

Procedimentos Operativos Normalizados para pesquisa de informação clínica sobre reações adversas no contexto da infeção VIH/SIDA

Standard Operating Procedures for clinical research information on adverse reactions in the context of infection HIV / AIDS

Abrantes C.^{1,2}, Rama A.C.^{1,2,3}, Caramona M.M.^{1,2}, Meliço-Silvestre A.⁶, Fernández-Llimós^{4,5}, Figueiredo I.V.^{1,2}

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

A informação relativa aos resultados negativos da terapêutica anti retroviral assume particular importância como condicionante não só da adesão à terapêutica como das opções terapêuticas.

A aplicação prática da Medicina Baseada na Evidência à pesquisa da informação compreende a formulação de uma questão focalizada para obtenção da melhor evidência, avaliada com o recurso às ferramentas estatísticas sensibilidade e especificidade.

Com o presente trabalho, pretendeu-se otimizar uma metodologia de pesquisa de informação sobre reações adversas da terapêutica anti retroviral, na MEDLINE, procedendo à sua identificação na literatura disponível e à construção de equações de pesquisa num nível crescente de complexidade, com base numa estratégia de pesquisa genérica desenvolvida para a busca de informação sobre iatrogenia medicamentosa, para posterior comparação dos valores de sensibilidade e especificidade calculados.

Os resultados obtidos identificam as reações adversas características dos fármacos anti retrovirais, encontrando-se essa informação, fundamentalmente, em casos clínicos descritos na literatura.

A originalidade do trabalho comprova e realça a necessidade de uma maior disponibilidade de informação para uma avaliação mais criteriosa da sua qualidade.

Palavras-chave: Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH), Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), Terapêutica anti retroviral de alta eficácia, Reações Adversas, Medicina Baseada na Evidência.

ABSTRACT

Information related to adverse effects of antiretroviral therapy can determine non-compliance and future therapeutic options.

Evidence based practice includes a focalized clinical question to obtain the better information assessed by the parameters sensitivity and specificity.

The main purpose of the work is the optimization of a systematic methodology of research clinical information about adverse effects of antiretroviral therapy, in MEDLINE database, with their identification in the literature and the construction of different search strategies to subsequent comparison of sensitivity and specificity values. A generic search strategy developed to find information related to drug iatrogenicity was considered as a reference to the development of search studied strategies.

The results show the known adverse effects of antiretroviral agents that are mainly found in case reports. As the first work that approaches two different concepts simultaneously, adverse effects of antiretroviral therapy and evidence based medicine approach to search literature, it shows and reinforces the real need for more available information to a better assessment of its quality.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus (HIV), Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), Highly active antiretroviral therapy (HAART), Adverse Effects, Evidence Based Medicine.

¹Grupo de Farmacologia e Cuidados Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Pólo das Ciências da Saúde, Coimbra, Portugal.

²Centro de Estudos Farmacêuticos (CEF), Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Portugal

³Serviços Farmacêuticos, Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal.

⁴Departamento de Sócio Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

⁵Research Institute for Medicines and Pharmaceutical Sciences (iMed.Ul), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Portugal.

⁶Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Polo das Ciências da Saúde, Coimbra, Portugal.

Autor para correspondência: Isabel V. Figueiredo. Grupo de Farmacologia e Cuidados Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Pólo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba, 3000-548 Coimbra, Portugal.

Submetido/Submitted: 16 janeiro 2013 | Aceite/Accepted: 14 fevereiro 2014

INTRODUÇÃO

Desde a identificação do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), agente causador de uma pandemia tornada crónica, muitas foram as estratégias desenvolvidas em prol da diminuição da morbidade e mortalidade inerentes a esta doença ainda estigmatizante^{1,2,3}.

O acompanhamento clínico, laboratorial e multidisciplinar na prevenção, diagnóstico e tratamento conferido e o acesso à terapêutica anti retroviral contribuem decisivamente para o aumento da sobrevivência dos doentes e redução da incidência de infeções oportunistas evidenciadas nas tendências dos últimos números divulgados a nível mundial^{4,5,6}. A combinação de fármacos – terapêutica anti retroviral de alta eficácia - com ação diferenciada na redução da replicação viral, no aumento dos linfócitos TCD4+ e restabelecimento das defesas do hospedeiro, vem alterar drasticamente o curso natural da infeção com significativa melhoria da qualidade de vida dos doentes infetados^{7,8}.

Apesar da eficácia demonstrada no controlo da infeção, o aparecimento de reações adversas decorrentes condicionam a adesão à terapêutica, o desenvolvimento de resistências e a perda de futuras opções de tratamento^{1,8-10}.

A intervenção do farmacêutico na prevenção, identificação e gestão das reações adversas assume um papel preponderante na melhoria da adesão à terapêutica e dos resultados clínicos obtidos que se refletem numa melhor relação custo-efetividade⁹.

Alterações do peso com redistribuição da gordura corporal – lipodistrofia, disfunção associada ao aparecimento de hiperlipidémias, resistência à insulina, Diabetes Mellitus, síndrome metabólica, reações de hipersensibilidade, alterações cutâneas como a síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica, hepatotoxicidade como acidose láctica, esteatose hepática, nefrotoxicidade como litíase e insuficiência renal, pancreatite, alterações da densidade óssea, alterações hematológicas e manifestações psiquiátricas são exemplos de reações adversas frequentes, testemunhadas pelos doentes, que se agravam na presença de uma predisposição genética do indivíduo, de outras comorbilidades e de medicações concomitantes, possíveis indutoras de interações e toxicidades adicionais^{7,9,11-13}.

A escassez de bibliografia publicada na área da iatrogenia medicamentosa e a necessidade de aquisição de competências nos campos da tecnologia e do conhecimento impulsionam a aplicação do conceito de Medicina Baseada na Evidência, definido como “o uso consciente,

explícito e criterioso da evidência científica atualizada na tomada de decisões clínicas referentes ao doente individual”¹⁴.

Assim, na procura rápida de informação bibliográfica válida, as necessidades de informação subjacentes são convertidas na formulação de uma questão devidamente focada no problema em causa. A questão permite a construção de uma equação que será utilizada na pesquisa em fontes de informação devidamente credíveis e consideradas as mais adequadas para a obtenção da informação desejada. A avaliação da evidência disponível é a etapa seguinte na qual as características qualidade, relevância e aplicabilidade têm de ser consideradas, recorrendo-se, para o efeito, por exemplo, a certas ferramentas como a sensibilidade e a especificidade. A sensibilidade traduz os resultados verdadeiros positivos, deteta toda a informação desejada, enquanto a especificidade traduz os resultados verdadeiros negativos, elimina a informação não desejada. Os resultados obtidos são aplicados naquele doente particular, tendo em conta as suas características e valores, contribuindo, assim, para uma melhoria da qualidade do serviço prestado¹⁰.

O trabalho desenvolvido teve como objetivo a otimização de uma metodologia sistematizada de pesquisa de Informação Clínica, na base de dados MEDLINE, relativa aos resultados clínicos negativos da terapêutica anti retroviral, no âmbito da Medicina Baseada na Evidência. Para tal, foi dividido em duas partes em que, na primeira parte, se pretendeu identificar os resultados clínicos negativos da terapêutica anti retroviral descritos na literatura e, na segunda parte, se procedeu à otimização da metodologia de pesquisa bibliográfica na MEDLINE, com a construção de diferentes equações de pesquisa, baseada numa estratégia de pesquisa genérica relativa à busca de informação sobre iatrogenia medicamentosa, e apreciação com base na relação entre os valores de sensibilidade e especificidade calculados para cada uma das equações de pesquisa criadas.

METODOLOGIA

Na primeira parte do trabalho, foi efetuada uma pesquisa inicial com as palavras-chave “AIDS”, “adverse effects” e “case reports” combinadas com o operador booleano AND, em cinco bases de dados eletrónicas da área da saúde passíveis de fornecerem a informação pretendida: DIRLINE, Family Physicians Inquiries Network, Parkhurst Exchange, TRIP Database Plus, MEDLINE através do operador PubMed.

Reportando-se exclusivamente à MEDLINE, procedeu-se a uma nova pesquisa bibliográfica

com a construção de equações de pesquisa baseada numa estratégia de pesquisa genérica desenvolvida na MEDLINE para a busca de informação relativa a iatrogenia medicamentosa¹⁵. Esta estratégia de pesquisa reúne, com a ajuda dos operadores booleanos, termos ou expressões relativos ao fármaco, à situação clínica e tipo de estudo, recorrendo, para o efeito a um vocabulário especial disponibilizado pela MEDLINE, constituído pelas palavras-chave atribuídas a cada artigo aquando da sua indexação – Medical Subject Headings (MeSH), a qualificadores, termos ou expressões mais específicos na identificação dos artigos relacionados com a situação clínica e farmacológica – os subheadings, e a filtros metodológicos relativos ao tipo de estudo, disponíveis em MeSH e na PubMed (Figura 1).

Desse modo, procedeu-se à seleção e combinação, com recurso aos operadores booleanos AND e OR, dos termos e/ou expressões relativos às três principais classes farmacológicas dos fármacos anti retrovíricos comercializados – inibidores da protease, inibidores da transcriptase reversa e inibidores da entrada, concretamente, inibidores da fusão; subheadings relativos a reações adversas - “adverse effects”, “toxicity”, “poisoning”, “contraindications”; filtros metodológicos relativos ao tipo de estudo, estudo de casos clínicos - “case reports”, “case-control studies”, “cohort studies”, limitando-se a pesquisa à área da infeção VIH/SIDA, funcionalidade permitida pela base de dados.

Com os dados obtidos foram identificadas as reações adversas mais frequentemente descritas na literatura.

Na segunda parte do trabalho, com base na estratégia de pesquisa genérica, foram construídas novas equações de pesquisa em três fases escalonadas num nível crescente de complexidade, para posterior comparação dos resultados.

Na primeira fase, foram construídas equações de pesquisa globais nas quais se combinaram expressões relativas às três classes farmacológicas, disponíveis em MeSH, em separado e em conjunto, com os subheadings relativos a reações adversas utilizados anteriormente. Considerando apenas os artigos obtidos com indexação na base de dados até dezembro de 2007, recorreu-se ao programa informático Endnote para onde foram importados e organizados em libraries com exclusão dos duplicados. Mediante a análise do título e resumo / abstract de cada artigo, estes foram divididos em dois grupos – o grupo de artigos diretamente relacionados com reações adversas, também designado de grupo GOLD STANDARD, e o grupo de artigos não diretamente relacionados com reações adversas.

Para cada equação de pesquisa, foram calculados os valores percentuais de sensibilidade e especificidade. A sensibilidade traduz a percentagem de artigos obtidos na estratégia de pesquisa que coincidem com os artigos pertencentes ao grupo GOLD STANDARD, e a especificidade traduz a percentagem de artigos não pertencentes ao grupo GOLD STANDARD nem obtidos na estratégia de pesquisa (Tabela 1).

Ainda e apenas na primeira fase, foram recolhidas as palavras-chave indexadas em MeSH relativas à situação clínica, mais frequentemente referencia-das no grupo GOLD STANDARD de cada equação de pesquisa, sendo estes dados exportados para o programa Microsoft Excel.

Na segunda fase, foi adicionada às equações de pesquisa anteriores uma nova parcela, o filtro qualitativo metodológico relativo ao tipo de estudo – estudo de casos (“case reports”, “case control studies”, “cohort studies”), revisões sistemáticas (“systematic”, “review”, “review literature”, “meta-analysis”), ensaios clínicos aleatorizados (“clinical trials”; “random allocation”; “product surveillance, postmarketing”; “randomized controlled trial”), repetindo-se os restantes passos descritos.

Na terceira fase, foram construídas novas equações de pesquisa às quais se adicionaram a parcela relativa às palavras-chave relativas à situação clínica indexadas em MeSH recolhidas na primeira fase, e novos subheadings relativos à situação clínica, também disponíveis em MeSH – “chemically induced”, “abnormalities”, “drug effects”, repetindo-se os passos descritos.

A Figura 2 simplifica a descrição do método efetuado.

RESULTADOS

Na primeira parte do trabalho, a pesquisa inicial efetuada apenas surtiu resultados na base de dados MEDLINE, através do operador PubMed.

Com as equações de pesquisa construídas com base na estratégia de pesquisa genérica, obtiveram-se 547 artigos dos quais somente 170 artigos se encontravam disponíveis em texto integral. Analisando o seu conteúdo, foram identificadas as reações adversas mais frequentemente descritas, como mostra a Tabela 2.

Várias abordagens devem ser utilizadas para localizar informação em situações de iatrogenia medicamentosa. Exemplo: Utilizar o MeSH, subheadings e limites quando disponível.

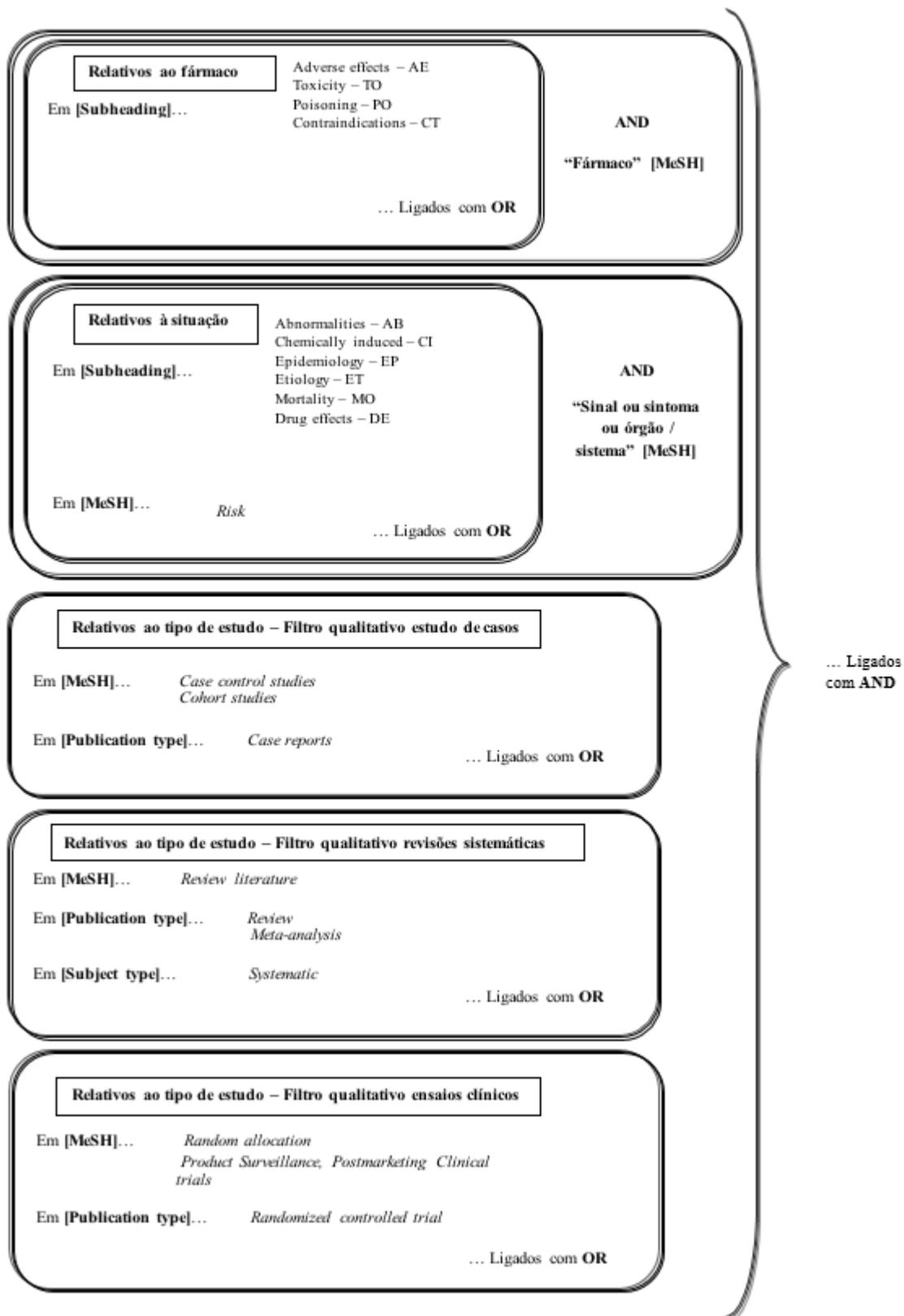


Figura 1. Estratégia de pesquisa genérica desenvolvida na MEDLINE para a busca de informação relativa a iatrogenia medicamentosa

Tabela 1. Cálculo percentual da sensibilidade e especificidades

		<i>“Gold standard”</i>	
		SIM	NÃO
Resultados da estratégia de pesquisa	SIM	a	b
	NÃO	c	d

Sensibilidade = $a / (a+c)$
Especificidade = $d / (b+d)$

a = artigos obtidos na estratégia de pesquisa coincidentes com o grupo “gold standard”
b = artigos obtidos na estratégia de pesquisa não coincidentes com o grupo “gold standard”
c = artigos pertencentes ao grupo “gold standard” não obtidos na estratégia de pesquisa
d = artigos não pertencentes ao grupo “gold standard” e não obtidos na estratégia de pesquisa
a+b = número de artigos obtidos para cada estratégia de pesquisa
a+c = número de artigos que se incluem no grupo “gold standard”

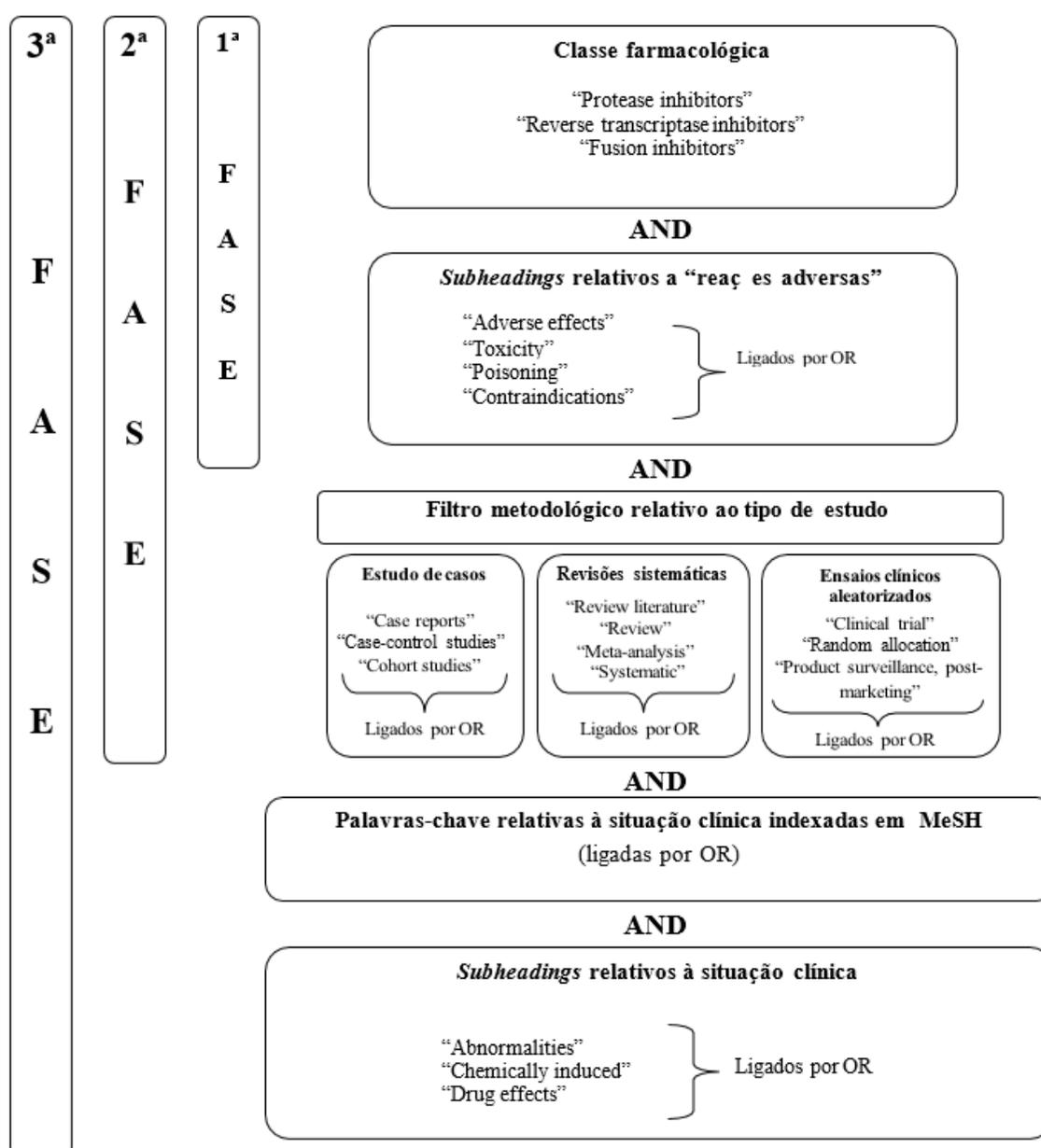


Figura 2. Construção das equações de pesquisa em três fases de complexidade crescente com base numa estratégia de pesquisa genérica

Tabela 2. Reações adversas relativas à terapêutica anti retroviral mais frequentemente descritas na MEDLIN/PubMed

Efeitos adversos	Informações a salientar
Grupo farmacológico	
INIBIDORES ENTRADA (INIBIDORES FUSÃO)	Reações de hipersensibilidade cutâneas Hepatotoxicidade
INIBIDORES TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS	Sintomas maníacos Reações de hipersensibilidade Hiperlactatemia / acidose láctica Miopatia Lipodistrofia Ototoxicidade Mielotoxicidade
INIBIDORES TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS	Lipodistrofia Ginecomastia Sintomas maníacos Complicações hematopoiéticas Hiperlactatemia Reações cutâneas (<i>rasb</i> , DRESS, síndrome Stevens-Johnson)
INIBIDORES TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS	Nefrotoxicidade Osteomalácia Acidose láctica
INIBIDORES PROTEASE	Patologias reumatológicas Hiperpigmentação do cabelo, unhas e pele e outras reações cutâneas Hiperlipidemia Lipodistrofia Hipertensão e outras alterações cardíacas Atrofia renal, nefropatia tubulointersticial, urolitíase Diabetes <i>Mellitus</i> Alterações hematológicas

Tabela 3. Valores percentuais de sensibilidade e especificidade obtidos com as diferentes equações de pesquisa para as classes farmacológicas

	1ª Fase		2ª Fase		3ª Fase		
		<i>Casos</i>	<i>Revisões</i>	<i>Ens. Clínicos</i>	<i>Sit. + Casos</i>	<i>Sit. + Revisões</i>	<i>Sit. + Ens. Clínicos</i>
Inibidores da protease	S = 60,3 E = 46,1	S = 73,6 E = 55,0	S = 21,5 E = 69,8	S = 4,9 E = 75,2	S = 70,0 E = 45,4	S = 24,4 E = 71,0	S = 5,7 E = 83,6
Inibidores da transcriptase reversa	S = 38,2 E = 57,6	S = 67,4 E = 54,9	S = 25,3 E = 67,2	S = 7,4 E = 78,0	S = 61,0 E = 35,2	S = 30,3 E = 75,0	S = 8,7 E = 89,9
Inibidores da fusão	S = 1,4 E = 96,3	S = 77,0 E = 82,5	S = 15,4 E = 45,0	S = 7,7 E = 72,5	Valores não calculados devido a um único artigo obtido		

S = sensibilidade (em percentagem)

E = especificidade (em percentagem)

Casos, Revisões, Ens. Clínicos = filtro qualitativo correspondente aos três tipos de estudo (estudo de casos, revisões sistemáticas, ensaios clínicos aleatorizados)

Sit. = palavras-chave mais frequentes relativas à situação clínica, indexadas em MeSH

Na segunda parte do trabalho, a otimização da metodologia de pesquisa avaliada com base na relação entre os valores de sensibilidade e especificidade decorreu em três fases, para comparação dos resultados, considerando-se, para o efeito, os artigos indexados na base de dados até dezembro de 2007. Na primeira fase, com as equações de pesquisa construídas foram obtidos 3252 artigos, dos quais 1543 são artigos diretamente relacionados com reações adversas e 1709 artigos não diretamente relacionados com reações adversas.

Na segunda fase, com a inclusão do filtro metodológico relativo ao tipo de estudo, obtiveram-se os seguintes resultados, tendo em conta a classe farmacológica: com as equações de pesquisa que incluem inibidores da protéase foram obtidos 945 artigos, dos quais 534 são artigos diretamente relacionados com reações adversas e 411 artigos não diretamente relacionados com reações adversas; com as equações de pesquisa que incluem inibidores da transcriptase reversa foram obtidos 938 artigos, dos quais 475 são artigos diretamente relacionados com reações adversas e 463 artigos não diretamente relacionados com reações adversas; com as equações de pesquisa que incluem inibidores da fusão foram obtidos 53 artigos, dos quais 13 são artigos diretamente relacionados com reações adversas e 40 artigos não diretamente relacionados com reações adversas.

Na terceira fase, com a adição das palavras-chave e novos subheadings relativos à situação clínica, obtiveram-se os seguintes resultados, tendo em conta a classe farmacológica: com as equações de pesquisa que incluem inibidores da protéase foram obtidos 408 artigos, dos quais 353 são artigos diretamente relacionados com reações adversas e 55 artigos não diretamente relacionados com reações adversas; com as equações de pesquisa que incluem inibidores da transcriptase reversa foram obtidos 375 artigos, dos quais 287 são artigos diretamente relacionados com reações adversas e 88 artigos não diretamente relacionados com reações adversas; com as equações de pesquisa que incluem inibidores da fusão foi obtido um único artigo.

Os valores percentuais de sensibilidade e especificidade calculados para cada uma das equações de pesquisa encontram-se sintetizados na Tabela 3.

O valor máximo de sensibilidade obtido foi de 77,0% e o valor máximo de especificidade obtido foi de 96,3%. O valor mínimo de sensibilidade obtido foi de 1,4% e o valor mínimo de especificidade obtido foi de 35,2%.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A necessidade de inclusão de informação clínica relativa a reações adversas na literatura científica serviu de mote para o desenvolvimento do trabalho, salientando-se o papel do doente na deteção e comunicação imediata à equipa de profissionais de saúde que procedem à sua confirmação^{16,17,18}. Para tal, o seguimento das diretrizes para publicação de relatos de casos clínicos facilita na orientação da recolha dos dados considerados essenciais, desejáveis e relevantes para o doente, para o(s) fármaco(s) e para o(s) efeito(s) adverso(s)¹⁹.

Na primeira parte do trabalho, as reações adversas identificadas correspondem às reações adversas características dos fármacos anti retrovíricos.

Contudo, a amostra de artigos obtidos é pouco significativa, acentuando-se com a dificuldade no acesso ao seu texto integral e a restrição da pesquisa à MEDLINE/PubMed pela sua gratuitidade. Por outro lado, atendendo à insuficiente clarificação da classificação ATC em relação aos fármacos inibidores da entrada pela sua recente descoberta, apenas foi encontrada a informação pretendida para os fármacos inibidores da fusão.

Na segunda parte do trabalho, seguindo a estratégia para a pesquisa de resultados clínicos negativos desenvolvida por Loke e colaboradores²⁰ e o método aplicado por Rama¹⁵ na área da Teratologia, construíram-se diferentes equações de pesquisa em três fases de complexidade crescente com a inclusão e combinação sucessiva de termos e/ou expressões relativas à classe farmacológica, tipo de estudo e situação clínica com vista à obtenção de valores de sensibilidade e especificidade que evidenciem a otimização da metodologia empregue.

A pesquisa efetuada, restrita à MEDLINE / PubMed, originou um grande número de artigos, diminuindo à medida que aumenta a complexidade das equações construídas. Os artigos considerados são os publicados até dezembro de 2007, visto as publicações datadas de 2008 poderem ainda não estar indexadas na MEDLINE.

O número de artigos relativos às reações adversas associadas aos fármacos inibidores da fusão é muito mais reduzido comparativamente ao número de artigos relativos às reações adversas associadas aos fármacos inibidores da protéase e aos fármacos inibidores da transcriptase reversa, podendo atribuir-se esse facto ao seu aparecimento mais recente no mercado e à ausência de resultados relativos aos novos fármacos inibidores da entrada.

Em relação aos inibidores da transcriptase reversa, a sua diferenciação em análogos dos nucleósidos, análogos dos nucleótidos e não análogos dos nucleósidos não foi tida em conta. Aquando da divisão dos artigos em dois grupos metodologicamente distintos para o posterior cálculo dos valores de sensibilidade e especificidade, com exceção da primeira fase, o número de artigos diretamente relacionados com reações adversas excedeu o número de artigos não diretamente relacionados com reações adversas. O procedimento efetuado pode ter originado uma omissão inadvertida de artigos importantes por subjetividade e escolha incorreta de subheadings.

Os valores máximos de sensibilidade e de especificidade foram obtidos com equações de pesquisa que incluem a classe farmacológica inibidores da fusão, variando em maior proporção a sensibilidade comparativamente à especificidade.

Os valores de sensibilidade são mais elevados nas equações que incluem o tipo de estudo de casos.

Os valores de especificidade, na generalidade, aumentam de fase para fase com exceção das equações que incluem inibidores da fusão. Regista-se uma variação crescente dos valores de especificidade nas equações que incluem o tipo de estudo na ordem: estudo de casos, revisões sistemáticas, ensaios clínicos aleatorizados.

Dada a originalidade do trabalho desenvolvido, não foi encontrada literatura que aborde, simultaneamente, o mesmo objeto de estudo e a mesma metodologia de pesquisa para comparação e discussão mais detalhada dos resultados.

O recurso à metodologia utilizada foi visível nalguns estudos nos quais se destaca a criação do grupo GOLD STANDARD e a obtenção de melhores resultados no que diz respeito à sensibilidade e especificidade. De qualquer modo, foram observadas múltiplas diferenças: o objeto de estudo era distinto, as equações de pesquisa construídas incluíam outros termos MeSH, outros termos e/ou expressões recolhidos no título e resumo dos artigos, outros termos relativos ao tipo de estudo e o emprego de outros subheadings; o número de artigos analisados é muito reduzido; as bases de dados bibliográficas utilizadas são diferentes e não tão vastas como a MEDLINE, ou quando se recorre a esta, o operador em causa não é a PubMed; a validação da metodologia era diferente com recurso a outros parâmetros¹⁰.

CONCLUSÕES

O objeto de estudo utilizado, o número de artigos trabalhados, a metodologia aplicada e apreciação subjacente com o recurso ao cálculo percentual de sensibilidade e especificidade, marcos da originalidade do trabalho desenvolvido, permitem afirmar que a informação relativa a resultados clínicos negativos da terapêutica anti retrovírica se encontra, fundamentalmente, em casos clínicos na literatura, salientando a importância do filtro metodológico relativo ao tipo de estudo.

O contacto direto com os doentes infetados ou a consulta dos seus processos clínicos para análise das reações adversas relatadas ou o contacto com os respetivos profissionais de saúde para obtenção de sugestões de termos ou expressões empregues na sua prática diária, a utilizar futuramente na construção de equações de pesquisa mais sofisticadas, constituem possíveis passos a seguir com vista à melhoria dos resultados obtidos.

Por outro lado, comprova-se e reforça-se a necessidade de uma melhor gestão do risco dos resultados clínicos negativos da terapêutica com maior disponibilidade de informação para uma avaliação mais criteriosa da sua qualidade em fiabilidade, clareza, objetividade, validade e aplicabilidade; daí a mais-valia da aquisição de conhecimentos por parte do farmacêutico e outros profissionais de saúde na busca da evidência atualizada em fontes de informação credíveis para a satisfação rápida e simplificada das necessidades permanentes dos utentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreno S, Aldeguer JL, Arribas JR, Domingo P, et al. The future of antiretroviral therapy: challenges and needs. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:827-35.
2. Chao SH. The HIV Landscape in a Managed Care Environment: Current Challenges and Potential Solutions. *J Manag Care Pharm.* 2006;12(7)(sup- pl S-b):S2-S5.
3. Nakanjako D, Colebunders R, Coutinho AG, Kamya MR. Strategies to Optimize HIV Treatment Outcomes in Resource-Limited Settings. *AIDS Rev.* 2009;11:179-89.
4. 2010 UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic. 2010 [cited 22/03/2012]; Disponível em:http://issuu.com/unaid/docs/unaid_globalreport_2010/3.

5. Hung CC, Chang SC. Impact of highly active 13. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. October 14, 2011. 1-166. [cited 22/03/2012]; Disponível em: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescenteGL.pdf>.
14. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312:71-2.
15. Rama AC. Procedimentos Operativos Normalizados para a Resposta a Questões Clínicas. Aplicabilidade à Área da Segurança em Teratologia. Coimbra: Coimbra; 2008.
16. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;63(2):148-56.
17. Loke YK, Price D, Derry S, Aronson JK. Case reports of suspected adverse drug reactions—systematic literature survey of follow-up. *BMJ*. 2006;332:335-39.
- antiretroviral therapy on the incidence and management of human immunodeficiency virus-related opportunistic infections. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:849-53.
6. Zabinski RA. Evidence-Based Health Benefits Management: Strategies to Optimize Antiretroviral Medication Adherence and Outcomes in HIV/AIDS. *J Manag Care Pharm*. 2006;12(7)(suppl S-b):S12-S16.
7. Chen LF, Hoy J, Lewin SR. Ten Years of Highly Active Antiretroviral Therapy for HIV Infection. *Med J Aust*. 2007;186(3):146-51.
8. Cohen CJ. Successful HIV Treatment: Lessons Learned. *J Manag Care Pharm*. 2006;12(7)(suppl S-b):S6-S11.
9. Verdugo RM, Lisón LCF, Fernández MJH, Conde MTM, et al. Papel del farmacéutico de hospital en la prevención, identificación y manejo de los efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2010;34(5):237-50.
10. Abrantes C. Procedimentos Normalizados para Pesquisa de Informação Clínica sobre Reações Adversas no âmbito da Infecção VIH/SIDA: Coimbra; 2009.
11. Luetkemeyer AF, Havlir DV, Currier JS. Complications of HIV Disease and Antiretroviral Therapy. *Top HIV Med*. 2010;18(2):57-65.
12. Huang L, Quartin A, Jones D, Havlir DV. Intensive Care of Patients with HIV Infection. *N Engl J Med* 2006;355:173-81.
18. Hopewell S, Wolfenden L, Clarke M. Reporting of adverse events in systematic reviews can be improved: survey results. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008;60:597-602.
19. Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, Bergman U, Edwards RJ, Fernandez AM, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Drug Safety*. 2007;30(5):367-73.
20. Loke YK, Price D, Herxheimer A. Systematic reviews of adverse effects: framework for a structured approach. *BMC Medical Research Methodology*. 2007;7(32).