congênitos graves. Inicialmente, tal medicamento fora prescrito como ansiolítico seguro, contudo sua teratogenicidade não havia sido testada em animais. A história da regulação de medicamentos corre paralela aos maiores desastres envolvendo suas reações adversas. ⁽¹³⁾ Foi aprovada, nos Estados Unidos da América (EUA), em 1962, a emenda ampliando a abrangência da agência americana “*Food and Drug Administration*” (FDA) e que tornou as exigências legais para a comprovação da segurança dos medicamentos mais rigorosas. ⁽¹⁴⁾

A farmacovigilância considera o conceito muito antigo dos efeitos adversos dos medicamentos, aos quais pequena atenção foi dada até princípios da década de 1950. Tal ciência se originou na vigilância epidemiológica e teve início com a preocupação acerca dos efeitos indesejáveis dos medicamentos alopáticos, industrializados, e teve grande atenção após a guerra nos anos 40 e do desenvolvimento de grandes indústrias farmacêuticas transnacionais. ⁽¹⁵⁾

A definição da Organização Mundial de Saúde (OMS) diz que a farmacovigilância compreende a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão dos efeitos adversos e/ou outros problemas relacionados a medicamentos. A farmacovigilância se constitui numa estratégia essencial para a promoção do uso racional de medicamentos, o qual gera um impacto direto nas políticas de prevenção de danos, através da disseminação de informação isenta aos profissionais de saúde, órgãos reguladores e usuários. ⁽¹⁰⁾

Com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 1999 e o surgimento do Sistema Nacional de Farmacovigilância gerenciado pela Unidade de Farmacovigilância (UFARM) houve um avanço nessa área no Brasil. A UFARM é responsável pelo planejamento, coordenação e supervisão do processo de formulação e implementação de normas técnicas operacionais sobre uso seguro e vigilância de medicamentos e diretrizes.⁽¹⁰⁾

A farmacovigilância realiza por meio das notificações que visam a identificação das RAM auxiliando no reconhecimento da frequência, fatores de risco, estimativa de aspectos quantitativos da análise riscos e benefícios, além da disseminação de informações necessárias para aprimorar a prescrição e regulação de medicamentos, promover uso racional e seguro de medicamentos, educar e informar as pessoas e efetuar a avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos no mercado.⁽¹⁰⁾

Existem dois tipos de notificação: a espontânea e a por busca ativa. A Notificação Espontânea é um sistema de amplitude regional ou nacional para notificação de suspeita de RAM, sendo a principal fonte de dados para a farmacovigilância. Quando o sistema é que parte em busca dos dados, tem-se a notificação por busca ativa, sendo esta, muito utilizada em alguns programas envolvendo pacientes hospitalizados.⁽¹⁴⁾

É recomendável que as notificações sejam feitas por profissionais da área da saúde, e é de suma importância que o farmacêutico e a equipe de enfermagem, desempenhem a função de estimular a notificação e a provisão de informações adicionais. Além dos profissionais da saúde, o paciente e as indústrias farmacêuticas também podem notificar. Para notificação ao NOTIVISA por profissionais de saúde, os mesmos devem cadastrar-se previamente no sistema, que se compromete com o sigilo de identificação do notificador. Nos hospitais o Núcleo de Segurança do Paciente é responsável por estimular, receber as notificações e encaminhar ao sistema do Ministério da Saúde.

No caso de notificação por usuários, em formulário específico para cidadão, não é necessário o cadastro. E toda notificação é encaminhada para a ANVISA para ser analisada. Com isso a notificação será registrada, investigada e respondida.⁽⁶⁾

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Investigar as ocorrências de RAM em PVHIV usuários de TARV atendidos na FE do HUB-UnB.

3.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar os usuários atendidos no HUB-UnB que tiveram RAM;
- Identificar as RAM da TARV de primeira linha de tratamento e determinar a sua frequência;
- Caracterizar as RAM em PVHIV usuários de TARV atendidos no HUB-UnB;

4 MÉTODOS

4.1 Local

O trabalho foi realizado no Hospital Universitário de Brasília, com as PVHIV atendidas na Farmácia Escola (FE).

4.2 Tipo de estudo e fontes de dados

Este é um estudo observacional transversal com análise retrospectiva de dados obtidos dos formulários do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom), dos prontuários de PVHIV em uso de TARV obtidas do Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU), além das notificações de suspeitas de RAM realizadas no VigiHosp, que é o sistema utilizado pelo HUB para registrar as notificações.

4.3 Medicamentos Incluídos

Foram incluídos os medicamentos usados na primeira linha de tratamento do HIV, sendo listados a seguir: tenofovir + lamivudina, tenofovir + lamivudina + efavirenz, dolutegravir e raltegravir.

4.4 Casuística

A população de estudo foram os adultos em uso da primeira linha do tratamento de HIV e foram incluídas todas as PVHIV que tiveram dispensação de ARV na FE no período de janeiro a dezembro de 2018. Foram excluídas as que não tinham prontuários ou outras informações disponíveis para consulta ou que fizeram uso de outros esquemas de tratamento para o HIV.

4.5 Procedimento de coleta de dados

Para a identificação das RAM dos medicamentos estudados, procedeu-se a busca destas na literatura, como no protocolo clínico de diretrizes terapêuticas (PCDT), bulas e Drugdex®.

Uma das fontes de coleta de dados para o estudo foi o sistema Siclom, que foi criado com o objetivo de gerenciar a logística dos ARV no Brasil. O sistema permite que o Programa Nacional de DST e Aids se mantenha atualizado em relação ao fornecimento de medicamentos a PVHIV em tratamento com ARV, nas várias regiões do país. As informações são utilizadas para controle dos estoques e da distribuição dos ARV, assim como para obtenção de informações clínico-laboratoriais de PVHIV e uso de diferentes esquemas terapêuticos. ⁽⁸⁾

No Siclom é possível gerar diversos relatórios, entre períodos que se pode determinar através de filtros, dentre eles os relatórios dos usuários que usam cada medicamento, o relatório de PVHIV ativos, relatório de trocas, dentre outros. Para este estudo, usou-se o Siclom para caracterizar os usuários dos referidos medicamentos da TARV, classificando-os quanto ao sexo e idade. O Siclom também foi usado para gerar o relatório de pessoas que tiveram o esquema de TARV trocado por RAM e posteriormente, procedeu-se a uma pesquisa pelos nomes dos usuários encontrados no referido relatório no sistema do AGHU, para que fosse possível a identificação das RAM.

Do sistema do AGHU foram coletadas informações sobre as PVHIV, tais como anotações obtidas nas consultas no ambulatório, dentre outras. As RAM identificadas foram classificadas de acordo com os critérios de Rawlins e Thompson em tipo A (dependente da dose) ou tipo B (não dependente da dose). ⁽⁹⁾ Também foi aplicado o algoritmo de Naranjo ⁽¹¹⁾ (Anexo A) para determinar a possível causalidade das reações. Para essa análise foi considerada a causa atribuída pelos médicos, que consideraram a relação temporal de aparecimento da RAM em relação aos medicamentos em uso, conforme anotação nos prontuários. Só foram considerados na aplicação do algoritmo os medicamentos escolhidos como objeto deste estudo. A soma de pontos obtida no algoritmo foi utilizada para classificar a causalidade conforme segue:

- Definida, quando o escore for maior ou igual a 9;
- Provável, quando o escore for igual a 5 até 9;
- Possível, quando o escore for de 1 até 4;
- Duvidosa, quando o escore for menor ou igual a 0.

Adicionalmente, procedeu-se o levantamento das notificações no sistema Vigihosp, no mesmo período a fim de determinar qual a porcentagem de notificações considerando o número de RAM identificadas.

Os dados foram organizados em planilha, para que fossem descritas e analisadas e os resultados apresentados em tabelas.

4.6 Financiamentos e aspectos éticos

Este trabalho faz parte do projeto de pesquisa “Cuidado Farmacêutico para pessoas que vivem com HIV (PVHIV) na Farmácia Escola UNB” sob coordenação da pesquisadora Noêmia Urruth Leão Tavares. Esta pesquisa foi elaborada de acordo com os critérios éticos estabelecidos pela Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), de 12 de dezembro de 2012, que aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB (número do parecer 2.740.162). Os dados de identificação dos usuários do serviço e dos prescritores foram mantidos em sigilo.

5 RESULTADOS

Foram identificados cadastros de 1309 usuários de TARV ativos atendidos pela FE, dos quais 472 tiveram seu esquema de TARV alterado no período de 01/01/2018 a 31/12/2018, conforme relatório do Siclom (Anexo D), sendo que destas, 161 (31,1%) foram motivadas por RAM. As outras trocas foram motivadas por novas notificações em relação aos medicamentos, interação medicamentosa, novas doenças incompatíveis com o tratamento, facilidade posológica, entre outros motivos. A busca das RAM nos prontuários do sistema AGHU recuperou registro sobre as RAM de 76 trocas (47,2% do total) sendo que 53 reações se referiam aos medicamentos incluídos neste estudo, conforme observado na Figura 1.

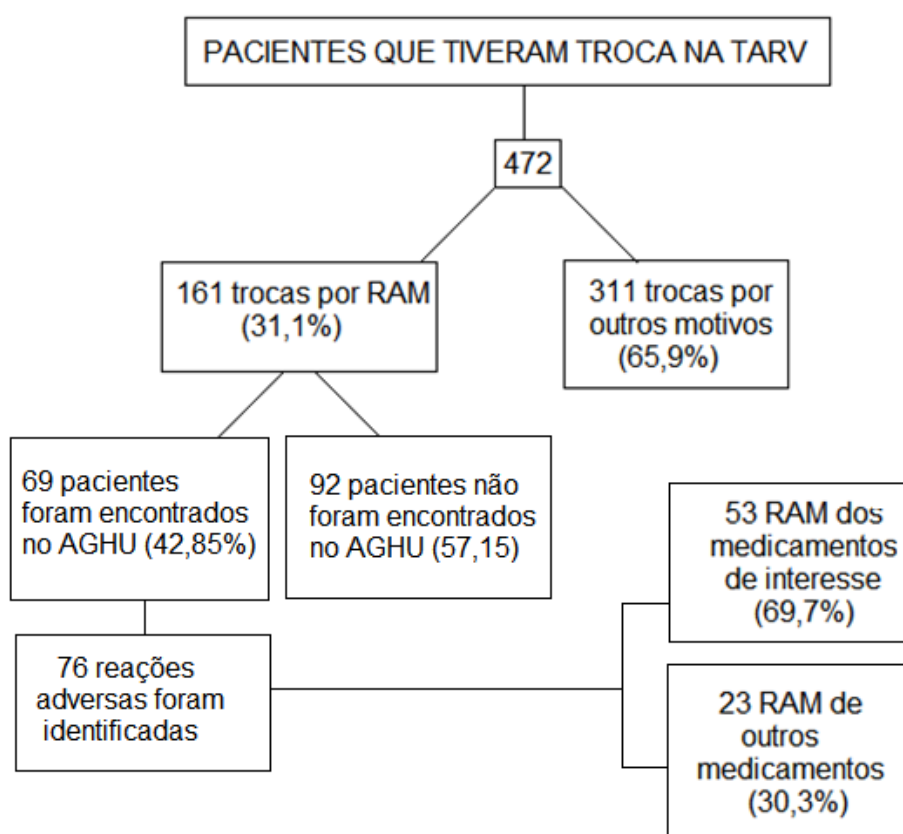


Figura 1 – Fluxograma de identificação e distribuição dos dados sobre RAM de TARV encontrados no Siclom e AGHU de janeiro até dezembro de 2018 no HUB.

5.1 Caracterização dos usuários de TARV

A maioria (67,6%) dos 1174 usuários ativos de medicamentos antirretrovirais eram homens na faixa etária de 20-50 anos, conforme a Tabela 2.

Tabela 2 – Idade e sexo de usuários de ARV da FE/HUB no ano de 2018.

| Idade | Homens | Mulheres | PEP¹ (sexo não informado) |
|--------------|---------------|-----------------|---|
| <18 | 7 | 3 | 8 |
| 18-30 | 270 | 21 | 69 |
| 31-40 | 310 | 62 | 57 |
| 41-50 | 217 | 72 | 24 |
| 51-60 | 113 | 49 | 7 |
| >60 | 34 | 16 | 1 |

5.2 Pesquisa das RAM dos medicamentos de interesse

Conforme a literatura consultada todos os medicamentos incluídos apresentam reações comuns e raras que acometem os mais diversos sistemas, conforme o Quadro 1.

¹ PEP é a profilaxia pós-exposição de risco, sendo uma medida de prevenção de urgência à infecção pelo HIV, que consiste no uso de medicamentos para reduzir o risco de infecção.

Quadro 1 – RAM dos medicamentos da TARV conforme as fontes da literatura e informações dos fabricantes.

| | Frequência | RAM | Indicadores (<i>tiggers</i>) |
|-------------------|----------------------------------|---|--|
| Lamivudina | Comuns | Náuseas, Vômitos, Diarreia, Cefaleia, Dores de Estômago, Alopecia, Febre, Insônia, Erupções Cutâneas, Cansaço, Dor nas Articulações | |
| | Raras | Alterações Hepáticas | Aumento de transaminases |
| | | Acidose Lática | lactato maior que 5 mmol/L e pH sérico menor do que 7,35 |
| Tenofovir | Comuns | Náuseas, Vômitos, Ansiedade, Diarreia, Flatulência, Tonturas, Níveis Baixos de Fosfato no Sangue, Fraqueza, Erupções Cutâneas, Cefaleia, Dores no Estômago, Cansaço, Enfartamento | |
| | Raras | Alterações Renais | Aumento de creatinina |
| | | Desgaste Ósseo | Aumento de marcadores bioquímicos de metabolismo ósseo |
| | | Redistribuição de Gorduras | Obesidade Central |
| | Síndrome da Reconstituição Imune | Distúrbios autoimunes | |

Quadro 1 – RAM dos medicamentos da TARV conforme as fontes da literatura e informações dos fabricantes (continuação).

| | Frequência | RAM | Indicadores (<i>tiggers</i>) |
|---------------------|----------------------|--|-------------------------------------|
| Efavirenz | Comuns | Erupções Cutâneas, Tonturas, Cefaleia, Náuseas, Diarreia, Vômitos, Cansaço, Ideações suicidas, Alterações de Humor, Alterações no Sono, Mal-estar, Confusão Mental, Alucinações, Incapacidade de Concentração, Ansiedade | |
| | Raras | Alterações Renais | Aumento de creatinina |
| | | Psicose | |
| | | Erupções Cutâneas Graves | |
| | | Alterações Hepáticas | Aumento de transaminases |
| | Neurotoxicidade | | |
| Dolutegravir | Comuns | Cefaleia, Náusea, Diarreia, Insônia, Tontura, Sonhos anormais, Vômito, Flatulência, Dor e desconforto abdominal, Erupção cutânea, Prurido, Fadiga, Depressão, Psicose | |
| | Raras | Hipersensibilidade | |
| | | Síndrome da Reconstituição Imune | |
| | Alterações Hepáticas | Aumento de transaminases | |
| Raltegravir | Comuns | Cefaleia, Insônia, Diarreia, Fadiga, Náuseas, Nasofaringite, Infecção do Trato Respiratório Superior | |
| | Raras | Erupções Cutâneas Graves, Polidipsia, Hipersensibilidade | |

5.3 Caracterização das PVHI que tiveram RAM

Foram identificados 69 usuários que alteraram o esquema devido à RAM, sendo que cinco destes tiveram duas trocas na medicação e um, apresentou três trocas. A idade das PVHIV que tiveram RAM variou entre 22 e 75 anos, sendo a mediana 49 anos e a média 44 anos. Quanto ao sexo a maioria (63,8%) eram homens (Apêndice 1). O esquema tenofovir + lamivudina + efavirenz foi alterado 23 vezes e o esquema tenofovir + lamivudina e dolutegravir alterado oito vezes (Tabela 3).

Tabela 3 – Esquemas de TARV alterados devido a reações adversas no ano de 2018 em PVHIV atendidas na FE/HUB.

| Esquema trocado | número |
|---------------------------------------|--------|
| Tenofovir + lamivudina + efavirenz | 12 |
| Tenofovir + lamivudina e dolutegravir | 8 |
| Outros | 43 |

Quanto aos medicamentos relacionados às RAM, 26 reações foram atribuídas ao efavirenz (49,0%) e 18 (34,0%) ao tenofovir. Não foram registradas reações ao medicamento raltegravir (Tabela 4).

Tabela 4– Número de RAM em usuários de TARV da FE/HUB em 2018 conforme os medicamentos

| MEDICAMENTO | RAM | Porcentagem (%) |
|--------------------|------------|------------------------|
| Efavirenz | 26 | 49,0 |
| Tenofovir | 18 | 34,0 |
| Dolutegravir | 7 | 13,2 |
| Lamivudina | 2 | 3,8 |
| TOTAL | 53 | 100 |

Conforme a pesquisa no Siclom e o cálculo da frequência das reações conforme o número de usuários para cada medicamento foi possível observar que efavirenz apresentou a maior frequência e apesar do tenofovir apresentar mais reações adversas do que o dolutegravir, este apresenta RAM mais frequentemente, já que o número de usuários é menor (Tabela 5).

Tabela 5– Frequência das RAM em usuários de TARV na FE/HUB em 2018

| Medicamento | Número de usuários | RAM | Frequência (%) |
|--------------------|---------------------------|------------|-----------------------|
| Efavirenz | 677 | 26 | 3,80 |
| Dolutegravir | 472 | 7 | 1,50 |
| Tenofovir | 1263 | 18 | 1,40 |
| Lamivudina | 1304 | 2 | 0,15 |

De acordo com os critérios de Rawlins e Thompson⁽⁹⁾ a maioria das reações identificadas era do tipo A. Distúrbios do sono (efavirenz) e osteopenia (tenofovir) foram as reações mais citadas (Tabela 6). Na quantidade de ocorrências da tabela 6 é possível observar que o número total de RAM encontradas foi 73 e isso é devido a algumas pessoas apresentarem mais de uma RAM. Alterações neurológicas e renais foram as mais frequentes (Tabela 7).

Tabela 6– Classificação das RAM em usuários de TARV da FE/HUB em 2018 de acordo com os critérios de Rawlins e Thompson.

| Medicamento suspeito | Descrição da RAM | Quantidade | Classificação |
|-----------------------------|-------------------------------|-------------------|----------------------|
| Efavirenz (EFV) | Distúrbios do sono | 9 | A |
| | Sonhos vividos | 7 | A |
| | Humor depressivo | 5 | A |
| | Náuseas | 3 | A |
| | Oscilações de humor | 3 | A |
| | Ideação suicida | 2 | A |
| | Alergia | 1 | B |
| | Alucinações | 1 | A |
| | Alterações da função renal | 1 | A |
| | Aumento das Transaminases | 1 | A |
| | Diarreia | 1 | A |
| | Hepatomegalia | 1 | A |
| | Pânico em locais públicos | 1 | A |
| | Transtorno do pânico | 1 | A |
| Vômitos | 1 | A | |
| Dolutegravir | Cefaleia | 3 | A |
| | Distúrbios do sono | 3 | A |
| | Alterações da memória recente | 1 | A |
| | Alterações de humor | 1 | A |
| | Aumento das Transaminases | 1 | A |
| | Diarreia | 1 | A |
| | Epigastralgia | 1 | A |
| | Esteatose hepática | 1 | A |
| | Lesões Eritematosas | 1 | B |
| | Prurido | 1 | A |
| Surto psicótico | 1 | A | |
| Tenofovir | Osteopenia | 8 | A |
| | Aumento das Transaminases | 5 | A |
| | Proteinúria | 2 | A |
| | Albuminúria | 1 | A |
| | Ansiedade | 1 | A |
| | Litíase Renal | 1 | A |
| Lamivudina (3TC) | Alergia | 1 | B |
| | Prurido | 1 | A |

Tabela 7 – Órgãos e sistemas fisiológicos afetados pelas RAM em usuários de TARV da FE/HUB em 2018

| Órgão e Sistema Fisiológicos Afetado | Número | Porcentagem (%) |
|---|---------------|------------------------|
| Alterações neurológicas | 22 | 30,1 |
| Alterações psiquiátricas | 16 | 21,9 |
| Alterações renais e urinárias | 10 | 13,7 |
| Alterações musculoesqueléticas | 8 | 11,0 |
| Alterações gastrintestinais | 6 | 8,2 |
| Alterações hepatobiliar | 4 | 5,5 |
| Alterações na pele | 4 | 5,5 |
| Alterações no sistema imunológico | 3 | 4,1 |
| TOTAL | 73 | 100 |

Quanto à causalidade das reações adversas de acordo com algoritmo de Naranjo, a maioria das reações foi classificada como possível ou provável (Tabela 8). Vale notar que a causalidade não incluiu outros medicamentos além da TARV em uso.

Tabela 8 – Relação de causalidade das RAM em usuários de TARV da FE/HUB em 2018.

| Medicamento suspeito | Descrição da RAM | Escore de Naranjo | Causalidade |
|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Efavirenz | Distúrbios do sono | 7 | Provável |
| | Sonhos vívidos | 7 | Provável |
| | Humor depressivo | 5 | Provável |
| | Náuseas | 4 | Possível |
| | Oscilações de humor | 5 | Provável |
| | Ideação suicida | 4 | Possível |
| | Alergia | 7 | Provável |
| | Alucinações | 5 | Provável |
| | Alterações da função renal | 5 | Provável |
| | Aumento das Transaminases | 5 | Provável |
| | Diarreia | 4 | Possível |
| | Hepatomegalia | 5 | Provável |
| | Pânico em locais públicos | 4 | Possível |
| | Transtorno do pânico | 4 | Possível |
| | Vômitos | 4 | Possível |
| Dolutegravir | Cefaleia | 4 | Possível |
| | Distúrbios do sono | 3 | Possível |
| | Alterações da memória recente | 4 | Possível |
| | Alterações de humor | 3 | Possível |
| | Aumento das Transaminases | 2 | Possível |
| | Diarreia | 4 | Possível |
| | Epigastria | 5 | Provável |
| | Esteatose hepática | 4 | Possível |
| | Lesões Eritematosas | 6 | Provável |
| | Prurido | 5 | Provável |
| Surto psicótico | 4 | Possível | |
| Tenofovir | Osteopenia | 7 | Provável |
| | Aumento das Transaminases | 5 | Provável |
| | Proteinúria | 4 | Possível |
| | Albuminúria | 4 | Possível |
| | Ansiedade | 3 | Possível |
| | Litíase Renal | 4 | Possível |
| Lamivudina | Alergia | 7 | Provável |
| | Prurido | 7 | Provável |

Em relação às notificações, as buscas no sistema Vigihosp não trouxeram nenhum resultado, ou seja, não foi realizada nenhuma notificação de RAM de TARV no período de estudo no sistema utilizado pelo HUB para encaminhar os dados para o Sistema Nacional de Farmacovigilância.

6 DISCUSSÃO

O relatório do Siclom da FE/HUB mostrou que cerca de 30% das trocas da TARV do ano de 2018 foram relacionadas à RAM. Como todos os dados relativos às dispensações são registrados, inclusive os motivos de trocas de medicamento, o Siclom foi uma boa fonte de dados para a pesquisa.

Foram encontrados registros em prontuário de apenas 47% das RAM. Mesmo excluindo aqueles que não faziam acompanhamento no HUB é evidente a falta de registro adequado das RAM nos prontuários.

Das 76 RAM identificadas, 70% eram dos medicamentos de primeira linha de tratamento. A caracterização dos usuários do serviço mostrou a predominância de RAM em pessoas do sexo masculino com idade média de 44 anos. De fato, com o aumento da idade aumenta o número de outras doenças que podem contribuir para o aparecimento das RAM.

A proporção das RAM em relação aos medicamentos mostrou predominância de reações adversas atribuídas ao efavirenz (34%) e ao tenofovir (24%). Porém os dados de frequência mostraram que apesar do tenofovir apresentar maior número de casos, sua frequência é superada pelo dolutegravir, com 1,4% e 1,5% respectivamente.

O medicamento que motivou o maior número de trocas foi o efavirenz o que corrobora estudo anterior realizado no Ceará.⁽¹⁶⁾

Analisando a classificação das RAM de acordo com os critérios de Rawlins e Thompson⁽⁹⁾, vemos que a maioria das reações adversas (91%) foi classificada como reações do tipo A, ou seja, aquelas que são geralmente dependentes da dose e conhecidas. Somente três reações foram consideradas do tipo B, que são aquelas completamente imprevisíveis e incomuns, não dependendo da dose e ocorrendo apenas em indivíduos susceptíveis. Foram consideradas reações do tipo B as queixas de alergia aos medicamentos.

Alterações neurológicas, psiquiátricas e renais foram as mais frequentes, sendo que 30% das RAM foram alterações neurológicas como distúrbios do sono, sonhos vívidos, cefaleia e alterações da memória recente. As alterações psiquiátricas (humor depressivo, oscilações de humor, pânico, ideação suicida, alucinações, ansiedade e irritabilidade) representaram um total de 22% de todas as

RAM estudadas. As reações referentes ao aumento da creatinina, proteinúria, albuminúria e litíase renal, são classificadas como alterações renais e urinárias e representaram 14%.

A relação de causalidade foi estabelecida com base nos dados obtidos no prontuário. O escore de Naranjo ⁽¹¹⁾ das 34 reações mostrou que 53% eram possíveis e 47% eram reações prováveis.

Quanto às limitações do estudo, observa-se que a causalidade dos outros medicamentos em uso não foi considerada, e estes podem ter contribuído para o aparecimento de RAM.

Também é possível prever que outras reações à TARV ocorreram no mesmo período, mas não motivaram a troca de medicamentos e, portanto, não foram identificadas neste estudo.

Informações sobre as notificações não foram encontradas no Vigihosp. São vários os motivos da falta de notificação. É percebido que alguns profissionais alegam a falta de tempo para fazerem a notificação durante o atendimento farmacêutico. Outro motivo pode ser a falta de retorno da notificação, ou seja, a RAM é notificada, mas o notificador não identifica nenhuma providência. Com a falta de *feedback* os profissionais deixam de realizar novas notificações. Além disso, alguns profissionais até mesmo desconhecem a importância das notificações e para que servem, além de desconhecerem o funcionamento do Vigihosp.

Os colaboradores da FE/HUB informaram que as notificações de medicamentos ARV eram feitas no próprio Siclom e alguns demonstraram desconhecer a necessidade de notificar no sistema Vigihosp e a importância dessas notificações.

É importante notificar, pois são necessárias várias notificações para que as informações geradas sejam consistentes a ponto de desencadear ações por parte do SNVS, porque nem toda notificação gera uma medida sanitária, seja ela regulatória ou não. Por isso toda suspeita de RAM deve ser notificada.

São necessárias ações no sentido de incentivar as notificações. Poderia ser aplicado questionário para avaliar o conhecimento dos profissionais em relação ao que eles pensam que devem notificar e a partir disso, poderia se iniciar o processo de sensibilização da equipe por meio de palestras, conscientização, *folders* e *banners* e diálogo com a equipe.

7 CONCLUSÃO

Das 76 RAM identificadas neste estudo, 70% eram dos medicamentos de primeira linha de tratamento do HIV, sendo que a maioria foi associada aos medicamentos efavirenz, tenofovir e dolutegravir. Alterações neurológicas, psiquiátricas e renais foram as mais identificadas. A maior parte das reações foi classificada como do tipo A com causalidade provável ou possível.

Não foram encontradas notificações das RAM no sistema VigiHosp, apenas registro no Siclom, e as anotações nos prontuários estavam ausentes em muitos casos.

Conclui-se ser de suma importância o registro e a organização dos dados relativos às RAM e recomenda-se a sensibilização da equipe de saúde do HUB, para que sejam feitas as notificações adequadas em todos os casos tendo em vista a sua importância para a segurança dos usuários de TARV.

8 REFERÊNCIAS

(1) Ministério da Saúde, BRASIL. Available from: <https://www.minsaude.gov.br/index.php/documentosite/direcao-nacional-de-saude/sida/32-protocoloterapeutica/file>

(2) *Médicos Sem Fronteiras (MSF), HIV/aids. [Internet], 2017.*

Available from: <https://www.msf.org.br/o-que-fazemos/atividades-medicas/hivaids>

(3) AidsMAP, Medicamentos Antirretrovirais. [Internet], 2018. Available from:

http://www.aidsmap.com/v634746748190000000/file/1004326/Anti_HIV_drugs_%20Portuguese.pdf

(4) *Uniaids. O que é aids? [Internet], 2018*

Available from: <https://unaid.org.br/2017/03/voce-sabe-o-que-e-hiv-e-o-que-e-aids/>

(5) Brasil; Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do H e das HV. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS. Brasília; 2018.

(6) Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Sobre o notivisa. [Internet], 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa/sobre>

(7) Adesão ao tratamento HIV. Disponível em: <http://giv.org.br/HIV-e-AIDS/Medicamentos/index.html>. Acesso em 10 de julho de 2019.

(8) Siclom cadastramento. Disponível em http://azt.aids.gov.br/documentos/siclom_operacional/guia_ref_rapida.pdf. Acesso em 10 de julho de 2019.

- (9) ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions (dose relatedness, timing, and patient susceptibility) (Education and Debate). *BMJ*, v. 22, n. 327, p. 1222-1225, 2003.
- (10) OPAS, Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. A Importância da Farmacovigilância – Monitorização da segurança dos medicamentos.
- (11) Naranjo CA, Busto U, Seliers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2):239-245
- (12) Geiling, E. M. K; Cannon, P. R. Pathologic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. *Journal of American Medical Association*, 1938.
- (13) Cardozo, L.L.(org). Fundamentos de Farmacoepidemiologia, GRUPURAM, 2001, 180p.
- (14) Gomes, M. J. V. M.; Reis, A. M. M. Ciências Farmacêuticas Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar. São Paulo: Atheneu, 2003; 109-145 p.
- (15) Magalhães, S. M. S. e Carvalho W. S. Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar. M.J.V.M. Gomes & A.M.M.Reis (org.), 1 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2001. Cap.6, p.45-125
- (16) LIMA, Denise G. L., ARRUDA, Érico A.G., Lima, Antonio J. A. de, OLIVEIRA, Bruna E., FONTELES, Marta M. de F. Fatores Determinantes para modificações da terapia antirretroviral inicial. Fortaleza/CE, 20 de jan. 2012.

Apêndice 1 – PVHIV atendidas na FE/HUB que tiveram os esquemas de TARV alterados devido a reações adversas no ano de 2018.

| PVH | SEXO | IDADE | TARV ANTERIOR | TARV POSTERIOR |
|-----|-----------|-------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 1 | MASCULINO | 29 | TLE | TL+NVP |
| 2 | MASCULINO | 47 | TLE | TL+NVP |
| 3 | MASCULINO | 49 | TL+DRV+DTG+RTV | ATV+RTV+TL |
| 4 | MASCULINO | 24 | TLE | NVP + TL |
| 5 | FEMININO | 47 | ATV+RTV+TL | 3TC+ABC+ATV+RTV |
| 6 | FEMININO | 59 | DRV+RTV+TL | 3TC+ABC+DTG+RTV |
| 7 | MASCULINO | 44 | ATV+RTV+TL | DRV+RTV+TL |
| 8 | FEMININO | 34 | ATV+RTV+TL | DTG+RTV+TL |
| 9 | MASCULINO | 37 | ATV+RTV+TL | DRV+RTV+TL |
| 10 | MASCULINO | 45 | TLE | ATV+RTV+TL |
| 11 | MASCULINO | 33 | DRV+RTV+TL | ATV+RTV+TL |
| 12 | FEMININO | 52 | ATV+RTV+TL | ATV+DTG+RTV |
| 13 | FEMININO | 59 | 3TC+ABC+DTG+RTV | 3TC+DRV+RTV |
| 14 | MASCULINO | 49 | TLE NVP + TL | NVP + TL 3TC+ABC+NVP |
| 15 | MASCULINO | 43 | ATV+AZL+RTV | ATV+RTV+TL |
| 16 | MASCULINO | 32 | TLE | NVP + TL |
| 17 | FEMININO | 39 | ATV+DTG+RTV | ATV+RAL+RTV |
| 18 | MASCULINO | 75 | AZL+DRV+RTV AZL+DTG 3TC+ABC+RAL | AZL+DTG 3TC+ABC+RAL DRV+DTG+RTV |
| 19 | MASCULINO | 39 | TLE | DTG+TL |
| 20 | MASCULINO | 48 | ATV+AZL+RTV | ATV+RTV+TL |
| 21 | MASCULINO | 35 | TLE | DTG+TL |
| 22 | FEMININO | 54 | AZL+LPV | DRV+RTV+TL |
| 23 | FEMININO | 58 | DRV+RTV+TL | 3TC+DRV+RTV |
| 24 | FEMININO | 60 | AZL+DRV+RTV | DRV+DTG+RTV |
| 25 | FEMININO | 44 | TLE ATV+RTV+TL | ATV+RTV+TL DTG+TL |
| 26 | MASCULINO | 54 | AZL+EFV | DTG+TL |
| 27 | MASCULINO | 37 | TLE | DTG+TL |
| 28 | MASCULINO | 25 | DTG+TL DRV+RTV+TL | DRV+RTV+TL ATV+RTV+TL |
| 29 | MASCULINO | 38 | TLE | DRV+DTG+RTV |
| 30 | MASCULINO | 28 | DTG+TL | ATV+RTV+TL |
| 31 | MASCULINO | 25 | TLE | DTG+TL |
| 32 | MASCULINO | 37 | NVP+TL | DRV+RTV+TL |
| 33 | FEMININO | 61 | ATV+RTV+TL | DRV+RTV+TL |
| 34 | MASCULINO | 32 | DTG+TL | ATV+RTV+TL |

| PVHIV | SEXO | IDADE | TARV ANTERIOR | TARV POSTERIOR |
|-------|-----------|-------|--------------------------|----------------------|
| 35 | MASCULINO | 60 | TLE | RAL+TL |
| 36 | MASCULINO | 22 | DTG+TL | ATV+RTV+TL |
| 37 | MASCULINO | 32 | NVP+RTV+TL ATV+RTV+TL | ATV+RTV+TL RAL+TL |
| 38 | FEMININO | 34 | ATV+RTV+TL | DRV+RTV+TL |
| 39 | MASCULINO | 48 | TLE | DTG+TL |
| 40 | MASCULINO | 47 | NVP + TL | 3TC+DRV+RTV+DTG |
| 41 | MASCULINO | 24 | TLE | DTG+TL |
| 42 | MASCULINO | 34 | ATV+AZL+RTV | AZL+3TC+DTG |
| 43 | FEMININO | 38 | TLE | DTG+TL |
| 44 | MASCULINO | 59 | ATV+RTV+TL | DTG+TL |
| 45 | MASCULINO | 41 | TLE | DTG+TL |
| 46 | FEMININO | 58 | TLE | DRV+DTG+RTV |
| 47 | FEMININO | 55 | ATV+AZL+TL | 3TC+ABC+DTG |
| 48 | FEMININO | 37 | DTG+TL | DRV+RTV+TL |
| 49 | FEMININO | 37 | TLE | ATV+RAL+RTV |
| 50 | FEMININO | 43 | DTG+TL | DRV+RTV+TL |
| 51 | FEMININO | 67 | AZL+EFV | DRV+RTV+RTV |
| 52 | FEMININO | 45 | TLE | DTG+TL |
| 53 | MASCULINO | 54 | AZL+DRV+RTV | AZL+DTG |
| 54 | MASCULINO | 73 | AZL+DTG | 3TC+DTG |
| 55 | MASCULINO | 31 | TLE | DTG+TL |
| 56 | MASCULINO | 49 | NVP+TL | 3TC+ABC+NVP |
| 57 | FEMININO | 36 | DRV+RTV+TL | ATV+RTV+TL |
| 58 | MASCULINO | 38 | DTG+TL | ATV+RTV+TL |
| 59 | MASCULINO | 53 | ATV+RTV+TL | ATV+DTG+RTV |
| 60 | FEMININO | 38 | ATV+RTV+TL | DTG+TL |
| 61 | MASCULINO | 59 | ATV+RTV+TL | 3TC+ATV+DTG+RTV |
| 62 | MASCULINO | 54 | AZL+EFV | AZL+DTG |
| 63 | FEMININO | 44 | ATV+RTV+TL | ATV+DTG+RTV |
| 64 | MASCULINO | 23 | TLE | DTG+TL |
| 65 | MASCULINO | 34 | DTG+TL | AZL+DTG |
| 66 | MASCULINO | 41 | TLE | DTG+TL |
| 67 | MASCULINO | 59 | TLE+RTV+TL | DRV+DTG+RTV |
| 68 | FEMININO | 39 | ATV | ATV+DTG+RTV |
| 69 | FEMININO | 51 | TLE | DTG+TL |

Abacavir (ABC); Atazanavir (ATV); Efavirenz (EFV) Darunavir (DRV); Dolutegravir (DTG); Lamivudina (3TC); Nevirapina (NVP); Raltegravir (RAL); Ritonavir (RTV) Tenofovir (TDF); Tenofovir + Lamivudina (TL); Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz (TLE); Zidovudina (AZT); Zidovudina + Lamivudina (AZL);

9 ANEXOS

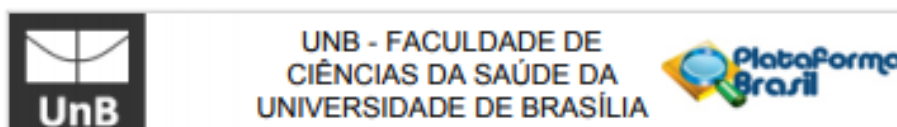
Anexo A – Algoritmo Naranjo e cols⁽¹¹⁾

| Crítérios para a definição da relação causal | Sim | Não | Não sabe |
|--|------------|------------|-----------------|
| Existem relatos conclusivos sobre esta relação? | +1 | 0 | 0 |
| O evento clínico apareceu após a administração do fármaco suspeito? | +2 | -1 | 0 |
| A reação desapareceu quando o fármaco suspeito foi descontinuado ou quando um antagonista específico foi administrado? | +1 | 0 | 0 |
| A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado? | +2 | -1 | 0 |
| Existem causas alternativas (outras que não o fármaco) que poderiam ser causadoras da reação? | -1 | +2 | 0 |
| A reação reaparece quando um placebo é administrado? | -1 | +1 | 0 |
| O fármaco foi detectado no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas? | +1 | 0 | 0 |
| A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose? | +1 | 0 | 0 |
| O paciente tem história de reação semelhante para o mesmo fármaco ou outra similar em alguma exposição prévia? | +1 | 0 | 0 |
| A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva? | +1 | 0 | 0 |

| Faixa de valores obtidos a partir da aplicação dos critérios para definição da relação causal de Naranjo e col. | |
|--|------------------|
| Somatório | Categoria |
| Maior ou igual a 9 | Definida |
| 5 a 8 | Provável |
| 1 a 4 | Possível |
| Menor ou igual a 0 | Duvidosa |

ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – PÁG 1/8



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CUIDADO FARMACÊUTICO PARA PESSOAS QUE VIVEM COM HIV (PVHIV) NA FARMÁCIA ESCOLA UNB

Pesquisador: NOÊMIA URRUTH LEÃO TAVARES

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 85133418.0.0000.0030

Instituição Proponente: FACULDADE DE SAÚDE - FS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.740.162

Apresentação do Projeto:

"No Brasil, desde 1996, a terapia anti-retroviral (TARV) é fornecida gratuita e universalmente para pessoas vivendo com HIV (PVHIV). Além dos benefícios do tratamento para as pessoas tratadas, a manutenção de baixas cargas virais é importante porque reduz o risco de transmissão. Os medicamentos usados atualmente são mais seguros e efetivos o que contribuiu para o aumento da expectativa e qualidade de vida. As reações adversas e a adesão a tratamento continuam sendo desafios para a equipe de saúde envolvida no cuidado de PVHIV. O farmacêutico compõe a equipe interdisciplinar atuando no uso racional dos medicamentos, com foco no esclarecimento sobre seu tratamento e consequente melhora da adesão e na vigilância de reações adversas ao tratamento. O presente projeto visa avaliar a implantação do cuidado farmacêutico para pessoas vivendo com HIV atendidos na Farmácia Escola da UNB."

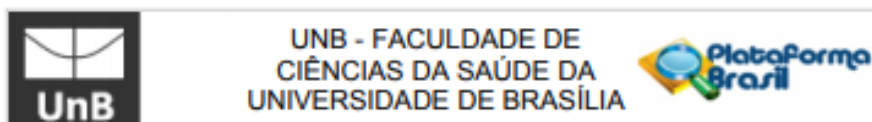
Metodologia Proposta:

O presente projeto será desenvolvido na Farmácia Escola (FE) da Universidade de Brasília (UNB), farmácia comunitária ambulatorial vinculada ao Hospital Universitário de Brasília. O presente projeto será desenvolvido em etapas com diferentes estratégias metodológicas quantitativa e qualitativa de acordo com os objetivos do estudo, a saber:

- 1) Elaboração e validação do Protocolo de Dispensação de TARV: Será elaborado e validado um

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (51)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com

PARECER DO CEP PÁG 8/8



Continuação do Parecer: 2.740.162

| | | | | |
|---|--|------------------------|------------------------|--------|
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_CEP_reformulado.docx | 16/05/2018 09:28:31 | CELIANE SEVERINO NEIVA | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_de_cuidado_cep_reformulado.docx | 16/05/2018 09:28:10 | CELIANE SEVERINO NEIVA | Aceito |
| Outros | Carta_resposta_pendencias_17042018.pdf | 17/04/2018 18:19:34 | CELIANE SEVERINO NEIVA | Aceito |
| Outros | CartaRespPendencias_CEPFS_17042018.doc | 17/04/2018 18:15:48 | CELIANE SEVERINO NEIVA | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Termo_de_responsabilidade_e_compromisso.docx | 13/03/2018 13:50:08 | CELIANE SEVERINO NEIVA | Aceito |
| Outros | cv_5571710480939360.pdf | 08/02/2018 17:32:09 | CELIANE SEVERINO NEIVA | Aceito |
| Outros | Carta_encaminhamento_CEP.pdf | 08/02/2018 16:55:18 | CELIANE SEVERINO NEIVA | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Termo_de_responsabilidade_CEP.pdf | 08/02/2018 16:52:32 | CELIANE SEVERINO NEIVA | Aceito |
| Cronograma | CRONOGRAMA_CEP.docx | 08/02/2018 16:39:40 | CELIANE SEVERINO NEIVA | Aceito |
| Orçamento | Orcamento_CEP.docx | 08/02/2018 16:38:21 | CELIANE SEVERINO NEIVA | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Termo_de_concordancia_institucional_e_coparticipante.pdf | 05/02/2018 16:12:59 | CELIANE SEVERINO NEIVA | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_de_rosto.pdf | 05/02/2018 15:39:15 | CELIANE SEVERINO NEIVA | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 27 de Junho de 2018

Assinado por:
Marie Togashi
 (Coordenador)

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
 UF: DF Município: BRASLIA
 Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com

ANEXO C – Plataforma Siclom: relatório de trocas

The screenshot displays the Siclom Operational System interface. At the top, the browser address bar shows the URL <https://siclom.aids.gov.br/principal.asp#>. The page header includes the Siclom logo and the text "OPERACIONAL". Below the header, a user greeting reads: "Olá, CELIANE SEVERINO NEIVA, você está logado no HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - HUB".

The main content area is divided into two sections. On the left is a "Menu" sidebar with the following items: "Controle de Permissões", "Cadastramento", "Estoque" (with sub-items "Mapa", "Entrada", and "Saída"), "Dispensação", "Farmacovigilância do Zolotegravir", "Gerenciador de Relatórios" (highlighted in red), "Aplicativo", and "Novidades".

The right section is titled "Gerenciador" and contains the "Relatório Trocas de Tratamento" page. The page title is "Lista trocas de tratamento por período". Below the title, there are two input fields: "Data Inicial" with the value "01/01/2018" and "Data Final" with the value "31/12/2018". At the bottom of this section, there are two buttons: "GERAR EXCEL" and "VOLTAR".

ANEXO D – AGHU pesquisa de pacientes

The screenshot displays the AGHU web application interface. The browser address bar shows the URL: <https://aghu.hub.ebserh.net/aghu/pages/casca/casca.xhtml>. The application header includes the AGHU logo (Versão: 6.9.187085) and a navigation menu with icons for: Pacientes, Internação, Prescrição, Ambulatório, Exames, Farmácia, Suprimentos, Enfermagem, Cirurgias / PDT, and Outros Módulos. The 'Pacientes' icon is highlighted with a red box. Below the navigation menu, there is a search section titled 'Pesquisar Paciente' with a dropdown menu. The dropdown menu is open, showing options: 'Pesquisar Pacientes' (highlighted with a red box), 'Prontuário', 'Relatórios', and 'Etiquetas'. Below the dropdown, there are input fields for 'Prontuário ?' and 'Código ?', and buttons for 'Pesquisar' and 'Limpar'. Below this, there is a section titled 'Pesquisa Fonética' with input fields for 'Nome', 'Mês/Ano de Nascimento', 'Nome da Mãe', 'Respeitar Ordem ?' (checkbox), and 'Nome Social', along with 'Pesquisa Fonética' and 'Limpar' buttons.

AGHU - Aplicativo de Gestão p... X +

https://aghu.hub.ebserh.net/aghu/pages/casca/casca.xhtml

AGHU
Versão: 6.9.187085

Pacientes Internação Prescrição Ambulatório Exames Farmácia Suprimentos Enfermagem Cirurgias / PDT Outros Módulos

Início Pesquisar Paciente

Pesquisa por Dados Espec...

Prontuário ? Código ?

Prontuário ? Código ?

Cartão SUS ? Prontuário Família ?

Pesquisar Limpar

Pesquisa Fonética

Nome ? Mês/Ano de Nascimento ?

Nome da Mãe ? Respeitar Ordem ? Nome Social ?

Pesquisa Fonética Limpar