



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV/AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PROPOSTA DE PROTOCOLO PARA ADMINISTRAÇÃO DE
MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS POR
DISPOSITIVO ENTERAL

Flávia Willi Sarmento

RIO DE JANEIRO

2021

Flávia Willi Sarmento

**PROPOSTA DE PROTOCOLO PARA ADMINISTRAÇÃO DE
MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS POR
DISPOSITIVO ENTERAL**

Dissertação submetida como
requisito parcial para obtenção do
Grau de Mestre em infecção
HIV/AIDS e Hepatites Virais na
Área: HIV

Orientador:
Prof. Dr. Paulo Sérgio Marcellini

Rio de Janeiro

2021

S246 Sarmento, Flávia Willi
Proposta de protocolo para administração de
medicamentos antirretrovirais por dispositivo
enteral / Flávia Willi Sarmento. -- Rio de Janeiro,
2021.
65f

Orientador: Paulo Sérgio Marcellini.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação
em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2021.

1. antirretrovirais. 2. administração por
dispositivos enterais. 3. protocolo. I. Marcellini,
Paulo Sérgio, orient. II. Título.

Flávia Willi Sarmento

PROPOSTA DE PROTOCOLO PARA ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS POR DISPOSITIVO ENTERAL

Dissertação submetida como requisito para obtenção do grau de Mestre em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais na Área de DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM ___/___/___

Banca

Presidente: _____

Prof. Dr. Paulo Sérgio Marcellini

1º Examinador: _____

Prof. Dra. Aurélia Santos Faraoni

2º Examinador: _____

Prof. Dr. Luiz Cláudio Pereira Ribeiro

Suplente: _____

Prof. Dra. Karla Regina Oliveira de Moura Ronchini

Suplente: _____

Prof. Dr. Jorge Francisco da Cunha Pinto

Aos meus pacientes, por todo aprendizado,
e à minha família, meu porto seguro.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, nosso Divino Criador, por tudo que me é proporcionado nesta vida: pais amorosos, uma família maravilhosa, amigos especiais, uma vida próspera, e principalmente por todas as vivências que me tornaram o que sou – obrigada Senhor pela dádiva da vida!

Agradeço imensamente aos meus pais, Paulo e Lilia, por todo amor, por toda dedicação e apoio, por me proporcionarem uma boa educação e a oportunidade de crescer na vida – amo vocês infinitamente!

Obrigado à minha “grande família”, por ser o meu porto seguro e fonte constante de aprendizado – Amo muito todos vocês!

Obrigada aos “homens da minha vida”: Gustavo, por compartilhar o amor no dia a dia, e Davi, por me mostrar o que é amor incondicional – Amo vocês demais!

Agradeço a todos meus colegas e amigos do Setor de Farmácia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, que possibilitaram a oportunidade de me dedicar de forma integral a este trabalho, mas especialmente à “velha guarda”: Alexandra, Caruso, Felipe, Flavinha, Jane, Luciana, Núbia, Nogueira, Raílton e Zenir, por tudo que já passamos juntos, esta vitória também é de vocês!

Agradeço a Luísa Staib, bibliotecária da Biblioteca Setorial da Escola de Medicina e Cirurgia da UNIRIO, pela sua inestimável ajuda e disponibilidade na minha busca pelos artigos científicos. Muito obrigada!

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Sérgio Marcellini, por compartilhar seus conhecimentos e auxiliar no meu desenvolvimento científico, com competência e de forma leve e divertida! Muito obrigada!

Agradeço à minha banca querida, Prof. Dra. Aurélia Santos Faraoni, Prof. Dr. Luiz Cláudio Pereira Ribeiro, Prof. Dra. Karla Regina Oliveira de Moura Ronchini e Prof.

Dr. Jorge Francisco da Cunha Pinto. Obrigada pela disponibilidade e pela concretização deste trabalho. As contribuições, sempre pertinentes, foram fundamentais para a melhoria deste trabalho.

À minha querida Coordenadora, Prof. Dra. Fabiana Barbosa Assumpção de Souza; nossa história começou “engraçada” e continuou (porque não acabou!) com desfecho feliz! Muito obrigada por todo apoio, atenção, carinho e preocupação antes e durante minha jornada acadêmica. Você é especial!

Aos meus amigos conquistados durante o mestrado profissional: Catherine, Cinthia, Dominique, Érica, Izabel, Mariana e Rogério. Obrigada por terem transformado nossas aulas e atividades em momentos de importantes trocas e alegria! Sinto orgulho de fazer parte de uma turma cuja competência transcende o campo profissional. Vocês têm um lugar especial no meu coração!

Aos professores do Programa de Pós-graduação em infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais da Universidade federal do Estado do Rio de Janeiro, que exerceram papel fundamental na minha formação como mestre, meu muito obrigada!

Aos meus pacientes, por todo exemplo de vida e pelo inestimável aprendizado diário: que este trabalho possa ajudar a proporcionar a qualidade de vida que vocês merecem.

A todos, meu muito obrigada!

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa,
nunca tem medo e nunca se arrepende”
(Leonardo da Vinci)

RESUMO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma doença que se caracteriza por significativa imunossupressão, tendo como agente etiológico o HIV (do inglês *Human Immunodeficiency Virus* ou Vírus da Imunodeficiência Humana). Em virtude da melhor compreensão do uso dos medicamentos antirretrovirais, evoluiu de uma doença associada à alta mortalidade para uma doença crônica com comorbidades, aumento da expectativa de vida e diminuição das complicações relacionadas ao HIV. A avaliação da possível intercambialidade entre as apresentações dos medicamentos antirretrovirais, e a possibilidade de administração por dispositivos enterais não é realizada de forma padronizada às pessoas vivendo com HIV. Desta forma, o objetivo geral deste estudo foi desenvolver um protocolo para administração dos medicamentos antirretrovirais padronizados pelo Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, através de dispositivo enteral. Trata-se de uma pesquisa metodológica, com coleta de dados realizada a partir de fontes secundárias, através de levantamento bibliográfico. A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados informatizadas: *US National Library of Medicine (PUBMED)/ Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), SCOPUS e WEB OF SCIENCE, utilizando-se a combinação dos seguintes descritores “enteral feeding tube”, “antiretroviral” e o nome genérico dos medicamentos antirretrovirais, assim como consulta aos Protocolos Nacional e Internacionais em HIV e Sociedades de Nutrição Parenteral e Enteral, e as bulas dos medicamentos de referência, com intuito de selecionar informações para o embasamento do protocolo. O protocolo foi elaborado por meio da tabela de intercambialidade entre as formas farmacêuticas dos antirretrovirais e do fluxograma para tomada de decisões quanto a administração de medicamentos antirretrovirais por via enteral. Deste modo, o Protocolo desenvolvido neste trabalho busca suprir a necessidade da existência de um instrumento de informação e de avaliação, que oriente a equipe multiprofissional em todas as etapas envolvidas na necessidade de adaptação da terapia antirretroviral.

Palavras – chave: antirretrovirais, administração por dispositivos enterais, protocolo.

ABSTRACT

The Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) is a disease that is characterized by significant immunosuppression, having as its etiological agent HIV (Human Immunodeficiency Virus). Due to a better understanding of the use of antiretroviral drugs, has evolved from a disease associated with high mortality to a chronic disease with comorbidities, increased life expectancy and decreased complications related to HIV. The evaluation of the possible interchangeability between the presentations of antiretroviral drugs, and the possibility of administration by enteral devices is not performed in a standardized way to people living with HIV. Thus, the general objective of this study was to develop a protocol for the administration of antiretroviral drugs standardized in the Department of Chronic Conditions and Sexually Transmitted Infection, through an enteral device. It is a methodological research, with data collection carried out from secondary sources, through bibliographic survey. The literature review was carried out in the computerized databases: US National Library of Medicine (PUBMED) / Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), SCOPUS and WEB OF SCIENCE, using the combination of the following descriptors "enteral feeding tube", "antiretroviral" and the generic name of antiretroviral drugs, as well as consultation with the National and International Protocols on HIV and Parenteral and Enteral Nutrition Societies, and the inserts reference drugs, in order to select information to support the protocol. The protocol was elaborated through the interchangeability table between the pharmaceutical forms of antiretroviral drugs and the flowchart for making decisions regarding the administration of antiretroviral drugs through enteral route. Thus, the Protocol developed in this work seeks to supply the need for the existence of an information and evaluation instrument, which guides the multiprofessional team in all stages involved in the need to adapt antiretroviral therapy.

Keywords: antiretroviral drugs, administration by enteral devices, protocol.

Lista de Figuras

Figura 1	Esquema de TARV inicial preferencial para adultos.....	04
Figura 2	Recomendações de TARV inicial alternativa para adultos.....	04
Figura 3	Quadro dos medicamentos ARV padronizados pelo Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.....	06
Figura 4	Fluxograma da metodologia de seleção dos artigos incluídos na revisão da literatura.....	19
Figura 5	Esquema representativo da simbologia que compões um fluxograma.....	22
Figura 6	Fluxograma do resultado do processo de seleção dos artigos incluídos após revisão da literatura.....	24
Figura 7	Quadro com as características dos artigos selecionados segundo autoria, ano de publicação, idioma, tipo de estudo, e título.....	25
Figura 8	Algoritmo de informações estratégicas para tomada de decisão no processo de administração dos medicamentos antirretrovirais através de dispositivos enterais.....	39

Lista de Tabelas

Tabela 1	Resumo das características de absorção dos medicamentos antirretrovirais padronizados pelo Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis segundo SCB.....	10
Tabela 2	Recomendações dos fabricantes quanto a modificação dos comprimidos e cápsulas dos medicamentos antirretrovirais.....	28
Tabela 3	Tabela de intercambialidade entre os medicamentos antirretrovirais padronizados pelo Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.....	31

Lista de Abreviaturas e Siglas

AIDS	<i>Acquired Immundeficiency Syndrome</i> ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.
ARV	Antirretrovirais.
CTA	Centro de testagem e aconselhamento anônimo .
DDCI	Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.
DNA	Ácido desoxirribonucleico.
FDA	<i>U. S. Food and Drug Administration.</i>
HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy.</i>
HIV	<i>Human Immundeficiency Virus</i> ou Vírus da Imunodeficiência Humana.
HSH	Homens que fazem sexo com homens.
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.
IF	Inibidores de fusão.
INI	Inibidores da integrase.
IP/r	Inibidores de protease.
ISO 5870-1985	<i>International Organization for Standardisation</i> ou Organização Internacional para Padronização 5870-1985.
IST	Infecções sexualmente transmissíveis.
ITRN/ ITRNt	Inibidor da transcriptase reversa análogo a nucleosídeo/nucleotídeo.
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não análogo a nucleosídeo.
LT-CD4+	Linfócito t CD4+.
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.</i>

MS	Ministério da Saúde.
PCDT	Protocolo Clínico de Diretrizes e Tratamento da infecção pelo HIV
PUBMED	<i>US National Library of Medicine.</i>
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/AIDS.
RNA	Ácido Ribonucleico.
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica.
SICLOM	Sistema Logístico de Medicamentos.
SUS	Sistema Único de Saúde.
TARV	Terapia antirretroviral.
UNAIDS	Programa conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS.
UNIRIO	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.
UTI	Unidade de terapia intensiva.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. JUSTIFICATIVA	13
2. OBJETIVOS	17
2.1. Objetivo Geral	17
2.2. Objetivos Específicos	17
3. MÉTODO	18
4. RESULTADOS	23
4.1. Revisão da literatura	23
4.2. Formulação dos medicamentos antirretrovirais padronizados pelo Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.....	26
4.3. Recomendações fornecidas pelo fabricante.....	27
4.4. Tabela de intercambialidade	30
4.5. Fluxograma: algoritmo de informações estratégicas para tomada de decisão.....	36
5. DISCUSSÃO	41
6. CONCLUSÃO.....	44
7. BIBLIOGRAFIA	46

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), ou simplesmente Aids, é uma doença que se caracteriza por significativa imunossupressão associada a infecções oportunistas, neoplasias secundárias e manifestações neurológicas. Foi inicialmente detectada nos Estados Unidos, em meados de 1981, após o surgimento de vários casos de pneumonia pelo *Pneumocystis carinii*, atualmente *Pneumocystis jirovecii*, e de sarcoma de kaposi em pacientes homossexuais masculinos (SOUZA, J; STORPIRTIS, S., 2004). Seu agente etiológico é o HIV (do inglês *Human Immunodeficiency Virus* ou Vírus da Imunodeficiência Humana), e pertence ao grupo dos retrovírus citopáticos não-oncogênicos, que para multiplicar necessitam de uma enzima denominada transcriptase reversa, responsável pela transcrição do ácido ribonucleico (RNA) viral para uma cópia de ácido desoxirribonucleico (DNA), e desta forma, integrar-se ao genoma do hospedeiro. Apresenta dois tipos antigênicos: o HIV-1 e o HIV-2, sendo o primeiro o mais virulento e disseminado pelo mundo (FARTHING et al.,1989). O HIV é transmitido por meio de relação sexual desprotegida (vaginal, anal ou oral); transmissão vertical da mãe infectada para o filho durante a gestação, parto ou a amamentação; compartilhamento da mesma seringa ou agulha contaminada; ou transfusão de sangue contaminado com o HIV (BRASIL, 2018.a).

A Aids, após mais de três décadas dos primeiros relatos de infecções oportunistas, continua atingindo a população mundial, independentemente do gênero, idade e classe social. Em 2019, havia 1,7 milhão de novas infecções por HIV em todo o mundo, totalizando 38 milhões de PVHA e um total de 690.000 mortes relacionadas aos casos de Aids (UNAIDS, 2020). Apesar da taxa global de incidência-prevalência ter diminuído de 11,2% em 2000 para 6,6 % em 2010, e para 4,6% em 2018, reforçando a conclusão de que importantes progressos foram feitos contra a epidemia, ainda não estamos no caminho de acabar com a Aids como uma ameaça mundial à saúde pública até 2030. Avanços em todo mundo foram feitos em prol da redução de mortes relacionadas à Aids na última década, e um progresso mais gradual na redução de novas infecções pelo HIV, porém este quadro global esconde uma diversidade de tendências entre países e regiões. Avanços foram observados na região mais atingida pela epidemia: oeste e sudoeste da África. Porém, no resto do mundo, onde as infecções pelo HIV estão predominantemente

entre as populações-chave, este progresso é consideravelmente mais lento. Por população-chave entende-se os gays, homens que fazem sexo com homens (HSH), transgêneros, usuários de drogas injetáveis e profissionais do sexo. Elas compõem uma pequena proporção da população em geral, mas correm um risco extremamente alto de adquirir a infecção pelo HIV. Em 2019, a maioria das infecções globais se concentrava nestas populações-chave e seus parceiros sexuais, sendo elas responsáveis por 62% das novas infecções em todo mundo (UNAIDS 2020).

No Brasil, os primeiros casos de Aids surgiram em 1982. Na primeira metade da década de 1980, a epidemia de HIV/AIDS manteve-se basicamente restrita as regiões metropolitanas do Sul e Sudeste do país. As principais vias de transmissão eram: sexual, entre gays e outros HSH; sanguínea, por transfusão de sangue e hemoderivados; e pelo uso de drogas injetáveis, mediante o compartilhamento de seringas. Nesta época, a velocidade de crescimento da incidência e as taxas de mortalidade eram elevadas, e a estrutura assistencial para as PVHA encontrava-se em fase de implementação. Medidas dirigidas a melhoria da qualidade e controle do sangue e seus derivados foram priorizadas, observando-se uma diminuição drástica nos casos de Aids entre hemofílicos e transfundidos. A partir de 2016, com a melhoria no diagnóstico, ampliação do acesso à testagem e redução do tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento, ocorreu uma grande queda no número de casos e óbitos. Em 2019, foram diagnosticados 41.909 mil novos casos de HIV, sendo 4.948 mil casos (11,8%) a região Norte, 10.752 mil casos (25,6%) no Nordeste, 14.778 mil casos (35,3%) no Sudeste, 7.639 mil casos (18,2%) no Sul e 3.802 mil casos mil casos (9,1%) no Centro-Oeste. O país tem registrado, anualmente, uma média de 39 mil novos casos de Aids nos últimos cinco anos. O número anual de casos de Aids vem diminuindo desde 2013, quando se observaram 43.368 casos; em 2019 foram registrados 37.308 casos, com uma taxa de detecção de 17,8/100 mil habitantes. E, seguindo a tendência mundial, a epidemia de HIV/AIDS no país é concentrada nas populações-chave (BRASIL, 2020).

Nos últimos anos observamos um número menor de mortes relacionadas à Aids, com menos de 1 milhão de pessoas morrendo a cada ano de doenças relacionadas à Aids, devido ao acesso sustentado a TARV (UNAIDS 2019). O desenvolvimento da terapia antirretroviral de alta potência (do inglês *HAART – highly*

active antiretroviral therapy) revolucionou o cuidado com as pessoas vivendo com HIV/AIDS, proporcionando uma redução da morbimortalidade pelo HIV (HUESGEN et al, 2016). As novas estratégias da TARV visam avaliar a redução do risco de toxicidade a longo prazo, do desenvolvimento de resistências, das interações medicamentosas e dos custos e, ainda, melhorar a adesão (COHEN et al., 2010). Em razão da melhor compreensão do uso e das possibilidades de combinação entre os medicamentos ARV, a infecção pelo HIV evoluiu de uma doença associada a alta mortalidade para uma doença crônica com comorbidades, aumento da expectativa de vida e diminuição das complicações relacionadas ao HIV, principalmente para os pacientes que possuem acompanhamento adequado e que aderem a TARV (NYBERG, C.R et al, 2011) (SAN, C, et al, 2019).

No Brasil, a TARV é recomendada para todos os pacientes infectados pelo HIV com viremia detectável, independentemente da contagem de LT-CD4+ (BRASIL, 2018.c). Em 1996 foi desenvolvido o programa brasileiro de atendimento a pessoas vivendo com HIV/AIDS, apontado em 2011 pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), como um dos melhores modelos de prevenção e assistência as PVHA. Desde a introdução do tratamento para todos em 2013, até setembro de 2018, 585 mil PVHA estavam em tratamento (Brasil, 2018.b).

A seleção da terapia adequada para o paciente infectado pelo HIV pode se tornar um processo desafiador para quem a prescreve, dado que para esta escolha vários elementos devem ser levados em consideração, como combinação dos medicamentos que compõem a TARV, resistência do vírus aos ARV, mutações, comorbidades, interações medicamentosas, aparecimento de efeitos adversos e toxicidade. A terapia inicial deve sempre incluir a combinação de três ARV, sendo dois inibidores de transcriptase reversa análogos a nucleosídeo/nucleotídeo (ITRN/ ITRNt) associados a uma outra classe de antirretrovirais – inibidores de transcriptase reversa análogos não a nucleosídeo (ITRNN), inibidores de protease (IP/r) ou inibidores da integrase (INI). No Brasil, de acordo com o Protocolo Clínico de Diretrizes e Tratamento da infecção pelo HIV (PCDT) de 2018, o esquema preferencial de início de tratamento deve ser a associação de dois inibidores de transcriptase reversa análogos a nucleosídeo (ITRN/ ITRNt) – lamivudina e tenofovir, associados ao inibidor de integrase (INI) – dolutegravir, conforme Figura 1. Em situações especiais de intolerância ou contra-indicação ao esquema preferencial,

este deve ser adequado para esquemas iniciais alternativos, apresentados na Figura 2 (BRASIL, 2018.c).

Figura 1 – Esquema de TARV inicial preferencial para adultos

SITUAÇÃO	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	DOSE DIÁRIA	OBSERVAÇÃO
Adultos em início de tratamento ^(a)	TDF ^(b) /3TC + DTG ^(a)	(300mg/300mg) "2 x 1"+ 50mg 1x/dia	
Coinfecção TB-HIV ^(d) sem critérios de gravidade (conforme critérios elencados abaixo)	TDF ^(b) /3TC/EFV	(300mg/300mg/600mg) – DFC 1x/dia	Concluído o tratamento completo para TB, poderá ser feita a mudança (switch) do EFV para DTG.
Coinfecção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo ^(d) : LT- CD4+ < 100 céls/mm ³ Presença de outra infecção oportunista Necessidade de internação hospitalar/ doença grave Tuberculose disseminada	TDF ^(b) /3TC + RAL	(300mg/300mg) "2 x 1" 1x/dia + 400mg 12/12h	Concluído o tratamento completo de TB, deverá ser feita a mudança (switch) do RAL para DTG em até 3 meses

Fonte: MS/SVS/ DCCI.

Figura 2 – Recomendações de TARV inicial alternativa para adultos

Intolerância ou contraindicação ao DTG	Substituir o DTG ^(a) por EFV
Contraindicação ao TDF ^(b)	Se teste HLA-B*57:01 negativo, substituir TDF por ABC ^(c) Se teste HLA-B*57:01 positivo ou intolerância ao ABC, substituir o TDF por AZT
Intolerância ao EFV na coinfecção TB-HIV	Substituir o EFV por RAL

Fonte: MS/SVS/DCCI.

Para a minoria que apresenta falha ao tratamento inicial, novos medicamentos e novas estratégias de forma a estabelecer uma terapia de resgate têm sido testados, com resultados de eficácia e durabilidade animadores. A disponibilidade de cinco classes de ARV, e o surgimento dentro destas classes de medicamentos ativos contra o vírus resistente, e ao mesmo tempo bem tolerados, possibilitam hoje a elaboração de esquemas terapêuticos de resgate altamente eficazes. A combinação criteriosa de medicamentos com alta barreira genética (pouca chance de o vírus criar resistência) de classes distintas permite a supressão

viral máxima e duradoura, mesmo em um cenário desafiador de multirresistências. Na Figura 3, encontramos o quadro com os ARV atualmente padronizados pelo Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI), segundo classe terapêutica e suas apresentações disponíveis (BRASIL, 2018.c).

Figura 3 – Quadro dos medicamentos padronizados pelo Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – Rio de Janeiro, março de 2021.

Classe terapêutica	Medicamento	Apresentação
Inibidores de transcriptase reversa análogos a nucleosídeo/nucleotídeo (ITRN/ITRNT)	Abacavir	Comprimido 300 mg
		Solução oral 20 mg/ml – 240 ml
	Lamivudina	Comprimido 150 mg
		Solução oral 10 mg/ml – 240 ml
	Tenofovir	Comprimido 300 mg
	Tenofovir + emtricitabina	Comprimido 300 mg +200 mg
	Tenofovir + lamivudina	Comprimido 300mg + 300 mg
	Tenofovir + lamivudina + efavirenz	Comprimido 300mg + 300 mg + 600 mg
	Zidovudina	Cápsula 100 mg
Solução injetável 10 mg/ml – 20 ml		
Xarope 10 mg/ml – 200 ml		
Zidovudina + lamivudina	Comprimido 300 mg + 150 mg	
Inibidores de transcriptase reversa não análogos a nucleosídeo(ITRNN)	Efavirenz	Comprimido 600 mg
		Comprimido 200 mg
		Solução oral 30 mg/ml – 180 ml
	Etravirina	Comprimido 100 mg
		Comprimido 200 mg
	Nevirapina	Comprimido 200 mg
Solução oral 10 mg/ml – 100/ 240 ml		
Inibidores de Protease (IP/r)	Atazanavir	Cápsula 300 mg
	Darunavir	Comprimido 75 mg
		Comprimido 150 mg
		Comprimido 600 mg
	Lopinavir + ritonavir	Comprimido 100mg + 25 mg
		Solução oral 80 mg + 20 mg/ml – 180 ml
Ritonavir	Comprimido 100 mg	
	Pó para suspensão oral 100 mg - envelope	
Inibidores da Integrase (INI)	Dolutegravir	Comprimido 50 mg
	Raltegravir	Comprimido 100 mg
		Comprimido 400 mg
Inibidores de Fusão (IF)	Enfurvitida	Pó líofilo injetável 90 mg/ml – frasco/ampola com 90 mg
	Maraviroque	Comprimido 150 mg

Fonte: SICLOM / DCCI/SVS/MS.

Apesar dos avanços na TARV, observa-se que o mesmo não acontece em uma situação em que ocorre a necessidade de se adaptar a terapia medicamentosa a uma via de administração. A terapia antirretroviral de alta potência (*HAART*) reduziu significativamente a necessidade de internação, porém uso de dispositivos enterais para a administração dos medicamentos ARV ainda se faz necessário em algumas situações na população de PVHA. Vias alternativas para a administração de medicamentos ARV através de dispositivos enterais são frequentemente necessárias para os pacientes HIV admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI), já que somente dois fármacos – zidovudina e enfurvitida, estão disponíveis por via parenteral, e são utilizados em situações específicas (TURLEY, FULCO, 2017). Além disto, a maioria dos ARV disponíveis para o tratamento da infecção pelo HIV está na apresentação em comprimidos ou cápsulas. Assim ocorre a necessidade da transformação da forma farmacêutica, o que dificulta a escolha da terapia mais adequada, em um cenário clínico que requer a alteração na forma da administração da terapia medicamentosa. O processo de transformação entre as formas farmacêuticas não se resume em simplesmente triturar um comprimido e misturar com um diluente, como água; cada forma farmacêutica tem sua função, e a alteração na forma farmacêutica provoca alterações na biodisponibilidade e conseqüentemente no efeito terapêutico desejado (SAN, C. et al, 2019) (HUESGEN et al, 2016).

Os medicamentos podem ser produzidos em diferentes apresentações, para serem administrados pelas diferentes vias de administração existentes em nosso organismo. Cada via de administração tem suas peculiaridades, e as formas farmacêuticas produzidas devem se adequar a estas peculiaridades para que o princípio ativo possa ser absorvido e exerça sua ação no organismo. O objetivo de se obter adequadas formas farmacêuticas é garantir que o princípio ativo atinja o local de ação na concentração adequada para exercer sua atividade terapêutica e consiga resistir à degradação metabólica que possa ocorrer durante as fases de administração, absorção e eliminação. O uso de apresentações específicas para a veiculação de fármacos garante que o princípio ativo seja liberado na quantidade adequada dentro do organismo, durante o tempo necessário para se obter uma resposta terapêutica. A concentração do fármaco que atinge o local de ação dependerá da dose administrada; da quantidade absorvida; da velocidade de

distribuição do princípio ativo que chega ao local da ação, e da velocidade de metabolização, degradação e eliminação pelo organismo (JULIANI, 2014).

A TARV tem como principal objetivo alcançar ou manter a supressão virológica nas PVHA. Para que isto ocorra, uma adequada exposição ao fármaco é imprescindível. Doses subterapêuticas podem resultar em aumento dos níveis de HIV no sangue (falha virológica), progressão da doença, como também aparecimento de resistência aos medicamentos. Para isto é essencial a administração dos medicamentos na forma farmacêutica adequada, através da correta via de administração. Ao se transformar uma forma farmacêutica de modo a se viabilizar a sua administração através de dispositivos enterais, podemos nos deparar com um novo problema, já que as propriedades farmacocinéticas dos medicamentos podem ser modificadas quando estes são administrados por dispositivos enterais. Sendo necessário, os medicamentos podem ser administrados através de dispositivos enterais, mas primeiramente deve-se avaliar o tipo de dispositivo, sua localização no trato gastrointestinal, o local de ação e absorção do fármaco e os efeitos dos alimentos em sua absorção (BECKWITH et al, 2004).

Os dispositivos enterais são classificados pelo local de inserção - nasal, oral, percutâneo, e pela localização da extremidade distal do dispositivo – gástrico, duodenal ou jejunal. A escolha do dispositivo depende de fatores relacionados ao estado de saúde do paciente, incluindo doenças concomitantes e necessidade de alimentação enteral. A absorção dos fármacos depende tanto da solubilidade como da permeabilidade através da mucosa intestinal. Apesar da absorção dos fármacos ocorrer principalmente no intestino delgado devido sua maior superfície de absorção, muitos necessitam da exposição ao pH ácido do estômago ou da ação das enzimas pancreáticas através da passagem pelo duodeno, para que ocorra sua adequada dissolução. Conseqüentemente, a localização do dispositivo irá influenciar diretamente na liberação do princípio ativo, principalmente das formas farmacêuticas que dependem do pH para solubilização. E uma dissolução inadequada ocasionará menor absorção e concentração do fármaco no organismo, podendo levar a falha virológica. Assim, na administração de medicamentos ~~antirretrovirais~~ através de dispositivos enterais, é essencial dar importância na relação entre o local de absorção dos fármacos através do trato gastrointestinal e a localização do dispositivo (CHICARRO, N.A et al, 2012) (PROHASKA et al, 2012) (HUESGEN et al,

2016).

A utilização do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) pode auxiliar na escolha de qual medicamento ARV seria mais adequado para administração através de dispositivos enterais. O sistema de classificação SCB é uma ferramenta de avaliação utilizada pelo *U. S. Food and Drugs Administrations* (FDA), que categoriza os fármacos em 4 classes, baseadas na solubilidade e permeabilidade no trato gastrointestinal, sendo empregada na característica de absorção dos fármacos e na formulação de novos medicamentos, de forma a potencializar sua biodisponibilidade (tabela 2). Os fármacos classe I são considerados como ideais, já que apresentam alta solubilidade e alta permeabilidade intestinal, geralmente sendo bem absorvidas; muitos dos ITRN/ITRNt estão nesta classe. Os da classe II apresentam baixa solubilidade, porém alta permeabilidade, e devido a esta característica deve-se ter cuidado na escolha do diluente dos fármacos incluídos nesta classe antes de administrá-las. Nela encontram-se os ITRNN/ ITRNNt. Os fármacos classe III possuem alta solubilidade e baixa permeabilidade, assim para sua administração por dispositivos enterais é necessário levar em conta o local de absorção no trato gastrointestinal e o tipo de dispositivo utilizado. Por fim os de classe IV apresentam baixa solubilidade e baixa permeabilidade; alguns dos IP/r estão nesta classe (HUESGEN et al, 2016).

Tabela 1 - Resumo das características de absorção dos medicamentos antirretrovirais padronizados pelo Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, segundo SCB.

Antirretroviral	Característica da absorção	Local de absorção	Sistema de Classificação Biofarmacêutica (Classe) ^b
Abacavir	Rapidamente e extensivamente absorvido. T _{max} ^a de 1 - 1,5 h.	Provavelmente no duodeno	III
Atazanavir	Dissolução e absorção dependentes da acidez gástrica; necessita de pH<4; alimento ↑biodisponibilidade.	Intestino	II
Darunavir	Alimento ↑biodisponibilidade.	Provavelmente no intestino delgado	II
Dolutegravir	Forma quelatos com cátions polivalentes	...	III
Efavirenz	Praticamente insolúvel em água	Intestino Grosso	II/IV
Emtricitabina	I
Etravirina	Altamente lipofílico, praticamente insolúvel em água em uma extensa faixa de pH; alimento ↑biodisponibilidade	Desconhecido	IV
Lamivudina		Intestino delgado. ↑ permeabilidade pelo duodeno, jejuno e íleo versus estômago.	I/III
Lopinavir	Fármaco lipofílico; base fraca	Jejuno	II/IV
Maraviroque	Absorção é dose dependente, provavelmente devido a saturação do efluxo.	Intestino delgado.	III
Nevirapina	Bem absorvido oralmente; biodisponibilidade absoluta estimada ~ 90%; solubilidade pH dependente.	Absorvida em todos os 4 locais, sendo: jejuno>íleo>cólon ascendente>cólon descendente.	II
Raltegravir	Refeições ricas em gordura ↑biodisponibilidade; refeições pobres em gordura ↓biodisponibilidade	Trato gastrointestinal; dependendo do pH, no íleo primário.	II (tablets mastigáveis)
Ritonavir	Fármaco lipofílico; base fraca	Desconhecido	IV
Zidovudina		Provavelmente no intestino delgado	I

^aT_{max}= tempo para atingir concentração máxima.

^bClasse I: alta solubilidade e alta permeabilidade; Classe II: baixa solubilidade, alta permeabilidade; Classe III: alta solubilidade, baixa permeabilidade; Classe IV: baixa solubilidade e baixa permeabilidade.

Fonte: Huesgen et al, 2016.

A possibilidade de oclusão do dispositivo enteral, principalmente ao se triturar comprimidos, é outro fator importante a ser considerado na necessidade da administração de medicamentos por esta via. Geralmente necessitam de lavagem regular e eficaz com um solvente apropriado, de forma a prevenir a bloqueio do dispositivo. E mesmo pela preferência por formulações líquidas quando se trata da administração de medicamentos através dispositivos enterais, algumas considerações devem ser feitas. Dependendo de sua viscosidade podem proporcionar a oclusão do dispositivo. Apesar de serem prontamente absorvidas, soluções extremamente hiperosmolares ou que contenham excipientes como adoçantes ou estabilizantes podem causar efeitos adversos indesejados como cólicas e diarreias, quando administrados pelos dispositivos enterais. Em ambos os casos as formulações líquidas podem ser diluídas com água estéril, de forma a minimizar os efeitos de viscosidade e osmolaridade das soluções. Outra questão a ser levada em consideração é o volume a ser administrado. Como a maioria das apresentações líquidas são formuladas para administração em crianças, o uso em adultos requer volumes maiores para se atingir a concentração ideal, e com isto significa maior exposição aos excipientes. E para pacientes com restrição hídrica, os volumes a serem administrados devem ser adaptados, para que não haja piora na condição de saúde destes (CHICARRO, N.A et al, 2012) (PROHASKA et al, 2012) (HUESGEN et al, 2016).

Para evitar a interação dos medicamentos com outras formulações enterais, de modo a prevenir a formação de precipitados, diminuição da biodisponibilidade e oclusão do dispositivo, e o risco de contaminação microbiológica, os medicamentos não devem ser administrados concomitantemente com estas formulações através de dispositivos enterais. Sendo necessário, deve-se interromper temporariamente a administração da formulação enteral durante a administração dos medicamentos; cada medicamento deve ser administrado separadamente, e o dispositivo deve ser lavado com aproximadamente 15 ml de água antes e após administração de cada medicamento (BECKWITH et al, 2004) (CHICARRO, N.A et al, 2012) (PROHASKA et al, 2012) (HUESGEN et al, 2016).

Observa-se que é um desafio escolher e/ou adaptar a melhor TARV para os pacientes incapazes de tomar medicamentos pela via oral. Não se encontra facilmente na literatura dados relacionados à alternância entre as formas

farmacêuticas dos medicamentos ARV, assim como estudos que demonstrem a administração destes medicamentos por dispositivos enterais. (HUESGEN et al, 2016).

Intercambialidade é uma característica que avalia a possibilidade de se realizar a substituição de um medicamento utilizado pelo paciente por outro equivalente, sem que afete o desenvolvimento da ação. Apesar de fazer parte do cuidado farmacêutico, a avaliação da possível intercambialidade entre as apresentações dos medicamentos ARV, e a possibilidade de administração destes medicamentos via dispositivos enterais não é realizada de forma padronizada às PVHA (BENNETT et al, 2014).

As ações clínicas, preventivas e educativas desenvolvidas nos serviços acontecem tanto com base no conhecimento científico e tecnológico quanto nas vivências e valores dos profissionais que as planejam e executam. Porém quando não sustentadas por critérios adequados às suas reais demandas, instituem um processo de trabalho fragmentado e sem planejamento, e não garantem impactos positivos na saúde das pessoas, além resultar em gastos desnecessários e significar um fator a mais de dependência na incorporação de equipamentos e insumos clínicos. A ausência de padronização das ações significa fragilidade da gestão, que pode ocasionar em uma grande variação nos modos de fazer. O emprego de instrumentos de gestão que se estabeleçam como diretrizes, linhas do cuidado e protocolos, e que tenham como referências artigos científicos que fortaleçam os conceitos, pode ser uma estratégia potente para a introdução de novas formas de se fazer a prática, dando direcionamento e garantindo a continuidade das ações (WERNECK, FARIA, CAMPOS, 2009).

O estabelecimento de Protocolos Clínicos vem de encontro a necessidade de padronização de rotinas em uma instituição. Através destes, procura-se estabelecer os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado por meio de passos terapêuticos adequados, com emprego dos medicamentos disponíveis nas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados. Considerando a prescrição médica, os protocolos também têm por objetivo criar mecanismos para a garantia da prescrição segura e eficaz de medicamentos (PICON; BELTRAME, 2002).

De acordo com o Ministério da Saúde:

Os Protocolos são recomendações desenvolvidas sistematicamente para auxiliar no manejo de um problema de saúde, numa circunstância clínica específica, preferencialmente baseados na melhor informação científica. São orientações concisas sobre testes diagnósticos e tratamentos que podem ser usados pelo médico no seu dia-a-dia. Esses protocolos são importantes ferramentas para atualização na área da saúde e utilizados para reduzir variação inapropriada na prática clínica. Cada protocolo clínico deve ser delineado para ser utilizado tanto no nível ambulatorial quanto hospitalar (BRASIL, 2008).

Dependendo de como é realizado o processo de discussão, de adoção e de implantação de um protocolo, é possível afirmar a sua efetividade como instrumento de mudança e de aumento da capacidade crítica dos profissionais, gerando melhorias no desempenho e na postural individual e coletiva dos profissionais de saúde. Resulta em um trabalho capaz de produzir mais saúde e de atender às necessidades da população atendida por um seguimento ou como todo. Também servem como desafio para gestores e para as equipes de saúde, já que os protocolos devem acompanhar a evolução do conhecimento científico e ser continuamente atualizados, sendo necessário o engajamento, estruturação e treinamento dos profissionais envolvidos, fato este imprescindível a produção de resultados benéficos para a população (WERNECK, FARIA, CAMPOS, 2009).

1.1. JUSTIFICATIVA

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) é um órgão suplementar da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), vinculado ao Ministério da Educação. Apresenta-se como um importante Centro de Assistência para a população que é atendida exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Foi inaugurado em 01 de novembro de 1929 e, na época, constituiu uma das maiores instituições de promoção de saúde pública. Em 1966 foi incorporado à Escola de Medicina e Cirurgia. A partir de 1968 passou a ser denominado “Hospital Universitário Gaffrée e Guinle”, ocasião em que fora realizada uma grande reforma para readaptação do mesmo como um hospital-escola. Em 05 de junho de 1979 foi integrado a Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO), atual Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, passando a fazer parte de seu Centro de Ciências

Biológicas e da Saúde. Em 16 de outubro de 1987, através da Portaria nº 05 de 13/10/1987, o HUGG torna-se credenciado como “Centro Nacional de Referência em AIDS”, e desde 1989 possui um Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA) (EBSERH, 2016).

O HUGG tem como missão ser um hospital onde são praticadas assistência complexa e hierarquizada com excelência, ensino para formação e qualificação de recursos humanos para a valorização da vida e produção de conhecimento, de forma a contribuir para a melhoria da qualidade de vida do cidadão. Em recente reestruturação organizacional efetuada em 2016, realizou-se a agregação de serviços, com a finalidade de estruturá-los por linhas do cuidado. Entende-se por linha de cuidado a articulação de recursos e práticas de produção de saúde que, orientadas por Diretrizes Clínicas, objetivam a condução oportuna e ágil dos pacientes pelas possibilidades de diagnóstico e terapia, em resposta às suas necessidades de saúde (BRASIL, 2010). As Diretrizes Clínicas, entendidas como recomendações que orientam tanto as decisões assistenciais como as de organizações de serviços para as condições de saúde de relevância sanitária, se desdobram em Protocolos, que orientam as linhas do cuidado e viabilizam a comunicação entre as equipes e serviços, a programação das ações e padronização de recursos (BRASIL, 2010).

Como já evidenciado, os Protocolos Clínicos são instrumentos direcionadores da atenção, voltados para a prática clínica e para ações preventivas, promocionais e educativas. Referem-se ao enfrentamento à determinados problemas de saúde, através da aplicabilidade de conhecimentos e tecnologias eficientes e eficazes, respaldados na evidência científica (BRASIL, 2010). Dentro desta lógica, apresentando-se como uma unidade de referência ao atendimento às PVHA, possibilitando o atendimento às que necessitam de internação, o HUGG tem hoje como desafio estabelecer uma diretriz para a administração de medicamentos antirretrovirais aos pacientes internados que por motivos clínicos necessitam de utilizar um dispositivo enteral. A possibilidade de administração dos medicamentos antirretrovirais via dispositivo enteral não é realizada de forma padronizada às PVHA internadas no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. E não existe um instrumento avaliativo nem informativo que oriente a equipe multiprofissional em todas as etapas envolvidas na necessidade de adaptação da TARV. Não foram encontrados

documentos semelhantes elaborados em outras instituições.

E a confecção deste trabalho partiu de uma experiência vivida pela autora, que atua na unidade de Farmácia Clínica do Serviço de Farmácia do HUGG, mais especificamente no ambulatório de atendimento aos Programas de HIV, Hepatites Virais e Oncologia. Ao acompanhar os pacientes ambulatoriais que por razões diversas necessitavam de internação, ocorria uma intervenção informal, quase que uma conversa com os médicos envolvidos nos cuidados dos pacientes internados, sobre a adaptação da TARV para a administração por dispositivos enterais. Porém, em julho de 2018, ao se deparar com uma demanda de dois pacientes HIV+ internados na UTI Adulto em uso de dispositivo enteral, em condições graves de saúde – uma senhora em idade avançada, com comorbidades, anêmica, em uso de sonda nasogástrica e necessitando de ventilação mecânica, e outro paciente mais jovem, porém em abandono de TARV, apresentando infecções oportunistas, também em uso de sonda nasogástrica e necessitando de ventilação mecânica, contatou-se a necessidade da avaliação da possibilidade de administração da TARV através deste dispositivo por uma equipe multidisciplinar, fato até então não realizado.

A equipe se mobilizou em busca das informações que pudessem dar segurança na escolha adequada para administração da terapia corrente, e no caso de necessidade de troca, que possibilitasse esta ação de forma segura e eficaz para os pacientes. O que foi percebido é que, apesar dos esforços realizados e da junção de todos os saberes, havia uma grande necessidade de organização das informações encontradas, já que estas não se apresentaram facilmente na literatura, nem de modo a agilizar a tomada de decisão. Também se verificou a necessidade de se avaliar e padronizar este processo. Muitas das intervenções da prática comum poderiam ser lesivas ou pouco efetivas para a saúde da PVHA em uso de dispositivo enteral, estando relacionadas a fatores individuais como necessidade de memorização de processos, deficiências na formação acadêmica e inexperiência dos profissionais envolvidos em alguma etapa do cuidado, ou relacionadas com falhas sistêmicas tais como problemas no ambiente, falta ou falha no treinamento, falta de profissionais, falhas de comunicação, problemas nas políticas e procedimentos adotados na instituição ou mesmo produtos inadequados utilizados na terapia do paciente.

Assim, considera-se fundamental o estabelecimento de um Protocolo Clínico

no HUGG para administração dos medicamentos ARV por dispositivo enteral, já que a aplicação de protocolos pode levar a implementação de rotinas padronizadas, selecionando uma prática adequada e definindo padrões de tratamento, além de fornecer a toda equipe uma sistemática comum de conduta para a administração dos medicamentos ARV. E o cenário complexo que envolve a administração de medicamentos via dispositivos enterais, em algumas situações concomitantemente com alimentos, requer uma comunicação de excelência entre a equipe multidisciplinar. É importante destacar que protocolos são aplicados por pessoas, seja por cada um dos profissionais ou pela equipe multidisciplinar. Possuem relação direta com o processo de trabalho, valores profissionais e compromisso com a sociedade. Neste contexto, a elaboração e o acompanhamento da utilização de protocolos clínicos é uma excelente oportunidade de educação permanente em saúde.

Os protocolos, quando bem utilizados nas situações adequadas, podem otimizar o atendimento e trazer segurança aos profissionais, e contribuir para uma TARV segura e de qualidade às PVHA internadas no HUGG, impossibilitadas de ingerir seus medicamentos pela via oral.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Elaborar Protocolo Clínico para administração dos medicamentos antirretrovirais padronizados pelo DCCI, por meio de dispositivo enteral.

2.2. Objetivos Específicos

a) Elaborar tabela de intercambialidade entre as formas farmacêuticas dos antirretrovirais padronizados pelo DCCI;

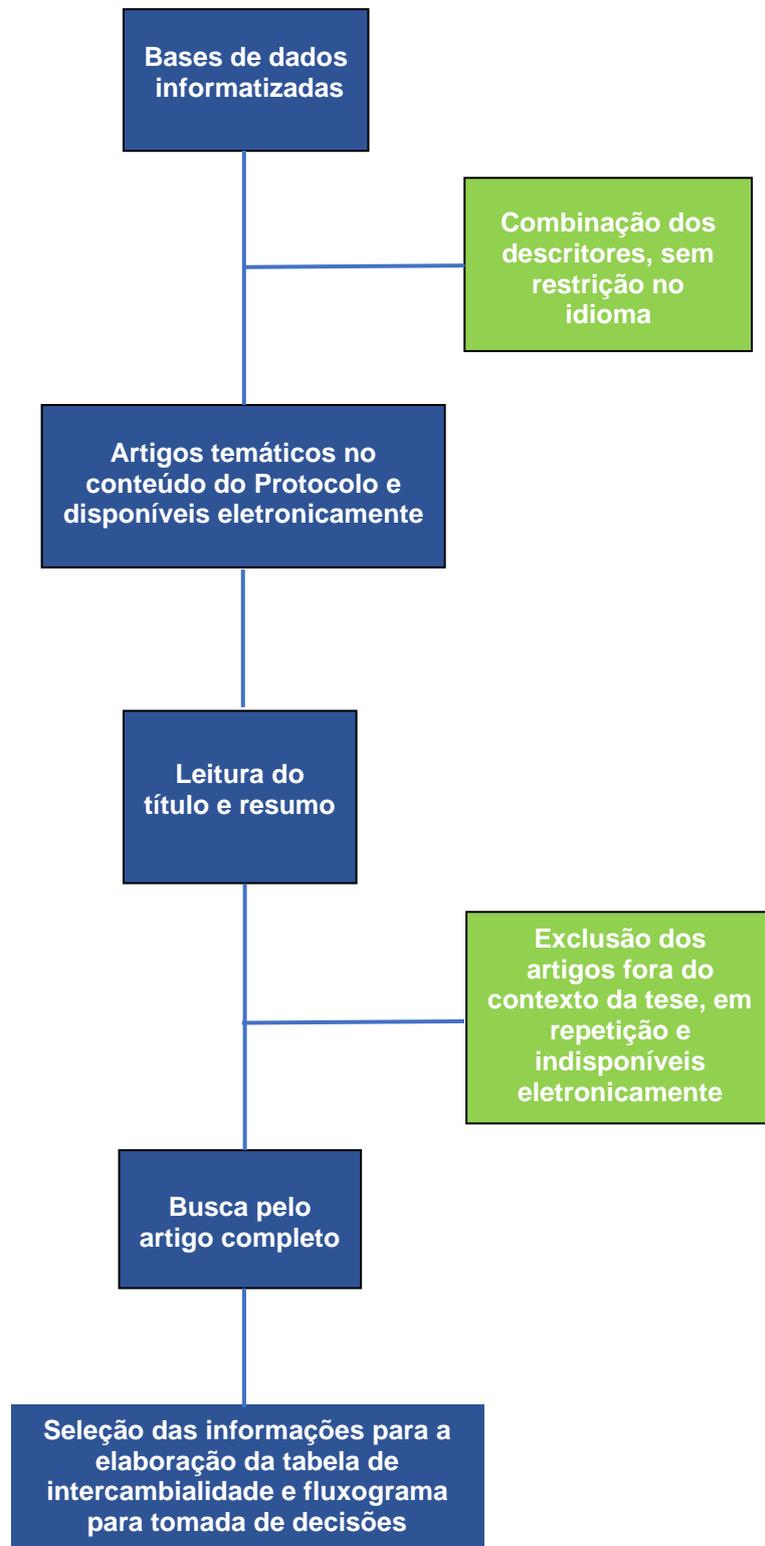
b) Elaborar fluxograma para tomada de decisões quanto a administração de medicamentos ARV por via enteral às PVHA incapazes de ingerir medicamentos pela via oral.

3. MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma pesquisa metodológica, com coleta de dados realizada a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico. Os estudos metodológicos envolvem a investigação dos métodos de obtenção e organização de dados e condução de pesquisas rigorosas. Tratam do desenvolvimento, da validação e da avaliação de ferramentas e métodos de pesquisa (MELO et al, 2016).

Para o levantamento bibliográfico, foi realizada a revisão da literatura por meio de periódicos indexados nas bases de dados informatizadas: *US National Library of Medicine (PUBMED)/ Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *SCOPUS* e *WEB OF SCIENCE*, utilizando-se a combinação dos seguintes descritores “enteral feeding tube”, “enteral device” “antiretroviral” e o nome genérico dos medicamentos antirretrovirais padronizados pelo DCCI. Os critérios de inclusão adotados para a seleção dos artigos são: envolver os tópicos propostos na temática do protocolo e estar disponível eletronicamente. Não houve restrição quanto ao idioma, nem quanto ao ano de publicação. Em todas as bases de dados foi utilizada a combinação única de “enteral feeding tube” com o operador booleano AND somados a “antiretroviral”, assim como a combinação única de “enteral device” com o operador booleano AND somados a “antiretroviral”. Posteriormente é realizado o mesmo processo com “enteral feeding tube” e o nome genérico de cada medicamento antirretroviral padronizado pelo DCCI, e “enteral device” e o nome genérico de cada medicamento antirretroviral padronizado pelo DCCI. Inicialmente foi realizada a leitura do título e do resumo, e caso o artigo não contenha o conteúdo proposto, este é excluído da busca. Os artigos em repetição também são excluídos. Os trabalhos que se apresentam como indisponíveis são retirados da análise. Em seguida procura-se o trabalho completo dos artigos eleitos. Depois de selecionados os artigos, é realizada a leitura na íntegra. A partir da leitura destes materiais, é feita a escolha das informações que servirão como suporte para a construção da tabela de intercambialidade entre as formas farmacêuticas dos antirretrovirais padronizados pelo DCCI, assim como para a elaboração do fluxograma para tomada de decisões quanto a administração de medicamentos ARV por via enteral.

Figura 4 – Fluxograma da metodologia de seleção dos artigos incluídos na revisão da literatura. Rio de Janeiro, março de 2021.



Fonte: Elaborado pela autora.

Complementarmente ao levantamento de informações nos periódicos indexados nas bases de dados informatizadas, foi realizada a consulta ao Protocolo Nacional e Internacionais: *Internacional Antiretroviral Society* – IAS (IAS 2018), Protocolo do Departamento de Saúde dos Estados Unidos (U.S. DHHS), *European AIDS Clinical Society* (EACS 2017), Protocolo Francês (MORLAT 2017), Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN/SBNEP), *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (A.S.P.E.N.) e *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN). Nesta literatura foi realizado o levantamento das informações que também servirão como suporte para a construção da tabela de intercambialidade entre as formas farmacêuticas dos antirretrovirais pelo DCCI, assim como para a elaboração do fluxograma para tomada de decisões quanto a administração de medicamentos antirretrovirais por via enteral.

Adicionalmente a busca na literatura, foi realizado o levantamento das bulas de todos os medicamentos ARV padronizados pelo DCCI, considerando-se o nome comercial do medicamento de referência, na busca de informações sobre a administração por dispositivos enterais. As bulas dos medicamentos de referência foram preferencialmente consultadas porque elas contêm maior número de informações do que as bulas dos medicamentos genéricos.

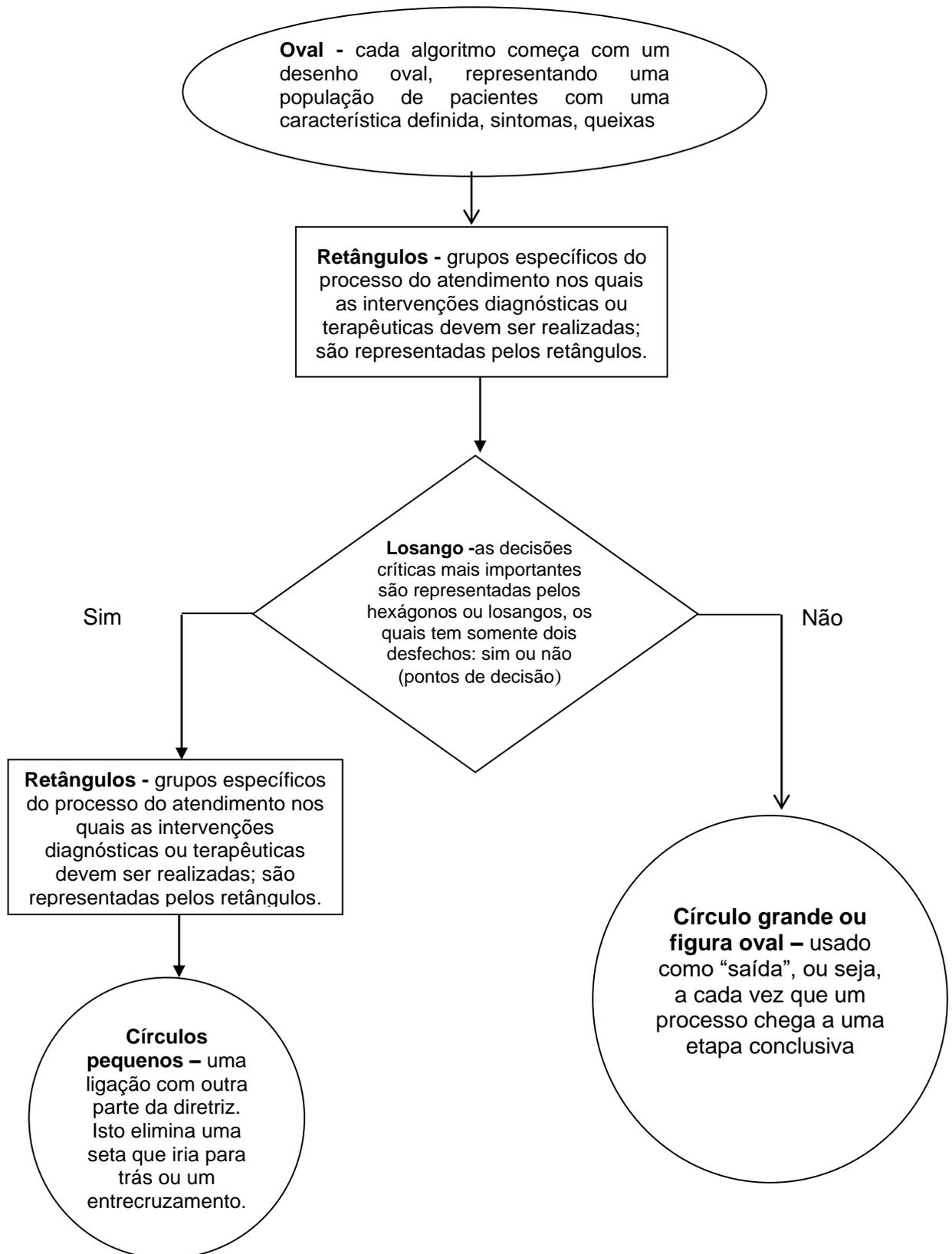
Para a construção da tabela, foram extraídas e organizadas as informações relativas aos ARV padronizados pelo DCCI, quanto às apresentações disponíveis (natureza, forma e dosagem), possibilidade de manipulação das formas farmacêuticas sólidas (trituração de comprimidos ou abertura de cápsulas) e líquidas (soluções e suspensões), interação na administração concomitante com alimentos, e orientações quanto a administração dos medicamentos por via dispositivos enterais.

Para a elaboração do fluxograma de tomada de decisões, foi utilizada a representação gráfica através de algoritmos. O algoritmo é uma sequência finita de instruções bem definidas e não ambíguas, onde cada uma das quais pode ser executada mecanicamente, em um período de tempo finito e com uma quantidade de esforço finita, este tipo de representação possibilita qualificar a apresentação e facilitar a sua compreensão por parte dos profissionais (WERNECK, FARIAS, CAMPOS, 2009). Segundo Ferreira, fluxograma é a “representação gráfica da definição, análise e solução de um problema, na qual são empregados símbolos geométricos e notações simbólicas – diagrama de fluxos”. Ainda segundo o mesmo

autor, algoritmo é o “conjunto pré-determinado e bem definido de regras e processos, destinados à solução de um problema, com número finito de etapas” (FERREIRA, 1986).

Para se aplicar um algoritmo de maneira correta, é imprescindível conhecer seus símbolos e significados. Apesar dos conceitos de simbologia para a definição de diagramas de fluxo ser normatizado de acordo com a ISO 5870 – 198, norma utilizada na área de desenvolvimento e projetos de software, sua aplicação é genérica, buscando o enorme potencial de aplicação dos símbolos visuais em substituição aos longos textos descritivos (MANZANO, 2004). Deste modo um algoritmo não representa necessariamente, um programa de computador, mas sim as etapas necessárias para a realização de uma tarefa. Na figura 5 segue a representação de um algoritmo com os conceitos de sua simbologia de acordo com Werneck, Farias e Campos (2009). Cada símbolo – oval, retângulo, losango e círculos, são conectados por flechas; uma única flecha deixa um oval ou entra em um retângulo ou losango. Duas setas deixam um losango (ponto de decisão): uma indo para direita, normalmente indicando uma resposta “sim”, e outra indo para baixo ou esquerda, normalmente indicando uma resposta “não”.

Figura 5 – Esquema representativo da simbologia que compões um fluxograma – Rio de Janeiro, março de 2021.



4. RESULTADOS

Os resultados encontrados e as etapas que foram desenvolvidas para a elaboração da tabela de intercambialidade e do fluxograma de tomada de decisão serão descritas a seguir:

4.1. Revisão da literatura

Nesta etapa realizou-se o levantamento da literatura com o intuito de selecionar as informações que serviram de base para a construção da tabela de intercambialidade e do fluxograma de tomada de decisão.

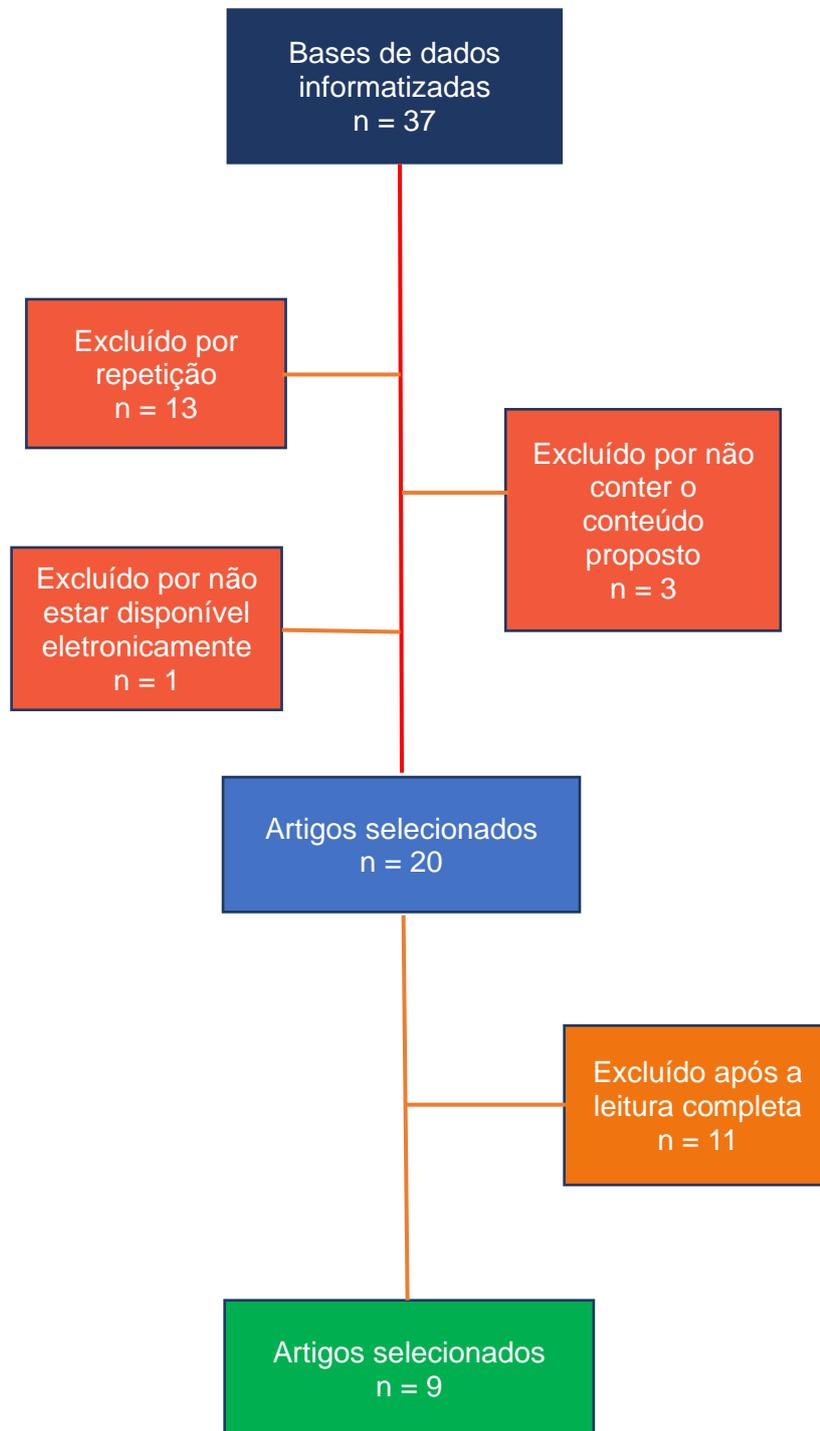
A revisão da literatura científica é uma etapa estratégica na elaboração de protocolos, já que a busca e análise crítica das publicações no intuito de se encontrar as melhores evidências sobre o assunto proposto é essencial para construção de documentos consistentes e com qualidade.

Apesar da busca nas principais bases de dados informatizadas, assim como nos principais protocolos em cuidados para as PVHA, as informações quanto aos estudos que demonstrem a administração dos medicamentos antirretrovirais via dispositivos enterais é escassa, assim como estudos relacionados à alternância entre as formas farmacêuticas dos medicamentos antirretrovirais.

Após o levantamento das informações e seleção da literatura, como resultado foram levantados 37 artigos, publicados na Colômbia, Espanha, Estados Unidos, França e Inglaterra, no período de 1995 a 2020. Após a seleção baseada nos critérios de inclusão e exclusão, a busca finalizou com nove artigos, como demonstrado na figura 4.

Na consulta aos principais protocolos direcionados aos cuidados às PVHA, somente o *European AIDS Clinical Society* (EACS 2017) contém informações sobre a alternância entre as formas farmacêuticas dos medicamentos antirretrovirais, porém em nenhum deles foram encontradas informações específicas sobre a administração dos medicamentos antirretrovirais por via dos dispositivos enterais.

Figura 6 – Fluxograma do resultado do processo de seleção dos artigos incluídos na revisão da literatura. Rio de Janeiro, março de 2021



Fonte: Elaborado pela autora.

No quadro apresentado na figura 7, podem ser verificadas as características dos artigos selecionados segundo autoria, ano de publicação, idioma, tipo de estudo, e título do artigo.

Figura 7 – Quadro com as características dos artigos selecionados segundo autoria, ano de publicação, idioma, tipo de estudo, e título – Rio de Janeiro, março de 2021. (não é figura, é quadro ou tabela)

Autor	Ano de publicação	Idioma	Tipo de estudo	Título
San et al.	2020	Inglês	Revisão	Management of oral antiretroviral administration in patients with swallowing disorders or with an enteral feeding tube.
Brooks et al.	2017	Inglês	Relato de caso	Decreased Absorption of Dolutegravir and Tenofovir Disoproxil Fumarate, but not Emtricitabine, in a HIV-Infected Patient Following Oral and Jejunostomy-Tube Administration.
Durham et al.	2017	Inglês	Revisão	Acute Care Management of the HIV-Infected Patient: a Report from the HIV Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy.
Huesgen et al.	2016	Inglês	Revisão	A HAART-Breaking Review of Alternative Antiretroviral Administration: Practical Considerations with Crushing and Enteral tube Scenarios.
Villafranca et al.	2013	Espanhol	Revisão	Revisión de la administración de fármacos para patologías víricas; VIH, VHB y VHC.
De Amuriza Chicarro et al.	2012	Espanhol	Estudo observacional	Evaluación de las prácticas de administración de fármacos por sonda nasointestinal y enterostomía em pacientes hospitalizados.
Prohaska et al.	2012	Inglês	Revisão	Administration of antiretroviral medication via enteral tubes.
Nyberg et al.	2011	Inglês	Revisão	When Patients Cannot Take Pills: Antiretroviral Drug Formulation for Managing Adult HIV Infection.
Swindells et al.	2011	Inglês	Relato de caso	The Critical Need of Alternative Antiretroviral Formulations, and Obstacles to Their Development.

Fonte: Elaborado pela autora.

4.2. Formulação dos medicamentos ARV padronizados pelo DCCI

Das 32 apresentações de ARV padronizados pelo DCCI, 23 aparecem na formulação de sólidos orais (72%), sendo destas cinco formulações em combinações fixas (16%), seis apresentações na formulação de líquido oral (18%), uma apresentação na formulação de pó para suspensão (3%) e duas apresentações para administração injetável (6%) (Figura 3).

Ao realizar análise de acordo com a classe terapêutica, considerando que a terapia inicial deve sempre incluir dois inibidores de transcriptase reversa análogos a nucleosídeo/nucleotídeo (ITRN/ ITRNt) associados a uma outra classe de antirretrovirais, observa-se que dos oito medicamentos antirretrovirais padronizados, somente três estão disponíveis na apresentação líquida. Dos inibidores de transcriptase reversa não análogos a nucleosídeo (ITRNN), dos três medicamentos antirretrovirais padronizados dois estão disponíveis na apresentação líquida. Para os Inibidores de Protease (IP), dos cinco medicamentos antirretrovirais padronizados, somente um está disponível na apresentação líquida, e um na apresentação de pó para suspensão oral. Em referência aos Inibidores de Integrase (INI), dois medicamentos antirretrovirais estão padronizados e nenhum na apresentação líquida, sendo que o dolutegravir é indicado na terapia inicial para pacientes virgens de tratamento. E finalmente, nos Inibidores de Fusão (IF), dois medicamentos antirretrovirais estão padronizados e nenhum na apresentação líquida.

Apesar da variedade de medicamentos e classes terapêuticas padronizados pelo DCCI, apenas alguns poucos são recomendados como parte do regime de primeira linha para pacientes virgens de tratamento: tenovir + lamivudina 300 + 300 mg associados a dolutegravir (Figura 1). Para o esquema inicial preferencial praticado, constatou-se que não são encontradas alternativas na sua apresentação que seja em formulações líquidas, pó para suspensão oral ou comprimidos dispersíveis. Além disto, apenas quatro dos sete antirretrovirais individuais que compõe o esquema inicial e/ou recomendações alternativas ao esquema inicial em adultos, estão disponíveis em formulações diferentes de comprimidos ou cápsulas. Os dois medicamentos que se encontram na apresentação para administração parenteral possuem indicações específicas – a zidovudina para prevenção da transmissão vertical, e a enfurvitida na terapia de resgate, tendo assim o seu uso limitado a estas indicações.

4.3. Recomendações fornecidas pelo fabricante

Na consulta as bulas dos medicamentos antirretrovirais de referência padronizados pelo DCCI, 23 medicamentos se apresentam na formulação de comprimido ou cápsula. Em 12 medicamentos, equivalente a mais da metade das formulações em comprimidos ou cápsulas, não há recomendação de alteração da forma farmacêutica. Na ausência de informações adicionais, recomenda-se o uso da formulação líquida quando disponível, porém não são encontradas informações sobre a bioequivalência entre as formulações sólidas e líquidas. Em nenhuma delas são encontradas informações sobre a administração dos medicamentos através de dispositivos enterais. Na tabela 2 estão apresentadas as recomendações dos fabricantes quanto à modificação dos medicamentos antirretrovirais de referência padronizados pelo DCCI.

Tabela 2 - Recomendações dos fabricantes quanto à modificação dos comprimidos e cápsulas dos medicamentos antirretrovirais.

Nome genérico/comercial referência	Informações da bula		
	Triturar, dividir ou dispersar o comprimido?	Abrir a capsula?	Informação adicional
ÚNICO FÁRMACO			
Abacavir – Ziagenivir®	Sim	NA	
Atazanavir – Reyataz®	NA	Não	Este medicamento não deve ser aberto, partido ou mastigado. Para segurança e eficácia desta apresentação, Reyataz® não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.
Darunavir – Prezista®	Não	NA	
Dolutegravir – Tivicay®	Sem info	NA	
Efavirenz - Stocrin®	Não	NA	
Etravirina - intelence®	Sim	NA	Dispersar o comprimido em 5 ml de água. O recipiente deve ser enxaguado com água várias vezes e cada enxague completamente engolido para garantir toda dose seja administrada.
Lamivudina -	Sim	NA	Os comprimidos macerados podem ser adicionados a pequenas quantidades de alimentos semissólidos ou líquidos, devendo ser consumidos imediatamente.
Lopinavir+ ritonavir - Kaletra®	Não	NA	Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. A solução oral está disponível para aqueles incapazes de deglutir comprimidos.
Maraviroque - Celsentri®	Não	NA	Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.
Nevirapina - Viramune®	Sem info	NA	
Raltegravir - Isentress®	Não	NA	Sem informações para o comprimido mastigável. O comprimido de 400 mg não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Tabela 2 - Recomendações dos fabricantes quanto a modificação dos comprimidos e cápsulas dos medicamentos antirretrovirais (conclusão).

Nome genérico/comercial referência	Informações da bula		
	Triturar, dividir ou dispersar o comprimido?	Abrir a cápsula?	Informação adicional
Raltegravir – Insectress®	Não	NA	Sem informações para o comprimido mastigável. O comprimido de 400 mg não deve ser partido, aberto ou mastigado.
Ritonavir - Norvir®	Não	NA	Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.
Tenofovir - Viread®	Não	NA	Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.
Zidovudina - Retrovir®	NA	Sem inf.	As cápsulas de Retrovir® são para administração oral.
ASSOCIAÇÕES			
Tenofovir + Emtricitabina - Truvada®	Não	NA	Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.
Tenofovir+Lamivudina - Dupliver®	Não	NA	Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.
Tenofovir+Lamivudina+Efavirenz - Telura®	Não	NA	Recomenda-se que os comprimidos sejam engolidos inteiros com água.
Zidovudina+Lamivudina - Biovir®	Sim	NA	Os comprimidos macerados podem ser adicionados a pequenas quantidades de alimentos semissólidos ou líquidos, devendo ser consumidos imediatamente.

NA = não aplicável; Sem info = sem informações.

Fonte: Bulas dos fabricantes dos medicamentos de referência pelo Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.

Deste modo, as informações apresentadas nas bulas dos medicamentos de referência não são suficientes para auxiliar a equipe multiprofissional quando há necessidade da administração dos medicamentos antirretrovirais via dispositivos enterais.

4.4. Tabela de intercambialidade

A tabela de intercambialidade vem de encontro com a necessidade de se compilar e facilitar o acesso às informações baseadas em conhecimentos científicos e tecnológicos, relativas às possibilidades de transformação entre as formulações dos medicamentos antirretrovirais, principalmente quanto a administração via dispositivos enterais.

As informações encontradas, relativas aos ARV padronizados pelo DCCI, quanto às apresentações disponíveis (natureza, forma e dosagem), possibilidade de manipulação das formas farmacêuticas sólidas (trituração de comprimidos ou abertura de cápsulas) e líquidas (soluções e suspensões), interação na administração concomitante com alimentos, e orientações quanto a administração dos medicamentos através dos dispositivos enterais estão resumidas na tabela 3.

Tabela 3 - Tabela de intercambialidade entre os medicamentos antirretrovirais padronizados pelo DCCI.

Medicamento	Apresentação	Apresentação em solução/suspensão?	Pode ser triturado ou diluído? Cápsula aberta?	Recomendações	Alternativas	Pode ser administrado via dispositivo enteral?	Recomendações específicas para administração por dispositivos enterais?	Referências
INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS A NUCLEOSÍDEO/NUCLEOTÍDEO								
Abacavir	comprimidos revestidos de 300 mg	Sim	Sim	Os comprimidos podem ser triturados e misturados a líquidos ou a pequenas quantidades de comida semissólida, que devem ser consumidos imediatamente.		Sim	Triturar e dispersar em 20 ml de água e administrar imediatamente. Não se recomenda o uso da solução devido ao risco do excipiente causar diarreia.	EACS 2017, SAN et al, 2020, VILLAFRANCA et al, 2013
Lamivudina	comprimidos revestidos de 150 mg	Sim	Sim	Os comprimidos podem ser triturados e misturados a líquidos ou a pequenas quantidades de comida semissólida, que devem ser consumidos imediatamente	Pacientes com dificuldade de engolir podem recorrer a apresentação líquida	Sim	Sonda nasogástrica: administrar a solução oral diretamente. Outros: triturar e dispersar o comprimido em 20 ml de água e administrar imediatamente	DURHAM et al, 2017,EACS 2017, SAN et al, 2020, VILLAFRANCA et al, 2013
Tenofovir	comprimidos revestidos de 300 mg	Não	Sim	Os comprimidos podem ser triturados e dissolvidos em água, sendo melhor em suco de laranja ou uva para disfarçar gosto amargo	o princípio ativo é sensível a umidade e deve ser consumido imediatamente depois de misturado	Sim	Sonda nasogástrica: os comprimidos podem ser triturados e dissolvidos em 100 ml de água, suco de laranja ou uva. Outros: triturar os comprimidos e dissolver em 10 ml de água.	DURHAM et al, 2017,EACS 2017; VILLAFRANCA et al, 2013.

Tabela 3 - Tabela de intercambialidade entre os medicamentos antirretrovirais padronizados pelo DCCI (continuação).

Medicamento	Apresentação	Apresentação em solução/suspensão?	Pode ser triturado ou diluído? Cápsula aberta?	Recomendações	Alternativas	Pode ser administrado via dispositivo enteral?	Recomendações específicas para administração por dispositivos enterais?	Referências
Tenofovir+emtricitabina	comprimidos revestidos de 300 + 200 mg	Não	Sim	Os comprimidos podem ser triturados e dissolvidos em água, sendo melhor em suco de laranja ou uva para disfarçar gosto amargo	o princípio ativo é sensível a umidade e deve ser consumido imediatamente depois de misturado	Sim	Sonda nasogástrica: os comprimidos podem ser triturados e dissolvidos em 100 ml de água, suco de laranja ou uva. Outros: triturar os comprimidos e dissolver em 10 ml de água.	DURHAM et al, 2017,EACS 2017.
T Tenofovir+lamivudina	comprimidos revestidos de 300 + 300 mg	Não	Sem inf		Os fármacos em separado possuem apresentação líquida e/ou possibilidade de manipulação	Vide fármacos em separado.	Sem inf.	
Tenofovir+lamivudina+ efavirenz	comprimidos revestidos de 300 + 300 mg+ 600 mg	Não	Sem inf		Os fármacos em separado possuem apresentação líquida e/ou possibilidade de manipulação	Vide fármacos em separado	Sem inf.	
Zidovudina	cápsulas de 100 mg	Sim	Não		Pacientes com dificuldade de engolir podem recorrer a apresentação líquida	Sim	Sonda nasogástrica: diluir a solução em 30 ml de água, devida a alta osmolaridade. Outros: abrir a cápsula e dissolver em 20 ml de água	DURHAM et al, 2017, EACS 2017; VILLAFRANCA et al, 2013.

Tabela 3 - Tabela de intercambialidade entre os medicamentos antirretrovirais padronizados pelo DCCI (continuação).

Medicamento	Apresentação	Apresentação em solução/suspensão?	Pode ser triturado ou diluído? Cápsula aberta?	Recomendações	Alternativas	Pode ser administrado via dispositivo enteral?	Recomendações específicas para administração por dispositivos enterais?	Referências
Zidovudina+lamivudina	comprimidos revestidos de 100 + 300 mg	Não	Sim	Dissolver em 15 ml de água	Os fármacos em separado possuem apresentação líquida e/ou possibilidade de manipulação	Vide fármacos em separado	Sem inf.	DURHAM et al, 2017, EACS 2017; VILLAFRANCA et al, 2013.
INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO ANÁLOGOS A NUCLEOSÍDEO								
Efavirenz	comprimidos revestidos de 600 mg	Sim	Não		Pacientes com dificuldade de engolir podem recorrer a apresentação líquida	Sem inf.	Sem inf.	DURHAM et al, 2017, SAN et al, 2020.
Etravirina	comprimidos de 100 e 200 mg	Não	Sim	Dispersar o comprimido em 5 ml de água. O recipiente deve ser enxaguado com água várias vezes e cada enxague completamente engolido para garantir toda dose seja administrada		Sim	Dispersar em água e administrar imediatamente	EACS 2017; SAN et al, 2020; VILLAFRANCA et al, 2013.
Nevirapina	comprimidos revestidos de 200 mg	Sim	Sim	Dissolver em água	Pacientes com dificuldade de engolir podem recorrer à apresentação líquida	Sim	Sonda nasogástrica: administrar a solução oral diretamente. Outros: triturar e dispersar o comprimido em 20 ml de água e administrar imediatamente	DURHAM et al, 2017, EACS 2017; VILLAFRANCA et al, 2013.

Tabela 3 - Tabela de intercambialidade entre os medicamentos antirretrovirais padronizados pelo DCCI (continuação).

Medicamento	Apresentação	Apresentação em solução/suspensão?	Pode ser triturado ou diluído? Cápsula aberta?	Recomendações	Alternativas	Pode ser administrado via dispositivo enteral?	Recomendações específicas para administração por dispositivos enterais?	Referências
INIBIDORES DE PROTEASE								
Atazanavir	cápsulas de 150, 200 e 300 mg	Não	Sim	Difícil de abrir. O conteúdo deve ser misturado com purê de maçã.		Não	Não recomendável.	DURHAM et al, 2017, EACS 2017; SAN et al, 2020; VILLAFRANCA et al, 2013.
Darunavir	comprimidos revestidos de 75, 150 e 600 mg.	Não	Sim	Os comprimidos podem ser triturados e misturados a líquidos ou a pequenas quantidades de comida semissólida, que devem ser consumidos imediatamente.		Sim	Triturar e dispersar em 20 ml de água e administrar imediatamente	DURHAM et al, 2017, EACS 2017; VILLAFRANCA et al, 2013.
Lopinavir+ritonavir	comprimidos revestidos de 100 + 25 mg	Sim	Não		Pacientes com dificuldade de engolir podem recorrer a apresentação líquida	Sim	Sonda nasogástrica: administrar a solução oral diretamente. Sonda jejunal: diluir a solução em 20 ml de água	VILLAFRANCA et al, 2013.
Ritonavir	comprimido revestido 100 mg	Sim	Não		Pacientes com dificuldade de engolir podem recorrer a apresentação líquida	Sim	Sonda nasogástrica: administrar a solução oral diretamente.	DURHAM et al, 2017, EACS 2017; VILLAFRANCA et al, 2013.

Tabela 3 - Tabela de intercambialidade entre os medicamentos antirretrovirais padronizados pelo DCCI (conclusão)).

Medicamento	Apresentação	Apresentação em solução/suspensão?	Pode ser triturado ou diluído? Cápsula aberta?	Recomendações	Alternativas	Pode ser administrado via dispositivo enteral?	Recomendações específicas para administração por dispositivos enterais?	Referências
INIBIDORES DE INTEGRASE								
Dolutegravir	comprimidos revestidos de 50 mg	Não	Não		Os comprimidos podem ser triturados e misturados a líquidos ou a pequenas quantidades de comida semissólida, que devem ser consumidos imediatamente.	Sim.	Triturar os comprimidos e dissolver em 20 ml de água. Interromper nutrição enteral 2 h antes e após administração devido interação com cálcio, ferro e preparações multivitamínicas.	DURHAM et al, 2017.
Raltegravir	comprimidos revestidos de 400 mg e comprimidos mastigáveis de 100 mg	Não	Sim			Sim	Triturar os comprimidos e dissolver em 20 ml de água.	VILLAFRANCA et al, 2013.
INIBIDORES DE FUSÃO								
Maraviroque	comprimidos revestidos de 150 mg	Não	Sem inf			Sim	Triturar os comprimidos e dissolver em 20 ml de água.	DURHAM et al, 2017.

Sem Inf: Sem informações.

Fonte: Elaborado pela autora.

Pelas informações compiladas na tabela 3, em termos gerais constata-se que grande parte dos medicamentos na apresentação sólida pode ter sua apresentação modificada, onde os comprimidos e cápsulas podem ser triturados/abertos e dissolvidos preferencialmente em água (solvente inerte), ou em solventes ácidos como purê de maçã ou suco de frutas, de forma a maximizar a absorção no trato gastrointestinal. E há a possibilidade da utilização das formulações líquidas.

Em termos específicos, observa-se que mesmo com a dificuldade em se levantar na literatura a bibliografia sobre a intercambialidade entre as formas farmacêuticas e sobre a administração dos medicamentos antirretrovirais através dos dispositivos enterais, houve a possibilidade de se compilar informações que irão auxiliar os profissionais de saúde na necessidade de adaptação da forma farmacêutica e administração destes medicamentos. Das 15 apresentações em fármaco único relatadas, oito (53%) podem ter sua forma sólida modificada, e para 11 (73%) foram apontadas a possibilidade de administração através dos dispositivos enterais. Das quatro apresentações em associação de dois ou mais medicamentos, dois (50%) podem ter sua forma sólida modificada; quanto à administração por meio de dispositivos enterais, todas apresentam esta possibilidade, sendo que para uma apresentação foi relatada a possibilidade direta de administração, e para as três apresentações restantes existe a possibilidade de administração dos medicamentos em separado.

As informações reunidas na tabela de intercambialidade, juntamente com a observação das características de absorção dos antirretrovirais apresentadas na tabela 1, fazem parte de um conjunto de conhecimentos essenciais na necessidade de adaptação da TARV em pacientes em uso de dispositivos enterais, conhecimentos estes que serão apresentados no próximo tópico a ser discutido. Será possível observar que estas informações fazem parte de um fluxo de decisões formado por etapas a serem levadas em consideração na modificação da apresentação e da via de administração dos medicamentos antirretrovirais.

4.5. Fluxograma: algoritmo de informações estratégicas para tomada de decisão

A escolha da terapia antirretroviral é baseada em vários aspectos: barreira genética dos fármacos à resistência medicamentosa, efetividade, perfil de

tolerabilidade, conveniência e quantidade de comprimidos a serem tomados. Comorbidades, polifarmácia e o risco potencial de interações medicamentosas também são fatores a serem considerados nesta escolha, fazendo com que este processo se torne um desafio para o prescritor. De forma a orientar e auxiliar nesta importante etapa do processo de cuidado da PVHA é que são desenvolvidos os Protocolos e Diretrizes Terapêuticas no manejo do HIV.

Como já discursado, quando nos deparamos com a necessidade da modificação da apresentação oral sólida e/ou administração dos medicamentos antirretrovirais através de um dispositivo enteral, a aplicação e manutenção da terapia antirretroviral pode ser uma tarefa ainda mais desafiadora do que a etapa da escolha da TARV. E quando além de adaptação da forma farmacêutica aparece a necessidade de substituição de algum ou alguns dos componentes da TARV, o histórico prévio de exposição aos antirretrovirais e necessidade de genotipagem são fatores que extrema importância para a troca da terapia antirretroviral das PVHA em uso de dispositivo enteral. O princípio fundamental da troca é preservar a supressão virológica sem comprometer as opções futuras da terapia antirretroviral, caso isto seja necessário. Antes da modificação da TARV, deve ser realizada uma revisão completa da história de resistências e esquemas terapêuticos já utilizados pelo paciente, incluindo respostas virológicas, toxicidade e intolerâncias.

Pelo descrito acima, é possível perceber que a equipe multidisciplinar passa a demandar um volume muito grande de informações na prática diária, que irá requerer métodos e instrumentos de síntese e análise sistemática desta informação. Assim as decisões, tendo por base uma avaliação prévia, têm como vantagem a explicitação dos critérios de decisão e a possibilidade de participação de todos envolvidos no cuidado das PVHA em uso de dispositivo enteral.

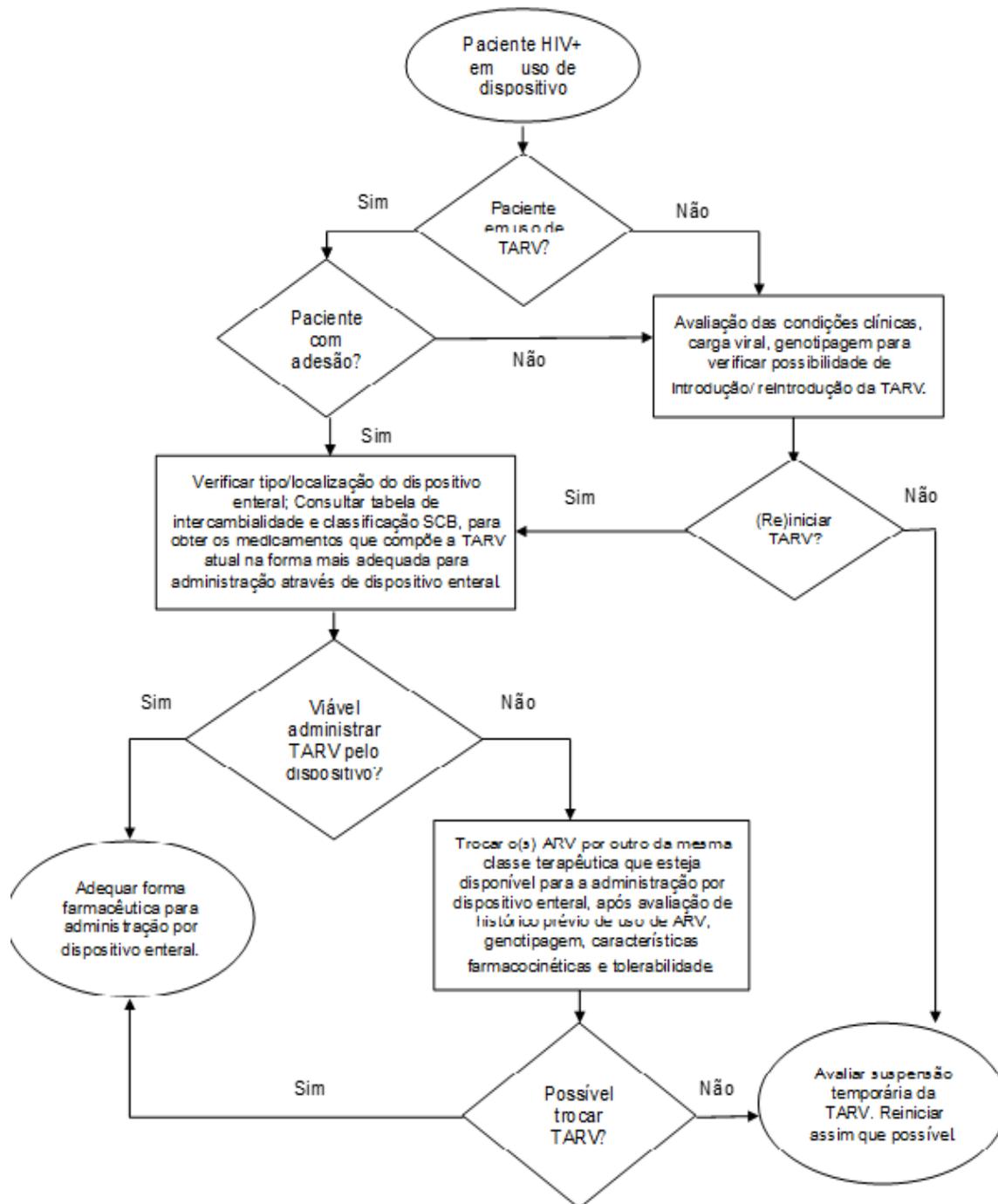
Dentre os artigos selecionados, assim como nos *Guidelines* estudados até o momento, pode-se observar que não há uma ferramenta que auxilie de forma direta a equipe multidisciplinar nesta etapa crítica

Adicionalmente observou-se que grandes variações na prática clínica eram encontradas em alguma etapa do processo de cuidado; o envolvimento de muitos profissionais dá a este processo de adaptação e ou mudança da TARV a característica multidisciplinar e gera múltiplas transferências de conhecimentos, que

pode favorecer a ocorrência de erros e impactar na qualidade do processo de cuidado. A segurança do paciente é ponto fundamental para a garantia da qualidade do cuidado a saúde, e a ocorrência de erros tem como consequência o aumento de danos e agravos, influenciando de forma negativa, direta ou indiretamente, no cuidado prestado.

Destarte, seguindo os critérios clínicos levantados na literatura pesquisada, baseados nos conhecimentos científicos e tecnológicos, e com intuito de se estabelecer um processo de trabalho unificado e com planejamento, na figura 8 encontra-se representado o algoritmo de informações estratégicas para a tomada de decisão na necessidade da administração da terapia antirretroviral através dos dispositivos enterais.

Figura 8 – Algoritmos de informações estratégicas para a tomada de decisão no processo de administração dos medicamentos antirretrovirais através de dispositivos enterais – Rio de Janeiro, março de 2021.



Fonte: Elaborado pela autora.

Apesar de se apresentar como um fluxo composto por poucas etapas, cada uma das etapas representa o resumo de um conjunto de informações que quando não levadas em consideração irão impactar sobremaneira na terapia atual oferecida ao paciente, assim como em uma necessidade de mudança da terapia antirretroviral a longo prazo.

Esta ferramenta oferece as informações pertinentes ao processo de adaptação da TARV para administração via dispositivo enteral, de forma simplificada, objetiva, padronizada, com base na literatura atualizada, proporcionando segurança a toda equipe envolvida no processo do cuidado do paciente HIV + em uso de dispositivo enteral.

Utilizado como instrumento de gestão, estimulará a padronização das ações no processo de escolha da melhor terapia antirretroviral a ser direcionada para as PVHA em uso de dispositivos enterais, dando direcionamento a este momento de escolha, garantindo a uniformidade e continuidade deste processo de cuidado.

5. DISCUSSÃO

Cada vez mais a prática clínica e a literatura têm demonstrado a importância da abordagem multiprofissional no cuidado integral ao paciente. A administração de medicamentos por dispositivos enterais é uma prática que requer abordagem multiprofissional para tomada de decisões e padronização das técnicas, de modo a intensificar os resultados terapêuticos e minimizar os riscos para o paciente.

Este estudo pretende contribuir como ferramenta para as boas práticas na administração de medicamentos antirretrovirais via dispositivos enterais por meio de um Protocolo, composto pela tabela de intercambialidade e pelo fluxograma de tomada de decisões.

O principal desafio a ser vencido na elaboração dos Protocolos é garantir a sua confiabilidade, de modo que os profissionais de saúde se sintam à vontade para aderir às suas recomendações e contribuir em eventuais revisões. Para isso, procura-se aumentar a transparência e a qualidade do processo de elaboração e estimular a participação das partes interessadas ao longo das revisões (MEGA et al, 2015).

O Protocolo aqui proposto foi elaborado segundo as necessidades apresentadas no HUGG, local de desenvolvimento desta dissertação e de prática profissional da autora, pertinentes à administração dos medicamentos antirretrovirais padronizados pelo Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis via dispositivos enterais. Assim sendo, o repertório terapêutico referido neste trabalho foi selecionado com base nos medicamentos antirretrovirais padronizados pelo Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. A análise crítica deste repertório também norteou as orientações sobre a administração de medicamentos via dispositivos enterais, constantes do Protocolo.

A literatura mostra que há uma escassez de informações na necessidade em se adaptar a terapia antirretroviral para administração via dispositivos enterais. Observou-se que há uma dificuldade em se encontrar dados relacionados à alternância entre as formas farmacêuticas dos medicamentos antirretrovirais, assim como estudos que demonstrem a administração destes medicamentos por dispositivos enterais, fatos estes relatados por De Amuriza Chicarro (DE AMURIZA

CHICARRO et al, 2012), Durham (DURHAM et al, 2017), Huesgen (HUESGEN et al, 2016), Nyberg (NYBERG et al, 2011), Prohaska (PROHASKA et al, 2012), San(SAN et al 2020), Swindells (SWINDELLS et al, 2011) e por Villafranca (VILLAFRANCA et al, 2013). Do mesmo modo, observou-se uma carência de recomendações nacionais sobre o tema. Todas as informações reunidas na tabela de intercambialidade são provenientes de trabalhos realizados em outros países. Também foi observada falta desta informação nas bulas dos respectivos medicamentos.

Quanto às formas farmacêuticas dos medicamentos antirretrovirais padronizadas pelo Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, 72% dos medicamentos padronizados eram sólidos. Os medicamentos que estão disponíveis na forma líquida representaram 18% dos medicamentos padronizados. A reduzida quantidade de medicamentos na forma farmacêutica líquida representa um fator complicador na administração de medicamentos via dispositivos enterais, visto que esta é descrita na literatura como a apresentação mais adequada na terapia medicamentosa para esta via de administração (DE AMURIZA CHICARRO et al, 2012) (SAN et al 2020)(DURHAM et al, 2017)(HUESGEN et al, 2016).

De acordo com a literatura consultada, para seis medicamentos antirretrovirais padronizados pelo Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis não foram encontradas informações sobre a possibilidade de administração por dispositivos enterais (DURHAM et al, 2017) (EACS, 2017) (SAN et al, 2020) (VILLAFRANCA et al, 2013) . Por isso, foram identificados como “sem informação” na respectiva coluna da tabela de intercambialidade. Medicamentos administrados por dispositivos enterais de forma inadequada podem ter seu efeito anulado ou provocar interações prejudiciais ao paciente (DE AMURIZA CHICARRO et al, 2012) (PROHASKA et al, 2012). Medidas para que não ocorram erros dessa natureza incluem a verificação da disponibilidade de formas farmacêuticas líquidas, da troca de via e até mesmo de suspensão temporária do medicamento (DURHAM et al, 2017).

A literatura consultada também ressalta a importância em se considerar as várias questões relativas à alteração da forma farmacêutica e sua via de administração, como biodisponibilidade, farmacocinética, interação fármaco-fármaco,

interação fármaco-nutriente, obstrução do dispositivo enteral, tolerabilidade, efeitos adversos, de forma a garantir tanto a eficácia como a segurança da terapia antirretroviral (SAN et al, 2020)(HUESGEN et al, 2016) (VILLAFRANCA et al, 2013). Desta forma o fluxograma de informações estratégicas para a tomada de decisão é composto por etapas que concentram este conjunto de informações relevantes no que se refere à necessidade de adaptação da terapia antirretroviral a uma via de administração.

Por fim, por se tratar de um Protocolo para a administração dos medicamentos antirretrovirais padronizados pelo Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, sua aplicabilidade não se limita ao HUGG, podendo ser utilizado em todas as instituições que realizam o cuidado às PVHA. Cabe ainda ressaltar que, devido a esta mesma característica, a cada revisão e atualização do elenco de medicamentos antirretrovirais padronizados pelo Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, este o Protocolo tem que ser revisado e atualizado concomitantemente.

6. CONCLUSÃO

O progresso global no alcance das metas estabelecidas pelos países em resposta epidemia de Aids trouxe avanços para questões como o direito à saúde, igualdade de gênero, sistemas de informação em saúde, plataformas de prestação de serviços, acesso a produtos básicos e segurança e proteção social. Consequentemente acumulou-se experiência substancial na abordagem de normas sociais consolidadas, exclusão social e barreiras legais que prejudicam os resultados de saúde e desenvolvimento, e sua abordagem de investimento está sendo cada vez mais adotada para acelerar os ganhos em saúde e desenvolvimento globais.

Os avanços na terapia antirretroviral levaram a diminuição da morbidade e da mortalidade por Aids, porém tratamento do HIV ainda é um grande desafio e necessita de constante atualização. Ainda estamos na busca por medicamentos mais seguros, de mais fácil utilização e que não apresentem interações medicamentosas relevantes, mas com a gama de medicamentos antirretrovirais atualmente disponíveis é possível construir combinações atraentes, de excelente potencial terapêutico, com baixa toxicidade e de fácil uso.

Ainda que possamos constatar os avanços na terapia antirretroviral, o mesmo não é visto quando nos encontramos frente na necessidade de adaptação da terapia antirretroviral para administração via dispositivos enterais. Não se encontra facilmente na literatura dados relacionados à alternância entre as formas farmacêuticas dos medicamentos antirretrovirais, assim como estudos que demonstrem a administração destes medicamentos por dispositivos enterais.

Além disto, apesar da avaliação da possível intercambialidade entre as apresentações dos medicamentos e a possibilidade de administração destes medicamentos via dispositivos enterais fazerem parte do cuidado ao paciente, atualmente não são realizadas de forma padronizada às PVHA. E esta ausência de padronização das ações pode levar a uma grande variação nos modos de fazer. O emprego de instrumentos que se estabeleçam como diretrizes, linhas do cuidado e protocolos, e que tenham como referências artigos científicos que fortaleçam os conceitos, pode ser uma estratégia potente para a introdução de novas formas de se fazer a prática ou contribuir para a revisão de práticas já adotadas. A utilização de protocolos direciona e garante a continuidade das ações através da utilização de

instrumentos validados que comprovem de forma imparcial e a padronizada à qualidade de um documento, permitindo, quando pertinente, a sua adaptação por outras instituições e favorecendo a disseminação do conhecimento.

Deste modo, o Protocolo desenvolvido neste trabalho busca suprir a necessidade da existência de um instrumento de informação e de avaliação, que oriente a equipe multiprofissional em todas as etapas envolvidas na necessidade de adaptação da terapia antirretroviral. Sendo a tabela de intercambialidade fonte das informações pertinentes à adaptação da forma farmacêutica dos medicamentos antirretrovirais que compõe a lista do DCCI, para administração pelos dispositivos enterais. E a tabela sendo parte do fluxo de conhecimentos que compreendem as etapas o algoritmo de informações estratégicas para tomada de decisão no processo de administração dos medicamentos antirretrovirais através de dispositivos enterais. Conhecimentos estes que, quando não levados em consideração, podem afetar tanto na terapia atual oferecida ao paciente, assim como em uma necessidade de mudança da TARV a longo prazo.

Com este trabalho também se espera contribuir para a produção científica no Brasil, no que diz respeito à segurança na administração da terapia medicamentosa dos antirretrovirais via dispositivos enterais, fornecendo uma seleção de dados criticamente avaliados para uso por profissionais de saúde na prática clínica, assim como no estímulo a novas pesquisas.

7. BIBLIOGRAFIA

BECKWITH, C.M.; FEDEMMA, S.S.; BARTON, R.G; GRAVES, C. A Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. **Hospital Pharmacy**, 2004, v. 39, n. 3, p. 225-37.

BENNET, C.L; CHEN,B.; HERMANSON, T. et al. Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs. **Lancet Oncol**, 2014, v.15, n.13, e.594-e605.

Biovir (zidovudina+lamivudina) [bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/biovir/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Grupo Hospitalar Conceição/ Gerência de Ensino e Pesquisa. Diretrizes Clínicas/Protocolos Assistenciais. Manual Operacional. Porto Alegre, 2008. 11 p.

BRASIL. PORTARIA Nº 4.279, DE 30 DE DEZEMBRO DE 2010. Estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em http://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2011/img/07_jan_portaria4279_301210.pdf. Acesso em 15 de julho de 2020.

BRASIL a. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 248 p.

BRASIL b. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/Aids, nº 49, vol. 53/ Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL c. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 412 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de HIV e Aids – Número especial, dezembro de 2020 . / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços – Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 68 p.

BROOKS, K. M. et al. Decreased Absorption of Dolutegravir and Tenofovir Disoproxil Fumarate, But not Emtricitabine, in na HIV-Infected Patient Following Oral and Jejunostomy-Tube Administration. **PHARMACOTHERAPY**, 2017, v.37, n.8, p.82-89.

Celsentri (maraviroque) [bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/celsentri/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

COHEN, C.; MOLINA, J.M.; CAHN, P. et al. Pooled week 48 safety and efficacy results from the ECHO and THRIVE phase III trials comparing TMC278 vs EFV in treatment-naïve, HIV-1-infected patients. **J. Int. AIDS Society**, London, 2010, v. 13, n. 4, p. 48.

DE AMURIZA CHICARRO, N.; ROMERO JIMÉNEZ, R.M.; VALERO ZANUY, M.A.; GOMIS MUNÓZ, P.; HERREROS DE TEJADA, A. Evaluación de las prácticas de administración de fármacos por sonda nasointestinal y enterostomía em pacientes hospitalizados. **Nutrición Hospitalaria**, 2012, v. 27, n. 3, p. 879-888.

DHHS. Panel on Antiretroviral for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Disponível em <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acesso em 26 de maio de 2020.

DUHAM, S. H.; BADOWISK, M. E.; LIEDTKE, M. D.; RATHBUN, R. C.; FULCO, P. P. Acute Care Management of the HIV-Infected Patient: a Report from the HIV Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. **Pharmacotherapy**, 2017, v.37, n. 5, p.611-629. Doi: 10.1002/phar.1921.

Dupliriv (tenofovir+lamivudina)[bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/dupilvir/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

EBSERH. HUGG, nossa História. Disponível em <http://www2.ebserh.gov.br/web/hugg-unirio/nossa-historia>. Acesso em 05 de abril de 2020.

Epivir (lamivudina) [bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/epivir/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY (EACS). *Guideline* versão 9.0, outubro de 2017 (internet). Disponível em https://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf. Acesso em 27 de fevereiro de 2020.

FARTHING, C. F.; BROWN, S. E.; STAUGHTON, R. C. D. Atlas Colorido de AIDS e da Doença do HIV. 23a ed. Livraria Editora Artes Médicas Ltda., 1989.

FERREIRA, A. B. H. Novo dicionário da língua portuguesa. 2.ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1986. 1838 p.

HUESGEN, E.; DeSEAR, K.E.; EGELUNG, E.F.; SMITH, R.; MAX, B.; JANELLE, J. A HAART – Breaking Review of Alternative Antiretroviral Administration: Practical Considerations with Crushing and Enteral Tube Scenarios. **PHARMACOTHERAPY**, 2016, v. 36, n. 11, p. 1145–1165.

Insentress (raltegravir) [bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/insentress/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

Intence (etravirina) [bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/intence/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

INTERNATIONAL ANTIVIRAL SOCIETY - USA.(IAS). Disponível em <https://www.iasociety.org/HIV-Programmes/Strategic-domains#research>. Acesso em 27 de fevereiro de 2020.

JULIANI, CECILIA SCHIMMING RISCADO. Medicamentos: noções básicas, tipos e formas farmacêuticas. Saraiva Educação SA, 2014.

Kaletra (lopinavir+ritonavir) [bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/kaletra/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

MANZANO, J. A. N. G. Revisão e discussão da Norma ISSO 5807 – 1985 (E): proposta para padronização formal da representação gráfica da linha de raciocínio lógico utilizada no desenvolvimento da programação de computadores a ser definida no Brasil. **Thesis**, São Paulo, ano 1, v. 1, p. 1-31, 1.sem. 2004. Disponível em http://www.cantareira.br/thesis2/ed_l/l_navarro.pdf. Acesso em 26 de junho de 2020.

MEGA, T. P.; LOPES, A. C. F.; SANTOS, V. C. C.; PETRAMALE, C. A. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas no SUS: histórico, desafios e perspectivas. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**. Brasília, 2015, v. 6 (Supl. 4), p. 3275-85.

MELO, W. S.; OLIVEIRA, P. J. S.; MONTEIRO, F. P. M; SANTOS, F. C. A; SILVA, M. J. N; CALDERON, C. J, et al. Guide of attributes of the nurse's political competence: a methodological study. **Revista Brasileira de Enfermagem** [internet], 2017, v. 70, n. 3, p. 526-534.

MORLAT, P (coord). Recommandations du groupe d'experts, sous la Direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANSR. (internet) 2017. Disponível em <https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih.initiation.pdf>. Acesso em 20 de abril de 2020.

Norvir (ritonavir) [bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/norvir/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

NYBERG, C. R; PATTERSON, B. Y.; WILLIAMS, M. M. When Patients Cannot Take Pills: Antiretroviral Drug Formulations for Managing Adult HIV Infection. **Topics on Antiviral Medicine**, 2011, n. 19, p. 126-131.

PICON, P. D.; BELTRAME, A. (Org.) Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: medicamentos excepcionais. Porto Alegre, RS: Gráfica e Editora Palotti, 2002, v. 1.

Prezista (darunavir)[bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/prezista/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

PROHASKA, E.S; KING, A.R. Administration of antiretroviral medication via enteral tubes. **American Journal of Health-System Pharmacy**, 2012, v. 69, n. 24, p. 2140-2146.

Retrovir (zidovudina)[bula]. Disponível em www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithkline/US/en/Prescribing_Information/Retrovir/pdf/RETROVIR-PI.pdf. Acesso em 21 de Agosto de 2020.

Reyartaz (atazanavir) [bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/reyataz/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

SAN, C. et al. Management of oral antiretroviral administration in patients with swallowing disorders or with an enteral feeding tube. **Médecine et Maladies Infectieuses**, 50 (2020) 537-544, <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.10.010>.

Stocrin (efavirenz) [bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/stocrin/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

SWINDELLS, S.; FLEXNER, C.; FLETCHER, C. V.; JACOBSON, J. M. The Critical Need of Alternative Antiretroviral Formulations, and Obstacles to Their Development. **The Journal of Infectious Diseases**, 2011, n. 204, p. 669-674.

Telura (tenofovir+lamivudina+efavirenz). Tivicay (dolutegravir)[bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/telura/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

Tivicay (dolutegravir)[bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/tivicay/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

Truvada (tenofovir+emtricitabina) [bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/truvada/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

TURLEY, S.L.; FULCO, P.P. Enteral Administration of Twice-Dayle Dolutegravir and Rilpivirine as a Part of a Triple-Therapy Regimen in a Critically Ill Patient with HIV. **Journal of International Association of Providers of AIDS Care**, 2017, v. 16, n. 2, p.117-119.

UNAIDS. Global AIDS update. Fact Sheet 2020. Geneva, 2020. Disponível em <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Acesso em 21 de janeiro de 2021.

VILLAFRANCA, J.J.A; GUINDO, M.N.; DOMÍNGUEZ, R.R.; GOITIA, B.T; FELIPE, V.F. Review of enteral drugs administration for viral diseases: HIV, HBV and HCV. **Farmácia Hospitalaria**, 2013, v. 37, n.5, p.412-418.

Viramune (nevirapina) [bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/viramune/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

Viread (tenofovir) [bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/viread/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

WERNECK, M. A. F; FARIA, H. P.; CAMPOS, K.F. C. Protocolo de Cuidado à Saúde e Organização do Serviço. Belo Horizonte, Coopmed, 2009.

WHO. Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection 2016: Recommendations for a health public approach. Disponível em

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1. Acesso em 31 de agosto de 2020.

Ziagenavir (abacavir) [bula]. Disponível em <https://consultaremedios.com.br/ziagenavir/bula>. Acesso em 05 de março de 2020.

http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids-data-2018_en.pdf