

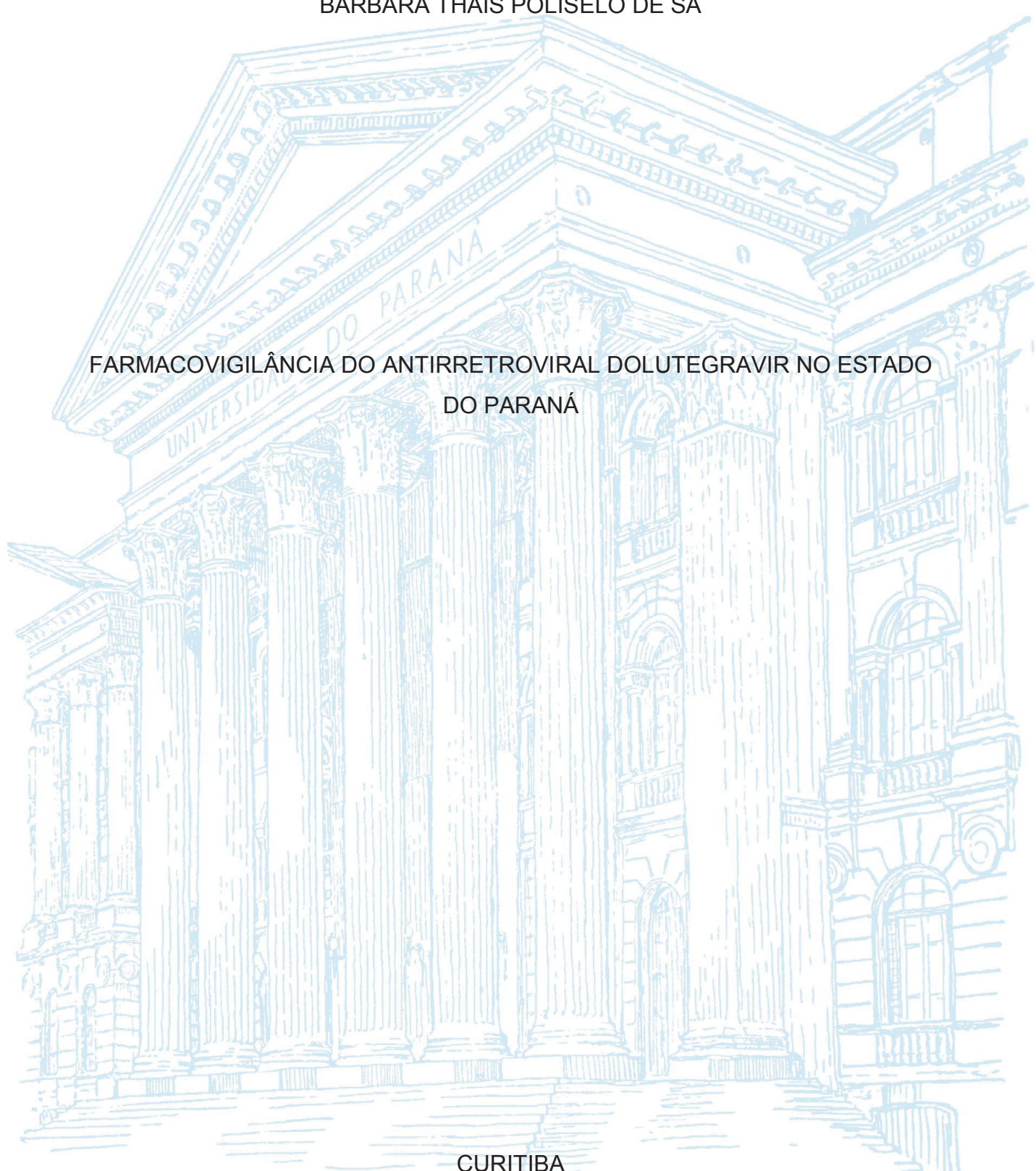
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BÁRBARA THAÍS POLISELO DE SÁ

FARMACOVIGILÂNCIA DO ANTIRRETROVIRAL DOLUTEGRAVIR NO ESTADO
DO PARANÁ

CURITIBA

2019



BÁRBARA THAÍS POLISELO DE SÁ

FARMACOVIGILÂNCIA DO ANTIRRETROVIRAL DOLUTEGRAVIR NO ESTADO
DO PARANÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Yanna Dantas Rattmann

CURITIBA
2019

S111 Sá, Bárbara Thaís Polisele de
Farmacovigilância do antirretroviral Dolutegravir no Estado do Paraná [recurso eletrônico] / Bárbara Thaís Polisele de Sá. - Curitiba, 2019.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2019.

Orientador: Profa. Dra. Yanna Dantas Rattmann

1. Farmacovigilância. 2. Antirretrovirais – uso terapêutico. 3. Infecções por HIV – tratamento farmacológico. I. Rattmann, Yanna Dantas. II. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: QV 771



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE COLETIVA -
40001016103P7

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE COLETIVA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **BÁRBARA THAÍS POLISELO DE SÁ** intitulada: **Farmacovigilância do antirretroviral dolutegravir no estado do Paraná**, sob orientação da Profa. Dra. YANNA DANTAS RATTMANN, que após ter inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 09 de Setembro de 2019.

YANNA DANTAS RATTMANN

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

MILENE ZANONI DA SILVA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por sempre estar presente, por me proporcionar saúde física e mental para trilhar esse caminho e por me manter forte durante todas as fases dessa jornada.

À minha mãe Nair, meu alicerce, fonte da minha força. Se não fosse por você eu não teria chegado até aqui. Obrigada por ser a minha maior torcedora, por me fazer acreditar em mim mesma e me ajudar em todos os momentos de minha vida. Nenhuma palavra é capaz de expressar o meu sentimento por você. Essa conquista é para você e por você, eu te amo!

Aos demais membros da minha família que me apoiam e fazem questão de me incentivar em cada etapa da minha vida, em especial ao meu avô, que há algum tempo é minha estrela guia, meu anjo da guarda, e que com certeza está sorrindo ao ver mais essa conquista. Também foi por você.

Ao Leonardo, que me impulsiona a ser uma pessoa melhor e mais feliz. Obrigada por ser tudo o que é para mim.

Aos meus amigos, que estiveram presentes nos momentos bons e ruins, que me proporcionaram alegrias e tristezas, que me suportaram, que souberam respeitar minhas ausências e que, mesmo assim, se fizeram presentes. Cada um sabe o valor que tem em minha vida, e agradeço por cada um existir. Amo vocês.

À minha orientadora, professora Yanna Dantas Rattmann, pelas horas investidas comigo, a fim de que chegássemos a esse momento. Obrigada por não medir esforços, por fazer bem mais do que era de sua responsabilidade e por ser sempre um ponto de apoio.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Paraná, agradeço pelas trocas de conhecimento, pelas discussões, sempre riquíssimas, e pelas vezes em que meus olhos foram abertos em relação ao universo da saúde coletiva e da busca pelo bem da comunidade.

Ao CEMEPAR, em especial ao Frederico Alves Dias, que permitiu o acesso aos dados necessários e que foi um grande professor quando as dúvidas técnicas surgiam.

A Prefeitura de Campo Magro, que abriu as portas para um estágio, e em especial ao Israel de Campos, excelente farmacêutico e professor excepcional, que ama o que faz e que contagia todos ao seu redor com esse amor, sou uma profissional muito melhor agora graças a ele.

Além disso, o presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

A todos, os meus mais sinceros agradecimentos.

*“O começo de todas as ciências
é o espanto de as coisas serem o que são”.*

Aristóteles.

RESUMO

A farmacovigilância consiste na detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos. No Brasil, os agentes antirretrovirais são disponibilizados gratuitamente à população vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). O Dolutegravir foi um dos medicamentos recentemente incluídos na terapia. Portanto, o Ministério da Saúde instituiu um questionário de farmacovigilância para os pacientes relatarem suas queixas a esse medicamento. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo identificar as reações adversas mais prevalentes relatadas por pessoas em tratamento com o Dolutegravir no Paraná, descrever as frequências e a gravidade das reações, além de obter o perfil dos pacientes que as relataram. Para isso, realizou-se uma pesquisa descritiva, com fonte de dados secundária, viabilizada pelos relatórios do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos, considerando os meses de julho de 2017 a novembro de 2018. Além disso, foi encaminhado aos profissionais das Unidades Dispensadoras de Medicamentos um questionário, visando avaliar o perfil dos profissionais notificadores e a qualidade dos dados notificados. No período do estudo foram atendidos nas Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM) 9207 pacientes em uso do Dolutegravir. Dentre estes, 1,75% relatou suspeita de reação adversa. Essa população foi composta majoritariamente por pessoas do sexo masculino (69,57%), na relação de 2,29 homens para cada mulher, brancos (67,08%), com idade entre 20 e 29 anos (26,71%), solteiros (45,34%) e com escolaridade entre 8 e 11 anos de estudo (41,61%). Foram relatadas 261 reações distribuídas em 15 categorias. A categoria de distúrbios gastrointestinais foi a mais prevalente (36,92%) e contempla reações como diarreia e enjoo/náusea, respectivamente a primeira e a segunda reações mais notificadas. A segunda categoria foi de distúrbios do sistema nervoso (14,34%), na qual está a terceira reação mais notificada, dor de cabeça/cefaleia. Insônia foi a quarta reação mais notificada (insônia e insônia inicial) e pertence à categoria de distúrbios psiquiátricos. Entre as reações relatadas, 77,78% foram consideradas não graves pelos pacientes e a taxa de notificação no estado passou de 3,40 no primeiro trimestre do estudo para 0,52 no último. A 2ª regional de saúde (Curitiba) foi responsável por 57,76% de todos os relatos de reações adversas ao Dolutegravir, porém apresenta uma taxa de 0,03 notificações por paciente. Entretanto, a 22ª regional (Ivaiporã) apresentou uma taxa de 0,51, a maior taxa de notificações por paciente em uso do Dolutegravir do estado. Profissionais de 95,12% das UDM responderam ao questionário. Desses, 97,44% são farmacêuticos, 94,87% confirmam conhecer a ferramenta, mas apenas 61,54% afirmam notificar as queixas dos pacientes. Contudo, 87,18% desses profissionais asseguram que a aplicação do questionário é uma atividade positiva na rotina das unidades. Com base nos resultados obtidos, conclui-se que o medicamento apresenta baixa prevalência de reações adversas. Aquelas que ocorrem em maior frequência são reações não graves, conforme informado pelos pacientes. Os resultados obtidos no Paraná corroboram as reações adversas descritas nos estudos clínicos do Dolutegravir. Entretanto, a porcentagem de profissionais que afirmaram conhecer a ferramenta de farmacovigilância do Dolutegravir é superior à porcentagem de profissionais que a utilizam.

Palavras-chave: Farmacovigilância. Dolutegravir. HIV.

ABSTRACT

Pharmacovigilance is the detection, evaluation, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problems. In Brazil, antiretroviral drugs are available for free to the HIV positive population. Dolutegravir is one of the drugs recently included in the therapy, therefore, the Ministry of Health has instituted a pharmacovigilance questionnaire for patients to report their complaints to Dolutegravir. In this context, the present study aimed to identify the most prevalent adverse reactions reported by individuals receiving Dolutegravir in Paraná, to describe the frequency and severity of the reactions, as well as to obtain the profile of the patients who reported them. For that, a descriptive research was carried out, with secondary data source, through the reports of the System of Logistic Control of Medicines, considering the months of July 2017 to November 2018. In addition, a questionnaire was sent to the professionals of the Drug Dispensing Units to assess the profile of the notifying professionals and the quality of the reports. During the study period, Drug Dispensing Units treated 9207 patients on Dolutegravir. Among these, 1.75% reported suspected adverse reaction. This population consists mainly of males (69.57%), in a rate of 2.29 males for each woman, whites (67.08%), aged between 20 and 29 years (26.71%), singles (44.34%) and with education between 8 and 11 years of schooling (41.61%). Two hundred and seventy-nine reactions distributed in 15 categories were reported. The category of gastrointestinal disorders was the most prevalent (36.92%) and included reactions such as diarrhea and nausea, respectively the first and second most reported reactions. The second category was disorders of the nervous system (14.43%), in which is the third most reported reaction, headache. Insomnia was the fourth most reported reaction and belongs to the category of psychiatric disorders. Among the reported reactions, 77.78% were considered non-serious by the patients and the reporting rate in the state decreased from 3.40 in the first trimester of the study to 0.52 in the last one. The second health region (Curitiba) accounted for 57.76% of all reports of adverse reactions to Dolutegravir, however it presents a rate of 0.03 notifications per patient. The 22nd Regional has a rate of 0.51 notifications per patient in use of Dolutegravir. Professionals from 95.12% of Drug Dispensing Units answered the questionnaire. Among these, 97.44% are pharmacists, 94.87% confirm knowing the tool, but only 61.54% claim to notify the patients' complaints. However, 87.18% of these professionals assure that the application of the questionnaire is a positive activity in the routine of the units. Based on the results it is concluded that the drug presents low prevalence of adverse reactions. Those that occur more frequently are non-serious reactions, as reported by the patients. The results obtained in Paraná corroborate the adverse reactions described in Dolutegravir clinical trials. However, the percentage of professionals who claim to know the pharmacovigilance tool of Dolutegravir is higher than the percentage of professionals who use it.

Keywords: Pharmacovigilance. Dolutegravir. HIV.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – ESTRUTURA QUÍMICA DO DOLUTEGRAVIR (DTG)	21
FIGURA 2 – DIVISÃO DO PARANÁ EM REGIONAIS DE SAÚDE.....	30

ARTIGO

FIGURA 1 – EVOLUÇÃO TRIMESTRAL DO NÚMERO DE PACIENTES, DE NOTIFICAÇÕES E DE REAÇÕES NOTIFICADAS PARA O DOLUTEGRAVIR NO PARANÁ	54
---	----

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

TABELA 1 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES QUE RELATARAM REAÇÕES ADVERSAS AO DOLUTEGRAVIR NO PARANÁ E NÚMERO DE REAÇÕES RELATADAS.....	52
TABELA 2 – REAÇÕES ADVERSAS AO DOLUTEGRAVIR, FREQUÊNCIAS E DISTRIBUIÇÃO POR SEXO.....	53
TABELA 3 – REGIONAIS DE SAÚDE NOTIFICADORAS, NÚMERO DE FARMACÊUTICOS NAS UNIDADES DISPENSADORAS E TOTAL DE PACIENTES EM USO DO DOLUTEGRAVIR.....	55
TABELA 4 – CONHECIMENTO SOBRE A FARMACOVIGILÂNCIA DO DOLUTEGRAVIR E PRÁTICAS DOS RESPONSÁVEIS PELAS UNIDADES DISPENSADORAS DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS DO PARANÁ.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	- <i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida).
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
CONITEC	- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.
DD	- Densidade Demográfica
HIV	- <i>Human immunodeficiency virus</i> (vírus da imunodeficiência humana).
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.
INI	- Inibidores de Integrase.
INSTI	- <i>integrase strand-transfer inhibitor</i> (inibidor da transferência da cadeia pela integrase).
IP	- Inibidores de Protease.
IPARDES	- Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social.
ITRN	- Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa.
ITRNN	- Inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa.
MS	- Ministério da Saúde.
NOTIVISA	- Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária.
OMS	- Organização Mundial da Saúde.
RAM	- Reação Adversa a Medicamento.
SICLOM	- Sistema de Controle Logístico de Medicamentos.
SINAN	- Sistema de Informação de Agravos de Notificação.
SUS	- Sistema Único de Saúde.
TARV	- Terapia Antirretroviral.
UDM	- Unidade Dispensadora de Medicamentos.
UMC	- <i>Uppsala Monitoring Center</i> (Centro de Monitoramento de Uppsala).

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	OBJETIVOS.....	15
1.1.1	Objetivo Geral.....	15
1.1.2	Objetivos Específicos	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA – HIV.....	17
2.2	CLASSES DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS	18
2.3	PROTOCOLO BRASILEIRO DE TRATAMENTO.....	18
2.4	HISTÓRICO DO HIV/AIDS NO BRASIL	19
2.5	EPIDEMIOLOGIA DO HIV/AIDS NO BRASIL.....	21
2.6	DOLUTEGRAVIR - UM INIBIDOR DA TRANSFERÊNCIA DA CADEIA PELA INTEGRASE.....	21
2.6.1	Farmacologia do Dolutegravir.....	23
2.6.2	Reações Adversas detectadas em ensaios clínicos	23
2.6.3	Histórico do Dolutegravir.....	24
2.7	FARMACOVIGILÂNCIA.....	26
2.8	FARMACOVIGILÂNCIA DO DOLUTEGRAVIR	28
3	MATERIAL E MÉTODOS	30
3.1	DESENHO DO ESTUDO.....	30
3.2	POPULAÇÃO-ALVO.....	30
3.3	LOCAL DO ESTUDO.....	30
3.4	COLETA DE DADOS.....	31
3.5	ASPECTOS ÉTICOS	32
3.6	ANÁLISE DOS DADOS	32
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
4.1	ARTIGO – SUBMETIDO À REVISTA BRASILEIRA DE EPIDEMIOLOGIA..	35
5	CONCLUSÃO	58
	REFERÊNCIAS	59
	APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DA ATUAÇÃO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA EM HIV/AIDS NAS UNIDADES DISPENSADORAS DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS DO ESTADO DO PARANÁ.....	68
	APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	72

APÊNDICE C – TABELA DAS REAÇÕES ADVERSAS NOTIFICADAS E RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS.....	74
ANEXO A – QUESTIONÁRIO DE FARMACOVIGILÂNCIA DO USO DO DOLUTEGRAVIR 50 MG.....	77

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define Farmacovigilância como “A ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou de quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos” (WHO, 2002). É através dela que se realiza o monitoramento dos medicamentos que estão na fase de pós-comercialização, a fim de detectar problemas não identificados durante as demais fases de estudo clínico dos medicamentos. Esta ciência tem se destacado no cenário mundial devido aos problemas relacionados a medicamentos que ocasionaram graves reações adversas, a exemplo do clássico caso da talidomida, que afetou mais de dez mil crianças em todo o mundo entre 1957 e 1963 (ANTONIO et al., 2018).

Com o aprimoramento das tecnologias em saúde, visa-se o desenvolvimento de medicamentos mais potentes e com melhor perfil de segurança. Avanços têm sido observados no tratamento de diversas doenças, a exemplo da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). O vírus da imunodeficiência humana (HIV - do inglês *Human immunodeficiency virus*) tem sido uma ameaça constante e, cada vez mais, o número de infectados aumenta no mundo. Segundo Soliman e colaboradores (2017) há cerca de 37 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo. Para tentar conter o avanço da infecção há uma incansável busca por novas opções terapêuticas contra o vírus que sejam melhor toleradas pela população, causando menos reações adversas e que sejam mais efetivas (MAGDALENA et al. 2015).

No Brasil, desde 1996, a terapia antirretroviral passou a ser disponibilizada gratuitamente a toda a população e, desde então, vários medicamentos foram acrescentados à lista de antirretrovirais disponíveis (BRASIL, 1996). Selecionar a terapia apropriada é um ponto crucial no tratamento dessa população e envolve vários fatores inerentes aos pacientes, como função hepática e renal, resultado do teste de resistência viral e uso de drogas ilícitas. Além dessas características, o envolvimento do paciente é determinante, uma vez que a inclusão correta dos antirretrovirais na rotina do paciente evita a má adesão que pode resultar no surgimento de resistência viral e de eventos adversos (MILLER et al. 2015).

Com intuito de minimizar essas reações indesejadas, o Ministério da Saúde (MS), através da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

(CONITEC), analisa profundamente a oferta de medicamentos antes de incorporá-los ao Sistema Único de Saúde brasileiro. Esse foi o processo ao qual o Dolutegravir foi submetido para ser aprovado no sistema de saúde nacional. Contudo, por ser um fármaco muito novo, carente de informações, recentemente aprovado nos Estados Unidos em 2013 (HEALTHCARE 2013) e no Brasil em 2015 (BRASIL, 2015), o MS instituiu um projeto de farmacovigilância específico para o Dolutegravir. No ato da dispensação deste medicamento é proposto um questionário aos pacientes para que relatem suas queixas. O preenchimento pelo paciente é facultativo, podendo esse inclusive se negar a responder. Entretanto, o preenchimento do questionário pelo farmacêutico é obrigatório, independentemente da ocorrência ou não de reações adversas, tendo em vista que esse protocolo contribui para aumentar o conhecimento das reações adversas a esse medicamento no país (BRASIL, 2017b).

O propósito deste estudo, portanto, consiste em identificar as reações adversas ao Dolutegravir e suas frequências no estado do Paraná por meio das notificações na ferramenta de farmacovigilância do MS, além de caracterizar o perfil dos profissionais notificadores.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Identificar as reações adversas mais prevalentes relatadas pelos pacientes que fazem uso do Dolutegravir no estado do Paraná e caracterizar o perfil dos profissionais notificadores.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Identificar a quantidade e o perfil dos pacientes que relataram alguma reação adversa após início da terapia com Dolutegravir;
- Descrever a frequência das reações adversas e a gravidade dessas reações;
- Identificar a frequência de notificação por regional de saúde do estado do Paraná.

- Identificar as características dos profissionais da saúde responsáveis pelas notificações nas UDMs do estado do Paraná e a conduta frente ao questionário de farmacovigilância do MS.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA – HIV.

O HIV é um vírus pertencente à família Retroviridae e ao gênero *Lentivirus*. Em todo o mundo há cerca de 37 milhões de pessoas vivendo com HIV (SOLIMAN et al. 2017) e no Brasil, entre 2007 e junho de 2018, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 247.795 casos de HIV, sendo que 42.420 desses casos foram notificados apenas no ano de 2017 (BRASIL, 2018a).

O ciclo reprodutivo do HIV pode ser dividido em cinco etapas:

1. Fusão: ocorre a fusão do vírus com a membrana celular do hospedeiro após o reconhecimento molecular através de interações entre glicoproteínas do envelope viral gp41 e gp120 com os receptores CD4 celulares e correceptores, como o CCR5 (BRITO, 2011).
2. Transcrição reversa: após a fusão, o material viral é liberado no citosol celular, onde ocorre a transcrição reversa do RNA viral para DNA viral, etapa catalisada pela enzima transcriptase reversa (BRITO, 2011). É formado o complexo pré-integração pela ligação da integrase com o DNA viral (HAZUDA et al. 2009 e PANDEY; GRANDGENETT 2008).
3. Integração: nessa etapa o DNA viral é incorporado ao DNA humano em reação catalisada pela enzima integrase (BRITO, 2011). Essa enzima expõe o terminal 3'-hidroxil do DNA viral, que é reativo. Esse complexo se encaminha ao núcleo celular, onde a enzima expõe o terminal 5'-fosfato do DNA da célula hospedeira, resultando na ligação covalente entre material genético do vírus com o do hospedeiro. Isso resulta em um DNA fita dupla constituído agora por DNA viral e celular (HAZUDA et al. 2009 e PANDEY; GRANDGENETT 2008).
4. Transcrição: após a incorporação, o DNA viral é transcrito em RNA viral a fim de ser traduzido (BRITO, 2011).
5. Tradução: a tradução das proteínas virais é a última etapa do ciclo, que termina com o brotamento através da membrana celular. Após isso ocorre a maturação do vírus através da clivagem das poliproteínas pela enzima viral protease e esse vírus pode então infectar novas células (BRITO, 2011).

2.2 CLASSES DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS

Existem seis classes de medicamentos antirretrovirais:

- Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRN): têm como alvo a enzima do HIV denominada transcriptase reversa. Esses fármacos se ligam ao sítio catalítico da enzima (FERREIRA et al. 2010).
- Inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNN): têm o mesmo alvo dos ITRN, porém atuam com outro mecanismo, ao inibirem a enzima por interagir em um sítio diferente, promovendo uma inibição alostérica da mesma (FERREIRA et al. 2010).
- Inibidores de protease (IP): a protease é uma enzima essencial para a formação das proteínas estruturais e funcionais do HIV. Os IP interagem com a enzima impedindo a sua ação (PEÇANHA; ANTUNES; TANURI 2002).
- Inibidores de entrada:
 - a. Inibidores de fusão: a ação se dá pelo bloqueio da glicoproteína transmembrana viral denominada gp41, evitando que ocorra a fusão da membrana viral com a membrana da célula do hospedeiro e, como consequência, bloqueiam a liberação do material genético viral na célula hospedeira (FERREIRA et al. 2010).
 - b. Inibidores da CCR5: inibem a penetração do vírus na célula hospedeira ao provocarem a internalização dos receptores celulares CCR5 na superfície das células receptoras (FERREIRA et al. 2010).
- Inibidores de Integrase (INI): inibem a integrase, enzima responsável pela integração do DNA viral no genoma hospedeiro, passo essencial para a replicação do RNA viral e a manutenção da infecção (FERREIRA et al. 2010).

2.3 PROTOCOLO BRASILEIRO DE TRATAMENTO

O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos é o documento oficial que traz diversas recomendações a serem tomadas com os pacientes, voltadas à prevenção da transmissão, ao tratamento da infecção e do cuidado às pessoas vivendo HIV/AIDS, de forma a minimizar os riscos associados ao tratamento e aumentar a sua efetividade. Este protocolo é elaborado

com base nas evidências científicas mais recentes, sendo essa a fonte do conhecimento técnico que dá origem ao documento (BRASIL, 2018b).

Este recomenda o início imediato do tratamento com a terapia antirretroviral (TARV) a todas as pessoas vivendo com HIV/AIDS, independentemente do status sorológico ou clínico. Contudo, o paciente deve estar bem informado de todos os benefícios e riscos e ser fortemente motivado a, uma vez que iniciar, não abandonar o tratamento. Essas recomendações foram baseadas no fato de que esse início precoce diminui a morbimortalidade e a transmissão da infecção (BRASIL, 2018b).

O início da terapia deve ser realizado com três antirretrovirais combinados, pertencentes à primeira linha de tratamento, sendo dois ITRN associados a um de outra classe (ITRNN, IP ou INI). No Brasil, esse esquema preferencialmente deve ser a associação de Lamivudina (3TC), Tenofovir (TDF) e Dolutegravir (DTG). Há exceções que devem ser analisadas, como é o caso de pacientes com Tuberculose, gestantes ou mulheres em idade reprodutiva, que não devem utilizar o dolutegravir, (BRASIL, 2018b).

Segundo a Organização mundial da Saúde, há relatos de um estudo que detectou uma alteração na formação do tubo neural de crianças que nasceram de mulheres vivendo com HIV e em uso de Dolutegravir no momento da concepção. O mesmo estudo não identificou nenhuma má formação do tubo neural em crianças que nasceram de mulheres em uso de Dolutegravir, mas que iniciaram seu uso durante a gestação (WHO, 2018).

Em caso de falha terapêutica, ou seja, quando não ocorre a supressão viral desejada após seis meses do início do tratamento, o protocolo recomenda o avanço para a terapia de resgate após primeira falha (chamada de segunda linha terapêutica), conforme critérios e a clínica de cada paciente. Caso ocorra uma nova falha terapêutica, segue-se para a terceira linha, denominada terapia de resgate após múltiplas falhas) (BRASIL, 2018b).

2.4 HISTÓRICO DO HIV/AIDS NO BRASIL

Há indícios de que o HIV tenha se originado na África, sendo que os primeiros casos de AIDS em humanos foram registrados entre 1977-1978 nos Estados Unidos da América, Haiti e África (BRASIL, 2019). Em 1982, foi diagnosticado o primeiro caso de aids no Brasil no estado de São Paulo (BRASIL, 2019).

A descoberta do agente etiológico da infecção ocorreu em 1984 pela equipe do francês Luc Montagnier (MONTAGNIER et al., 1984) e, em 1985, pela equipe do americano Robert Gallo (GALLO; WONG-STALL, 1985).

O programa de controle da AIDS foi criado no Brasil em 1985, pela portaria 236/1985 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1985). Em 1987, a zidovudina (AZT), um inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN) até então utilizado para o tratamento do câncer, é utilizada como primeiro medicamento antirretroviral no tratamento da aids (BRASIL, 2018b).

Ao longo da década de 1990, avanços em pesquisas propiciaram o desenvolvimento de novas classes terapêuticas de antirretrovirais que atuam por diferentes mecanismos de ação nas diferentes fases do ciclo replicativo do HIV (MCCOLL E CHEN, 2010). Ainda, na década de 1990, foi introduzida a Terapia Antirretroviral Altamente Ativa, composta pela combinação de medicamentos antirretrovirais, sendo dois da classe dos ITRN e um medicamento com mecanismo de ação diferente desta classe, sendo principalmente um IP ou um ITRNN (BRODER, 2010)

Então, em 1995 foi redigida a portaria 21 de 21 de março, que orienta e organiza o acesso e a distribuição dos medicamentos para AIDS. Essa portaria traz as indicações de uso zidovudina (AZT) e didanosina (DDI), os antirretrovirais existentes no Brasil naquele momento, e de alguns medicamentos para as infecções oportunistas. Todos os pacientes cuja situação clínica se adequasse às normas técnicas estabelecidas deveriam receber gratuitamente esses medicamentos (BRASIL, 1995).

No ano seguinte, foi promulgada a Lei 9313 de 13 de novembro de 1996, a qual dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. Com essa lei, não só os doentes de AIDS, mas também os infectados com o vírus passaram a ter direito de acesso à medicação. A mesma lei ainda trata sobre a padronização dos medicamentos de acordo com o estágio da infecção ou doença (BRASIL, 1996).

Em 2014 houve a inclusão da infecção pelo HIV na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública, propiciando melhor detecção e controle da doença (BRASIL, 2014).

Com o passar dos anos, vários medicamentos passaram a fazer parte do elenco de tratamento das pessoas vivendo com HIV/AIDS. Então, em 2015, foi provado o uso do Dolutegravir no Brasil (BRASIL, 2015).

2.5 EPIDEMIOLOGIA DO HIV/AIDS NO BRASIL

Segundo o UNAIDS, em 2018 haviam cerca de 37,9 milhões de pessoas vivendo com HIV em todo o mundo, e no mesmo ano foram registrados cerca de 1,7 milhões de novos casos de infecção pelo vírus e 770 mil mortes relacionada à aids (UNAIDS, 2019)

De acordo com o boletim epidemiológico do MS de 2019, entre 1980 e junho de 2018 foram identificados 926.742 casos de AIDS no Brasil, sendo 65,5% dos casos em homens e 34,5% em mulheres. Quanto aos casos de HIV, de 2007 a junho de 2018 foram notificados 247.795 casos de infecção por HIV no Brasil, sendo 47,4% na região Sudeste, 20,5% na região Sul, 17% na região Nordeste, 8% na região Norte e 7,1% na região Centro-Oeste. Quanto ao sexo, 68,6% dos casos ocorrem em homens e 31,4% em mulheres, resultando em uma razão de sexos de 2,6 (BRASIL, 2018a).

No ano de 2017, foram diagnosticados no Brasil 42.420 novos casos de HIV e 37.791 casos de AIDS, sendo que desde 2012 observa-se uma diminuição da taxa de detecção de casos de AIDS no país, que era 21,7/100.000 habitantes em 2012 para 18,3/100.000 habitantes em 2017 (BRASIL, 2018a).

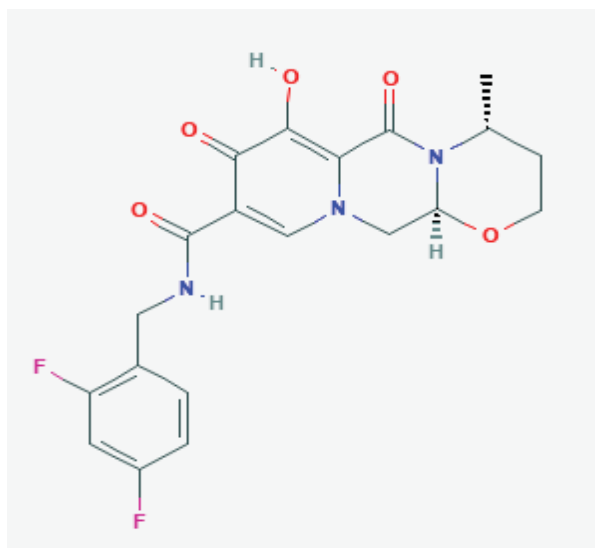
2.6 DOLUTEGRAVIR - UM INIBIDOR DA TRANSFERÊNCIA DA CADEIA PELA INTEGRASE

O Dolutegravir é um inibidor da transferência da cadeia pela integrase - INSTI (do inglês *integrase strand-transfer inhibitor*). A integrase é uma das enzimas codificadas pelo HIV, essencial para a replicação viral nas células do indivíduo infectado, a qual integra o DNA do vírus ao genoma celular (HAZUDA et al. 2009). Esse medicamento bloqueia a etapa de transferência e incorporação da fita de DNA viral no DNA da célula hospedeira (RATHBUN et al. 2014). Essa ação ocorre devido a ocupação do sítio ativo da integrase, resultando na inibição do processo de integração. Uma via metabólica de recombinação e reparação é ativada e leva à produção de DNA circulares, que são marcadores que caracterizam a atividade dos

medicamentos desta classe (dos INSTI). A inibição da enzima por esse fármaco é reversível e por isso a presença contínua do Dolutegravir no organismo do paciente é importante para sua efetividade (MCCORMACK, 2014; RATHBUN et al., 2014).

A estrutura do Dolutegravir (FIGURA 1) confere um grande número de vantagens sobre os demais inibidores da integrase existentes, por ser mais efetivo tanto contra o vírus selvagem quanto os vírus resistentes. Apresenta ainda uma maior barreira a mutações genéticas que conferem resistência ao HIV, devido à realização de pequenas mudanças na conformação do sítio ativo da integrase, alterando a estrutura física do mesmo. Além disso, o medicamento possui uma taxa de dissociação da enzima viral muito lenta (até quarenta vezes mais lenta que os demais INSTI – raltegravir e eltegravir) (DEANDA et al. 2013; LLIBRE et al. 2015). Esta característica permite que a posologia seja normalmente de dose única diária e influencia na melhor adesão dos pacientes a este medicamento (SHAH et al. 2014). A alta barreira à resistência viral é um aspecto importante relacionado ao Dolutegravir, pois pode levar a um importante impacto na saúde pública, uma vez que reduz o desenvolvimento e transmissão de vírus com mutações de resistência (KANDEL; WALMSLEY 2015).

FIGURA 1 – ESTRUTURA QUÍMICA DO DOLUTEGRAVIR (DTG).



FONTE: (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2019)

2.6.1 Farmacologia do Dolutegravir

O Dolutegravir é um INSTI de segunda geração que apresenta um perfil farmacocinético muito favorável (RATHBUN et al. 2014). Isso permite que a administração do medicamento seja realizada uma vez ao dia e não necessite a presença de fármacos potencializadores para manter a concentração plasmática estável (MCCORMACK 2014).

- **Absorção:** é rápida e a concentração máxima ocorre entre 1,5 e 3 h após administração oral de um comprimido de 50 mg (COTTRELL et al. 2013). O tempo de meia vida é de 12 a 15h, o que justifica a dose única diária e a ausência de reforço farmacológico. A presença ou não de alimentos não é relevante para a absorção e biodisponibilidade do medicamento (SONG et al. 2012).
- **Distribuição:** mais de 99% do Dolutegravir se encontram ligados a proteínas plasmáticas, principalmente albumina e alfa1-glicoproteína ácida. Tem um baixo metabolismo de primeira passagem e pode ser encontrado nos fluidos cerebrospinal e cervicovaginal (COTTRELL et al. 2013).
- **Metabolismo:** é realizado vastamente pela glucoronidação pela enzima UGT1A1 e em menor proporção pelo CYP3A4 e UGT1A3 (COTTRELL et al. 2013).
- **Eliminação:** fecal e urinária. Nas fezes, aproximadamente metade da dose de Dolutegravir surge inalterada. Já na urina foram detectadas quantidades mínimas de Dolutegravir livre. A maior parte estava inativa na forma glucoronizada pela UGT1A1 e uma menor fração oxidada pelo CYP3A4 (CASTELLINO et al. 2013).

2.6.2 Reações Adversas detectadas em ensaios clínicos

Reação adversa a medicamento (RAM) é definida pela OMS como “toda reação nociva e indesejada que se apresenta após a administração de um medicamento, em doses utilizadas habitualmente na espécie humana, para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença ou para modificar alguma função biológica” (OPAS, 2011).

Com a conclusão de diversos ensaios clínicos relativos ao Dolutegravir é possível obter uma base de evidências sólida. Segundo Curtis e colaboradores (2014), a incidência de reações adversas ocorre em aproximadamente 90% das pessoas em tratamento. Entretanto, em sua maioria, são reações leves que somem com o decorrer do tratamento. As reações adversas mais comuns são cefaleia, náusea e diarreia. A proporção de reações mais graves corresponde a aproximadamente 1% e não foram documentados casos de morte devido ao uso do Dolutegravir.

Segundo a meta-análise de Patel e colaboradores (2014), houve menos reações adversas em pacientes utilizando Dolutegravir quando comparados aos pacientes utilizando outros tipos de esquemas terapêuticos contendo Atazanavir, Efavirenz e Lopinavir. Além disso, as reações adversas relacionadas a ele geralmente não levam à interrupção do tratamento, a qual ocorre em menos de 2% dos pacientes. Contudo, entre estes (que interromperam o tratamento com Dolutegravir), 6% o fizeram em decorrência de reações neuropsiquiátricas como insônia e tontura (HOFFMANN et al. 2017). O Dolutegravir possui perfil de reações adversas muito semelhante, mesmo quando administrado duas vezes ao dia, inclusive entre pacientes com imunossupressão avançada (ERON et al. 2013). A variação bioquímica mais consistente é elevação da creatinina sanguínea, que geralmente ocorre depois de uma semana de uso do Dolutegravir. Essa reação ocorre devido à inibição do transportador renal OCT-2, porém, essa diminuição da secreção tubular de creatinina não interfere na taxa de filtração glomerular (KOTEFF et al. 2012). Em 5% da população, ocorre a elevação das transaminases, porém um aumento leve e similar a outros antirretrovirais. Não há elevação no perfil lipídico, mas a elevação da creatina quinase é comum, sendo esta normalmente assintomática e leve. As reações de hipersensibilidade são raras e ocorrem em menos de 1% da população, com início logo após a inclusão do Dolutegravir na terapia (CURTIS et al. 2014).

2.6.3 Hlistórico do Dolutegravir

Com o passar dos anos, vários medicamentos passaram a fazer parte do elenco de tratamento das pessoas vivendo com HIV/AIDS. Então, em 2015, cerca de vinte anos depois da promulgação da Lei 9313 – que dispõe sobre a distribuição

gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS, a CONITEC aprovou o uso do Dolutegravir no Brasil para pacientes em uso da terceira linha de tratamento (BRASIL, 2015). Contudo, no final de 2016, a mesma comissão, através do Relatório de Recomendação nº 227, indicou a ampliação do uso desse medicamento aos pacientes em uso de primeira linha de tratamento (BRASIL, 2016a).

O Ministério da Saúde, então, pelas Notas Informativas nº 096/2016 e 007/2017, seguiu a indicação da CONITEC e ampliou o uso do Dolutegravir, que passou a fazer parte do esquema inicial de tratamento para os novos pacientes (BRASIL, 2016b; BRASIL, 2017a). Com isso, surgiu a preocupação com a ocorrência de reações adversas associadas a esse medicamento e, devido a isso, o MS emitiu o Ofício Circular nº 73/2017 que instituiu um projeto de farmacovigilância ativa com objetivo de detectar, avaliar, prevenir e compreender as reações adversas decorrentes do uso do Dolutegravir (BRASIL, 2017b).

No ano seguinte, foi liberada a Nota Informativa nº 003/2018 que trata das recomendações para substituição (*switch*) de esquemas baseados em alguns antirretrovirais por esquemas com Dolutegravir. Portanto, este medicamento passou a ser dispensado não só para os pacientes em início de terapia, mas também para aqueles que já utilizavam antirretroviral e que estavam aptos a realizar a troca pelo DTG. A avaliação para essa substituição deve ser realizada individual e criteriosamente em conjunto com o paciente, para analisar todos os possíveis benefícios e riscos nessa ação (BRASIL, 2018c).

Segundo a Nota informativa em questão, o *switch* (troca) não deve ser realizado nos casos de pacientes com carga viral detectável; pacientes em abandono de tratamento (>100 dias sem terapia antirretroviral -TARV); pacientes menores de 12 anos; gestantes; pacientes em uso de Rifampicina (coinfectado com tuberculose); paciente em uso concomitante de carbamazepina, oxycarbazepina, fenobarbital ou fenitoína (BRASIL, 2018c).

No mesmo ano, a Nota Informativa 10/2018 disponibilizou as recomendações sobre o uso do Dolutegravir no que diz respeito a população feminina em idade fértil ou em período gestacional. Neste documento fica clara a preocupação do governo em não dispensar esse medicamento para essa população a fim de evitar possíveis problemas na formação do tubo neural das crianças. (BRASIL, 2018d)

2.7 FARMACOVIGILÂNCIA

Farmacovigilância é definida como “A ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou de quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos” (WHO, 2002). Assim, a farmacovigilância contempla atividades para monitorar os medicamentos na fase de pós-comercialização, a fim de detectar problemas que não foram observados durante as demais fases de desenvolvimento clínico do medicamento (ANTONIO et al. 2018).

A Farmacovigilância tem como objetivos:

- Manter a segurança do paciente quanto à utilização de medicamentos;
- Melhorar a saúde pública e a segurança em relação ao uso de medicamentos;
- Detectar problemas relacionados a medicamentos e comunicá-los de modo oportuno;
- Contribuir com a avaliação dos benefícios e riscos dos medicamentos, visando à prevenção dos danos e a maximização dos benefícios;
- Encorajar o uso seguro, racional e eficaz dos medicamentos;
- Promover a compreensão, educação e treinamento clínico em farmacovigilância e sua comunicação efetiva com o público. (WHO, 2006).

Após surgirem inúmeros problemas com relação a medicamentos, a OMS lançou, em 1968, o Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos. Este visou unir forças com vários países pelo mundo a fim de melhorar as prescrições, identificar os riscos e buscar conhecer mais sobre as reações adversas dos medicamentos, as potenciais interações e riscos associados aos mesmos (ANTONIO et al. 2018).

Dez anos depois, em 1978, a OMS fez um convênio com a Suécia e então foi criado o Centro de Monitoramento de Uppsala (*Uppsala Monitoring Center – UMC*), que recebe todas as informações relacionadas a medicamentos coletadas por cada um dos 134 países associados, entre eles o Brasil (ANTONIO et al. 2018; WHO, 2015). No UMC é realizada a avaliação dos dados e a detecção de reações que possam causar risco à saúde da população (ANTONIO et al. 2018). Esses dados são armazenados na VigiBase, base de dados das reações adversas a

medicamentos notificadas à OMS e disponibilizados para acesso na interface VigiAccess (WHO, 2015). Em uma consulta no VigiAccess é possível acessar dados estatísticos gerais sobre substâncias ativas específicas, faixas etárias, sexo e distribuição geográfica referentes a notificações enviadas à OMS desde 1968 (Centro de Vigilância Sanitária – SP, 2015).

A ferramenta desenvolvida pelo UMC promove a farmacovigilância e visa a promoção da segurança do paciente. Segundo a OMS, o VigiAccess contribui para a compreensão dos medicamentos e das suas interações com os pacientes. Ainda ajuda no encorajamento da população e dos profissionais de saúde a reportar casos suspeitos de reações adversas. Em resumo, o VigiAccess simplifica o compartilhamento de dados chave da VigiBase e oferece uma visão ampla dos efeitos colaterais inesperados (WHO, 2015).

O Brasil em 2001 passou a ser membro deste centro de monitoramento e, assim sendo, envia os dados de Farmacovigilância coletados no país para o UMC. O Instrumento de coleta desses dados no país até 2018 se dava pelo NOTIVISA, o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária, criado por meio da Portaria nº 1660, de 22 de julho de 2009 do Ministério da Saúde. O NOTIVISA é um sistema informatizado elaborado para receber notificações de eventos adversos e queixas técnicas sobre os produtos e serviços pelos quais a ANVISA é responsável (MARQUES, 2012).

O desenvolvimento dos centros nacionais, como o NOTIVISA, ajudou na conscientização pública em relação à segurança dos medicamentos. Assim, a farmacovigilância começa a ser vista como uma ferramenta importante tanto na prática clínica quanto no desenvolvimento de políticas de saúde pública pelos países (OPAS, 2015).

Em outubro de 2018, a Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária da ANVISA assinou um contrato com UMC para utilização do sistema VigiMed, um sistema de notificação de eventos adversos relacionado ao uso de medicamentos e vacinas (ANVISA, 2018). Nesse sistema, cidadãos e profissionais da saúde podem relatar reações adversas. As vantagens do VigiMed são: não é necessário realizar cadastro, melhoria no processo de envio das informações pelos usuários e no recebimento dessas pela ANVISA, geração facilitada das informações para tomada de decisões e divulgação das mesmas para a população e funções mais atuais para avaliação das notificações pela

farmacovigilância. Reações adversas, erros de administração de medicamentos, inefetividade terapêutica e o uso abusivo de medicamentos ou com finalidade diferente do indicado na bula (*off label*) são eventos adversos passíveis de serem notificados no VigiMed (ANVISA, 2019), que funciona como um software de farmacovigilância cujo foco são os medicamentos e seu uso. Espera-se que permita um melhor fluxo de notificações, com a obtenção de relatórios mais precisos sobre as notificações de problemas relacionados aos medicamentos no Brasil. Esse sistema substitui o NOTIVISA somente no que diz respeito à notificação de reações adversas relacionadas a medicamentos e vacinas. As demais notificações de eventos adversos, como aqueles relacionados com cosméticos, produtos saneantes, e de queixas técnicas seguem sendo realizadas no NOTIVISA. A migração entre os sistemas começou a ocorrer de forma gradativa no final de 2018 (ANVISA, 2018).

2.8 FARMACOVIGILÂNCIA DO DOLUTEGRAVIR

Após a liberação pela CONITEC, para que fosse prescrito o Dolutegravir aos indivíduos em início de terapia, um número muito maior de pacientes passou a ter contato com esse medicamento, para o qual não havia nenhuma informação quanto a ação na população brasileira. Assim, foi instituído o projeto de farmacovigilância ativa para o Dolutegravir, conforme citado previamente (BRASIL, 2017b).

No projeto de farmacovigilância ativa do Dolutegravir as notificações das reações adversas ocorrem por meio do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), sistema esse de acesso fechado, que engloba as informações sobre a população HIV/AIDS diagnosticada, como dados clínico-laboratoriais, e daquelas em uso de TARV, como todos os dados referentes aos esquemas terapêuticos e a frequência de dispensação para esses pacientes. Isso permite que o MS se mantenha atualizado quanto às situações tanto do fornecimento de medicamentos aos pacientes quanto sobre o status de saúde dos mesmos (BRASIL, 2018e).

As respostas obtidas no Questionário de Farmacovigilância do Uso do Dolutegravir 50mg, desenvolvido pelo MS (Anexo A), são coletadas e registradas no momento da dispensação pelo profissional do serviço de saúde, ou ainda podem ser entregues ao próprio paciente para posterior preenchimento, realizado de forma voluntária, seguido pela transcrição das respostas ao SICLOM. Este sistema

concentra os dados primários obtidos por meio de notificação espontânea dos pacientes ou pelo questionamento dos profissionais aos pacientes no momento da dispensação dos antirretrovirais. Através desses dados são gerados inúmeros relatórios de importância farmacoepidemiológica para o MS (BRASIL, 2017b).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma pesquisa descritiva, observacional e transversal, com base nos dados de pacientes em uso do Dolutegravir entre os meses de julho de 2017 e dezembro de 2018 no estado do Paraná.

3.2 POPULAÇÃO-ALVO

Pacientes com diagnóstico de HIV confirmado, cadastrados no SICLOM, que foram atendidos no estado do Paraná, e para os quais o Dolutegravir compunha a terapia entre os meses de julho de 2017 e dezembro de 2018.

Nessa população não se espera que haja crianças (menores de 12 anos) nem pacientes gestantes, pois o medicamento é contraindicado para esses grupos.

3.3 LOCAL DO ESTUDO

O estado do Paraná tem uma população de 10.444.526 habitantes segundo o último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (2010) e é dividido em 22 regionais de Saúde (FIGURA 2). Em cada regional há pelo menos uma Unidade Dispensadora de Medicamentos. Essas unidades estão presentes em todo o país e são locais onde há o atendimento aos portadores do HIV e doentes com AIDS. As UDM desenvolvem atividades relacionadas ao medicamento – armazenamento, controle e conservação, e outras voltadas ao paciente – dispensação e orientações quanto ao uso dos medicamentos e demais questões relevantes ao tratamento adequado do paciente. Em cada UDM foi implementado o sistema logístico (SICLOM) a fim de manter o controle e garantir um melhor seguimento desses pacientes (BRASIL, 2004; BRASIL, 2007).

FIGURA 2 – DIVISÃO DO PARANÁ EM REGIONAIS DE SAÚDE.



FONTE: SESA/PR (2018)

3.4 COLETA DE DADOS

Os dados deste estudo foram obtidos por meio de relatórios gerados automaticamente pelo próprio sistema (SICLON). Foi selecionando o estado e também as regionais de saúde e os períodos de interesse.

Foram coletados dados de julho de 2017 a dezembro de 2018 (18 meses consecutivos).

Dados relacionados às reações adversas foram obtidos por meio do relatório detalhado do SICLON, no qual há a identificação do paciente, data de nascimento, nome da mãe ou responsável e unidade dispensadora de medicamentos fonte da notificação. Por meio desse relatório, foram coletadas as informações referentes às reações adversas notificadas e ainda características destas reações, a exemplo da gravidade, do ponto de vista dos pacientes notificadores. Além disso, foi possível identificar o número de reações que cada paciente apresentou e se a reação foi considerada persistente ou não, novamente segundo a percepção do paciente. Para a montagem do banco de dados, as duplicidades passíveis de identificação foram excluídas. Além disso, a identidade dos pacientes foi codificada, selecionando apenas as iniciais do nome, a fim de manter o sigilo.

As reações adversas coletadas no relatório detalhado, assim como suas características acima descritas, compuseram um banco de dados no qual foi possível estratificar cada reação de acordo com categorias preexistentes na

plataforma VigiAccess do UCM/OMS. As categorias são: distúrbios gastrointestinais, do sistema nervoso, dos tecidos cutâneos e subcutâneos, psiquiátricos, musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos, do ouvido e labirinto, gerais e condições do local de administração, do metabolismo e nutricionais, respiratórios torácicos e do mediastino, cardíacos, vasculares, hepatobiliares, oculares, investigações e outros.

Os dados sociodemográficos coletados foram: sexo, faixa etária, raça, estado civil e escolaridade. Estes foram obtidos de maneira manual por meio de pesquisa direta nos cadastros dos pacientes, um a um. Pelo risco de haver homônimos, foi realizada confirmação adicional dos mesmos pelo nome da mãe e data de nascimento.

Além desses dados, a fim de analisar o perfil dos profissionais dispensadores de antirretrovirais e o conhecimento e uso da ferramenta de farmacovigilância do Dolutegravir, foi elaborado um questionário (Apêndice A) direcionado aos responsáveis pelas UDMs. Esses profissionais foram comunicados sobre o estudo e após a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B), responderam ao questionário no Google Forms. Os resultados foram tabulados e analisados pelo Excel.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná - Setor de Ciências da Saúde - SCS/UFPR, de acordo com o parecer de número 2.620.673 de 25 de abril de 2018 (CAAE: 82936318.3.0000.0102), e pelo Comitê de Ética do Estado do Paraná - Hospital do Trabalhador/SES/PR de acordo com o parecer de número 2.674.606 de 24 de maio de 2018 (CAAE: 82936318.3.3001.5225). Esse estudo segue as normas da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

O processamento dos dados coletados ocorreu por meio dos softwares Excel 2016, GraphPad Prism 6.0 e Stata. Nas análises dos resultados foram utilizadas ferramentas da estatística descritiva. A comparação da proporção de reações

adversas em relação aos sexos foi testada por meio do teste exato de Fisher, em função do reduzido número de reações em algumas categorias. Foram consideradas significativas as variações com valor de $p \leq 0,05$.

Para o cálculo das taxas foram utilizadas as seguintes razões:

1. Taxa estimada de pacientes com queixas de reações adversas

$$Te = \frac{\textit{n}^{\circ} \textit{ de pacientes notificadores de reações adversas ao DTG no PR}}{\textit{n}^{\circ} \textit{ total de pacientes utilizando DTG no PR}}$$

2. Taxa de notificação do estado do Paraná

$$TN_{pr} = \frac{\textit{n}^{\circ} \textit{ de reações adversas ao DTG notificadas no PR}}{\textit{n}^{\circ} \textit{ total de pacientes em uso do DTG no PR}}$$

3. Taxa de notificação por Regional de Saúde

$$TN_{rs} = \frac{\textit{n}^{\circ} \textit{ de notificações de reações adversas ao DTG na Regional de Saúde}}{\textit{n}^{\circ} \textit{ total de pacientes em uso do DTG na Regional de Saúde}}$$

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme opções de escrita de dissertação aprovadas pelo colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, optou-se neste estudo por apresentar as seções de Resultados e Discussão na forma de artigo, conforme exposto na sequência.

4.1 ARTIGO – SUBMETIDO À REVISTA BRASILEIRA DE EPIDEMIOLOGIA

**FARMACOVIGILÂNCIA DO ANTIRRETROVIRAL DOLUTEGRAVIR NO ESTADO
DO PARANÁ**

**PHARMACOVIGILANCE OF ANTIRETROVIRAL DOLUTEGRAVIR IN THE
STATE OF PARANÁ**

FARMACOVIGILÂNCIA DO DOLUTEGRAVIR

PHARMACOVIGILANCE OF DOLUTEGRAVIR

RESUMO

Introdução: O Dolutegravir é um medicamento recentemente incluído na terapia antirretroviral. Por este motivo, o Ministério da Saúde instituiu um questionário de farmacovigilância para que os profissionais dispensadores relatem as queixas dos usuários do Dolutegravir. **Objetivo:** Identificar a prevalência das reações adversas ao Dolutegravir e caracterizá-las quanto às suas frequências e gravidade no Paraná, e avaliar o perfil dos profissionais notificadores. **Metodologia:** Pesquisa descritiva, viabilizada por dados secundários sobre usuários do Dolutegravir e pela aplicação de questionário aos profissionais dispensadores. **Resultados:** O Dolutegravir foi dispensado a 9207 pessoas e 1,75% relataram 279 reações adversas. Prevaleram os distúrbios gastrointestinais (36,9%) e reações não graves (77,8%). Profissionais de 95,12% das unidades dispensadoras do estado responderam ao questionário. Predominaram farmacêuticos (97,4%), que trabalham sozinhos (64,1%), conhecem a ferramenta de farmacovigilância (94,9%), costumam notificar (61,5%), no momento

da dispensação (66,6%) e consideram positiva esta prática (87,2%). **Discussão:** As reações adversas relatadas no Paraná são semelhantes às previstas nos estudos clínicos do Dolutegravir. A ferramenta de farmacovigilância do Dolutegravir instituída é vista como atividade positiva pelos profissionais. Contudo são necessários estudos futuros para investigar as razões e possíveis barreiras para a correta notificação.

Conclusão: O medicamento apresentou baixa prevalência de reações adversas no Paraná. Porém, a porcentagem de profissionais que afirmaram conhecer a ferramenta de farmacovigilância do Dolutegravir é superior à porcentagem de profissionais que a utilizam.

Palavras-chave: Farmacovigilância, Antirretrovirais, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: Dolutegravir is a drug recently included in antiretroviral therapy. For this reason, the ministry of health has instituted a pharmacovigilance questionnaire for dispensing professionals to report complaints from Dolutegravir users. **Objective:** To identify adverse reactions to Dolutegravir, its frequencies and severity in Paraná and evaluate the profile of the notifying professionals. **Methodology:** Descriptive research, made possible by secondary data on Dolutegravir users and by applying a questionnaire to dispensing professionals. **Results:** Dolutegravir was dispensed to 9207 people and 1.75% reported 279 adverse reactions. gastrointestinal disorders (36.9%) and non-severe reactions (77.8%) prevailed. Professionals from 95.12% of the state dispensing units answered the questionnaire. Predominantly pharmacists (97.4%), who work alone (64.1%), know the pharmacovigilance tool (94.9%), usually

notify (61.5%), at the time of dispensation (66.6%) and consider this practice positive (87.2%). **Discussion:** Adverse reactions reported in Paraná are similar to those predicted in the clinical studies of Dolutegravir. Dolutegravir's pharmacovigilance tool is seen as a positive activity by professionals. However, future studies are needed to investigate the reasons and possible barriers for correct notification. **Conclusion:** The drug presents low prevalence of adverse reactions in Paraná. However, the percentage of professionals who said knew the pharmacovigilance tool of Dolutegravir is higher than the percentage of professionals who use it.

Keywords: Pharmacovigilance, Anti-retroviral agent, Drug-related side effects and adverse reactions.

INTRODUÇÃO

A Farmacovigilância desempenha um importante papel na análise da segurança de novos medicamentos. Detecta reações adversas e possíveis interações medicamentosas não identificadas durante o desenvolvimento clínico dos medicamentos¹. Nas últimas décadas, esta ciência tem se destacado no cenário mundial em decorrência de graves reações adversas a medicamentos².

Em 1996 o Brasil passou a disponibilizar gratuitamente os medicamentos antirretrovirais a toda a população HIV positiva. Desde então, vários medicamentos foram incorporados à lista de antirretrovirais disponíveis³. O mais recente foi o Dolutegravir, aprovado em 2015⁴, dois anos após a sua aprovação nos Estados Unidos⁵.

Para tratar o crescente número de infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), buscam-se opções terapêuticas com menos reações adversas, maior

efetividade e posologia simplificada⁶. Neste contexto, o Dolutegravir confere vantagens sobre os demais inibidores da integrase existentes, pois apresenta maior barreira a mutações genéticas de resistência ao HIV, lenta taxa de dissociação da enzima integrase viral^{7,8} e necessidade de apenas uma dose diária⁹. Além disso, as reações adversas relatadas na literatura científica para o Dolutegravir são menos frequentes, transitórias e menos graves quando comparadas a esquemas terapêuticos que incluem outros antirretrovirais^{10,11}.

Com intuito de conhecer as reações adversas ao Dolutegravir na população brasileira, o Ministério da Saúde (MS), instituiu um protocolo de farmacovigilância específico para o Dolutegravir. No ato da dispensação deste medicamento, o sistema informatizado propõe um questionário aos pacientes para que relatem suas queixas ao farmacêutico ou outro profissional dispensador¹². O propósito do atual estudo é, portanto, identificar as reações adversas ao Dolutegravir, suas frequências e gravidade no estado do Paraná, sendo o primeiro estudo deste tema no Brasil. Além disso, obter informações sobre os profissionais das Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDMs) antirretrovirais do estado e seu conhecimento sobre a ferramenta do MS para notificação de reações adversas ao Dolutegravir.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, observacional e transversal, referente ao período de julho de 2017 a dezembro de 2018, logo após a introdução do medicamento no país. Foi realizado em duas etapas: uma pesquisa com base nos dados de pacientes em uso do Dolutegravir no estado do Paraná seguida da aplicação de questionário aos profissionais que desempenham as ações de farmacovigilância do Dolutegravir nas Unidades de Dispensação de Medicamentos das vinte e duas Regionais de Saúde do estado do Paraná.

Os dados secundários foram obtidos dos relatórios gerados pelo Sistema de Controle Logístico de Medicamentos – SICLOM e fichas cadastrais dos pacientes em início de terapia antirretroviral. Foram obtidas informações sobre o número de pacientes em uso do Dolutegravir, informações sociodemográficas e reações adversas relatadas. As reações adversas foram identificadas e agrupadas conforme as categorias da plataforma VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>) do Centro de Monitoramento de Upsala da Organização Mundial da Saúde (UCM/OMS).

Para avaliar o conhecimento e interesse para as notificações, um questionário foi enviado por meio eletrônico aos responsáveis por todas as UDMs do estado do Paraná. Foram coletadas informações sobre o perfil do profissional responsável e sobre o conhecimento e utilização da ferramenta de farmacovigilância do Dolutegravir.

O processamento dos dados coletados ocorreu por meio dos softwares Stata. Nas análises dos resultados foram utilizadas ferramentas da estatística descritiva. A comparação da proporção de reações adversas em relação aos sexos foi testada por meio do teste exato de Fisher, em função do reduzido número de reações em algumas categorias. Foram consideradas significativas as variações com valor de $p \leq 0,05$.

Esse estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná - Setor de Ciências da Saúde - SCS/UFPR (CAAE: 82936318.3.0000.0102), e pelo Comitê de Ética do Estado do Paraná - Hospital do Trabalhador/SES/PR (CAAE: 82936318.3.3001.5225).

RESULTADOS

Entre julho de 2017 e dezembro de 2018 o Dolutegravir foi dispensado para 9.207 pessoas vivendo com HIV no Paraná. Dentre estas, 161 atribuíram reações adversas ao Dolutegravir por meio do questionário de farmacovigilância do MS, resultando em uma taxa estimada de 16,3 pacientes com reações adversas para cada mil pacientes utilizando o Dolutegravir no estado do Paraná.

Nesta população de 161 pacientes predominam pessoas do sexo masculino (69,57%), na relação de 2,29 homens para cada mulher, brancos (67,08%), com idade entre 20 e 29 anos (26,71%), solteiros (45,34%) e com escolaridade entre 8 e 11 anos de estudo (41,61%) (TABELA 1).

Os 161 pacientes notificaram 279 reações adversas, resultando em uma média de 1,55 reações para cada paciente usuário do Dolutegravir. Entretanto, 59,63% dos pacientes notificaram apenas uma queixa no período (TABELA 1).

As 279 reações relatadas foram distribuídas em 15 categorias (TABELA 2). A categoria de distúrbios gastrointestinais foi a mais prevalente, com 36,92% das reações notificadas. Dentro dessa categoria estão reações como diarreia (41 notificações) e enjojo/náusea (34 notificações), respectivamente a primeira e a segunda reações mais notificadas no estudo. A segunda categoria mais prevalente foi a de distúrbios do sistema nervoso (14,34%), na qual está a terceira reação mais prevalente, dor de cabeça/cefaleia, com 29 notificações no estudo.

Obteve-se um predomínio estatisticamente significativo do sexo masculino na frequência de notificações de reações adversas ao Dolutegravir na categoria de Distúrbios Gastrointestinais ($p= 0,027$). Na categoria Investigações, houve predomínio do sexo feminino ($p= 0,027$), entretanto esta responde por apenas 1,08% dos pacientes notificadores.

Das reações relatadas, 77,78% foram consideradas não graves pelos usuários. Contudo, 6,45% das reações motivaram a hospitalização de pacientes e 1,08% ocasionaram risco à vida, segundo relatado pelos usuários.

A evolução no número de pacientes, de notificações e de reações notificadas foi analisada trimestralmente (FIGURA 1) sendo que os pacientes entre os períodos 1, 2 e 3 eram virgens de tratamento, ou seja, estavam iniciando o tratamento com a TARV. No período considerado, o número de pacientes em uso do Dolutegravir no Paraná aumentou 65%, partindo de 3.441 no primeiro trimestre para 9.865 no último. O número de notificações caiu acentuadamente (46,7%), bem como o número de reações notificadas (56,4%), sobretudo nos três primeiros semestres (71,7% e 78,6%, respectivamente). A média mensal do número de notificações foi de 13,83. Em todo o período considerado, a taxa de reações adversas notificadas pelos pacientes em uso do Dolutegravir no estado do Paraná caiu de 3,40 para 0,52 no fim do período. A variação percentual estimada da proporção de reações adversas ao Dolutegravir notificadas correspondeu a -55,1; IC95% (-73,2; -25,0). Não houve significância estatística ($p=0,149$) (FIGURA 1).

As 22 regionais de saúde do Paraná, em diferentes proporções, possuem ao menos uma Unidade Dispensadora de Medicamentos (UDM), e em todas as regionais estão presentes os profissionais farmacêuticos (TABELA 3).

A 2ª regional de saúde (Metropolitana de Curitiba) contribuiu com 56,97% do total de notificações de reações adversas ao Dolutegravir. Entretanto, sua taxa de notificação corresponde a 1,7 notificação por paciente em uso do Dolutegravir. A 22ª regional (Ivaiporã) tem a maior taxa (30,8) de notificações por paciente em uso do Dolutegravir (TABELA 3).

O questionário teve retorno de 39 unidades (95,12%) do total de 41 UDMs do Paraná. Dos profissionais que responderam, predominam farmacêuticos (97,44%), que trabalham sozinhos (64,10%), durante todo o período de funcionamento da unidade (87,18%), que conhecem a ferramenta de farmacovigilância do Dolutegravir (94,87%) e afirmam notificar as queixas relatadas pelos pacientes (61,54%), no momento da dispensação (66,56%) e consideram que a aplicação do questionário é uma atividade positiva na rotina das unidades (87,18%) (TABELA 4).

DISCUSSÃO

A farmacovigilância identifica reações adversas a medicamentos e auxilia na manutenção, exclusão ou incorporação de terapias farmacológicas seguras e eficazes para a população¹³. No Brasil, a disponibilização de medicamentos antirretrovirais a toda população HIV positiva está prevista numa política de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) desde 1996³. Desde então, novos medicamentos antirretrovirais são disponibilizados após avaliação do perfil farmacológico e da viabilidade econômica. Este foi o caso do Dolutegravir, o mais recente antirretroviral incorporado no SUS. Seus estudos clínicos demonstraram vantagens farmacológicas e toxicológicas em relação a outros antirretrovirais, inclusive os da mesma classe de inibidores da integrase⁶.

Apesar das evidências clínicas existentes, o Ministério da Saúde implementou uma ferramenta de farmacovigilância exclusiva para o Dolutegravir, visando obter maior conhecimento sobre sua efetividade e segurança na população brasileira¹², para a qual o medicamento passou a ser disponibilizado como primeira linha de tratamento da infecção pelo HIV¹⁴.

Neste estudo foram avaliadas as notificações de reações adversas ao Dolutegravir relatadas pelos pacientes do estado do Paraná. O perfil sociodemográfico destes condiz com os dados epidemiológicos da infecção pelo HIV no estado^{15,16}, com pequenas variações no grau de escolaridade e na razão entre os sexos. O predomínio do sexo masculino nas notificações pode ser explicado pelas restrições de uso por mulheres em idade fértil que não usam medidas eficazes de contracepção. Esta recomendação veio da Organização Mundial da Saúde (OMS) após a identificação de quatro casos de defeitos na formação do tubo neural em uma população de 426 mulheres tratadas com o Dolutegravir no Botswana. A taxa de 0,9% desta má formação atribuída ao Dolutegravir é muito maior do que os 0,1% atribuídos a outros antirretrovirais¹⁷.

Os distúrbios gastrintestinais (diarreia e enjoo/náusea) foram as reações adversas mais prevalentes no Paraná, seguidas pelos distúrbios do sistema nervoso (dor de cabeça/cefaleia). Estas reações adversas ao Dolutegravir foram predominantes em diversos estudos^{9,10,18,19,20} e citadas como muito comuns nos estudos clínicos e na bula do Dolutegravir²¹.

As reações incomuns descritas na bula, conforme estudos clínicos, incluem reações de hipersensibilidade, síndrome de reconstituição, alteração da função renal, hepatite e ideias suicidas ou tentativas de suicídio, especialmente em pacientes com histórico de depressão ou alterações psiquiátricas pré-existentes²¹. Com exceção da alteração da função renal, reação notificada por apenas um paciente, as demais reações categorizadas como incomuns não foram notificadas por nenhum paciente do estado do Paraná no período de estudo.

Alguns estudos destacam as reações neuropsiquiátricas e confirmam a ocorrência de uma alta taxa de insônia durante o uso do Dolutegravir^{18,22}. Na

população do Paraná, a porcentagem de insônia entre as reações foi de 3,94%, e se encontra como a quarta reação mais notificada pelos pacientes do Paraná em uso do medicamento.

A frequência de reações adversas variou significativamente entre os sexos, com predomínio das notificações pelo sexo masculino ($p=0,0001$). Dados semelhantes foram relatados por Chauhan e colaboradores²³.

O Dolutegravir foi introduzido no Brasil em substituição ao Efavirenz, um medicamento da classe dos inibidores da enzima transcriptase reversa não-nucleosídeos, o qual apresenta uma grande quantidade de reações adversas, sendo que no estudo de Testa, 73,6% dos pacientes apresentaram reações adversas, principalmente neuropsiquiátricas, que interferem nas rotinas diárias dos pacientes que o utilizam²⁴. Esta substituição foi embasada por estudos de efetividade e segurança. Então o Dolutegravir passou a ser dispensado na primeira linha de tratamento do HIV²⁵.

São atribuídas diversas vantagens ao Dolutegravir em relação a outros medicamentos antirretrovirais. Entre elas, dose única diária e sem a necessidade de booster (fármaco potencializador coadministrado com medicamentos antirretrovirais), ausência de resistência cruzada com os demais inibidores de integrase e alta barreira a resistência. Por esses motivos, é considerado uma excelente opção, tanto para pacientes em início de tratamento quanto para pacientes já em uso de outras opções terapêuticas⁶.

As reações adversas ao Dolutegravir ocorrem em aproximadamente 90% das pessoas em tratamento¹⁰ e não costumam ser motivo de substituição do medicamento²⁶. Neste estudo, os pacientes notificadores classificaram cerca de 78% das reações ao Dolutegravir como não graves, em conformidade com o estudo de

Bailly e Cotelle²⁷. Entretanto, segundo relatado pelos usuários do Dolutegravir no questionário de Farmacovigilância, 1,08% das reações adversas ocasionaram risco à vida. Este número é próximo ao observado por Kandel e Walmsley²⁰, em cujo estudo somente 1% das reações adversas causadas pelo Dolutegravir foram consideradas severas.

Apesar do aumento progressivo de novos pacientes em uso do Dolutegravir no Brasil, o número de notificações de reações adversas reduziu drasticamente após os três primeiros trimestres de uso do medicamento no país. Entre as justificativas, destaca-se a adaptação ao medicamento, que costuma ocorrer nos seis primeiros meses da terapia. Neste período são esperadas as reações adversas agudas e transitórias, mais perceptíveis ao paciente, sendo esse um momento de atenção com a possibilidade de abandono da terapia. Após este período surgem as reações crônicas, com sinais e sintomas menos evidentes^{28,29}. Considerando que grande parte da população deste estudo não utilizava nenhum medicamento antirretroviral até então, é esperado que o número de reações notificadas também varie de acordo com o número de novos pacientes, nos quais o período de adaptação pode ser mais difícil de enfrentar. Além disso, considera-se ainda a possibilidade da ocorrência de subnotificação, tanto por parte dos pacientes quanto dos serviços. Esta poderia ser motivada pela grande demanda, falta de mão de obra para prestar esse serviço com qualidade, ou pelo desconhecimento ou desinteresse pelas notificações, vistas por grande parte dos profissionais como um processo apenas burocrático^{30,31}.

Das 22 regionais de saúde do estado do Paraná, dezessete notificaram reações adversas ao Dolutegravir. Em números absolutos, a segunda regional foi a que mais notificou no período do estudo. Esse fato pode ser explicado pela alta densidade de pessoas vivendo com HIV/AIDS nessa região e pelo grande número

de usuários do Dolutegravir, quando comparada com as demais regiões do estado. Além disso, dentro dessa regional (Curitiba e Região Metropolitana) existem 15 UDMs, número 4 vezes maior comparado com a regional de Londrina, a segunda regional com maior número de unidades. Portanto, há um número maior de serviços para os usuários e de servidores habilitados a notificar as reações ao Dolutegravir. Contudo, quando calculada a taxa de notificações por regional, usando como denominador o número de pacientes atendidos pela regional que fazem uso do Dolutegravir, a 22ª regional (Ivaiporã) é a que se destaca, tendo uma taxa de notificação 17 vezes maior do que a 2ª regional (Metropolitana de Curitiba). A relação número de usuários pelo número de funcionários da UDM pode ser motivo de sobrecarga de atividades e, por consequência, da baixa taxa de notificação nos grandes centros^{30,31}. Outra possível justificativa seria a não percepção, pelo usuário, da correlação entre a introdução do Dolutegravir à terapia e o aparecimento de reações adversas. Por serem provavelmente reações leves e transitórias, não motivam o relato da queixa do paciente ao profissional dispensador. Ainda, é possível que na 22ª regional exista alguma característica socioambiental que torne os indivíduos locais mais susceptíveis às reações, sendo necessários estudos futuros para tal análise.

Os profissionais de saúde das quarenta e uma unidades dispensadoras de medicamentos antirretrovirais das 22 regionais de saúde do Estado do Paraná foram convidados a responder um questionário. A finalidade era averiguar o conhecimento e o interesse de notificar as reações adversas ao Dolutegravir. O percentual de respostas foi elevado (95,12% das unidades). Entretanto, a porcentagem de profissionais que afirmaram conhecer a ferramenta de farmacovigilância do Dolutegravir é muito superior à porcentagem de profissionais que a utilizam, apesar

de concordarem que a aplicação da ferramenta de farmacovigilância uma atividade positiva. A relação de número de usuários atendidos pelos profissionais das UDMs parece se confirmar como um fator determinante na realização ou não da notificação. Além disso, diante da sobrecarga de atividades desenvolvidas pelos profissionais, a notificação passa a ser vista como um processo burocrático e que não geraria retorno aos trabalhadores nem à população atendida³¹.

Ao se conhecer as reações adversas atribuídas ao Dolutegravir e suas restrições de uso, é possível evitar casos de abandono da terapia antirretroviral por pessoas infectadas pelo HIV. Os antirretrovirais são integralmente fornecidos pelo SUS e ocasionam um considerável impacto nas finanças do sistema de saúde. O uso incorreto e o abandono da terapia impactam negativamente na saúde coletiva e individual, pois aumentam o potencial de transmissão do HIV para outras pessoas, bem como a complicação da doença e progressão para AIDS³². Em último caso, embora as reações adversas graves pareçam raras para o Dolutegravir, o conhecimento da sua ocorrência pode evitar a hospitalização de pacientes, seu sofrimento e consequentes custos para o sistema de saúde. Estudos de White e colaboradores (1999) indicam que os custos despendidos pelo governo, para solucionar os problemas advindos de reações adversas na população são quantias consideráveis do orçamento da saúde pública. Assim sendo, a farmacovigilância do Dolutegravir tem uma importância não só do ponto de vista do cuidado com o paciente, mas também com a prevenção de gastos excessivos com o tratamento de reações que poderiam ser evitadas com a utilização adequada do instrumento instituído pelo Ministério da Saúde. Segundo Brasil (2016c) o custo do governo com o medicamento é de R\$4,86405 por comprimido de Dolutegravir, considerando que um paciente utilize um comprimido diário, resulta em 30 comprimidos mensal, que

equivale a R\$145,9215 com o medicamento. Ao se conhecer as reações adversas atribuídas a esse medicamento, é possível evitar casos de hospitalização do paciente e, considerando que esse paciente é SUS dependente, apenas a internação custa aos cofres públicos R\$75,58 e a isso ainda se somam diversos outros gastos inclusive com a medicação que é de uso contínuo. Sendo assim, os custos com o internamento e consequente tratamento durante esse tempo, é um dos gastos que poderá ser prevenido através da análise das reações adversas notificadas por meio do estudo de farmacovigilância desse medicamento.

CONCLUSÃO

O Dolutegravir apresentou baixa prevalência de reações adversas nos pacientes do estado do Paraná. Entre as reações identificadas, predominam as não graves, como diarreia, náusea e cefaleia, conforme descrição dos pacientes, contudo pela duração do estudo não foi possível identificar possíveis reações crônicas e mais graves. As informações obtidas neste estudo estão em consonância com as reações adversas e frequências descritas em estudos clínicos do medicamento.

A ferramenta de farmacovigilância do Dolutegravir instituída pelo MS é vista como uma atividade positiva pelos profissionais das unidades dispensadoras de medicamentos do estado do Paraná. Contudo são necessários estudos futuros para investigar as razões e possíveis barreiras para a correta notificação.

REFERÊNCIAS

1. Edwards R. Causality assessment in pharmacovigilance: still a challenge. *Drug Safety*. 2017;40(5):365-372.

2. Antonio J, Larrea M, María L, Anguiano A, Amadeo J, Betancourt M. Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. Artículo de revisión. *Rev Sanid Milit.* 2018;72:47–53.
3. Brasil. Lei nº 9313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. *Diário Oficial da União* 14 nov 1996; Seção 1: 23725.
4. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (Brasil). Portaria nº. 63, de 28 de outubro de 2015. Torna pública a decisão de incorporar o medicamento dolutegravir sódico para 3ª linha de tratamento da infecção pelo HIV (vírus de imunodeficiência humana) no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União* 2015; 29 out 2015:29.
5. Healthcare V. US Food&Drug Administration, Approved Drug Products, New Drug Application 204790 Tivicay (Dolutegravir). 2013; Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204790Orig1s000Approved.pdf
6. Magdalena DI, Carmen CR. DOLUTEGRAVIR efficacy in HIV infected patients. *ARS Medica Tomitana.* 2015;1(21):42–51.
7. Deanda F, Hightower KE, Nolte RT, Hattori K, Yoshinaga T, Kawasuji T, et al. Dolutegravir Interactions with HIV-1 Integrase-DNA: Structural Rationale for Drug Resistance and Dissociation Kinetics. *PLoS ONE.* 2013;8(10):1–12.
8. Llibre JM, Pulido F, García F, Deltoro MG, Blanco JL, Delgado R. Genetic Barrier to Resistance for Dolutegravir. *AIDS.* 2015;17(1):56–64.
9. Shah BM, Schafer JJ, Desimone JA. Dolutegravir: A new integrase strand transfer inhibitor for the treatment of HIV. *Pharmacotherapy.* 2014;34(5):506–520.

10. Curtis L, Nichols G, Stainsby C, Lim J, Aylott A, Wynne B, et al. Dolutegravir: Clinical and Laboratory Safety in Integrase Inhibitor–Naive Patients. *HIV Clinical Trials*. 2014;15(5):199-208.
11. Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, Shudharshan L, Lim JW, Cuffe R, et al. 48-Week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naive HIV-1-Infected patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(9):1-10.
12. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ofício Circular nº 73/2017 - DIAHV/SVS/MS. Farmacovigilância do antirretroviral Dolutegravir (DTG) 50mg. Brasília, 03 jul 2017.
13. World Health Organisation. The Safety of Medicines in Public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data 2006.
14. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação nº 227: Ampliação de uso dos medicamentos antirretrovirais dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV), já disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da infecção pelo HIV. Brasília set 2016.
15. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Curitiba, 2015.
16. IPARDES, Caderno Estatístico do Estado do Paraná. Curitiba, jan 2019.
Disponível em: <
<http://www.ipardes.gov.br/cadernos/MontaCadPdf1.php?Municipio=19&btOk=ok>
>

17. World Health Organisation. Potential safety issue affecting women living with HIV using dolutegravir at the time of conception, 2018. Disponível em: <
https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf?ua=1>.
18. Taha H, Das A, Das S. Clinical effectiveness of dolutegravir in the treatment of HIV/AIDS. *Infect Drug Resist.* 2015;8:339–352.
19. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiuculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(19):1807–1818.
20. Kandel CE, Walmsley SL. Dolutegravir – A review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. *Drug Design, Development and Therapy.* 2015;9:3547–3555.
21. Tivicay/dolutegravir sódico: comprimidos revestidos. [Bula] Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda; 2016.
22. Fettiplace A, Stainsby C, Winston A, Givens N, Puccini S, Vannappagari V, et al. Psychiatric Symptoms in Patients Receiving Dolutegravir. *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 2017;74(4):423–431.
23. Chauhan NS, Shah SP, Desai MK, Shah A. A safety analysis of different drug regimens used in human immunodeficiency virus-positive patients. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS.* 2018;39(2):84-90.
24. Testa EC, Siqueira ECSA, Guaraldo L, Brasil PEAA, Teixeira JL, Avelar KES, et al. Análise das reações adversas ao Efavirenz em pacientes do Instituto de Pesquisa Clínica. *Rev. Bras. Farm.* 2009;90(1):81–85.
25. Meireles MV, Pascom AR, Perini F, Rick F, Benzaken A. Comparative effectiveness of first-line antiretroviral therapy regimens: results from a large

- realworld cohort in Brazil after the implementation of Dolutegravir. In: 22nd International AIDS Conference, 2018, Amsterdam,. Disponível em: <
<http://programme.aids2018.org/Abstract/Abstract/3472>>.
26. Elzi L, Erb S, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, Vernazza P, et al. Adverse events of raltegravir and dolutegravir. *AIDS*. 2017;31(13):1853-1858.
 27. Bailly F, Cotelle P. The preclinical discovery and development of dolutegravir for the treatment of HIV. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2015;10(11):1243–1253.
 28. Pádua CAM de, César CC, Bonolo PF, Acurcio FA, Guimarães MDC. High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2006;39(4):495–505.
 29. Bonolo PF, César CC, Acúrcio FA, Ceccato MGB, Pádua CAM, Álvares J, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: A challenge for health professionals in Brazil. *AIDS*. 2005;19(Supl 4):S5-S13.
 30. Emmerick ICM, Campos MR, Schramm JMA, Silva RS, Costa MFS. Estimativas corrigidas de casos de meningite, Brasil 2008-2009. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2014;23(2):215-226.
 31. Barreto PA, Braga D, Andrade M. Avaliação da completitude dos registros de dengue : estudo exploratório das notificações compulsórias. *Online Brazilian Journal of Nursing*. 2012;11(3):829-47.
 32. Grangeiro A, Ferraz D, Calazans G, Zucchi EM, Díaz-Bermúdez XP. O efeito dos métodos preventivos na redução do risco de infecção pelo HIV nas relações sexuais e seu potencial impacto em âmbito populacional : uma revisão da literatura. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18(1):43–62.

ILUSTRAÇÕES

TABELA 1 – Dados sociodemográficos dos pacientes que relataram reações adversas ao Dolutegravir no Paraná e número de reações relatadas.

TABLE 1 - Sociodemographic data of patients who reported adverse reactions to Dolutegravir in Paraná and number of reported reactions.

	Total de Pessoas n (%)	Masculino n (%)	Feminino n (%)
Faixa etária* (anos)			
15 a 19	2 (1,24)	1 (0,89)	1 (2,04)
20 a 29	43 (26,71)	37 (33,04)	5 (12,24)
30 a 39	36 (22,36)	24 (25,00)	8 (16,33)
40 a 49	40 (24,84)	20 (20,54)	16 (34,69)
50 a 59	21 (13,04)	11 (11,61)	8 (16,33)
≥ 60	19 (11,80)	10 (8,93)	5 (18,37)
Raça/Cor			
Amarela	2 (1,24)	1 (0,89)	1 (2,04)
Branca	108 (67,08)	75 (66,96)	33 (67,35)
Parda	33 (20,50)	24 (21,43)	9 (18,37)
Preta	7 (4,35)	5 (4,46)	2 (4,08)
Não informado/Ignorado	11 (6,83)	7 (6,25)	4 (8,16)
Estado Civil			
Solteiro	73 (45,34)	60 (53,57)	13 (26,53)
Casado	16 (9,94)	9 (8,04)	7 (14,29)
Viúvo	5 (3,11)	3 (2,68)	2 (4,08)
Desquitado	3 (1,86)	2 (1,79)	1 (2,04)
Divorciado	7 (4,35)	5 (4,46)	2 (4,08)
Separação Judicial	4 (2,48)	2 (1,79)	2 (4,08)
União Estável	16 (9,94)	7 (6,25)	9 (18,37)
Não informado	37 (22,98)	24 (21,43)	13 (26,53)
Escolaridade			
De 1 a 3 anos	11 (6,83)	4 (3,57)	7 (14,29)
De 4 a 7 anos	37 (22,98)	22 (19,64)	15 (30,51)
De 8 a 11 anos	67 (41,61)	53 (47,32)	14 (28,57)
De 12 e mais anos	24 (14,91)	20 (17,86)	4 (8,16)
Nenhuma	2 (1,24)	1 (0,89)	1 (2,04)
Não informado/Ignorado	20 (12,42)	12 (10,71)	8 (16,33)
Nº Reações relatadas			
1	96 (59,63)	65 (58,04)	31 (63,27)
2	33 (20,50)	24 (21,43)	9 (18,37)
3	19 (11,80)	14 (12,50)	5 (10,20)
4	9 (5,59)	7 (6,25)	2 (4,08)
5	1 (0,62)	1 (0,89)	0 (0,00)
6	2 (1,24)	1 (0,84)	1 (2,04)
7	1 (0,62)	0 (0,00)	1 (2,04)
	161	112 (69,57)	49 (30,42)

* Descrição da variável conforme DATASUS

FONTE: A autora (2019).

TABELA 2 –Reações adversas ao Dolutegravir, frequências e distribuição por sexo.
TABLE 2 - Adverse reactions to Dolutegravir, frequencies and gender distribution.

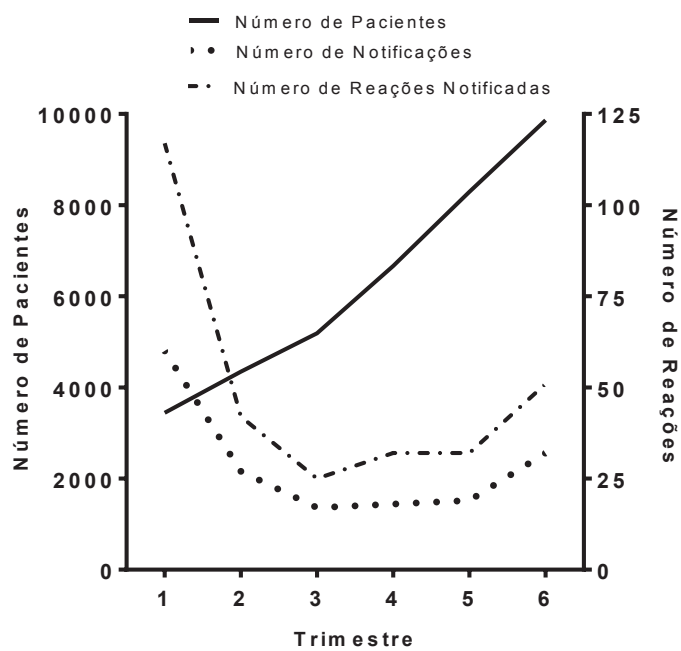
Distúrbios	Total de Pacientes n (%)	Masculino n (%)	Feminino n (%)	p
Gastrointestinais	103 (36,92)	81 (41,75)	22 (25,88)	0,027
Do Sistema Nervoso	40 (14,34)	26 (13,40)	14 (16,47)	0,844
Dos Tecidos Cutâneos e Subcutâneos	31 (11,11)	22 (12,34)	9 (10,59)	1,000
Psiquiátricos	28 (10,04)	20 (10,31)	8 (9,41)	0,811
Musculoesqueléticos e dos Tecidos Conjuntivos	19 (6,81)	11 (5,67)	8 (9,41)	0,570
Do Ouvido e Labirinto	18 (6,55)	16 (8,25)	2 (2,35)	0,098
Geraias e Condições do Local de Administração	15 (5,38)	9 (4,64)	6 (7,06)	0,514
Outros*	6 (2,15)	3 (1,55)	3 (3,53)	0,639
Do Metabolismo e Nutricionais	5 (1,79)	3 (1,55)	2 (2,35)	0,639
Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	5 (1,79)	1 (0,52)	4 (4,71)	0,083
Investigações**	3 (1,08)	0 (0,00)	3 (3,53)	0,027
Cardíacos	2 (0,72)	0 (0,00)	2 (2,35)	0,091
Vasculares	2 (0,72)	1 (0,52)	1 (1,18)	0,516
Hepatobiliares	1 (0,36)	1 (0,52)	0 (0,00)	1,000
Oculares	1 (0,36)	0 (0,00)	1 (1,18)	0,303
TOTAL	279 (100,00)	194 (69,53)	85 (30,47)	0,0001

*Inclui: Alergia, alergia a animal, alteração da voz, reação alérgica e sabor amargo. ** reações detectadas a partir de exames laboratoriais ou antropométricos, como elevação do colesterol e albuminúria.

FONTE: A autora (2019)

FIGURA 1 – Evolução trimestral do número de pacientes, de notificações e de reações notificadas para o Dolutegravir no Paraná.

FIGURE 1 - Quarterly development of number of patients, notifications and reported reactions to Dolutegravir in Parana.



FONTE: A autora (2019)

TABELA 3 –Regionais de saúde notificadoras, número de farmacêuticos nas unidades dispensadoras e total de pacientes em uso do Dolutegravir.

TABLE 3 - Notifying regional health, number of pharmacists in dispensing units, and total patients using Dolutegravir.

Regional de Saúde	Nº de UDM	Nº de Farmacêuticos	Nº de pacientes utilizando DTG	Nº de Notificações	Taxa de Notificação (%)
1 – Paranaguá	1	1	293	11	3,8
2 – Metropolitana de Curitiba	15	22	5398	94	1,7
3 – Ponta Grossa	1	1	348	5	1,4
4 – Irati	1	3	46	2	4,3
5 – Guarapuava	1	1	169	5	3,0
6 – União da Vitória	1	1	44	0	0,0
7 – Pato Branco	1	1	122	0	0,0
8 – Francisco Beltrão	1	1	128	1	0,8
9 – Foz do Iguaçu	1	1	427	2	0,5
10 – Cascavel	2	6	382	1	0,3
11 – Campo Mourão	1	1	118	1	0,8
12 – Umuarama	1	2	122	6	4,9
13 – Cianorte	1	2	77	0	0,0
14 – Paranavaí	1	1	91	7	7,7
15 – Maringá	1	2	876	4	0,5
16 – Apucarana	2	2	128	2	1,6
17 – Londrina	4	8	673	4	0,6
18 – Cornélio Procópio	1	1	74	6	8,1
19 – Jacarezinho	1	1	78	0	0,0
20 – Toledo	1	1	183	2	1,1
21 – Telêmaco Borba	1	3	49	0	0,0
22 – Ivaiporã	1	1	39	12	30,8
Total Paraná	41	63	9865	165	0,017

FONTE: A autora (2019)

LEGENDA: hab.: Habitantes; UDM: Unidade Dispensadora de Medicamentos; DTG: Dolutegravir

TABELA 4 – Conhecimento sobre a farmacovigilância do dolutegravir e práticas dos responsáveis pelas unidades dispensadoras de medicamentos antirretrovirais do Paraná.

TABLE 4 - Knowledge about Dolutegravir pharmacovigilance and practices of those responsible for the antiretroviral medicine dispensing units of Paraná.

Questão	Total de Pessoas n (%)
Conhecimento do questionário de farmacovigilância do Dolutegravir	
Sim	37 (94,87)
Não	2 (5,13)
Costume de notificar no questionário de farmacovigilância do Dolutegravir	
Sim	24 (61,54)
Não	15 (38,46)
Frequência de inclusão das queixas	
No momento do atendimento - dispensação	26 (66,56)
Semanalmente	3 (7,69)
Mensalmente	1 (2,56)
Raramente	1 (2,56)
Sem queixas relatadas até o momento	4 (10,24)
No momento da troca de tratamento	1 (2,56)
Outra	3 (7,68)
Responsável pelo preenchimento do questionário na UDM	
Farmacêutico (a)	29 (74,36)
Médico (durante a consulta)	6 (15,38)
Outro profissional da UDM (dispensador)	2 (5,13)
Enfermeiro (a) ou outros profissionais do serviço de saúde ao qual o paciente está vinculado.	2 (5,13)
Próprio Paciente	0 (0,00)
Considera a aplicação do questionário uma atividade	
Negativa	2 (5,13)
Positiva	34 (87,18)
Ainda não tem opinião	3 (7,69)
	39 (100,00)

5 CONCLUSÃO

O estudo das reações adversas ao Dolutegravir no estado do Paraná indicou que:

- Dentre os pacientes que fazem uso do Dolutegravir no Paraná e que estiveram na UDM para retirada dos medicamentos, 1,75% apresentaram queixas de reação adversa após início da administração do medicamento;
- Essa população foi composta majoritariamente por pessoas do sexo masculino, na relação de 2,29 homens para cada mulher, brancos, com idade entre 20 e 29 anos, solteiros e com escolaridade entre 8 e 11 anos de estudo;
- Foram notificadas 279 reações, sendo as mais frequentes foram diarreia, náusea, cefaleia e insônia (Apêndice C). Cerca de 78% das reações notificadas foram consideradas não graves pelos notificadores;
- A 22^a regional de saúde do Paraná (Ivaiporã) foi aquela com a maior taxa de notificação de reações adversas ao Dolutegravir, com base no número de pacientes atendidos pela regional.
- A porcentagem de profissionais que afirmaram conhecer a ferramenta de farmacovigilância do Dolutegravir é superior à porcentagem de profissionais que a utilizam.

Com os resultados obtidos referentes aos pacientes do estado do Paraná, conclui-se que o medicamento apresenta baixa prevalência das reações e, além disso, aquelas que estão ocorrendo em maior frequência são reações não graves, conforme descrição dos pacientes, contudo pela duração do estudo não foi possível identificar possíveis reações crônicas e mais graves. As informações obtidas neste estudo corroboram as reações adversas descritas na bula do fabricante e os demais estudos clínicos encontrados na literatura.

A taxa de resposta do questionário aos profissionais das UDMs foi alta, sendo que a maior parte deles afirmam conhecer a ferramenta, contudo uma porcentagem de profissionais que alegam fazer o uso constante dessa ferramenta é bem inferior. Contudo são necessários estudos futuros para investigar as razões e possíveis barreiras para a correta notificação. Além de avaliar os possíveis motivos que tornam a 22^a regional a mais notificadora entre as demais do estado do Paraná.

REFERÊNCIAS

ANTONIO, J.; LARREA, M.; MARÍA, L.; et al. Farmacovigilância: un paso importante en la seguridad del paciente Artículo de revisión., **Rev Sanid Milit** , v.72, p. 47–53, 2018.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Eventos adversos serão notificados pelo VigiMed. 23/10/2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/eventos-adversos-serao-notificados-pelo-vigimed/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR>. Acesso em: 22 jan. 2019.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VigiMed. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>>. Acesso em: 22 jan. 2019.

BAILLY, F.; COTELLE, P. The preclinical discovery and development of dolutegravir for the treatment of HIV. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 10, n. 11, p. 1243–1253, 2015.

BARRETO, P. A.; BRAGA, D.; ANDRADE, M. Avaliação da completude dos registros de dengue: estudo exploratório das notificações compulsórias. **Online Brazilian Journal of Nursing**, v. 11, n. 3, p. 829-47, nov. 2012.

BONOLO, P. D. F.; CÉSAR, C. C.; ACÚRCIO, F. A.; et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: A challenge for health professionals in Brazil. **Aids**, v. 19, n. SUPPL. 4, 2005

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 236, de 2 de maio de 1985. Cria o Programa de Controle da SIDA ou AIDS. **Diário Oficial da União**. Brasília, 6 de maio de 1985.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria 21 de 21 de março de 1995. Orienta e organiza o acesso e a distribuição dos medicamentos para aids. **Diário Oficial da União**. Brasília, 27 de março de 1995.

BRASIL, Lei nº 9313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. **Diário Oficial da União**. Brasília, 14 de novembro de 1996.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diagnóstico das Unidades Dispensadoras de Medicamentos Anti-Retrovirais. Brasília, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência Farmacêutica no SUS, v. 7, **Conselho Nacional de Secretários de Saúde**. Brasília, 2007.

BRASIL. Congresso Nacional. Portaria nº 1.271, de 6 de junho de 2014. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 jun. 2014. Seção 1. p. 67.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relatório de Recomendação nº182**: Dolutegravir sódico para 3ª linha de tratamento da infecção pelo HIV (vírus de imunodeficiência humana). Brasília, outubro de 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relatório de Recomendação nº 227**: Ampliação de uso dos medicamentos antirretrovirais dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV), já disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da infecção pelo HIV. Brasília, setembro de 2016a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Nota Informativa nº 096/2016 - DDAHV/SVS/MS**. Atualização dos esquemas antirretrovirais para pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) e indicações de uso ampliado de dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV) para composição de esquemas. Brasília, 21 de novembro de 2016b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Departamento de Logística em Saúde. **Termo de Contrato nº 121/2016**. Firmam entre si a União, por intermédio do Departamento de Logística em Saúde - DLOG da Secretaria Executiva - SE do Ministério da Saúde - MS e a empresa Glaxo Group Limited, representada pela empresa nacional Glaxosmithkline Brasil LTDA. Brasília, 30 de novembro de 2016c.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Nota Informativa nº 007/2017 - DDAHV/SVS/MS**. Retificação da Nota Informativa nº 096, de 2016/DDAHV/SVS/MS, que atualiza os esquemas antirretrovirais para pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) e indicações de uso ampliado do dolutegravir (DTG) e Darunavir(DRV) a partir de 2017. Brasília, 07 de fevereiro de 2017a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Ofício Circular nº 73/2017 - DIAHV/SVS/MS**. Farmacovigilância do antirretroviral Dolutegravir (DTG) 50mg. Brasília, 03 de julho de 2017b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV AIDS 2018**. Brasília, 2018a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília, 2018b.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Nota informativa nº 03/2018 - COVIG/CGVP/DIAHV/SVS/MS**. 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, 10 de abril de 2018c.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Nota informativa nº 10/2018 - DIAHV/SVS/MS**. Recomendações sobre o uso do dolutegravir. Brasília, 18 de maio de 2018d.

BRASIL, Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM)**. 2018e. Acesso em: 23/12/2018. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/gestores/sistemas-de-informacao/sistema-de-controle-logistico-de-medicamentos-siclom>>.

BRITO, M. A. Fármacos recentes usados para o tratamento da infecção pelo HIV-1: Enfuvirtida, maraviroc, raltegravir e etravirina. **Revista de Ciências Farmacéuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 159–168, 2011.

BRODER S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV1/AIDS pandemic. **Antiviral research**. v.85, n.1, p.1, jan. 2010.

CAHN, P.; POZNIAK, A. L.; MINGRONE, H.; et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: Week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. **The Lancet**, v. 382, n. 9893, p. 700–708, 2013.

CASTAGNA, A.; MAGGIOLO, F.; PENCO, G.; et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 210, n. 3, p. 354–362, 2014.

CASTELLINO, S.; MOSS, L.; WAGNER, D.; et al. Metabolism, excretion, and mass balance of the hiv-1 integrase inhibitor dolutegravir in humans. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 8, p. 3536–3546, 2013.

CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, Organização Mundial de Saúde libera acesso à base de dados mundial de notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos. 2015. Acesso em: 23/12/2018. Disponível em: http://www.cvs.saude.sp.gov.br/ler.asp?nt_codigo=1100&nt_tipo=0&te_codigo=22.

CHAUCHAN, N.S.; SHAH, S. P.; DESAI, M.K.; et al. A safety analysis of different drug regimens used in human immunodeficiency virus-positive patients. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*. v. 39, n. 2, p. 84-90, 2018.

CLOTET, B.; FEINBERG, J.; VAN LUNZEN, J.; et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. **The Lancet**, v. 383, n. 9936, p. 2222–2231, 2014.

COTTRELL, M. L.; HADZIC, T.; KASHUBA, A. D. M. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 52, n. 11, p. 981–994, 2013.

CURTIS, L.; NICHOLS, G.; STAINSBY, C.; et al. Dolutegravir: Clinical and Laboratory Safety in Integrase Inhibitor–Naive Patients. **HIV Clinical Trials**, v. 15, n.5, p. 199-208, 2014.

DEANDA, F.; HIGHTOWER, K. E.; NOLTE, R. T.; et al. Dolutegravir Interactions with HIV-1 Integrase-DNA: Structural Rationale for Drug Resistance and Dissociation Kinetics. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, p. 1–12, 2013.

ELZI, L.; ERB, S.; FURRER, H.; et al. Adverse events of raltegravir and dolutegravir. **AIDS**, v. 31, n. 13, p. 1853-1858, 2017.

EMMERICK, I.C.M.; CAMPOS, M. R.; et al. Estimativas corrigidas de casos de meningite, Brasil 2008-2009. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 2, p. 215-226, jun. 2014.

ERON, J. J.; CLOTET, B.; DURANT, J.; et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-Week results of the VIKING study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 207, n. 5, p. 740–748, 2013.

FERREIRA, R. C. S.; RIFFEL, A.; SANT'ANA, A. E. G. HIV: Mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p. 1743–1755, 2010.

FETTIPLACE, A.; STAINSBY, C.; WINSTON, A.; et al. Psychiatric Symptoms in Patients Receiving Dolutegravir. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**. v. 74, n. 4, p. 423–431, 2017.

GALLO, R. C., WONG-STAAAL F. A human T-lymphotropic retrovirus (HTLV-III) as the cause of the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann InternMed**, v.103, n.5, p.679–689, nov. 1985.

HAZUDA, D.; IWAMOTO, M.; WENNING, L. Emerging Pharmacology: Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Integration. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 49, n. 1, p. 377–394, 2009.

HEALTHCARE, V. US Food&Drug Administration, Approved Drug Products, New Drug Application 204790 Tivicay (Dolutegravir). , 2013. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204790Orig1s000Approv.pdf>.

HOFFMANN, C.; WELZ, T.; SABRANSKI, M.; et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. **HIV Medicine**, v. 18, n. 1, p. 56–63, 2017.

IPARDES, **Caderno Estatístico do Estado do Paraná**. Curitiba, janeiro de 2019. Disponível em: <<http://www.ipardes.gov.br/cadernos/MontaCadPdf1.php?Municipio=19&btOk=ok>>

KANDEL, C. E.; WALMSLEY, S. L. Dolutegravir – A review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 3547–3555, 2015.

KOTEFF, J.; BORLAND, J.; CHEN, S.; et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and clearance in healthy subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v,75, n. 4, p.990-996, 2012.

LLIBRE, J. M.; PULIDO, F.; GARCÍA, F.; et al. Genetic Barrier to Resistance for Dolutegravir. **AIDS Rev.**, v.17, n.1, p. 56–64, 2015.

MAGDALENA, D. I.; CARMEN, C. R.; DOLUTEGRAVIR efficacy in HIV infected patients. **ARS Medica Tomitana**, v. 1, n. 21, p. 42–51, 2015.

MARQUES, S. M.;BARROS, K. V.G. Farmacovigilância no Brasil: histórico e avanços.2012

MCCOLL D. J., CHEN X. Strand transfer inhibitors of HIV-1 integrase: bringing IN a new era of antiretroviral therapy. **Antiviral Res**, v.85, n.1, p.101–118, jan. 2010.

MCCORMACK, P. L. Dolutegravir: A review of its use in the management of HIV-1 infection in adolescents and adults. **Drugs**, v. 74, n. 11, p. 1241–1252, 2014.

MEIRELES, M.V.; PASCOS, A.R.; PERINI, F., et al. Comparative effectiveness of first-line antiretroviral therapy regimens: results from a large realworld cohort in Brazil after the implementation of Dolutegravir. In: **22nd International AIDS Conference**, 2018, Amsterdam,. Disponível em: <<http://programme.aids2018.org/Abstract/Abstract/3472>>.

DE MELO, E. B.; BRUNI, A. T.; CASTRO FERREIRA, M. M. Inibidores da HIV-integrase: Potencial abordagem farmacológica para tratamento da AIDS. **Quimica Nova**, v. 29, n. 3, p. 555–562, 2006.

MENZAGHI, B.; RICCI, E.; VICHI, F.; et al. Gender differences in HIV infection: Is there a problem? Analysis from the SCOLTA cohorts. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 68, n. 3, p. 385–390, 2014.

MILLER, M. M.; LIEDTKE, M. D.; LOCKHART, S. M.; CHRIS RATHBUN, R. The role of dolutegravir in the management of HIV infection. **Infection and Drug Resistance**, v. 8, p. 19–29, 2015.

MONTAGNIER, L. et al. Lymphadenopathy associated virus and its etiological role in AIDS. **Princess Takamatsu Symposia**, n. 15, p.319-331, fev.1984.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem Database. Dolutegravir, CID=54726191. Disponível em:<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dolutegravir>>. Acesso em: 14 de agosto de 2019)

NARANJO, C. A, BUSTO, U. Reações Adversas às Drogas. In: KALANT, H, ROSCHLAU,W.H.E. Princípios de Farmacologia Médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 687p. (p.537-542).

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **A Importância da Farmacovigilância: Monitorização da segurança dos medicamentos..** Brasília: OPAS, 2005.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas.** Washington, DC: OPAS, 2011.(Rede PAHRF Documento Técnico N° 5).

PÁDUA, C. A. M. de; CÉSAR, C. C.; BONOLO, P. F.; ACURCIO, F. A.; GUIMARÃES, M. D. C. High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 39, n. 4, p. 495–505, 2006.

PANDEY, K. K.; GRANDGENETT, D. P. HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors: Novel Insights into their Mechanism of Action. **Retrovirology: research and treatment**, v. 2, p. 11–16, 2008.

PARANÁ, Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS.** Curitiba, 2015.

PATEL, D. A.; SNEDECOR, S. J.; TANG, W. Y.; et al. 48-Week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naive HIV-1-Infected patients: A systematic review and network meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, p. 1-10, 2014.

PEÇANHA, E.P.; ANTUNES, O. A. C.; TANURI, A. Estratégias Farmacológicas para a Terapia Anti-Aids. **Química Nova**, v. 25, n. 6, p. 1108–1116, 2002.

RAFFI, F.; JAEGER, H.; QUIROS-ROLDAN, E.; et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 11, p. 927–935, 2013.

RAFFI, F.; RACHLIS, A.; STELLBRINK, H.; et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection : 48 week results from the randomised , double-blind , non-inferiority SPRING-2 study. **The Lancet**, v. 381, n. 9868, p. 735–743, 2013a.

RATHBUN, R. C.; LOCKHART, S. M.; MILLER, M. M.; LIEDTKE, M. D. Dolutegravir, a Second-Generation Integrase Inhibitor for the Treatment of HIV-1 Infection. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 48, n. 3, p. 395–403, 2014.

RIBERA, E.; PODZAMCZER, D. Mecanismo de acción, farmacología e interacciones de dolutegravir. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 33, n. S1, p. 2–8, 2015. Elsevier.

SHAH, B. M.; SCHAFER, J. J.; DESIMONE, J. A. Dolutegravir: A new integrase strand transfer inhibitor for the treatment of HIV. **Pharmacotherapy**, v. 34, n. 5, p. 506–520, 2014.

SOLIMAN, M.; SRIKRISHNA, G.; BALAGOPAL, A. Mechanisms of HIV-1 Control. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 14, n. 3, p. 101–109, 2017.

SONG, I.; BORLAND, J.; CHEN, S.; et al. Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 3, p. 1627–1629, 2012.

TAHA, H.; DAS, A.; DAS, S. Clinical effectiveness of dolutegravir in the treatment of HIV/AIDS. **Infection and Drug Resistance**, n. 1, v. 8, p. 339–352, 2015.

TESTA, E. C.; SIQUEIRA, E. C. Da S. A.; GUARALDO, L.; et al. Análise das reações adversas ao Efavirenz em pacientes do Instituto de Pesquisa Clínica. **Rev. Bras. Farm.**, v. 90, n. 1, p. 81–85, 2009.

TIVICAY/ dolutegravir sódico: comprimidos revestidos. Responsável Técnico: Edinilson da Silva Oliveira. Rio de Janeiro, GlaxoSmithKline Brasil Ltda. 2016. 1 bula de remédio.

UNAIDS. Relatório Informativo - Atualização Global da AIDS 2019. Disponível em: <https://unaid.org.br/wp-content/uploads/2019/07/2019_UNAIDS_GR2019_FactSheet_pt_final.pdf>. Acesso em: 16/09/2019.

VAN LUNZEN, J.; MAGGIOLO, F.; ARRIBAS, J. R.; et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: Planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 12, n. 2, p. 111–118, 2012.

WALMSLEY, S. L.; ANTELA, A.; CLUMECK, N.; et al. Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 19, p. 1807–1818, 2013.

WHITE, T. J.; ARAKELIAN, A.; RHO, J. P. Counting the Costs of Medicine-Related Adverse Events. **Pharmacoeconomics**, v. 15, n. 5, p. 445–458, 1999.

WORLD HEALTH ORGANISATION. The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of medicinal products.. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**, 2002.

WORLD HEALTH ORGANISATION. The Safety of Medicines in Public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**, 2006.

WORLD HEALTH ORGANISATION. VigiAccess, inspire, engage, transform. Sweden, 2015. Acesso em: 22/12/2018. Disponível em: < <https://www.who-umc.org/media/1147/umc-vigiaccess.pdf>>.

WORLD HEALTH ORGANISATION. Potential safety issue affecting women living with HIV using dolutegravir at the time of conception, 2018. Disponível em: < https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf?ua=1>.

APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DA ATUAÇÃO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA EM HIV/AIDS NAS UNIDADES DISPENSADORAS DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS DO ESTADO DO PARANÁ.

- Caracterização dos Participantes da Pesquisa

- 1) Responsável pelo preenchimento: _____
- 2) Informe a Unidade Dispensadora de Medicamentos Antirretrovirais (UDM) onde trabalha: _____
- 3) Formação profissional:
 - () Farmácia
 - () Outra: _____
- 4) Há quanto tempo concluiu a graduação?
 - () Menos de 1 ano
 - () Entre 1 e 5 anos
 - () Entre 6 e 10 anos
 - () Mais de 10 anos
- 5) Há quanto tempo trabalha na UDM?
 - () Menos de 1 ano
 - () Entre 1 e 5 anos
 - () Entre 6 e 10 anos
 - () Mais de 10 anos

- Caracterização da UDM

- 6) A farmácia possui farmacêutico Responsável Técnico devidamente registrado no Conselho Regional de Farmácia (CRF)?
 - () Sim
 - () Não
- 7) Quantos farmacêuticos trabalham na UDM?
 - () 1
 - () 2
 - () 3
 - () 4 ou mais

- 8) Quantos pacientes são atendidos em média por mês?
- Menos de 500 pacientes/mês
 - Entre 500 e 100 pacientes/mês
 - Mais que 1000 pacientes/mês
- 9) Quantos funcionários trabalham da UDM?
- De 1 a 5
 - De 6 a 10
 - De 10 a 20
 - 21 ou mais
- 10) A farmácia é responsável por dispensar medicamentos de outros programas além do programa de HIV/AIDS?
- Sim
 - Não
- 11) A farmácia utiliza o Sistema Informatizado de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) para realização das dispensações dos antirretrovirais?
- Sim
 - Não
- 12) A UDM está localizada no mesmo espaço físico onde ocorre o atendimento médico?
- Sim
 - Não
- 13) A UDM fica aberta durante todo o horário comercial, de segunda a sexta feira?
- Sim
 - Não
- Caracterização da atuação da assistência farmacêutica
- 14) Existe um farmacêutico presente durante todo o horário de funcionamento da farmácia?
- Sim
 - Não

- 15) O farmacêutico realiza dispensação ativa com orientações aos pacientes todas as vezes que um paciente inicia a terapia antirretroviral ou muda de esquema antirretroviral?
- () Sim
() Não
- 16) O farmacêutico realiza acompanhamento farmacoterapêutico (consultas farmacêuticas) com pelo menos um grupo de pacientes atendidos na UDM?
- () Sim
() Não
- 17) O farmacêutico monitora a ocorrência de reações adversas relacionadas aos antirretrovirais?
- () Sim
() Não
- 18) O farmacêutico monitora os pacientes com retiradas irregulares de antirretrovirais?
- () Sim
() Não
- 19) O farmacêutico monitora os pacientes com resultado de carga viral detectável?
- () Sim
() Não
- 20) O farmacêutico realiza busca consentida de pacientes em abandono de tratamento?
- () Sim
() Não
- 21) O farmacêutico utiliza o Sistema de Monitoramento Clínico das Pessoas Vivendo com HIV/AIDS (SIMC) para monitoramento do GAP de tratamento (número de pacientes com diagnóstico de HIV que ainda não iniciaram tratamento antirretroviral)?
- () Sim
() Não

- Caracterização da atuação da assistência farmacêutica na farmacovigilância do Dolutegravir
- 22) Conhece a ferramenta de Farmacovigilância do Dolutegravir (DTG) no Siclom?
- () Sim
- () Não
- 23) Caso a resposta anterior seja sim, você costuma notificar as queixas relatadas pelos pacientes no questionário de Farmacovigilância do DTG proposto pelo Ministério da Saúde?
- () Sim
- () Não
- 24) Com que frequência abastece o SICLOM com as queixas reportadas?
- () No momento do atendimento - dispensação
- () Diariamente – ao final do expediente
- () Semanalmente
- () Outros: _____
- 25) O questionário é preenchido com maior frequência por quem na sua UDM?
- () Farmacêutico (a)
- () Outro profissional da UDM (dispensador)
- () Próprio paciente
- () Médico (durante a consulta)
- () Enfermeiro (a) ou outros profissionais do serviço de saúde ao qual o paciente está vinculado.
- 26) Levando em consideração a importância da farmacovigilância e conhecendo a rotina na Unidade Dispensadora de Medicamentos (UDM), você considera a aplicação do questionário uma atividade:
- () Positiva
- () Negativa
- () Ainda não tem opinião

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos você, farmacêutico que atua em uma Unidade Dispensadora de Medicamentos Antirretrovirais do estado do Paraná, a participar de um estudo intitulado “Avaliação do sucesso terapêutico da terapia antirretroviral das pessoas vivendo com HIV/AIDS no estado do Paraná”.

O objetivo desta pesquisa é analisar dados secundários sobre os resultados de carga viral das pessoas vivendo com HIV/AIDS do estado do Paraná, a fim de traçar um índice atualizado de carga viral detectável no estado. Um dos objetivos específicos desta mesma pesquisa é realizar um diagnóstico situacional da atuação dos profissionais farmacêuticos na assistência farmacêutica em HIV/AIDS do Paraná.

Se você aceitar participar dessa pesquisa, será necessário responder a um questionário composto por perguntas abertas e fechadas que levará aproximadamente 10 minutos para o seu preenchimento. O questionário avaliará questões relacionadas ao serviço de farmácia e de cuidado farmacêutico da sua Unidade Dispensadora de Medicamentos Antirretrovirais.

É possível que você experimente algum desconforto ou constrangimento ao responder às perguntas. Se isso ocorrer você pode não se pronunciar sobre o que foi perguntado ou interromper o preenchimento do questionário e não mais participar da pesquisa.

Quanto aos benefícios, essa pesquisa irá permitir um diagnóstico real da situação do estado do Paraná no que diz respeito ao índice de carga viral das pessoas em tratamento antirretroviral bem como da atuação da assistência farmacêutica em HIV/AIDS. Tal resultado poderá levar à proposição de intervenções que possam contribuir para a melhora desse índice no estado.

Os pesquisadores citados abaixo são os responsáveis por este estudo e poderão ser contatados em horário comercial (de segunda à sexta-feira, das 8h às 12h e das 13h às 17h) para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que necessite, antes, durante ou depois de encerrado o estudo. Segue abaixo o contato:

Frederico Alves Dias - Centro de Medicamentos do Paraná. Endereço: Av. Prefeito Lothário Meissner, 350, Jardim Botânico, Curitiba-PR, telefone comercial (41) 3360-6727, e-mail: frederico.dias@sesa.pr.gov.br.

Yanna Dantas Rattmann – Universidade Federal do Paraná, Campus Jardim Botânico, Laboratório de Saúde Pública e Ambiental do Curso de Farmácia, Jardim Botânico, Curitiba-PR, telefone comercial (41) 3360-4073, e-mail: yanna@ufpr.br.

A sua participação neste estudo é voluntária e, se você não quiser mais fazer parte da pesquisa, poderá desistir a qualquer momento.

Os dados obtidos serão sigilosos e só serão publicados sob forma codificada para que a sua identidade seja preservada e seja mantida sua confidencialidade. Quando os resultados forem publicados não aparecerá o seu nome ou da instituição em que trabalha.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa não são de sua responsabilidade e você não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

Eu, _____, afirmo que estou de acordo em participar voluntariamente deste estudo. Afirmo ainda que li o Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. Também entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim.

_____, _____ de _____ de 20____.

Assinatura do participante

**APÊNDICE C – TABELA DAS REAÇÕES ADVERSAS NOTIFICADAS E
RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS.**

Categoria	Total	%	Masculino	Feminino
Distúrbios Cardíacos				
Arritmia	1	0,36		1
Palpitações	1	0,36		1
Distúrbios Do Metabolismo E Nutricionais				
Apetite Aumentado	1	0,36	1	
Apetite Reduzido	2	0,72	1	1
Perda de Apetite	2	0,72	1	1
Distúrbios do Ouvido e Labirinto				
Audição Reduzida	1	0,36	1	
Sensação de Ouvido Tapado	1	0,36	1	
Sensação de Tontura	3	1,08	2	1
Tontura	10	3,58	10	
Tontura Agravada	1	0,36	1	
Tontura com os Movimentos	1	0,36	1	
Zumbido no Ouvido	1	0,36		1
Distúrbios do Sistema Nervoso				
Atordoamento/Perturbação dos Sentidos	1	0,36		1
Convulsões	1	0,36		1
Dor de Cabeça/Cefaleia	29	10,39	19	10
Dormência Localizada	1	0,36	1	
Esquecimento	1	0,36	1	
Estupor	1	0,36	1	
Formigamento Cutâneo	1	0,36	1	
Parestesia	1	0,36		1
Sono Aumentado	1	0,36		1
Sonolência	3	1,08	3	
Distúrbios dos Tecidos Cutâneos e Subcutâneos				
Alergia Cutânea	4	1,43	2	2
Calor Cutâneo	1	0,36	1	
Coceira	8	2,87	6	2
Dermatite Alérgica	1	0,36	1	
Descamação Cutânea	2	0,72	1	1
Erupção Cutânea	1	0,36	1	
Farmacodermia	1	0,36	1	
Mancha Cor de Vinho do Porto	1	0,36	1	
Pele Oleosa	2	0,72	1	1
Prurido Labial	1	0,36	1	
Queda de Cabelo	3	1,08	1	2
Queda de Cabelo Agravada	1	0,36		1
Rash	3	1,08	3	
Urticária Aguda	2	0,72	2	

Distúrbios Gastrointestinais

Boca Seca	1	0,36	1	
Cólica Abdominal	2	0,72	2	
Desconforto Epigástrico	2	0,72		2
Desconforto Gástrico	1	0,36		1
Diarreia	41	14,70	38	3
Diarreia com Sangue	1	0,36	1	
Distensão abdominal	1	0,36	1	
Dor Abdominal	5	1,79	4	1
Dor de Barriga	1	0,36	1	
Dor no Baixo Ventre	1	0,36		1
Flatulência	1	0,36	1	
Náuseas/Enjoo	34	12,19	25	9
Úlceras Aftosas da Boca	1	0,36		1
Vômito	9	3,23	6	3
Vômitos Agravados	2	0,72	1	1

Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração

Cansaço	3	1,08	2	1
Dor no Peito	1	0,36		1
Edema	2	0,72		2
Edema no Membro Inferior	1	0,36	1	
Edema no Membro Superior	1	0,36	1	
Erro de Medicação por Interação com Outro Medicamento Descrita	1	0,36	1	
Mal Estar Corporal	1	0,36	1	
Mal Estar Geral	1	0,36		1
Retenção Hídrica nos Tecidos	1	0,36		1
Sensação de Indisposição	1	0,36	1	
Sensação de Mal Estar	1	0,36	1	

Distúrbios Hepatobiliares

Alteração da Função Hepática	1	0,36	1	
------------------------------	---	------	---	--

Distúrbios Musculoesqueléticas e dos Tecidos Conjuntivos

Dor Articular	1	0,36	1	
Dor Lombar	1	0,36		1
Dor Muscular	2	0,72	2	
Dor Musculoesquelética Agravada	1	0,36		1
Dor Musculoesquelética no Tórax	1	0,36	1	
Dor nas Pernas	2	0,72	1	1
Dor no Corpo	1	0,36	1	
Dores Musculares	2	0,72	1	1
Fadiga Muscular	1	0,36		1
Fraqueza	3	1,08	2	1
Fraqueza dos Músculos Voluntários	1	0,36	1	
Fraqueza Muscular nos Membros Inferiores	1	0,36		1
Fraqueza nos Membros	1	0,36	1	

Distúrbios Oculares				
Alteração da Visão	1	0,36		1
Distúrbios Psiquiátricos				
Alucinação Visual	1	0,36		1
Alucinações Sensoriais	1	0,36	1	
Ansiedade	1	0,36	1	
Depressão	3	1,08	2	1
Desânimo	1	0,36		1
Diminuição do Sono	1	0,36		1
Distúrbio do Sono	3	1,08	3	
Insônia	7	2,51	4	3
Insônia Inicial	4	1,43	3	1
Inversão do Ritmo do Sono	1	0,36	1	
Irritabilidade	2	0,72	2	
Pesadelos	2	0,72	2	
Transtorno de Humor	1	0,36	1	
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino				
Falta de Ar Intensa	2	0,72		2
Sangramento Nasal	2	0,72	1	1
Tosse Seca	1	0,36		1
Distúrbios Vasculares				
Hematoma	1	0,36	1	
Hipertensão	1	0,36		1
Investigações				
Alteração da Função Renal	1	0,36		1
Elevação do Colesterol Sérico	1	0,36		1
Outros				
Alergia	2	0,72	1	1
Alergia a Animal	1	0,36		1
Alteração da Voz	1	0,36	1	
Reação Alérgica	1	0,36	1	
Sabor Amargo	1	0,36		1
	279	100	194	85

**ANEXO A – QUESTIONÁRIO DE FARMACOVIGILÂNCIA DO USO DO
DOLUTEGRAVIR 50 mg**

1 - Nome Completo do Usuário - Civil		2 - Prontuário	
3 - Nome Social		4 - CPF 	
5 - Data de Nascimento	6 - Nome da Mãe		
7 - Houve suspeita de ocorrência de reação adversa após o início do uso do esquema de tratamento contendo o Dolutegravir? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Após orientação farmacêutica sobre a importância das informações para o acompanhamento do paciente, ele se negou a responder			
8 - Qual(is) a(s) reação(ões) adversa(s) apresentada(s) pelo paciente e qual(is) a(s) data(s) de início de cada reação? Relate o(s) sintoma(s) não desejável(is) apresentado(s) após a utilização do esquema de tratamento contendo Dolutegravir.			
Reação Adversa		Data aproximada do início da reação (Informar DD/MM/AA ou pelo menos MM/AA)	
9 - Gravidade da reação adversa: <input type="checkbox"/> A reação pôs em perigo a vida do paciente <input type="checkbox"/> A reação causou a hospitalização do paciente <input type="checkbox"/> A reação prolongou o tempo de hospitalização do paciente <input type="checkbox"/> A reação provocou incapacidade persistente ou grave <input type="checkbox"/> A reação não provocou nenhuma das consequências anteriores, mas foi considerada grave <input type="checkbox"/> A reação não foi grave			

FONTE: MS, 2017.