

Papel do Farmacêutico no atendimento a pessoas vivendo com HIV/SIDA: Uma revisão da literatura

BRUNA PAULA LAGO FEITOZA
ISABELLA CALDEIRA DA ROCHA
JOSENAI GARCIA DA SILVA
RAQUEL CARVALHO DA CRUZ

Graduadas do curso de Farmácia | Faculdade Estácio do Amazonas
Manaus, AM, Brasil

MAURÍCIO LEANDRO GONÇALVES FERNANDES
Docente do curso de Farmácia | Faculdade Estácio do Amazonas
Manaus, AM, Brasil

Abstract

The introduction of antiretroviral therapy was credited with increasing the time and quality of life of patients living with HIV / AIDS. However, the effectiveness of treatment depends on access to medications and adherence excellence, which has proven to be a serious challenge for patients receiving high antiretroviral (HAART) therapy. This justifies the need to determine the important risk factors for patients and public health services in developing countries in order to provide information for open discussions among patients and health professionals to promote adherence and to identify barriers and facilitators for actions within their populations. Therefore, the objective of this study was to examine the factors related to non-adherence to antiretroviral therapy in HIV / AIDS patients; demonstrate the management of drug therapy that lead to strengthened adherence, describe drug problems related to antiretroviral therapy and the importance of monitoring the pharmacy professional to people living with HIV / AIDS. For this, a comprehensive review of the international literature of articles published between January 1990 and October 2018 was carried out. In addition, it was observed that the pharmacist plays a central role in strengthening adherence to antiretroviral therapy, prevention of resistance, drug interactions, minimize toxic effects, reduce costs with unnecessary therapies and

hospitalizations, reduce patient viral load, and improve patients' expectations and quality of life.

Keywords: antiretroviral therapy; adherence to treatment; patient HIV/AIDS.

Resumo

A introdução da terapia antirretroviral foi creditada com a ampliação do tempo e qualidade de vida do paciente vivendo com HIV/SIDA. No entanto, a efetividade do tratamento depende do acesso aos medicamentos e a excelência da adesão, que tem se mostrado um sério desafio para os pacientes que recebem terapia com alta atividade antirretroviral (HAART). Assim justifica-se a necessidade em determinar os fatores de risco importantes para os pacientes e serviços de saúde público nos países em desenvolvimento, de modo a propiciar informações para discussões abertas entre pacientes e profissionais da saúde para promover a adesão e identificar barreiras e facilitadores para ações dentro de suas populações. Com isso, o objetivo desse estudo foi examinar os fatores relacionados a não adesão à terapia antirretroviral em pacientes HIV/SIDA; demonstrar o manejo da terapia medicamentosa que levam ao fortalecimento da adesão, descrever os problemas medicamentosos relacionados com a terapia antirretroviral e a importância do acompanhamento do profissional farmacêutico a pessoas vivendo com HIV/SIDA. Para isto, foi realizado uma revisão abrangente da literatura internacional, de artigos publicados no período de janeiro de 1990 a outubro de 2018. Ademais, observou-se que o farmacêutico desempenha um papel central para fortalecer a adesão a terapia com os antirretrovirais, prevenção de resistência, de interações medicamentosas, minimizar efeitos tóxicos, reduzir custos com terapias e internações desnecessárias, reduzir a carga viral do paciente e melhorar a expectativa e a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: terapia antirretroviral; adesão ao tratamento; paciente HIV/SIDA.

1. INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o agente etiológico da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) (MOSS, 2013). O HIV pertence ao gênero *Lentivirus*, família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* (SHARP & HAHN, 2011). Com base em características genéticas e diferenças nos antígenos virais, o HIV é classificado nos tipos 1 e 2 (HIV-1, HIV-2), sendo que, o HIV-1 é mais prevalente e mais patogênico do que o HIV-2 e é responsável pela grande maioria da pandemia global (DEEKS et al, 2015; SEITZ, 2016).

A SIDA é caracterizada pelo aparecimento de infecções oportunistas e determinados tipos de neoplasias em pessoas infectadas pelo HIV (MAARTENS et al, 2014). Entre as infecções oportunistas, que são as síndromes clínicas que surgem em consequência da baixa imunidade ocasionadas pelos avanços da infecção pelo HIV, as mais comuns são pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus. Sarcoma de Kaposi (SK), linfoma não Hodgkin e câncer de colo uterino em mulheres jovens são neoplasias comumente associadas à infecção pelo HIV (BRASIL, 2017).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em todo o mundo cerca de 36,7 milhões de pessoas vivem com HIV, dos quais 20,6 milhões se concentram na África, 3,3 milhões nas Américas, 3,5 milhões no sudeste da Ásia, 2,4 milhões na Europa, 1,5 milhões na região do Pacífico Ocidental e 360 mil na região do Mediterrâneo Oriental (WHO, 2018). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, entre 1980 a junho de 2017, foram identificados 882.810 casos de infecção pelo HIV, com 6,1% desses casos concentrados na Região Norte (HIV/AIDS, 2017).

A SIDA foi reconhecida pela primeira vez como uma nova doença em 1981, quando se detectou um grande número de homossexuais jovens, do sexo masculino, que apresentavam graves infecções oportunistas e neoplasias raras (CDC 1981; GREENE 2007). Em 1983, dois grupos de pesquisas isolaram o HIV pela primeira vez a partir de amostras de pacientes diagnosticados com SIDA (GALLO et al, 1983; BARRE-SINOUSSE, 1983). O primeiro caso de SIDA no

Brasil foi diagnosticado em 1980, em um jovem bissexual do sexo masculino de São Paulo (MEIRA, 2002).

Centenas de casos de SIDA foram relatadas em todas as regiões do país até 1985. Até 1990 quase nove mil casos já haviam sido reportados em todo o país, sendo sessenta deles na capital do Amazonas. Todos os estados desenvolveram suas próprias estratégias para o manejo da nova epidemia. No Amazonas, a Fundação Alfredo da Mata (FUAM) e o Centro de Hematologia do Amazonas (HEMOAM) passaram a se reunir em grupos de estudo, já atentos à eminente chegada da SIDA ao estado (KADRI & SCHWEICKARDT, 2016). O Estado do Amazonas teve seu primeiro caso registrado em 1986 (OLIVEIRA et al, 2015).

O HIV é transmitido pelo sangue, sêmen, fluidos vaginais e leite materno. Dessa forma, a transmissão ocorre: por via sexual; transfusão de sangue e transplante de órgãos de doadores infectados; durante a gravidez, parto e amamentação; pelo compartilhamento de seringas com indivíduos infectados e pelos acidentes ocupacionais (MOSS, 2013)

No final dos anos 90, o surgimento de medicamentos antirretrovirais tornou possível a elaboração de terapias e linhas de cuidado capazes de suprimir a replicação viral. Isso fez com que a infecção pelo HIV deixasse de ter um desfecho fatal, permitindo o manejo clínico como doença crônica (MAARTENS et al, 2014; MOSS, 2013). Quando a terapia antirretroviral (TARV) é usada adequadamente, torna-se altamente eficaz, suprimindo quase completamente a replicação do HIV, melhorando a função imunológica e reduzindo consideravelmente o risco de desenvolvimento da SIDA. No entanto, a TARV não é curativa: se o tratamento é interrompido, a replicação viral é retomada em poucas semanas (DEEKS et al, 2015; PASCHOAL et al, 2014).

Em 1991, o Brasil iniciou a distribuição do antirretroviral Zidovudina (AZT) através do Sistema Único de Saúde (SUS), fabricado localmente a partir do ano de 1993. Pouco tempo depois, é sancionada a Lei 9.313 de 13 de novembro de 1996, que estabelece a distribuição gratuita de medicamentos necessários ao tratamento do HIV/SIDA (GRECO, 2016).

A presente busca bibliográfica foi realizada nas bases eletrônicas MEDLINE e Pubmed de 1990 até 2018. Buscou -se estudar

a compreensão da farmacologia dos antirretrovirais para o entendimento e adequação dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas destinados ao manejo da infecção pelo vírus HIV e a importância do acompanhamento farmacoterapêutico. A eficácia das condutas clínicas deve ser alvo constante de estudos, a fim de se proporcionar aos pacientes uma segurança, efetividade e adesão ao tratamento. No tocante a adesão aos TARV é fundamental conhecer as ferramentas de acompanhamento farmacoterapêutico e buscar elucidar esta ferramenta para fortalecer a adesão, a redução da morbidade, mortalidade e evolução clínica das pessoas vivendo com HIV/SIDA (BRASIL,2017).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a partir de uma revisão da literatura os principais aspectos do papel do profissional farmacêutico no acompanhamento farmacoterapêutico em pessoas vivendo com HIV/SIDA.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a importância do profissional farmacêutico na adesão ao tratamento com os antirretrovirais;
- Identificar os principais fatores relacionados aos problemas de adesão ao TARV;
- Destacar os protocolos clínicos e na literatura as responsabilidades e competências atribuídas ao profissional farmacêutico;
- Demonstrar a relevância e impacto do acompanhamento farmacoterapêutico.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, baseada em artigos disponíveis eletronicamente nas bases de dados do google acadêmico, que engloba outros portais de periódicos como; Pubmed, Medline e Web of Science.

Foram incluídos artigos publicados que possuem relação com o tema e objetivos desta revisão bibliográfica. Artigos incluídos para

esta revisão foram os publicados de janeiro de 1990 a agosto de 2018, os quais contemplaram as palavras-chaves a seguir.

As palavras-chave utilizadas para a busca sistemática foram: Antirretrovirais, HIV, terapia, adesão, tratamento, SIDA, acompanhamento farmacoterapêutico, terapia farmacológica, resistência antirretroviral, interações medicamentosas, falhas terapêuticas.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. FISIOPATOLOGIA DO HIV/SIDA

Dentre as formas de infecção pelo HIV/SIDA, destaca-se principalmente como fator de risco, exposição e transmissão, a prática sexual sem os cuidados de proteção e a falta da utilização do preservativo, trazendo grande impacto epidemiológico na disseminação do vírus, na reprodutividade “contaminação vertical” e evolução de patologias concomitante a doença. Além disso, várias mudanças no estilo de vida atual integram o processo de transmissão do HIV, como a exposição à sexualidade precoce, múltiplas relações consensuais, consumo de álcool, drogas e substâncias psicoativas, contribuem para a elevação nos índices de contaminação pelo vírus do HIV (PEREIRA et al, 2014).

O vírus também pode ser transmitido através de transfusão sanguínea e hemoderivados, a utilização de materiais e equipamentos não esterilizados em consultórios, salão de beleza, estúdios de tatuagem, bem como acidentes no ambiente de saúde se apresentam como formas de infecção do HIV. A transmissão vertical (TV) acontece quando a gestante portadora do vírus pode transmitir ao bebê durante o período gestacional, no parto ou através do aleitamento. Através do contato sexual vaginal, oral e anal, a troca de fluidos genitais e leite materno são as principais vias de transmissão do vírus na população mundial (OLIVEIRA et al, 2015).

O vírus está presente em seus portadores no sangue, no sêmen, na secreção vaginal e no aleitamento materno. Sendo assim, para que outros indivíduos sejam infectados, seus fluidos corporais, o sangue deve entrar em contato com o vírus. O contato de fluidos contaminados na pele integra impossibilita a contaminação, pelo fato

da pele integra se apresentar como uma barreira física (WESTERGAARD et al., 2013).

Entretanto o contato com as mucosas, vaginal, anal e a glândula do pênis, apresentam susceptibilidade a infecções, por apresentarem poros, e comumente em relações sexuais sempre existam micro traumas nessas mucosas, facilitando a contaminação. Na mucosa oral também pode ocorrer a transmissão, com a presença de lesões ou feridas existentes na cavidade oral e mucosa (MIRANZI et al., 2015).

A transmissão vertical é a forma de contaminação perinatal, aquela onde a mãe transmite a sua virulência para o feto ou recém-nascido tendo um percentual de exposição acima de 85%. Chegando a 20%, a cada 100 crianças nascidas de mães infectadas, podendo se tornar soropositivas em algum momento da gestação ou nos primeiros dias de vida, podendo ser prevenida com acompanhamento e ações preventivas (KLEINUBING et al., 2014).

A contaminação por TV pode ocorrer em três períodos: a intrauterina pelo transporte celular transplacentário, onde uma infecção progressiva dos trofoblastos da placenta permite que o vírus chegue até a circulação fetal, ou pela ruptura das barreiras placentárias seguidas de microtransfusões da mãe para o feto. A intraparto ocorre durante o nascimento, quando o bebê entra em contato com as secreções infectadas da mãe ao passar pelo canal vaginal, ou por meio da absorção no aparelho digestivo do recém-nascido. No período pós-parto a principal forma de transmissão é a amamentação (FRIEDRICH et al., 2016).

4.2. EPIDEMIOLOGIA HIV/SIDA

A epidemiologia do HIV/SIDA anualmente é estimada tanto pelas Nações Unidas e os Centros dos EUA para Controle e Prevenção de Doenças (CDC). Infecções e mortes relacionadas pelo HIV, segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/SIDA (UNAIDS), 36,9 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com o HIV em 2017, e aproximadamente 2,7 milhões de novos casos identificados em 2010. Nos Estados Unidos estão aproximadamente 1,2 milhões de pessoas estão infectadas, a cada 10 minutos uma pessoa nos Estados Unidos torna-se infectado com o HIV/SIDA e condições e doenças relacionadas ainda estão entre as principais causas de morte (MOSS, 2013).

A doença é a quinta causa de morte entre adultos. Na África subsaariana é a região mais atingida pelo HIV com 60% das pessoas infectadas no mundo, onde as mulheres representam 58% deste total. Outras áreas como o Leste europeu, Caribe e Ásia central, são fortemente afetadas pelo vírus representando 1% de prevalência na população em geral (MARTINS et al, 2014; WHO, 2017).

Os homens homossexuais e bissexuais são os indivíduos com as mais altas taxas de infecção pelo HIV. Os homens homossexuais representaram mais de 60% das novas infecções nos Estados Unidos. Heterossexuais e os utilizadores de drogas intravenosas também continuam a ser infectados. As mulheres representavam cerca de 20% a 23% das novas infecções por HIV, indivíduos infectados através de relações heterossexuais responderam por aproximadamente 25% a 28% das novas infecções, usuários de drogas injetáveis representaram 8% a 9% das novas infecções, estimados entre 2009 e 2011 (MOSS, 2013).

A epidemiologia na América Latina a prevalência de HIV está em níveis estáveis 0,2 a 0,7%, já no Caribe tem se destacado com um aumento considerável na prevalência de HIV chegando a 3% da população (MARTINS et al, 2014).

No Brasil cerca de um terço das pessoas vivem com HIV/SIDA, com 656,701 casos registrados em junho de 2012. A incidência de novos casos de SIDA teve aumento de 17,5 casos por 100.000 pessoas em 2001, para 20,0 por 100.000 em 2011, mas esta tendência varia muito conforme a região. No Amazonas a crescente estatística em números absolutos de casos de SIDA entre 2001 e 2012 indicou aumento de 300 casos em 2001 para 783 em casos 2012. O número acumulado de casos de AIDS notificados em 2012 foi de 6.255. A incidência da doença também aumentou de uma taxa anual de 10,34 em 2001 para 21,80 casos em 2012 (OLIVEIRA et al, 2015).

Em relação aos anos de 2007 a junho 2017, foram registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 194,217 casos de infecção pelo HIV em todo Brasil, onde a maior com 49,7% (96,439) na Região Sudeste, 20,7% (40,275) na Região Sul, 15,6% (30,297) na Região Nordeste, 7,4% (14,275) na Região Norte e 6,7% (12,931) na Região Centro-Oeste. Desde o início dos primeiros registros de infecção do HIV/SIDA até 2016, foram notificados 316.088 óbitos somente no Brasil, podendo ser dívida pelas regiões federativas

sendo; 59,6% na região Sudeste, 17,6% na região Sul, 13,0% Nordeste, 5,1% Centro-Oeste e 4,7% na região Norte. Sendo que em 2016 dos 12.366 óbitos notificados, as regiões Norte e Nordeste sofreram aumento de 7,6% e 2,3% de óbitos caracterizando tendência de crescimento nessas regiões nos últimos dez anos (BRASIL, 2017).

4.3. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

O Brasil assumiu um compromisso em manter a distribuição dos medicamentos antirretrovirais (ARV) na íntegra, em consonância com os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS), equidade, integralidade e a participação social. Somado a isso, nos primeiros anos após a distribuição dos medicamentos (1996-2002) pode - se observar um declínio nas taxas de letalidade de 70% e da mortalidade associados à infecção (BRASIL, 2010). Com o advento da terapia combinada de alta potência (*HAART de Highly Active Antiretroviral Therapy*) em 1996, também se mostrou decisiva no aumento da sobrevida das pessoas vivendo com HIV/SIDA (PVHA) (BRASIL, 2008).

Os países como a Argentina, Bolívia, Brasil, Costa Rica, México, Paraguai, Uruguai e Venezuela, na América Latina; e Antígua e Barbuda, Bahamas, Barbados, São Vicente e Granadinas, e Trinidad e Tobago, no Caribe, já adotaram a recomendação da Organização Mundial de Saúde de início do ARV para todos PLVIH independentemente da contagem de células CD4 (UNAIDS, 2017).

O nível ideal de adesão para alcançar a supressão viral não é claro, embora o limiar de 95% estabelecido por Paterson et al. tem sido amplamente utilizado como meta, visto que a melhor maneira de quantificar a adesão aos antirretrovirais é através do acompanhamento dos níveis de carga viral de cada paciente (PATERSON, 2000). No entanto outros autores demonstraram que altos níveis de supressão viral poderiam ser obtidos com níveis de aderência abaixo de 95% quando em uso de novos esquemas de TARV (BANGSBERG, 2006; SHUTER, 2007; KOBIN, 2011) A adesão ao TARV é um componente crítico para o sucesso da HAART, o monitoramento da adesão à TARV é altamente recomendado pelas organizações de saúde (WHO, 2016).

Costa et.al. 2018 em uma revisão sistemática e metanálise estimou uma proporção conjunta de adesão à TARV na ALC, reunindo

evidências de 53 estudos, 22.603 participantes, em 25 países. Os resultados sugerem que, no geral, 70% (95% CI: 63 - 76) das PVHA na ALC eram aderentes à TARV e, consequentemente, que 30% das PVHIV na ALC podem estar em risco de desenvolver doenças relacionadas à SIDA e transmitir o vírus para outros porque não conseguem atingir uma adesão suficiente ao TARV, conforme necessário para uma supressão da carga viral bem sucedida (COSTA, 2018).

Gonçalves et.al.2014 observou a adesão no Estado do Amazonas entre 2003 a dezembro de 2013, no centro de referência para tratamento e dispensação de TARV, foram dispensados 33.919 pacientes ≥ 18 anos de idade. Os quais, 5.653 foram HIV positivos que receberam pelo menos uma dispensação de ART e que foram incluídos no estudo. Foram incluídos 5.036 para a análise da adesão por ser pacientes HIV positivos com pelo menos duas dispensações de ART (GONÇALVES, 2014).

O estudo de Gonçalves já demonstrou uma situação preocupante no serviço público de referência do Amazonas com relação à adesão aos ARVs, mostrando que apenas 2 a cada 10 pacientes vão ser aderentes ao tratamento com ART, com um ponto de corte de 85%. Outro estudo tem mostrado resultados melhores de adesão, e taxas de interrupção da terapia entre 25-35% (SMITH, 2006). Adicionalmente, há um problema de adesão relevante aos atrasos nas retiradas das dispensações da Unidade Dispensadora de Medicamentos, os resultados mostram que 77,5% dos pacientes retiram os ARVs após 30 dias e após 60 dias quando são do interior do estado. O atraso nas retiradas tem se associado de forma estatisticamente significativa como não adesão em vários estudos, e tem precedido a falha virológica (MCMAHON, 2011).

Quanto ao gênero, o feminino apresentou uma menor adesão do que o masculino, semelhante ao observado em outros estudos (NEMES, 2004; HOWARD, 2002). Os fatores que podem interferir na menor adesão entre o gênero feminino são múltiplos (HODGSON, 2014), entre eles, esconder o fato de ser soropositiva para a comunidade, por medo de serem abandonadas pelo parceiro (marido, namorado), menores possibilidades socioeconômicas e maior sobrecarga familiar, sendo a principal cuidadora dos filhos que ao mesmo tempo podem ser HIV positivos. Outro fator seria a data de

retorno ao médico com datas diferentes das datas de retorno do médico dos seus filhos. Valame estudou a não adesão em um centro de atendimento especializado no período de 2007 a 2014, observou que os pacientes que tem AIDS reduzem a probabilidade de não adesão ao tratamento antirretroviral em cerca de 92%. Os resultados indicam que o indivíduo que é sintomático adere melhor à terapia (VALAME, 2017).

Atualmente existem seis classes de ARVs, observados no quadro 1:

Quadro 1: Fármacos antirretrovirais atualmente disponíveis.

Classes	Medicamentos	Dose Recomendada para Adulto	Recomendações para armazenamento e administração	Efeitos Adversos Característicos	Ajuste Renal
Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa – atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria. Tornam a cadeia defeituosa, impedindo a reprodução do vírus	Tenofovir + Lamivudina	Comp. de 300mg + 300mg/dia	Conservação em temperatura ambiente	Desconfortos gastrointestinais, náuseas, cefaleia	Não há ajuste de dose para a associação dos dois medicamentos, por isso pacientes renais não devem fazer o uso do mesmo.
	Zidovudina + Lamivudina	Comp. de 300mg + 150mg/dia	Conservação em temperatura ambiente	Toxicidade hematológica	Verificar ajuste da dose de acordo com o clearance de creatinina
	Abacavir	Comp. de 300mg/dia Sol. Oral 20mg/mL/dia	Conservação em temperatura ambiente Administrar com ou sem alimentos	Risco de doenças cardiovasculares, febre, erupção cutânea, desconfortos gastrointestinais, respiratórios	Não necessita ajuste de dose
	Didanosina	Pó para Sol. Oral 4g/dia	Conservação em temperatura ambiente Administrar ≥ 30 minutos antes ou ≥ 2 horas após alimentação. Deve ser diluído em água ou mastigado	Náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, alteração no paladar, anemia	Cl Creatinina (ml/min): 10-50: 200mg/d < 10: 100mg/d
	Estavudina	Pó para Sol. Oral 1mg/mL/dia	Conservação em temperatura ambiente	Náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, alteração no paladar, anemia	Cl Creatinina (ml/min): 10-50: 15-20mg 2x/d <10: 15-20mg/d
	Lamivudina	Comp. 150mg/dia	Conservação em temperatura ambiente Administrar com ou sem alimentos.	Desconforto gastrointestinais, cefaleia, náuseas	Cl Creatinina (ml/min): 10-50: 150mg/d < 10: 50mg/d
	Tenofovir	Comp. 300mg/dia	Conservação em temperatura ambiente Administrar com ou sem alimentos.	Náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, alteração no paladar, anemia	Não recomendado para pacientes com clearance de creatinina < 60 ml/min
	Zidovudina	Caps. 100mg/dia	Conservação em temperatura ambiente Administrar com ou sem alimentos.	Anemia, neutropenia grave, miopatia, acidose lática	Cl Creatinina (ml/min): 10-50: 300mg 2x/d < 10: 300mg 1x/d
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNN) – bloqueiam diretamente a ação	Efavirenz	Comp. de 600mg/dia Caps. De 200mg/dia Sol. Oral 30mg/mL/dia	Conservação em temperatura ambiente Administrar com ou sem alimentos, evitando somente refeições muito gordurosas.	Tontura, insônia, sonolência, diminuição da concentração	Não necessita ajuste de dose

Bruna Paula Lago Feitoza, Isabella Caldeira da Rocha, Josenai Garcia da Silva, Raquel Carvalho da Cruz, Maurício Leandro Gonçalves Fernandes- **Papel do Farmacêutico no atendimento a pessoas vivendo com HIV/SIDA: Uma revisão da literatura**

da enzima e a multiplicação do vírus.	Neviparina	Comp. de 200mg/dia Sups. Oral 10mg/mL/dia	Conservação em temperatura ambiente Administrar com ou sem alimentos	Erupção cutânea, hepatotoxicidade, hipersensibilidade	Não necessita ajuste de ajuste
Inibidores de protease (IP) – atuam na enzima protease, bloqueando a ação e impedindo a produção de novas cópias virais	Atazanavir	Caps. de 300mg/dia Caps. de 200mg/dia	Conservação em temperatura ambiente Administrar com alimentos	Icterícia, nefrolitíase	Não necessita ajuste de dose
	Darunavir	Comp. de 600mg/dia Comp. de 150mg/dia Comp. de 75mg/dia	Conservação em temperatura ambiente	Hepatotoxicidade, reações de hipersensibilidade e erupções cutâneas	Não necessita ajuste de dose
	Fosamprenavir	Susp. Oral de 50mg/mL/dia	Conservação em temperatura ambiente	Pancreatite, hepatotoxicidade, dislipidemia, diarreia	Não necessita ajuste de dose
	Lapinovir + Ritonavir	Comp. de 200mg + 50mg/dia Sol. Oral 80mg/mL + 20mg/mL/dia	Conservação em temperatura ambiente	Náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, alteração no paladar, anemia	Não necessita ajuste de dose
	Ritonavir	Comp. de 100mg/dia Sol. Oral de 80mg/mL/dia	Conservação em temperatura ambiente Administrar, preferencial-mente, com alimento para melhorar a tolerância.	Náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, alteração no paladar, anemia	Não necessita ajuste de dose
Inibidores da integrase – bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do ácido desoxirribonucleico (DNA) pró-viral no DNA humano. Dessa forma, inibem a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células.	Dolutegravir	Comp. de 50mg/dia	Conservação em temperatura ambiente	Aumento da atividade psicomotora, cefaleia, insônia, depressão	Não é necessário ajuste de dose em pacientes com disfunção renal leve, moderada ou acentuada ClCr <30mL/min
	Raltegravir	Comp. de 400mg/dia Comp. de 100mg/dia	Conservação em temperatura ambiente	Aumento da atividade psicomotora, cefaleia, insônia, depressão	Não necessita ajuste de dose
Inibidores de fusão – impedem a entrada do vírus na célula e, por isso, ele não pode se reproduzir.	Enfuvirtide	90mg por via subcutânea, 2x ao dia	Conservar em temperatura ambiente na forma de pó; refrigerar após reconstituição	Reações no local de injeção, reação de hipersensibilidade	Não necessita ajuste de dose
Antagonistas de CCR5 – também chamados de inibidores de entrada. Impedem que o HIV entre em células CD4 saudáveis.	Maraviroc	300mg.2x ao dia; 150 2x/dia com inibidores da CYP3A;600mg. 2x dia com indutores da CYP3A	Conservação em temperatura ambiente	Tosse, dor muscular, diarreia, distúrbios do sono, aumento enzimas hepáticas	Verificar ajuste da dose de acordo com o clearance de creatinina

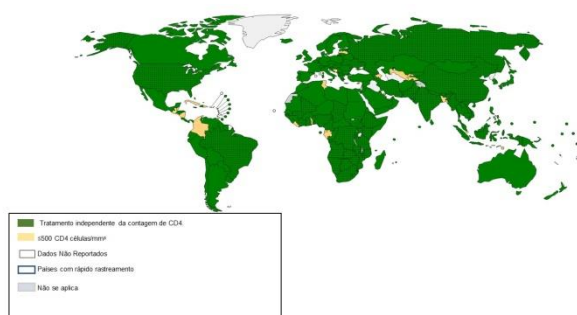
Fonte: LORA L., 2009.

Segundo a OMS dos 36,9 milhões de pessoas vivendo com HIV em 2017, desses 21,7 milhões de pessoas receberam o tratamento antirretroviral, apenas 59% das pessoas vivendo com HIV receberam o tratamento em 2017 (WHO,2017). No ano de 2017, o tratamento com

antirretrovirais alcançou 21,7 milhões de pessoas, sendo que as estimativas da UNAIDS/OMS é que a envergadura do tratamento alcance até o ano de 2020 cerca de 30 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS (WHO, 2017).

A figura 1 mostra a distribuição dos países e o tipo de política que cada região utiliza para iniciar a terapia antirretroviral. Apesar de o Brasil iniciar a terapia com qualquer carga viral detectável, observa-se que a estimativa de adesão à terapia ainda é muito insuficiente. (WHO, 2017)

Figura 1. Adoção da Política da OMS para o tratamento da Iniciação ao ARV entre adultos e adolescentes vivendo com HIV.



Fonte: UNAIDS/WHO estimates, 2017

4.4. USO DA TECNOLOGIA COMO INDICADOR NA ADESÃO EM PACIENTES HIV/SISA

Uma coorte randomizada recente realizada em seis clínicas de HIV nos Estados Unidos, implementaram um sistema computadorizado de aconselhamento e intervenção de apoio na rotina de práticas de clínicas de HIV, e avaliaram os efeitos sobre as cargas virais dos pacientes, as quais excederam 1000 cópias/ml no momento do recrutamento. Três clínicas de HIV iniciaram a intervenção imediatamente, e outras três clínicas atrasaram o início por 16 meses e serviram como controles concorrentes para avaliar os resultados (MARKS et al, 2018).

As intervenções baseadas em computador (CBI) focada na terapia antirretroviral, adesão; coaching de saúde, conselheiros de projeto cujas cargas virais não melhorarem depois de fazer o CBI, triagem comportamental e cartões de palma com habilitação de

mensagens disponíveis para todos os pacientes em clínicas de intervenção, independentemente do nível de carga viral. A análise do estudo incluiu 982 pacientes em clínicas de intervenção e 946 pacientes em clínicas de controle. As cargas virais foram avaliadas por 270 dias antes do recrutamento, no momento do recrutamento, e mais 270 dias depois (MARKS et al, 2018).

Os resultados indicaram que ambos os grupos de controle e intervenção tiveram reduções significativas na carga viral, terminando com aproximadamente o mesmo nível viral em mais 270 dias. Não houve provas que o CBI ou o coaching de saúde foi responsável pela redução viral no grupo de intervenção. Os resultados podem derivar parcialmente da regressão estatística para a média em ambos grupos. Além disso, provedores clínicos em clínicas de controle e intervenção podem ter tomado medidas (por exemplo, conversas com pacientes, encaminhamentos para gerentes de caso, conselheiros de adesão, saúde mental, especialistas em uso de substâncias) para ajudar seus pacientes a reduzir suas cargas virais. A implementação do sistema com uma breve intervenção informatizada e orientada para a saúde reduziu as cargas virais dos pacientes além dos níveis alcançados com os serviços de cuidados padrão disponíveis para pacientes com HIV em clínicas (MARKS, 2018).

A epidemia global de HIV mostra um número crescente de pessoas com 50 anos ou mais vivendo com HIV (ZAIDI, 2013; MAHY, 2014) De acordo com um relatório do UNAIDS (UNAIDS, 2013), 9% das pessoas que vivem com o HIV (PVHIV) na África Subsaariana tinham mais de 50 anos em 2012. Uma revisão sistemática realizada na África Subsaariana em pacientes idosos explorou as intervenções comportamentais e cognitivas abordando o acesso ao TARV. A retenção na atenção ao HIV e a adesão ao TARV, observaram os resultados demonstraram a necessidade de aumentar a base de evidências de quais intervenções irão funcionar para os africanos mais idosos em TARV. (KNIGHT, 2018).

4.5. IMPACTO NA ADESÃO AO TARV EM PACIENTES USANDO SUBSTÂNCIAS ILÍCITAS

A adesão ao regime de terapia antirretroviral (TARV) reduziu significativamente a morbidade e mortalidade relacionados com HIV, sendo um dos comportamentos mais importante para otimizar a saúde

das pessoas vivendo com HIV/SIDA (ATCC, 2008; PRICE, 2016), somado a isso a ótima adesão está ligada à supressão viral, melhora do funcionamento imunológico e diminuição da transmissão da doença (MAY, 2014; COHEN, 2014).

Apesar desses benefícios, a adesão insuficiente à medicação ainda é um problema mundial persistente em pacientes em tratamento do HIV, fatores como características demográficas (por exemplo, idade, sexo feminino e raça afro-americana), depressão e uso de drogas ilícitas têm sido associados a uma adesão abaixo da ideal para pessoas vivendo com HIV/SIDA (JONG, 2005; ZHANG, 2018).

O uso de drogas psicoativas tem sido associado a uma adesão a baixo da ideal para esses pacientes, apesar de alguns estudos mostrarem o uso de maconha pode ter potenciais benefícios medicinais nessa população (WOOLRIDGE, 2005) com prevalência até 60% dos adultos relataram uso atual de maconha (GAMAREL, 2016), embora até 75% dos pacientes relataram uso recreativo (ABRAMS, 2003).

Vários estudos também mostraram que muitos adultos nessa população relataram usar maconha para tratar sintomas associados ao HIV, como a dor, náuseas, falta de apetite, insônia, ansiedade e depressão, Souza et.al mostraram que as razões mais prevalentes para o uso da maconha foram relaxar ou reduzir o estresse (86%), aumentar o apetite (58%) e reduzir náuseas (38%) WOOLRIDGE et al., 2005; HANEY et al., 2007 e D'SOUZA et al., 2012).

Por outro lado, a maconha fumada está associada a efeitos deletérios no sistema cardiopulmonar, está associada a prejuízos na memória e na atenção (VOLKOW, et al., 2014 e SOLOWIJ et al., 2002). Além disso, o uso da maconha está associado à exacerbação da psicopatologia, diminuição do convívio social e aumento do uso de outras substâncias ilícitas, tudo isso corroborando negativamente a adesão ao tratamento (NAC, 2017).

Os estudos demonstram que o uso de maconha em pacientes vivendo com HIV/SIDA sugerem resultados contraditórios. Jong et.al notaram que o uso de maconha não estava associado à adesão, embora o álcool e as drogas ilícitas reduzem a probabilidade de adesão, resultados semelhantes ao estudo de Slawson et.al o qual obtiveram que o uso diário de maconha não estava associado à adesão (JONG et al., 2005 e SLAWSON et al., 2015).

Devido à legalização da assistência médica com maconha na Flórida em 2017, os médicos estão prescrevendo maconha medicinal. Muitos consideram a maconha medicinal para representar aquilo que é prescrito ou recomendado por um médico, mas os pacientes convivendo com HIV/SIDA frequentemente relatam usá-la para autogestão de condições médicas, já que é um dos tipos mais comuns de medicina complementar e alternativa usada pelas pacientes HIV/SIDA na Flórida (KELSO-CHICHETO et al., 2016).

Estudos recentes examinaram a associação entre o uso de maconha recreativa versus terapêutica e a adesão à TARV entre adultos. Esse estudo 703 pacientes com idade média 47 anos, foi relatado uso de maconha nos últimos 3 meses em 33,2% dos pacientes, mais de um quarto (26%) relataram uso recreativo, dos quais 88,5% relataram uso recreativamente para ficar alto ou relaxado. Em relação ao uso terapêutico para manejo dos sintomas associados ao HIV, 26,5% uso para aliviar ansiedade, depressão ou estresse. Além disso, 22,3% indução de sono, 22,3% alívio de dor, 21,3% melhor do apetite. Logo, a maioria (70,3%) usuários de maconha relatou uso para fins recreativos e terapêuticos (MANNES et al., 2018).

As diferenças no comportamento de adesão entre indivíduos que relatam usar maconha recreativamente versus aqueles que relatam usar para gerenciar sintomas associados ao HIV. Especificamente, descobrimos que o uso recreativo está associado a menor adesão ao TARV, apoiando nossa hipótese. Não houve diferenças significativas entre usuários recreativos e usuários de maconha terapêutica em relação à frequência de uso de maconha. No entanto, houve uma diferença significativa no número médio de vezes que a maconha foi usada em um dia típico quando os participantes relataram o uso, de tal forma que quase 75% dos usuários recreativos relataram o uso de maconha pelo menos duas vezes nos dias de uso relatado, enquanto apenas 53% usuários terapêuticos relataram usar pelo menos duas vezes. Assim, usuários recreativos podem ter mais probabilidade de evidenciar aderência abaixo do ideal, não como resultado do número de dias que eles usaram, mas sim do número de vezes usado nesses dias (MANNES et al., 2018).

4.6. ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES HIV USANDO TARV

Quase todas as pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) que aderem à terapia antirretroviral (TARV) ativa contra o vírus atingem uma carga viral de RNA do HIV indetectável (<50 células / mm^3). O início precoce da TARV e a supressão viral, ou a manutenção de uma carga viral indetectável é fundamental para a saúde e a longevidade das pessoas vivendo com HIV (PVHA) (PANEL, 2017; LUNDGREN, 2015). Diante do exposto, as PVHA que atingem uma carga viral indetectável têm menor probabilidade de transmitir o HIV seus parceiros sexuais do que PVHA com vírus não suprimido (COHEN, 2011). A supressão viral traz benefícios significativos para o paciente individual e para a saúde pública. Infelizmente, apenas 30% dos cerca de 1,2 milhão de PVHA nos Estados Unidos alcançaram a supressão viral (BRADLEY, 2011).

A supressão virológica bem-sucedida e a reconstituição imune exigem que os pacientes permaneçam aproximadamente 95% aderentes aos esquemas de TARV prescritos (PATERSON, 2000). Devido ao alto nível de adesão necessário para alcançar e manter a supressão viral a longo prazo, mecanismos inovadores são necessários para melhorar a adesão à TARV. Os farmacêuticos clínicos têm conhecimento especializado sobre o uso de medicamentos e estratégias de adesão que podem ser aplicadas ao manejo clínico de pacientes infectados pelo HIV. Além disso, muitos farmacêuticos podem assumir a oportunidade de desempenhar um papel ampliado no atendimento ao paciente com HIV (KIBICHO, 2015).

Pesquisas anteriores relataram os efeitos positivos que os farmacêuticos podem ter na contagem de pacientes CD4, cargas virais ou adesão à TARV (FOISY, 2004; RATHBUN, 2005). Os efeitos clínicos e econômicos foram avaliados pelo grupo de Dilworth et.al na Universidade de Medicina de Wisconsin, eles acompanharam 16 pacientes pelo período de 6 meses, observaram que a mediana das cópias de HIV diminuiu significativamente de (48.000 cópias / ml para indetectável (<20 cópias / ml aos 6 meses de acompanhamento com significancia estatística $p=0,001$). Estima-se que após 3 meses de seguimento e intervenções impediu aproximadamente 0,13 infecções secundárias por HIV, com custo total de intervenção foi de U\$ 16.811 (U\$ 1.051 por paciente), o que foi menor do que as economias futuras

nas despesas com atendimentos médicos relacionados ao HIV evitáveis (US\$ 49.702) (DILWORTH, 2018).

Resultados semelhantes pode-se observar em uma coorte de pacientes usando TARV no Brasil, onde verificaram a eficácia de modelos de assistências farmacêutica especializados de assistência municipal, logo, observaram no grupo de intervenção um $n = 130$, e um grupo de não intervenção de $n = 229$, observou-se maior adesão no grupo intervenção ($p < 0,05$), com uma relação positiva entre adesão e carga viral indetectáveis ($p = 0,004$) e níveis mais altos de linfócitos CD4 ($p = 0,024$) (GERENUTTI, 2017).

O papel do farmacêutico evoluiu e expandiu-se para ajudar os pacientes e outros profissionais de saúde a atingir os objetivos secundários da terapia que são incluindo a adesão a longo prazo, evitar interações medicamentosas, minimizar os efeitos tóxicos, simplificar os regimes de tratamento, diminuir os custos dos medicamentos, gerenciar comorbidades e prevenir a transmissão do HIV, obtendo carga viral indetectável (CALMY, 2009). Consequentemente, os farmacêuticos são reconhecidos como membros estabelecidos e integrais das equipes de saúde do HIV no Canadá e nos Estados Unidos, onde estão associados ao aumento da adesão (TSENG, 2012; HENDERSON, 2011), redução da carga de comprimidos e frequências de dosagem, aumento da contagem de CD4, maiores taxas de supressão viral (MA, 2010; MARCH, 2007), e diminuição em erros de medicação (MERCHEN, 2011; HEELON, 2007). Diretrizes e declarações internacionais endossam a posição sobre o papel do farmacêutico no atendimento de pacientes com HIV/AIDS (TSENG, 2012; TAILOR, 2000; WHO, 1997; ASHP, 2003; THOMPSON, 2010).

Os farmacêuticos podem desempenhar um papel relevante na prevenção do desenvolvimento de resistência aos medicamentos, assegurando a seleção de regimes (HAART); monitorar e reforçar a necessidade de adesão rigorosa; triagem e gestão de interações medicamentosas; antecipar e gerir eficazmente os efeitos adversos, como forma de aumentar a adesão; educação apropriada sobre a relação entre não-adesão e desenvolvimento de resistência; e administrar agressivamente a falha do tratamento, trocando a terapia para evitar o acúmulo adicional de mutações de resistência (TSENG, 2012; GRANT, 2009).

No decorrer das últimas décadas, houve relevantes avanços na terapia do HIV, com a inclusão de 6 classes de medicamentos compreendendo 24 agentes anti-retrovirais individual disponível, logo, novas informações sobre os TARV experimentais e licenciados continuam a emergir rapidamente, as diretrizes internacionais e nacionais são modificadas frequentemente para refreter os achados de grandes estudos clínicos (WHO, 2017; AIDS, 2012; THOMPSON, 2010; BRASIL, 2017). Portanto, os farmacêuticos devem estar familiarizados com as diretrizes atuais de tratamento, para que possam efetivamente gerenciar e otimizar a farmacoterapia para indivíduos infectados pelo HIV. Os farmacêuticos também devem estar familiarizados com as recomendações sobre profilaxia e tratamento de infecções oportunistas que ocorrem em conjunto com a infecção pelo HIV (WHO, 2017; BRASIL, 2017; NELSON, 2011; CDC, 2009; AIDS, 2012). Recursos úteis de sites para profissionais de saúde são apresentados a seguir na Tabela 2.

Tabela 1: Sites sugeridos de pesquisa na Internet para HIV/SIDA.

Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais	www.aids.gov.br/
Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS)	http://unaids.org.br/
World Health Organization	www.who.int/hiv/en/
National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, US Centers for Disease Control and Prevention	www.cdc.gov/nchhstp/Default.htm
AIDS info, US Department of Health and Human Services	http://aidsinfo.nih.gov/guidelines
Medscape News, HIV/AIDS	www.medscape.com/hiv
Johns Hopkins HIV Guide	www.hopkinsguides.com/hopkins/ub/learn#hiv
European AIDS Clinical Society	www.europeanaidscinicalsociety.org/index.php?option=com_content&view=article&id=59&Itemid=41
HIV Drug Resistance Mutations, International Antiviral Society–USA	www.iasusa.org/resistance_mutations/index.html
University of Liverpool HIV Pharmacology Group	www.hiv-druginteractions.org/
AIDSinfo Drug Database, US Department of Health and Human Services	http://aidsinfo.nih.gov/drugs
Institute for Safe Medication	www.ismp.org/tools/donotcrush.pdf

Practices (US)	
Journal of the American Medical Association, HIV/AIDS collection	http://jama.ama-assn.org/cgi/collection/hiv_aids
American Academy of HIV Medicine (AAHIVM): HIV Specialist	www.aahivm.org/
International Antiviral Society–USA: Cases on the Web	www.iasusa.org/cow
University at Buffalo, The State University of New York, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences: HIV online educational offerings (HIV Pharmacotherapy Practice-Based Program, HIV Pharmacotherapy Community Pharmacy CE, and HIV Pharmacotherapy Annual Update)	https://tdm.pharm.buffalo.edu/hiv_cert_main/

Fonte: Adaptado, Tseng, 2012.

Importante destacar, que os farmacêuticos compreendam os mecanismos e os fatores que contribuem para o desenvolvimento da resistência aos medicamentos. Apesar das mutações de resistências a drogas possam ser transmitidas de pessoa a pessoa, a resistência geralmente ocorre através de replicação viral persistente na presença de TARV abaixo da ideal, causada por não adesão, potência reduzida ou concentrações séricas subterapêuticas secundárias a interações ou má absorção (TSENG, 2012; PAREDES, 2010; FRENKEL, 2004). Os farmacêuticos desempenham um papel importante na prevenção do desenvolvimento de resistência aos medicamentos, assegurando regimes mais potentes, monitorar e reforçar a necessidade de adesão mais rigorosa, gerenciar e antecipar eficazmente os efeitos adversos, como forma de aumentar a adesão, fornecer educação apropriada sobre o regime de tratamento no tocante a não adesão e desenvolvimento de resistência, vários recursos destes estão disponíveis para os farmacêuticos (Tabela 1) (TSENG, 2012)

No tocante a gestão das interações medicamentosas, os farmacêuticos desempenham um papel fundamental na terapia TARV, onde muitos pacientes HIV necessitam de tratamento para condições concomitante como as profilaxias primária e secundárias de infecções oportunistas, embora estas tenham diminuído devido a HAART, os pacientes agora estão vivendo com comorbidades como cardiovascular, hiperlipidemia, hipertensão, diabetes mellitus, osteoporose, doença renal, que podem ser relacionados com os TARV

utilizados a longo prazo, aumento da idade ou do próprio vírus (VANCE, 2010; TSENG, 2012; BRASIL, 2017)

Um estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo denominado INFAMERICA realizado na Espanha, avaliou a intervenção farmacêutica em pacientes HIV em TARV com alto risco cardiovascular, foram randomizados 53 pacientes, dos quais, o grupo intervenção 20,7% dos pacientes reduziram seu escore de risco cardiovascular (Framingham) de alto / muito alto para moderado / baixo risco cardiovascular versus 12,5% no grupo controle, no grupo intervenção a pressão arterial controlada aumentou 32,1% e 37,9% pacientes pararam de fumar (MORILLO, 2018). Dominigues et.al também demonstrou que os cuidados farmacoterapêuticos fornecido como uma combinação de educação em saúde em pacientes ambulatoriais em um hospital terciário, teve um impacto positivo no risco cardiovascular em pacientes com mais de 50 anos recebendo terapia antirretroviral combinada (DOMINGUES, 2017).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que os farmacêuticos que cuidam de pacientes com HIV/SIDA tanto em hospitais quanto em atendimentos na comunidade e ambulatórios especializados na dispensação de programas de HIV/SIDA, desempenham um papel integral no atendimento ao paciente e podem ter um impacto significativo e positivo no acompanhamento de pacientes usando TARV.

Dada a extensão do gerenciamento da doença do HIV, os farmacêuticos precisam ter conhecimentos técnicos sobre todos os aspectos da farmacologia e dos cuidados com o paciente, buscando sempre as fontes de informação científicas fidedignas com sites da WHO e UNAIDS, outros ver (tabela 2), à medida que novas terapias e novas informações se tornam disponíveis e os pacientes envelhecem, o papel dos farmacêuticos no cuidado desses pacientes também devem evoluir continuamente.

Referente ao acompanhamento farmacoterapêutico dada a sua relevância, ainda observa-se que há poucos estudos de seguimento de pacientes HIV/SIDA, observou-se que esse serviço desempenha um papel central para fortalecer a adesão a terapia, prevenção de resistência, de interações medicamentosas, minimizar efeitos tóxicos,

reduzir custos com terapias e internações desnecessárias, reduzir a carga viral do paciente, reduzir problemas cardiovasculares, melhorar a expectativa e a qualidade de vida dos pacientes, no entanto ainda não há estudos que demonstrem impactos na mortalidade e morbidade dos pacientes HIV/SIDA. Nosso estudo mostra a necessidade de novos estudos de acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes vivendo com HIV/SIDA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAMS, D.I., HILTON, J.F. and LEISER, R.J. **Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial.** Ann Intern Med. 2003;139(4):258–266.
2. ASHP, American Society of Health-System Pharmacists. **Statement on the pharmacist's role in the care of patients with HIV infection.** Am J Health Syst Pharm 2003;60(19):1998-2003
3. BANGSBERG, D.R. **Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression.** Clin Infect Dis. 2006;43(7):939–41.
4. BARRE-SINOSSI, F. **Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).** Science, 1983.
5. BRADLEY, H., HALL, H.I. and WOLITSKI, R.J. **Vital signs: HIV diagnosis, care, and treatment among persons living with HIV.** United States, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63(47):1113-17.
6. BRASIL. **Manejo da Infecção pelo HIV.** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Brasília, 2017
7. CALMY, A., HIRSCH, B., COOPER, D.A. and CARR, A. **A new era of antiretroviral drug toxicity.** Antivir Ther. 2009;14(2):165–179.
8. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men - New York City and California.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep 30: 305–308, 1981.
9. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents.** MMWR 2009 Mar 24; 58:1-20.
10. COHEN, M.S., CHEN, Y.Q. and MCCAULEY, M. **Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy.** N Engl J Med. 2011;365(6):493-505.
11. COHEN, M.S. and GAY, C.L. **Treatment to prevent transmission of HIV-1.** Clin Infect Dis. 2010;50(Suppl 3): S85–S95.
12. COSTA, J.M., TORRES, T.S., COELHO, L.E. and LUZ, P.M. **Adherence to antiretroviral therapy for HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis.** J. Int AIDS Soc. 2018 Jan;21(1). doi: 10.1002/jia2.25066.

13. DE JONG, B.C., PRENTISS, D., MCFARLAND, W., MACHEKANO, R. and ISRAELSKI, D.M. **Marijuana use and its association with adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected persons with moderate to severe nausea.** J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;38(1):43–46.
14. DEEKS, S.G., OVERBAUGH, J., PHILLIPS, A. and BUCHBINDER, S. **HIV Infection.** Nature Reviews, 2015.
15. D'SOUZA, G., MATSON, P. and GRADY, C.D. **Medicinal and recreational marijuana use among HIV-infected women in the Women's Interagency HIV Cohort (WIHS), 1994–2010.** J Acquir Immune Defic Syndr. 2012;61(5): 618–626.
16. DILWORTH, T.J., KLEIN, P.W., MERCIER, R.C., BORREGO, M.E., JAKEMAN, B. and PINKERTON, S.D. **Clinical and Economic Effects of a Pharmacist-Administered Antiretroviral Therapy Adherence Clinic for Patients Living with HIV.** J Manag Care Spec Pharm. 2018 Feb;24(2):165-172.
17. DOMINGUES EA., Ferrit-Martín M., Calleja-Hernández MÁ. **Impact of pharmaceutical care on cardiovascular risk among older HIV patients on antiretroviral therapy.** Int J Clin Pharm. 2017 Feb;39(1):52-60.
18. FRENKEL, L.M. and TOBIN, N.H. **Understanding HIV-1 drug resistance.** Ther Drug Monit 2004;26(2):116-121.
19. FOISY, M.M. and AKAI, P. S. **Pharmaceutical care for HIV patients on directly observed therapy.** Ann Pharmacother. 2004;38(4):550-56.
20. GAMAREL, K.E., BROWN, L., KAHLER, C.W., FERNANDEZ, M.I., BRUCE, D. and NICHOLS, S. **Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Intervention. Prevalence and correlates of substance use among youth living with HIV in clinical settings.** Drug Alcohol Depend. 2016;169: 11–18.
21. GALLO, R. C., SARIN, P. S., GELMANN, E. P., ROBERT – GUROFF, M., RICHARDSON, E., KALYANARAMAN, V. S., MANN, D., SIDHU, G.D., STAHL, R. E., ZOLLA PAZNER, S., LEIBOWITCH, J. and POPVIC, M. **Isolation of Human T-Cell Leukemia Virus in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).** 1983.
22. GERENUTTI, M., MARTINEZ, A. M. and BERGAMASCHI, C.C. **The Effectiveness of a Pharmaceutical Care Model on Adherence to Antiretroviral Therapy: A SAME-Based Cohort Study in Brazil.** Adv Pharm Bull. 2017 Sep; 7(3): 469–472.
23. GONÇALVES, J. S. **Adesão ao tratamento antirretrovirais em pacientes infectados pelo HIV atendidos no serviço da farmácia da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Amazonas, entre 2003 e 2013.** FMT-HVD/UEA, 2014, Manaus, Amazonas.
24. GRANT, P.M. and ZOLOPA, A.R. **The use of resistance testing in the management of HIV-1-infected patients.** Curr Opin HIV AIDS. 2009;4(6):474–480.
25. GRECO, D. B. **Trinta anos de enfrentamento à epidemia da Aids no Brasil, 1985-2015.** Ciência e Saúde Coletiva, 2016.

26. GRENNE W. C. **A history of AIDS: Looking back to see ahead.** Eur J Immunol 37 (Suppl. 1): S94–S102, 2007.
27. HANEY, M., GUDERSON, E.W. and RABKIN, J. **Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers: caloric intake, mood, and sleep.** J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;45(5):545–554.
28. HEELON, M., SKIEST, D., TERESO, G., MEADE, L., WEEKS, J. and PEKOW, P. **Effect of a clinical pharmacist's intervention on duration of antiretroviral-related errors in hospitalized patients.** Am J Health Syst Pharm. 2007;64(19):2064–2068. doi: 10.2146/ajhp070072.
29. HENDERSON, K.C., HINDMAN, J., JOHNSON, S.C., VALUCK, R.J. and KISER, J.J. **Assessing the effectiveness of pharmacy-based adherence interventions on antiretroviral adherence in persons with HIV - AIDS Patient Care STDs** 2011;25(4):221228.
30. MA, A., CHEN, D., CHAU, F. and SABERI, P. **Improving adherence and clinical outcomes through an HIV pharmacist's interventions.** AIDS Care. 2010;22(10):1189–1194. doi: 10.1080/09540121003668102.
31. HIV/AIDS. **Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, Brasil, 2017.** <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2017>. Acesso em 2 de maio de 2018 às 19:30: 39.
32. HODGSON, P.M., KONOPKA, S.N., COLVIN, C.J., JONAS, E., ALBERTINI, J., AMZEL, A. and FOGG, K.P. **A systematic review of individual and contextual factors affecting ART initiation, adherence, and retention for HIV-infected pregnant and postpartum women.** 2014 nov;5;9(11):111421.
33. HOWARD, A.A.A.J., LO, Y., VLAHOV, D., RICH, J.D., SCHUMAN, P., STONE, V.E., SMITH, D.K. and SCHOENBAUM, E.E. **Her Study Group. A prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIVinfected women.** AIDS. 2002 Nov 8;16(16) 2175-82.
34. KADRI, M. R. and SCHWEICKARDT, J. C. **A emergência da Aids no Amazonas.** História, Ciências, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro, 2016.
35. KELSO-CHICHETTO, N.E., OKAFOR, C.N., HARMAN, J.S., CANIDATE, S.S., COOK, C.L. and COOK R.L. **Complementary and alternative medicine use for HIV management in the state of Florida: medical monitoring project.** J Altern Complement Med. 2016;22(11):880–886.
36. KIBICHO, J., PINKERTON, S.D., OW CZARZAK, J., MKANDAWIRE-VALHMU, L., and KAKO, P.M. **Are community-based pharmacists underused in the care of persons living with HIV? A need for structural and policy changes.** J Am Pharm Assoc (2003). 2015;55(1):19-30.
37. KNIGHT, L., MUKUMBANG, F.C. and SCHATZ, E. **Behavioral and cognitive interventions to improve treatment adherence and access to HIV care among older adults in sub-Saharan Africa: an updated systematic review.** Syst Rev. 2018 Aug 2;7(1):114. doi: 10.1186/s13643-018-0759-9.

38. KOBIN, A.B. and SHETH, N.U. **Levels of adherence required for virologic suppression among newer antiretroviral medications.** *Ann Pharmacother.* 2011;45(3):372–9.
39. LUNDGREN, J.D., BABIKER, A.G. and GORDIN, F. **Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection.** *N Engl J Med.* 2015;373(9):795-807.
40. LORA L. ARMSTRONG; LEONARD L. LANCE, MORTON P GOLDMAN, Charles F. Lacy. **Medicamentos Lexi-Comp Manole. Uma fonte abrangente para médicos e profissionais de saúde/Manole.** USA. Lexi-Comp INC, 2009.
41. MAHY, M., AUTENRIETH, C.S., STANECKI, K. and WYND, S. **Increasing trends in HIV prevalence among people aged 50 years and older: evidence from estimates and survey data AIDS.** 2014;28 Suppl 4(September): S453–S459.
42. MAARTENS, G.; CELUM, C. and LEWIN, S. R. **HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention.** Seminar, 2014.
43. MANNES, L.Z., BURRELL, L. FERGUSON, E.G., ZHOU, Z., SOMBOONWIT, C., COOK, R.L. and ENNIS, N. **The association of therapeutic versus recreational marijuana use and antiretroviral adherence among adults living with HIV in Florida.** *Patient Preference and Adherence* 2018;12 1363–1372.
44. MARKS, G., O'DANIELS, C., GROSSMAN., CREPAZ, N., ROSE, C.E., PATEL, U. and STIRRATT, M.J. **Evaluation of a computer-based and counseling support intervention to improve HIV patients' viral loads.** *AIDS Care.* 2018 Aug 16:1-9.
45. MARCH, K., MAK, M. and LOUIE, S.G. **Effects of pharmacists' interventions on patient outcomes in an HIV primary care clinic.** *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(24):2574–2578. doi: 10.2146/ajhp070048.
46. MAY, M.T., GOMPELS, M. and DELPECH, V. **Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy.** *AIDS.* 2014;28(8):1193.
47. MEIRA, A. D. **Acquired Immunodeficiency Syndrome in Brazil.** *Tropical Diseases Department, Botucatu Medical School,* São Paulo State University-Unesp, São Paulo, Brazil, 2002.
48. MERCHEN, B.A., GERZENSHTEIN, L. SCARSI, K.K., ACHENBACH, C., POSTELNICK, M. and Zavod, R.M. **HIV-specialized pharmacists' impact on prescribing errors in hospitalized patients on antiretroviral therapy.** 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2011 Sep 17–20; Chicago (IL).
49. MCMAHON, J.H., KELLEY, K., BERTAGNOLIO, S., HONG, S.Y., WANKE, C.A., LEWIN, S.R. and ELIOTT, J.H. **Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring.** *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 15;52(4):493-506.
50. MORILLO-Verdugo R., Robustillo-Cortés MLA., Martín-Conde MT., Callejón-Callejón G.,. **Effect of a Structured Pharmaceutical Care Intervention Versus Usual Care on Cardiovascular Risk in HIV Patients on**

- Antiretroviral Therapy: INFAMERICA Study.** Ann Pharmacother. 2018 Nov;52(11):1098-1108.
51. MOSS, L.A. **Avaliação HIV/AIDS.** Tecnologia Radiolôgia. Janeiro/Fevereiro de 2013. Volume 84, número 3.
 52. NAC, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. **The health effects of marijuana and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research.** National Academies Press; 2017.
 53. NELSON, M., DOCKRELL, D.H. and EDWARDS, S. **On behalf of the BHIVA Guidelines Subcommittee. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011.** HIV Med 2011;12(Suppl 2):1-144.
 54. NEMES, M.C.H. and SOUZA, M.F.M. **Antiretroviral therapy a herence in Brazil.** 2004: S15-S20.
 55. OLIVEIRA, R. do S. M. de; BENZAKEN A. S., SARACENI V. and SABIDÓ M. **HIV/AIDS epidemic in the State of Amazonas: characteristics and trends from 2001 to 2012.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 48, suppl I: 70 -78, 2015.
 56. PAREDES, R. and CLOTET, B. **Clinical management of HIV-1 resistance.** Antiviral Res 2010;85(1):245-265.
 57. PANEL, Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. **Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV.** Department of Health and Human Services. Updated October 17, 2017.
 58. PATERSON, D.L., SWINDELLS, S., MOHR, J., BRESTER, M., VERGIS, E.N., and SQUIER, C. **Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection.** Ann Intern Med. 2000;133(1):21-30.
 59. AIDS, Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. **Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents.** Rockville (MD): US Department of Health and Human Services; 2012.
 60. PASCHOAL, E. P.; SANTO, C. C. do E.; GOMES, A. M. T.; SANTOS, É. I. dos; O., D. C. e PONTES, A. P. M. **Adesão à terapia antirretroviral e suas representações para pessoas vivendo com HIV/AIDS.** Esc Anna Nery, 2014.
 61. UNAIDS, Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV / AIDS. **Atualização global de auxílios - 2017. Acabar com a AIDS. Progresso em direção aos 90-90-90 alvos.** 2017.
 62. PRINCE, A.J., GLYNN, J. and CHIHANA, M. **Sustained 10-year gain in adult life expectancy following antiretroviral therapy roll-out in rural Malawi: July 2005 to June 2014.** Int J Epidemiol. 2016;46(2):479-491.
 63. RATHBUM, R.C., FARMER, K.C., STEPHENS, J.R. and LOCKHART, S.M. **Impact of an adherence clinic on behavioral outcomes and virologic response**

- in treatment of HIV infection: a prospective, randomized, controlled pilot study. *Clin Ther.* 2005;27(2):199-209.
64. BRASIL. **Protocolo de Assistência Farmacêutica em DST/HIV/AIDS - Recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica.** In: Departamento de DST e Aids, editor. 1ª ed. Brasília – DF, 2010. p. 223.
 65. BRASIL. **Manual de adesão ao tratamento para pessoas com HIV e aids.** In: Aids PNdDe, editor. 1º ed. Brasília 2008.
 66. SEITZ, R. **Human Immunodeficiency Virus (HIV).** Transfusion Medicine and Hemotherapy, 2016.
 67. SHARP, P. M. and HAHN, B. H. **Origins of HIV and the AIDS Pandemic.** Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2011.
 68. SHUTER, J. SARLO, J.A., KANMAZ, T.J., RODE, R.A. and ZINGMAN, B.S. **HIV-infected patients receiving lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy achieve high rates of virologic suppression despite adherence rates less than 95%.** *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45(1):4–8.
 69. SLAWSON, G. MILLOY, M.J. and BALNEAVES, L. **High-intensity marijuana use and adherence to antiretroviral therapy among people who use illicit drugs in a Canadian setting.** *AIDS Behav.* 2015;19(1):120–127.
 70. SMITH, R.J. **Adherence to antiretroviral HIV drugs: how many doses can you miss before resistance emerges?** *Proc Biol Sci.* 2006 Mar 7;273(1586):617-24.
 71. TAILOR, S., FOIZY, M.M., TSENG, A., BEARDSALL, A., OSTROP, N. and KHALIQ, K. **For the Canadian Collaborative HIV/AIDS Pharmacy Network. The role of the pharmacist caring for people living with HIV/AIDS: a Canadian position paper.** *Can J Hosp Pharm.* 2000;53(2):92–103.
 72. THOMPSON, M.A., ABERG, J.A., CALM, P., MONTANER, J.S.G., RIZZARDINI, G. and TELENTI, A. **Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society—USA Panel.** *JAMA.* 2010;304(3):321–333.
 73. TSENG, A., FOISY, M., HUGHES, C.A., KELLY, D., CHAN, S. and DAYNEKA, N. **Role of the Pharmacist in Caring for Patients with HIV/AIDS: Clinical Practice Guidelines.** *Can J Hosp Pharm.* 2012 Mar;65(2):125-45.
 74. VANCE, D.E., MUGAVERO, M. WILLIG, J. RAPER, J.L. and SAAG, M.S. **Aging with HIV: a cross-sectional study of comorbidity prevalence and clinical characteristics across decades of life.** *J Assoc Nurses AIDS Care* 2010;22(1):17-2.
 75. VOLKOW, N.D. and BALER, R.D. **Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use.** *N Engl J Med.* 2014;370(23):2219–2227.
 76. SOLOWIJ, N., STEPHENS, R.S. and ROFFMAN, R.A. **Cognitive functioning of long-term heavy marijuana users seeking treatment.** *JAMA.* 2002;287(9): 1123–1131.
 77. WHO. **Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public**

- health approach.** 2016. Acesso em: 53<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/> em 30 de agosto de 2018, as 18.
78. WHO. **HIV Drugs Resistance Report 2017.** World Health Organization, 2017. Acesso em: <https://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-report-2017>. Acesso em 02 de maio de 2018, 20:45.
79. WHO. International Pharmaceutical Federation; World Health Organization. **A joint declaration between the World Health Organization (WHO) and the International Pharmaceutical Federation (FIP) Geneva (Switzerland):** World Health Organization; 1997. The role of the pharmacist in the fight against the HIV-AIDS pandemic.
80. WOOLRIDGE, E. BARTON, S. SAMUEL, J., OSORIO, J. DOUGHERTY, A. and HOLDCROFT, A. **Marijuana use in HIV for pain and other medical symptoms.** *J Pain Symptom Manage.* 2005;29(4):358–367.
81. ZAIDI, J., GRAPSA, E. TANSER, F. NEWELL, M.L. and BARNIGHAUSEN, T. **Dramatic increase in HIV prevalence after scale-up of antiretroviral treatment.** *AIDS.* 2013;27(14): 2301–5.
82. ZHAG, Y. WILSON, T.E. and ADEDIMEJI, A. **The impact of substance use on adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected women in the United States.** *AIDS Behav.* 2018;22(3):896–908.