

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA

SARAH BEATRIZ SILVA

**CAUSALIDADE DE LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTOS NA
COINFECÇÃO TUBERCULOSE/HIV**

Belo Horizonte

2019

SARAH BEATRIZ SILVA

**CAUSALIDADE DE LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTOS NA
COINFECÇÃO TUBERCULOSE/HIV**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª Wânia da Silva Carvalho

Co-Orientadoras: Prof^ª. Dr^ª Silvana Spindola
Miranda

Prof^ª. Dr^ª Maria das Graças Ceccato

Belo Horizonte

2019

Silva, Sarah Beatriz.
S586c Causalidade de lesão hepática induzida por medicamentos na
coinfecção tuberculose/HIV / Sarah Beatriz Silva. – 2019.
79 f. : il.

Orientadora: Wânia da Silva Carvalho.
Orientadoras: Silvana Spindola Miranda.
Maria das Graças Ceccato.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em
Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. HIV (Vírus) – Tratamento – Teses. 2. AIDS (Doença) – Teses. 3.
Tuberculose – Teses. 4. Fígado – Teses. 5. Medicamentos –
Interações – Teses. 6. Medicamentos – Utilização – Teses. 7.
Antirretrovirais / uso terapêuticos. I. Carvalho, Wânia da Silva. II.
Miranda, Silvana Spindola. III. Ceccato, Maria das Graças. IV.
Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V.
Título.

CDD: 615.7045

Elaborado por Leandro da Conceição Borges – CRB-6/3448



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA
FARMACEUTICA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

CAUSALIDADE DE LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTOS NO
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE EM PESSOAS QUE VIVEM COM HIV/AIDS.

SARAH BEATRIZ SILVA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestra em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 24 de junho de 2019, pela banca constituída pelos membros:

Wânia da Silva Carvalho
Prof. Wânia da Silva Carvalho - Orientadora
UFMG

Silvana Spindola de Miranda
Prof. Silvana Spindola de Miranda - Coorientadora
UFMG

M. Ceccato
Prof. Maria das Graças Braga Ceccato - Coorientadora
UFMG

Cristiane Aparecida Menezes de Pádua
Prof. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua
UFMG

Eliane Viana Mancuzo
Prof. Eliane Viana Mancuzo
UFMG

Belo Horizonte, 24 de junho de 2019.

AGRADECIMENTOS

Um trabalho concluído carrega uma imensidão de palavras, números e imagens, mas infelizmente não transmite ao leitor os sentimentos e esforços dedicados por uma equipe de profissionais e amigos que com muito esforço, fizeram desta obra concluída.

Não tenho palavras que conseguiram descrever meus sinceros agradecimentos a toda equipe do Hospital Eduardo de Menezes, em especial a Farmacêutica Dirce Inês, que foi muito mais do que uma colaboradora deste trabalho.

Agradeço ao professor Adriano Max pela contribuição na definição do tema e a disponibilidade e gentileza de sempre.

As minhas queridas companheiras de grupo de pesquisa Lida e Isabela, que em momentos muito difíceis me ajudaram a me sentir mais leve, meu muito obrigada.

As professoras Silvana e Wânia, agradeço imensamente a oportunidade de aprendizado e o companheirismo de sempre.

Por último, quero agradecer à minha família e amigos pelo apoio incondicional que me deram.

Levante suas palavras, não sua voz. É a chuva que faz as flores crescerem, não os trovões.

Rumi

O acaso favorece as mentes preparadas.

Louis Pasteur

RESUMO

A tuberculose continua sendo a doença infecciosa que mais mata no mundo. Em Pessoas que Vivem com HIV é a doença oportunista mais comum, sendo a principal causa de hospitalização e morte. A Lesão Hepática Induzida por Medicamentos é uma doença comum do fígado que vem manifestar-se, geralmente, entre um e 90 dias após a administração do medicamento em doses usuais. Os fármacos de primeira linha para o tratamento da tuberculose são conhecidos por serem potenciais causadores de Lesão Hepática Induzida por Medicamentos. A aplicação de instrumentos validados à pacientes coinfectados, com o objetivo de identificar lesão hepática, pode ser uma forma de potencializar o manejo terapêutico desses pacientes. O objetivo do estudo foi avaliar a causalidade de LHIM no tratamento da tuberculose em Lesão Hepática Induzida por Medicamentos por meio dos instrumentos de Naranjo e RUCAM, em um centro de referência no Sudeste do Brasil para doenças infectocontagiosas. Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva. Os dados foram coletados em prontuários e laudos laboratoriais de pacientes notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, para TB e com o Vírus da Imunodeficiência Humana no período de abril de 2015 a dezembro de 2018. Foram considerados prontuários e laudos laboratoriais com potencial de avaliação de Lesão Hepática Induzida por Medicamentos, aqueles que apresentaram dosagens de Alanina Aminotransferase e Fosfatase Alcalina acima do limite normal superior após a introdução do tratamento para tuberculose, sendo aplicados os algoritmos de Naranjo e RUCAM para determinação de causalidade. Foram incluídos 160 pacientes entre os quais 76% (121/160) eram do sexo masculino. A idade variou entre 19 a 69 anos, com mediana igual a 41 anos. Foram observados 28 eventos de Lesão Hepática Induzida por Medicamentos durante o tratamento da tuberculose, sendo que 92,9% (26/28) aconteceram nas três primeiras semanas do início da terapia anti-tuberculose. A classificação de lesão hepática colestática foi a mais observada na população estudada (57,1%). A determinação causal provável foi a mais observada pelos algoritmos de Naranjo (39,3%) e RUCAM (42,9%). Das LHIM 39,3% foram associadas ao uso do esquema básico de tratamento para tuberculose (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol) seguido do fluconazol (14,3%) e a dose fixa combinada de tenofovir, lamivudina e efavirenz (10,7%). O uso dos algoritmos de Naranjo e RUCAM demonstrou a causalidade as Lesões Hepáticas Induzidas por Medicamentos, o que pode vir a ser um grande auxiliar na definição

de medicamentos associados as lesões, contribuindo assim no processo de manejo das mesmas e colaborando no processo de notificação sanitária.

ABSTRACT

Tuberculosis remains the most deadly infectious disease in the world. In People Living with HIV is the most common opportunistic disease, being the leading cause of hospitalization and death. Drug-Induced Liver Injury is a common liver disease that usually develops between one and 90 days after administration of the drug at usual doses. First-line drugs for the treatment of tuberculosis are known to be potential causes of drug-induced liver injury. The application of validated instruments to co-infected patients, aiming to identify liver injury, may be a way to enhance the therapeutic management of these patients. The aim of the study was to evaluate the causality of LHIM in the treatment of tuberculosis in drug-induced liver injury by the Naranjo and RUCAM instruments at a reference center in southeastern Brazil for infectious diseases. A retrospective cohort study was performed. Data were collected from medical records and laboratory reports of patients notified in the Notification Disease Information System for TB and the Human Immunodeficiency Virus from April 2015 to December 2018. Medical records and laboratory reports with potential for Evaluation of Drug-Induced Liver Injury, those with Alanine Aminotransferase and Alkaline Phosphatase levels above the upper normal limit after the introduction of tuberculosis treatment, using the Naranjo and RUCAM algorithms to determine causality. We included 160 patients, of which 76% (121/160) were male. Age ranged from 19 to 69 years, with a median of 41 years. Twenty-eight drug-induced liver injury events were observed during tuberculosis treatment, 92.9% (26/28) of which occurred within the first three weeks of initiation of anti-tuberculosis therapy. The classification of cholestatic liver injury was the most observed in the studied population (57.1%). Probable causal determination was the most observed by the Naranjo (39.3%) and RUCAM (42.9%) algorithms. Of the LHIM 39.3% were associated with the use of the basic treatment regimen for tuberculosis (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol) followed by fluconazole (14.3%) and the combined fixed dose of tenofovir, lamivudine and efavirenz (10.7 %). The use of Naranjo and RUCAM algorithms has demonstrated the causality of Drug-Induced Liver Injuries, which can be a great aid in defining drug-associated injuries, thus contributing to their management process and collaborating in the health notification process.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Quadro 1 - Esquema Básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade)	16
Quadro 2 - Esquema Básico para o tratamento da TB meningoencefálica e osteoarticular em adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade)	17
Quadro 3 - Esquema de TARV inicial preferencial para adultos	19
Quadro 4 - Recomendações sobre o momento de início de TARV após o diagnóstico de TB	22
Quadro 5 - Escala de Causalidade de Reação Adversa ao Medicamento (Naranjo).....	27
Quadro 6 - Interpretação da pontuação da Escala de Causalidade de Reação Adversa ao Medicamento (Naranjo)	27
Quadro 7 - Classificação das lesões hepáticas por medicamentos segundo CIOMS	28
Quadro 8 - Casos notificados no Núcleo de Epidemiologia do HEM (2015 - 2018)	34
Quadro 9 - Categorização de variável resposta.....	39
QUADRO 10 - Categorização de variáveis explicativas	40

ABREVIATURAS

Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
LHIM	Lesão Hepática Induzida por Medicamentos
DTG	Dolutegravir
E	Etambutol
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
H	Isoniazida
HEM	Hospital Eduardo de Menezes
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
LT –CD4+	Linfócitos T CD4
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PVHIV	Pessoas que Vivem com o HIV
R	Rifampicina
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RUCAM	Roussel Uclaf Causality Assessment Method
TARV	Terapia antiretroviral
TB	Tuberculose
TDF	Fumarato de Tenofovir Desoproxila
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
Z	Pirazinamida
3TC	Lamivudina

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	13
1.2 Revisão Bibliográfica	15
1.2.1 Tuberculose	15
1.2.2 HIV / aids	18
1.2.3 Coinfecção TB e HIV/aids	20
1.2.4 Reações Adversas a Medicamentos	22
1.2.5 Lesão Hepática Induzida por Medicamentos	23
1.2 Causalidade de Lesão Hepática Induzida por Medicamentos	25
1.3.1 Escala de causalidade de reação adversa a medicamentos (NARANJO)	26
1.3.2 Método de avaliação de causalidade <i>Roussel Uclaf Causality Assessment Method</i> (RUCAM) na injúria hepática induzida por medicamentos	28
2.1 Objetivo Geral	32
2.2 Objetivos Específicos:	32
3 MÉTODO	33
3.1 Delineamento do Estudo	33
3.2 Período e Local	33
3.3 População e critérios de elegibilidade	33
3.4 Coleta de dados	35
3.5 Procedimentos éticos	36
3.6 Variável resposta (ou dependente)	36
3.7 Variáveis explicativas (ou independentes)	39
3.8 Análise Estatística	40
4 ARTIGO	42
4 ARTIGO	42

6 CONCLUSÃO	65
REFERÊNCIAS.....	66
APÊNDICE A – Questionário de coleta de dados sociodemográficos, clínicos, laboratoriais e escalas de causalidade.....	70
ANEXO A: Decisão de aprovação de projeto de pesquisa no COEP – UFMG ...	73
ANEXO B - Decisão de aprovação de projeto de pesquisa no HEM – FHEMIG .	75
ANEXO C – Algoritmo de RUCAM	78

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2018), a Tuberculose (TB) é a doença infecciosa que mais mata no mundo. Na população infectada por HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) a TB representa a doença oportunista mais frequente e a principal causa de hospitalização (FORD et al., 2016) e morte (WORD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

A infecção pelo HIV é responsável pela redução aguda dos Linfócitos T CD4 (LT –CD4+) específicos para o *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) e os indivíduos infectados pelo HIV apresentam um risco 26 vezes maior de desenvolver TB do que aqueles não infectados (BRASIL, 2017a).

O uso simultâneo da terapia antituberculose e antirretroviral (TARV) apresentam alguns desafios como adesão aos múltiplos fármacos, sobreposição de toxicidade medicamentosa que podem levar a interrupção do tratamento e/ou a necessidade de esquemas alternativos, entre outros (MCILLERON et al., 2007). Apesar dos potenciais complicadores citados, a TARV reduz em 44% a 72% a mortalidade dos pacientes infectados pelo HIV durante o tratamento da TB (ODONE et al., 2014).

A Lesão Hepática Induzida por Medicamentos (LHIM) é uma doença comum do fígado que vem manifestar-se, geralmente, entre um e 90 dias após a administração do medicamento em doses usuais. Os fármacos de primeira linha para o tratamento da TB são conhecidos por serem potenciais causadores de LHIM. A aplicação de instrumentos validados à pacientes coinfectados, com o objetivo de identificar lesão hepática, pode ser uma forma de potencializar o cuidado desses pacientes.

O tratamento da coinfeção (TB e HIV/aids) exige a utilização de elevado número de medicamentos, onde as reações adversas se tornam prevalentes. A LHIM é uma Reação Adversa a Medicamentos (RAM), entre eles incluem-se aqueles utilizados no tratamento da TB e de pessoas que vivem com o HIV (PVHIV).

1.2 Revisão Bibliográfica

1.2.1 Tuberculose

A TB é uma doença antiga, contudo, consiste ainda em um grande problema de saúde pública, não só no Brasil como também no mundo. O aumento da incidência da TB está relacionado a diversas causas, entre elas: pobreza e desigualdade social; negligência e/ou inadequação do diagnóstico e tratamento dos casos novos; pouca informação sobre a doença; variações demográficas; impacto da infecção pelo HIV (BRASIL, 2017b).

Em 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou 282 mil novos casos de TB nas Américas, 11% deles entre PVHIV. Ao todo, 87% dos casos se concentram em 10 países, entre eles Brasil, Peru e México com pouco mais da metade do número total. Estima-se que 24 mil pessoas morreram no ano 2017 por TB na região, 6 mil delas coinfetadas com HIV (WORD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

No Brasil foram registrados em 2017, 69,5 mil casos novos e 13.347 casos de retratamento (recidiva ou abandono ao tratamento) de TB, sendo o coeficiente de incidência de 33,5/100 mil habitantes. No mesmo ano foram notificados 3.343 casos novos de TB em Minas Gerais onde 545 foram referentes a Belo Horizonte (BRASIL, 2018).

A TB é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* conhecido como Bacilo de Koch, que afeta principalmente os pulmões, sendo esta infecção a forma transmissível, podendo também ocorrer em outros órgãos como ossos, rins e meninges (BRASIL, 2017a) A transmissão acontece por via respiratória e está ligada às baixas condições de vida, particularmente, a moradia em locais sem ventilação adequada e sem exposição ao sol. A prevenção das formas graves e uma porcentagem das formas pulmonares são realizadas basicamente por meio da vacina *Bacilo de Calmette e Guérin* (BCG) (BRASIL, 2019; FORD et al., 2016).

De acordo com as recomendações do MS, o tratamento da TB é compreendido em duas fases: a intensiva (ou de ataque) e a de manutenção. O objetivo da fase intensiva é reduzir rapidamente a carga bacilar (reduzindo a transmissibilidade) e redução da resistência natural a alguns

medicamentos. A fase de manutenção objetiva eliminar os bacilos latentes e a redução da possibilidade de recidiva (BRASIL, 2019).

O esquema básico para tratamento da TB para adultos e adolescentes é constituída na fase intensiva de quatro fármacos a rifampicina, isoniazida, pirazinamida; e etambutol (RHZE) e de manutenção por dois fármacos a rifampicina e isoniazida (RH) (BRASIL, 2019).

Os esquemas básicos para o tratamento de TB em adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade) recomendados pelo MS, estão descritos nos Quadros 1 e 2.

Quadro 1 - Esquema Básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade)

ESQUEMA	FAIXAS DE PESO	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO
RHZE 150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	2 comprimidos	2 meses (Fase intensiva)
	36 a 50 Kg	3 comprimidos	
	51 a 70 Kg	4 comprimidos	
	Acima de 70 Kg	5 comprimidos	
RH 300/150 mg ou 150/75 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	1 comp 300/150 mg ou 2 comp 150/75 mg	4 meses (Fase de manutenção)
	36 a 50 Kg	1 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 3 comp 150/75 mg	
	51 a 70 Kg	2 comp 300/150 mg ou 4 comp 150/75 mg	
	Acima de 70 Kg	2 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 5 comp 150/75 mg	

Legenda: R – Rifampicina; H- Isoniazida; Z – Pirazinamida; E – Etambutol.

Fonte: Brasil, 2019, p 106.

Quadro 2 - Esquema Básico para o tratamento da TB meningoencefálica e osteoarticular em adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade)

ESQUEMA	FAIXAS DE PESO	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO
RHZE 150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	2 comprimidos	2 meses (Fase intensiva)
	36 a 50 Kg	3 comprimidos	
	51 a 70 Kg	4 comprimidos	
	Acima de 70 Kg	5 comprimidos	
RH 300/150 mg ou 150/75 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	1 comp 300/150 mg ou 2 comp 150/75 mg	10 meses (Fase de manutenção)
	36 a 50 Kg	1 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 3 comp 150/75 mg	
	51 a 70 Kg	2 comp 300/150 mg ou 4 comp 150/75 mg	
	Acima de 70 Kg	2 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 5 comp 150/75 mg	

Legenda: R – Rifampicina; H- Isoniazida; Z – Pirazinamida; E – Etambutol.

Fonte: Brasil, 2019, p 107.

O tratamento das formas extrapulmonares tem a duração de seis meses, exceto as formas meningoencefálica e osteoarticular, já em PVHIV tem a duração de seis meses, independentemente da fase de evolução da infecção viral. Em casos individualizados, independentemente da presença de outras morbidades, quando a TB apresentar evolução clínica não satisfatória, o tratamento poderá ser prolongado na sua segunda fase, de quatro para sete meses (BRASIL, 2019).

1.2.2 HIV / aids

No início da década de 1980, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) surgiu como uma nova doença, caracterizada, inicialmente, como uma síndrome, sendo posteriormente reconhecida como entidade clínica de etiologia viral. A aids foi responsável por mudanças significativas em diversas esferas, além da saúde, principalmente por envolver comportamento sexual e doença. A infecção pelo HIV trouxe grandes desafios para a ciência, envolveu os movimentos sociais com a participação de grandes ativistas e contribuiu para maior visibilidade das questões relacionadas à sexualidade (BRASIL, 2017b; WAKSMAN; KASPAR; STERLING, 2017)

No Brasil, desde os anos de 1980, a vigilância epidemiológica da aids é baseada na notificação compulsória dos casos. No ano de 2014, por meio da Portaria GM nº 1.271, de 06 de junho de 2014, tornou-se obrigatória a notificação da infecção pelo HIV (BRASIL, 2017b).

No ano de 2017, havia 36,7 milhões de PVHIV no mundo onde 1,8 milhões são referentes a casos novos notificados no mesmo ano. Segundo dados da OMS em 2017, o continente africano possuía a maior população PVHIV (25,7 milhões) seguido do Sul da Ásia (3,5 milhões) e mediterrâneo oriental (2,3 milhões). O continente americano se encontra em quarto lugar com a população de 3,4 milhões de PVHIV (UNAids, 2019).

Foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de 2007 até junho de 2018, 247.795 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo 117.415 (47,4%) na região Sudeste. Em 2017, 303 casos novos foram notificados no SINAN para região metropolitana de Belo Horizonte (BRASIL, 2018).

No Brasil, para os casos em início de tratamento, o esquema inicial preferencial deve ser a associação de dois inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo e inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleotídeo (ITRN/ITRNt)– lamivudina (3TC) e fumarato de tenofovir desoproxila (TDF) – associados ao inibidor de integrase (INI) – dolutegravir (DTG). Exceção a esse esquema deve ser observada para os casos de coinfeção TB/HIV e gestantes (QUADRO 5) (BRASIL, 2017b).

Quadro 3 - Esquema de TARV inicial preferencial para adultos

SITUAÇÃO	TARV	DOSE DIÁRIA	OBSERVAÇÃO
Coinfecção TB-HIV ¹ sem critérios de gravidade	TDF ² /3TC/EFV (DFC)	(300mg/300mg/600mg) 1 vez ao dia	Concluído o tratamento de TB, poderá ser feita a mudança de EFV para dolutegravir (DTG)
Coinfecção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo ¹			
<ul style="list-style-type: none"> • LT-CD4+ < 100 céls/mm³ • Presença de outra infecção oportunista • Necessidade de internação hospitalar/ doença grave • TB disseminada 	TDF(B)/3TC + RAL	(300mg/300mg) “2X1” 1 vez ao dia + 400mg 12/12h	Concluído o tratamento da TB, deverá ser feita mudança de RAL para DTG em até 3 meses

¹ Realizar genotipagem pré-tratamento.

² TDF é contraindicado como terapia inicial em pacientes com disfunção renal pré-existente (TFGe < 60mL/min) ou insuficiência renal. Usar com precaução em pacientes com osteoporose/osteopenia, HAS e DM não controladas. Se usado, ajustar dose quando TFGe < 50 mL/min.

TDF – Fumarato de Tenofovir Desoproxila; 3TC – Lamivudina; EFV – Efavirenz; RAL – Raltegravir; DTG – Dolutegravir; DFC – Doses fixas

Fonte: BRASIL, 2017b, p225.

1.2.3 Coinfecção TB e HIV/aids

A TB é a principal causa de morte entre PVHIV, sendo responsável por cerca de uma a cada três mortes por causas relacionadas à aids. Em 2016, 10,4 milhões de pessoas desenvolveram TB, incluindo 1,2 milhão de PVHIV (UNAids, 2019).

No mundo, quando comparadas à população geral, as PVHIV apresentam risco 26 vezes maior de desenvolver TB ativa, e no Brasil, esse risco é 28 vezes maior (UNAids, 2019). Esse risco aumentado impacta sobremaneira a mortalidade por aids dentre as doenças infecciosas de agente definido no Brasil (BRASIL, 2017b).

O aumento da prevalência global do HIV teve sérias implicações para os programas de controle da TB, particularmente em países com alta prevalência dessa doença. O HIV não só tem contribuído para um crescente número de casos de TB como também tem sido um dos principais responsáveis pelo aumento da mortalidade entre os pacientes coinfectados. Estudos realizados no Brasil, em diversos estados demonstraram que a prevalência da coinfecção TB/HIV varia de 6,2% a 44,3% (BARBOSA et al., 2012)

No Brasil, em 2016 foram notificados 6.501 casos de coinfecção TB/HIV sendo que destes 2.580 casos foram da Região Sudeste, desses, 288 foram localizados em Minas Gerais e 69 em Belo Horizonte (BRASIL, 2017b).

A interação TB e HIV/aids é capaz de acelerar a progressão de ambas as doenças, devido à imunossupressão. A coinfecção é responsável pelo aumento dos índices de mortalidade, tornando-se um desafio para a saúde pública (NEVES et al., 2012).

O *M. tuberculosis* e o HIV, atuando de modo sinérgico, podem levar o sistema imunológico à exaustão. A imunidade celular, alvo da ação deletéria do HIV, é essencial para o controle da infecção pelo *M. tuberculosis*. A resposta imune celular, que ocorre predominantemente por meio da ativação de macrófagos e linfócitos, está prejudicada na pessoa vivendo com HIV/aids. Além disso, a depleção de LT –CD4+, característica da infecção pelo HIV, aumenta a

suscetibilidade de reativação de focos latentes de *M. tuberculosis* (DIEDRICH; FLYNN, 2011).

Uma das principais dificuldades no manejo da TB em pacientes infectados pelo HIV é o diagnóstico precoce dessa infecção. Casos atípicos, apresentações extrapulmonares e casos com escarro negativo são frequentes nessa população (GETAHUN et al., 2007) e podem resultar em erros e/ou atrasos diagnósticos (BRASIL, 2018). Dessa forma, a OMS e o MS do Brasil recomendam que os pacientes infectados pelo HIV sejam rastreados para TB em todas as consultas, por meio de questionamento sobre a presença de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tosse com qualquer duração, febre, perda ponderal e sudorese noturna (CAIN et al., 2010). A presença de qualquer um desses sinais/sintomas deve desencadear o início de investigação para TB, incluindo realização de exames de imagem e coleta de amostras para exames micobacteriológicos (pesquisa de bacilos álcool-ácidos resistentes, cultura para *M. tuberculosis* e testes moleculares, quando disponíveis) e o tratamento empírico para TB deve ser iniciado em caso de alta suspeição clínica (BRASIL, 2013).

O risco de adoecimento, isto é, a progressão para a TB ativa após infecção, depende de fatores endógenos, em especial da integridade do sistema imune. O maior risco de adoecimento para a TB descrito é a infecção pelo o HIV. Dentre outros fatores conhecidos, destacam-se o tempo decorrido da infecção ao desenvolvimento de TB ativa (maior risco de adoecimento nos primeiros dois anos após exposição), a idade menor que dois anos ou maior que 60 anos, e a presença de determinadas condições clínicas (doenças e/ou tratamentos imunossupressores) (BRASIL, 2019).

Os pacientes com diagnóstico concomitante de ambas as doenças possuem indicação de tratamento com medicamentos antituberculose e antirretrovirais. O tratamento para TB deverá ser instituído imediatamente e os antirretrovirais devem ser introduzidos de acordo com o grau de imunossupressão avaliado por meio da contagem de LT-CD4+, segundo QUADRO 4. Os pacientes coinfectados já em uso de TARV com diagnóstico de TB devem ser tratados imediatamente para TB. Nesses casos, devem-se observar as possíveis interações medicamentosas e a necessidade de ajustes referentes a TARV (BRASIL, 2017b) .

Quadro 4 - Recomendações sobre o momento de início de TARV após o diagnóstico de TB

CONDIÇÃO CLÍNICA E/OU LABORATORIAL	RECOMENDAÇÕES
Sinais de imunodeficiência avançada ¹	Iniciar TARV em até 2 semanas após o início
ou LT-CD4+ < 50 céls/mm ³	do tratamento de TB
Ausência de sinais de imunodeficiência	Iniciar TARV na 8ª semana após início do
ou LT-CD4+ ≥ 50 céls/mm ³	tratamento de TB (final da fase intensiva
	e início da fase de manutenção)

Legenda: ¹ Perda ponderal > 10% do peso habitual, candidíase, prurigo, diarreia crônica e contagem de linfócitos totais < 1.000 ao hemograma.

Fonte: BRASIL, 2019, p118.

1.2.4 Reações Adversas a Medicamentos

A OMS define RAM como uma resposta nociva, indesejável e que ocorre nas doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapêutica ou para modificação de função fisiológica (OMS, 2005).

As reações adversas podem ser divididas em dois grandes grupos: graves e não graves. Segundo a (OMS, 2005), são consideradas graves as reações adversas que causam óbito, ameaçam a vida, causam hospitalização ou prolongam uma hospitalização já existente, causam incapacidade significativa ou persistente, causam anomalia congênita e as que constituem um evento clinicamente significativo. Se a RAM não se enquadra em nenhum dos critérios apresentados anteriormente, deve ser classificada como não grave.

As reações adversas graves podem gerar custos suplementares, ocasionando um aumento de consultas, exames e hospitalizações, além de favorecer o desenvolvimento do abandono, o risco

de falência e a utilização de esquemas alternativos que comprometem a adesão, e geram mais custos para o sistema de saúde (YEE et al., 2003).

Os fármacos de primeira linha para o tratamento da TB rifampicina, pirazinamida, isoniazida e etambutol (RHZE) são conhecidos por serem potenciais causadores de lesão hepática. A hepatotoxicidade natural destes fármacos pode ser potencializada quando existe a necessidade de utilização de outras terapias concomitantes, como TARV para pessoas vivendo com HIV (BRASIL, 2019).

Nos dois primeiros meses de tratamento para TB pode ser observado um aumento dos níveis séricos das enzimas hepáticas e as mesmas são normalizadas sem nenhuma manifestação clínica. A interrupção ou alteração do esquema terapêutico só é indicado quando os valores das enzimas atingirem até cinco vezes o valor em pacientes sem sintomas gastrointestinais, três vezes o valor normal em pacientes com sintomas gastrointestinais, ou logo que a icterícia se manifestar (BRASIL, 2019).

O tempo entre a utilização do medicamento e a manifestação da LHIM normalmente é entre 5 dias e 3 meses, mas há exceções. Um período muito curto do uso do medicamento entre 24 a 72 horas pode ocorrer com reações de hipersensibilidade, particularmente na reexposição ao medicamento. Além disso, existem medicamentos que normalmente causam lesão hepática em um período entre 3 a 12 meses após o início e outros para os quais a lesão hepática surge ou se torna clinicamente evidente após anos de uso (HEPATOLOGIA, 2017).

1.2.5 Lesão Hepática Induzida por Medicamentos

A LHIM é uma doença comum do fígado que vem manifestar-se geralmente entre um e 90 dias após a administração do medicamento em doses usuais (TAJIRI; SHIMIZU, 2008). As LHIM podem variar desde alterações assintomáticas das enzimas hepáticas até uma evolução fulminante com necessidade de transplante hepático. A maioria das LHIM é resultante da

interação entre o uso de medicamentos e predisposições genéticas e ambientais dos indivíduos (HEPATOLOGIA, 2017).

Diferentes afecções hepáticas podem ser desencadeadas pelo uso de medicamentos e xenobióticos, incluindo hepatites agudas e crônicas, hepatite fulminante, cirrose hepática, doenças hepáticas colestáticas, doença hepática gordurosa não alcoólica, distúrbios vasculares do fígado (WAKSMAN, 2010).

Existem dois principais mecanismos propostos na sua patogênese: (1) dano hepático intrínseco (causado diretamente pelo fármaco ou seus metabólitos, com efeito dose-dependente e (2) reação idiossincrásica (decorrente de mecanismos metabólicos ou imunológicos induzidos pelo fármaco), sendo a primeira mais comum.

Segundo a Sociedade Brasileira de Hepatologia, a hepatite causada por fármacos é a segunda principal causa de insuficiência hepática aguda grave no Brasil (HEPATOLOGIA, 2017)

Estudos publicados referentes a LHIM, em sua maioria são de natureza retrospectiva e se referem particularmente à frequência de casos mais graves de hepatite aguda de evolução sintomática (ANDRADE et al., 2005; TAJIRI; SHIMIZU, 2008).

Existem grandes diferenças de incidência e prevalência de LHIM na literatura, mas a incidência estimada é de 0,001 e 0,01%. Estima-se que nos Estados Unidos, mais de 50% dos casos de falência aguda do fígado estão relacionados aos medicamentos, onde 15% destes necessitaram de transplante. Nos Estados Unidos e em alguns países europeus, a causa mais comum de falência aguda do fígado induzida por medicamentos é o consumo de acetaminofeno/paracetamol (WAKSMAN, 2010).

Dados da OMS mostram que os principais medicamentos envolvidos nas LHIM sintomáticas são: paracetamol (17%), antirretrovirais (17%), anticonvulsivantes (10%), antineoplásicos, incluindo flutamida, ciclofosfamida, metotrexato e citarabina, (12%), antimicrobianos (9%), agentes anestésicos (5%), antituberculosos (3%) e diclofenaco (3%) (NARANJO et al., 1981).

A LHIM é classicamente dividida em hepatocelular, colestática e mista. A lesão colestática é caracterizada pela obstrução biliar com elevação dos níveis de Fosfatase Alcalina (FA). Já a

hepatocelular a lesão é a nível celular e observado elevação da enzima Alanina Aminotransferase (ALT). A nível de diagnóstico a LHIM pode ser dividida em intrínseca e idiossincrática. Intrínsecas são aqueles tóxicos previsíveis que causam lesão de forma direta ou indireta. Os idiossincráticos são os mais preocupantes, pois são responsáveis por raros e imprevisíveis eventos (HEPATOLOGIA, 2017).

1.2 Causalidade de Lesão Hepática Induzida por Medicamentos

Devido à baixa validade e reprodutibilidade dos métodos gerais na avaliação de eventos hepatotóxico, vários grupos tentaram desenvolver metodologias objetivas e sistemáticas para avaliar este tipo de RAM (DANAN, 1993; MARIA, 2004; STRICKER CH., 1988; TAKIKAWA, 2010)

Em 1992 Stricker desenvolveu o primeiro método de avaliação de causalidade para LHIM chamado de árvore de decisão (STRICKER CH., 1988). Devido à complexidade o torna inviável na rotina clínica.

Em 1989, o Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) coordenou várias reuniões com um painel de especialistas para desenvolver um algoritmo de avaliação de causalidade de LHIM objetivo e consistente. Isto levou à publicação do *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM) em 1993 (DANAN, 1993). Este método, também conhecido como a escala do CIOMS, é baseado nos critérios internacionais de consenso da LHIM que foram publicados alguns anos antes (BENICHO, 1990).

Mais de três milhões de casos de LHIM já foram notificados no banco de dados da OMS desde de 1968 (TAJIRI; SHIMIZU, 2008; WATKINS; SEEFF, 2006), onde cerca de dois terços dos casos relatados não foi empregado qualquer critério validado de relação causal entre o fármaco imputado e a LHIM.

Instrumentos utilizados para avaliação de causalidade incluem a Escala de Probabilidade de Naranjo, que não é específica para lesão hepática e pode ser usada para qualquer tipo de

RAM. Em contraste, o RUCAM e sua modificação conhecida como o Sistema Maria e Victorino (M & V) foram desenvolvidos especificamente para LHIM (DANAN, 1993; DAS et al., 2018; NARANJO et al., 1981)

O algoritmo de RUCAM caracteriza as hepatites agudas secundárias às LHIM de acordo com o padrão bioquímico. Caracteriza acometimento biológico na presença de ALT abaixo de 6 vezes o valor normal (VN) ou FA (FA) abaixo de 1,7 vezes o VN na ausência de sintomas; padrão colestático na presença de razão entre ALT e FA abaixo de 2; padrão hepatocelular na razão entre ALT e FA superior a 5 e padrão misto entre 2 e 5 (HEPATOLOGIA, 2017).

A variabilidade na manifestação clínica e a falta de marcadores específicos para LHIM, dificulta a atribuição de causalidade a um medicamento específico. Desta forma os métodos de avaliação são baseados na exclusão de outras causas comuns (doenças hepáticas) e o conhecimento do padrão de lesão associada a medicamentos específicos (YE et al., 2018).

1.3.1 Escala de causalidade de reação adversa a medicamentos (NARANJO)

A escala de causalidade de Naranjo consiste em 10 perguntas que são respondidas como “Sim”, “Não” ou “Não sei”. Valores de pontos diferentes (-1, 0, +1 ou +2) são atribuídos a cada resposta (Quadro 9). O somatório da pontuação atribuída a cada pergunta levará a uma conclusão referente a causalidade (Quadro 10) (NARANJO et al., 1981).

Quadro 5 - Escala de Causalidade de Reação Adversa ao Medicamento (Naranjo)

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

Fonte: Naranjo, 1981.

Quadro 6 - Interpretação da pontuação da Escala de Causalidade de Reação Adversa ao Medicamento (Naranjo)

PONTO	INTERPRETAÇÃO DE PONTUAÇÕES
Pontuação total ≥ 9	Definido. A reação (1) seguiu uma sequência temporal razoável após um medicamento ou na qual um nível do medicamento tóxico foi estabelecido em fluidos corporais ou tecidos, (2) seguiu uma resposta reconhecida ao medicamento suspeito, e (3) foi confirmado por melhoria em retirar o medicamento e reapareceu na reexposição.
Pontuação total 5 a 8	Provável. A reação (1) seguiu uma sequência temporal razoável após um fármaco, (2) seguiu uma resposta reconhecida ao fármaco suspeito, (3) foi confirmada por retirada mas não por exposição ao fármaco, e (4) não pôde ser razoavelmente explicado pelas características conhecidas do estado clínico do paciente.
Pontuação total 1 a 4	Possível. A reação (1) seguiu uma sequência temporal após um fármaco, (2) possivelmente seguiu um padrão reconhecido para o fármaco suspeito e (3) poderia ser explicada pelas características da doença do paciente.
Pontuação total ≤ 0	Duvidoso. A reação provavelmente estava relacionada a outros fatores além de um medicamento.

Fonte: Naranjo, 1981

1.3.2 Método de avaliação de causalidade *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM) na injúria hepática induzida por medicamentos

Lançado em 1993 e parcialmente baseado nos resultados de uma reunião internacional de consenso organizada pelo CIOMS, o RUCAM (ANEXO C) é o instrumento de avaliação de causalidade mais utilizado em todo o mundo no diagnóstico de lesão LHIM (TESCHKE; DANAN, 2018).

A falta de marcadores específicos ou testes para o diagnóstico de LHIM conduziu ao desenvolvimento de escalas para avaliar a imputabilidade do medicamento na ocorrência do dano hepático. O CIOMS identificou três tipos básicos de lesão: hepatocelular, colestática e mista (QUADRO 7).

Quadro 7 - Classificação das lesões hepáticas por medicamentos segundo CIOMS

Hepatocelular	$ALT > 5 \times LNS$ ou $R \geq 5$
Colestática	$FA > 2 \times LNS$ ou $R \leq 2$
Mista	ALT e $FA > 2 \times LNS$ ou $R > 2$ e < 5

ALT: alanina aminotransferase; **FA:** fosfatase alcalina; **LMS:** limite máximo superior; **R:** $ALT \times LMS / FA \times LMS$;

Fonte: HEPATOLOGIA, 2017, p.

A escala de RUCAM atribui pontos para características clínicas, bioquímicas, sorológicas e radiológicas da lesão hepática, o que dá uma pontuação de avaliação global que reflete a probabilidade de a lesão hepática ser devido ao medicamento. Atualmente, é amplamente utilizado na avaliação da causalidade de lesão hepática induzida por fármaco, tanto na literatura publicada como em apoio a decisões regulatórias sobre medicamentos implicados em causar lesão hepática (DANAN, 1993; DANAN; TESCHKE, 2018).

A pontuação é atribuída por sete componentes:

- 1) Tempo para o início da lesão após o início do fármaco;
- 2) Curso subsequente da lesão depois de parar o fármaco;
- 3) Fatores de risco específicos (idade, uso de álcool, gravidez);
- 4) Uso de outros medicamentos com potencial para lesão hepática;
- 5) Exclusão de outras causas de doença hepática;
- 6) Potencial conhecido de hepatotoxicidade do medicamento implicado;
- 7) Resposta à reexposição.

Os escores totais variam de menos de 0 a 14, com escores abaixo de 3 indicando improvável, 4-5 possíveis, 6-8 prováveis e maiores de 8 lesão hepática altamente provável.

O início do uso do fármaco e o aparecimento das alterações hepáticas ocorrem em geral entre uma semana e três meses após a exposição. Períodos curtos, com menos de 72 horas, podem ocorrer nos casos de pacientes já sensibilizados a um determinado medicamento, enquanto outros fármacos podem induzir lesão mesmo após 3 a 12 meses da suspensão.

A disfunção hepática causada por medicamentos manifesta-se rapidamente, mesmo antes do aparecimento da icterícia, por isso é importante estar atento as variações das enzimas hepáticas.

1.3 Justificativa

Medicamentos são agentes terapêuticos incorporados ao cuidado em virtude dos benefícios decorrentes do seu emprego em ações de proteção e recuperação da saúde. Contudo sua utilização não isenta de riscos previsíveis e imprevisíveis dentre os quais encontra-se as reações adversas (OMS, 2005).

Doenças desafiadoras como a infecção pelo HIV, que levam a depleção drástica do sistema imune e exige associação de várias classes terapêuticas para o seu tratamento, nos chamam a atenção para o estudo do seu cuidado. Quando a infecção pelo HIV está associada ao tratamento da TB, o número de medicamentos aumenta significativamente, tornando esses pacientes um grupo com maior necessidade de monitoramento, pelo aumento das RAM, principalmente as LHIM. O surgimento das RAM pode acarretar modificações nas prescrições para o tratamento da TB e HIV/aids, o que poderá reduzir as taxas de adesão à terapia, gerar internações hospitalares e conseqüentemente aumento dos custos.

Associar danos a medicamentos específicos ainda é um desafio. O uso de instrumentos que englobam sinais clínicos e laboratoriais nos permite estimar com mais propriedade esta relação.

A aplicação de instrumentos validados aos pacientes coinfetados, com o objetivo de identificar lesão hepática, pode ser uma forma de potencializar o cuidado desses pacientes. É possível a partir da classificação de CIOMS identificar três tipos básicos de lesão hepática (hepatocelular, colestática e mista). O método padronizado para avaliação das LHIM denominado RUCAM reflete a probabilidade de casualidade do evento (HEPATOLOGIA, 2017). Além disso, outros instrumentos gerais como o de Naranjo podem ser utilizados para análise da avaliação das RAM.

Em revisão da literatura são escassos os trabalhos que utilizam o instrumento de CIOMS/RUCAM e Naranjo para identificação de lesão hepática em pacientes coinfetados com TB e HIV.

A identificação de um bom instrumento para monitoração de LHIM em pacientes de alta complexidade pode ser útil para equipes de saúde, tendo em vista a inexistência de um parâmetro clínico/laboratorial específico para sua identificação.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo do estudo foi avaliar a causalidade de LHIM no tratamento da TB em PVHIV em um centro de referência no Sudeste do Brasil para doenças infectocontagiosas.

2.2 Objetivos Específicos:

- ✓ Descrever e analisar os fatores clínicos, sociodemográficos, comportamentais e laboratoriais dos pacientes com TB e HIV/aids e fatores associados a hepatotoxicidade;
- ✓ Identificar os medicamentos potencialmente causadores de lesão hepática utilizado por pacientes com TB e HIV/aids;
- ✓ Determinar causalidade medicamentosa nas LHIM;

3 MÉTODO

3.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte histórica, com revisão de prontuários e laudos laboratoriais.

3.2 Período e Local

O estudo foi realizado a partir dos dados coletados em prontuários de pacientes atendidos no ambulatório ou internados no Hospital Eduardo de Menezes (HEM) da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) em Belo Horizonte, hospital referência para TB e HIV/aids e outras doenças infectocontagiosas, no período de abril de 2015 a dezembro de 2018.

3.3 População e critérios de elegibilidade

A população do estudo foi constituída por indivíduos adultos notificados no Núcleo de Epidemiologia do Hospital Eduardo de Menezes (HEM) que iniciaram tratamento para TB com esquema básico RHZE e que vivem com HIV/aids atendidos no ambulatório ou internados no HEM.

Foram excluídos pacientes que não tinham dosagens de enzimas hepáticas prévias ou próximas ao início do tratamento de TB, e aqueles pacientes que não tinham, pelo menos, uma dosagem após o início do tratamento o que impossibilitaria a avaliação das alterações hepáticas.

A população de coinfectados notificados no HEM é descrita no Quadro 9.

Quadro 8 - Casos notificados no Núcleo de Epidemiologia do HEM (2015 - 2018)

ANO	TB	HIV	TB/HIV
2015	186	574	90
2016	166	645	75
2017	180	738	71
2018	103	615	42
TOTAL	635	2572	278

No período de abril de 2015 a dezembro de 2018 foram notificados no NHE/HEM, um total de 2.327 pacientes com HIV e 635 com TB, desses, 278 eram coinfectados com TB/HIV. Não foram localizados 58 prontuários, totalizando 20% de perda. Foram revisados 220 prontuários, desses 60 foram excluídos do estudo porque não preencheram os critérios de inclusão, totalizando 160.

3.4 Coleta de dados

Inicialmente foi solicitado ao NHE/HEM a relação de pacientes que foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) para HIV e TB, no período de abril de 2015 a dezembro de 2018. Os registros foram consultados de forma a identificar quais pacientes foram notificados para ambas as doenças. A confirmação foi realizada mediante pareamento comparando o nome e o número do prontuário do paciente.

Após a seleção dos pacientes coinfectados, a coleta de dados foi realizada nos prontuários físicos ou eletrônicos no Sistema Integrado de Gestão Hospitalar (SIGH) utilizando o questionário clínico e sócio demográfico, onde procedeu-se da seguinte maneira:

1ª) Consulta ao prontuário para levantamento de dados relativos ao diagnóstico, sinais e sintomas relativos à alteração hepática, evolução clínica, hábitos de vida e medicamentos utilizados;

2º) A determinação de LH foi realizada avaliando as dosagens de alanina aminotransferase (ALT), Bilirrubina Total (BT) e Fosfatase Alcalina (FA).

I. Para pacientes cuja dosagem de ALT ou FA estava abaixo do limite superior do normal:

$\geq 5 \times \text{ULN ALT}$, $\geq 2 \times \text{LSN ALP}$ ou $\geq 3 \times \text{LSN ALT}$ e $\geq 2 \times \text{LSN bilirrubina total}$

II. Para pacientes cuja dosagem de ALT ou FA acima do limite normal superior:

$\geq 5 \times \text{ALT do limite inferior}$, $\geq 2 \times \text{ALP do limite inferior}$ ou $\geq 3 \times \text{ALT do limite inferior}$ e $\geq 2 \times \text{limite inferior de bilirrubina total}$.

2ª) Foi calculado o valor da divisão ($r = \text{razão}$) segundo o *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) para definição do tipo de lesão hepática (hepatocelular, mista ou colestática). O r foi calculado dividindo a ALT (ALT) pela FA (FA), usando múltiplos do Limite Normal Superior (LNS) para ambos os valores $r = (\text{ALT} \div \text{ALT})$

LNS) \div (FA \div FA LNS); $r > 5$ definem padrão hepatocelular, $r < 2$ colestático, e r entre 2 e 5 padrões misto;

- a) Avaliou se a lesão era ou não preexistente;
- b) Mediante a consulta dos laudos laboratoriais, foi calculado o r (ratio) segundo o CIOMS para definição do tipo de lesão hepática (hepatocelular, mista ou colestática). O r foi calculado dividindo a ALT pela FA, usando múltiplos do Limite Normal Superior (LNS) para ambos os valores $r = (ALT \div ALT LNS) \div (FA \div FA LNS)$. Razões $r > 5$ definem padrão hepatocelular, $r < 2$ colestático, e entre 2 e 5 padrão misto;

3ª) Para os medicamentos prováveis de causar lesão hepática foram aplicados os algoritmos de Naranjo e RUCAM, para avaliação de causalidade.

3.5 Procedimentos éticos

Esse estudo integra a um projeto maior intitulado “Cuidado farmacêutico aplicado aos pacientes com TB e HIV/aids em um hospital de referência, Belo Horizonte”. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 24 de fevereiro de 2014 e da FHEMIG (Anexo A) em 25 de junho de 2014 sob o número CAAE:23692713.2.3001.5124 (Anexo B).

3.6 Variável resposta (ou dependente)

A variável resposta (dano hepático induzido por medicamentos) foi mensurada utilizando os instrumentos CIOMS, Naranjo e RUCAM.

Inicialmente foi determinado o perfil de lesão hepática a partir da classificação de CIOMS como hepatocelular, mista ou colestática. Os termos são definidos pelo cálculo do r .

A relação r foi calculada dividindo a ALT pela FA, usando múltiplos do LSN para ambos os valores. Razões $r > 5$ definem um padrão hepatocelular, $r < 2$ a colestático e entre 2 e 5 um padrão misto de enzimas. Se o valor de ALT for mais de duas vezes o LNS e FA estiver normal, o padrão deve ser considerado hepatocelular e a relação r não precisa ser calculada. Da mesma forma, se o valor de FA for mais que o dobro do LNS, mas a ALT for normal, o padrão deve ser considerado colestático, e uma razão r não precisa ser calculada.

O Algoritmo de Naranjo, ou Escala de Probabilidade de Reações Adversas a Medicamentos, é um método para avaliar se existe uma relação causal entre um evento clínico adverso identificado e um medicamento usando um questionário simples para atribuir escores de probabilidade.

Definido (Pontuação total ≥ 9) A reação (1) seguiu uma sequência temporal razoável após um medicamento ou na qual um nível do medicamento tóxico foi estabelecido em fluidos corporais ou tecidos, (2) seguiu uma resposta reconhecida ao medicamento suspeito, e (3) foi confirmado por melhora em retirar o medicamento e reapareceu na reexposição.

Provável (Pontuação total 5 a 8) A reação (1) seguiu uma sequência temporal razoável após um fármaco, (2) seguiu uma resposta reconhecida ao fármaco suspeito, (3) foi confirmada por retirada mas não por exposição ao fármaco, e (4) não pôde ser razoavelmente explicado pelas características conhecidas do estado clínico do paciente.

Possível (Pontuação total 1 a 4) A reação (1) seguiu uma sequência temporal após um fármaco, (2) possivelmente seguiu um padrão reconhecido para o fármaco suspeito e (3) poderia ser explicada pelas características da doença do paciente.

Duvidoso (Pontuação total ≤ 0) A reação provavelmente estava relacionada a outros fatores além de um medicamento.

O RUCAM é calculado para cada medicação implicada, sendo dada uma pontuação separada para cada agente considerado. A pontuação total consiste em pontos para 8 fatores separados em 7 categorias. Esses fatores são: (1) tempo de início (+1 ou +2); (2) curso (-2, 0, +1, +2 ou +3); (3) fatores de risco (2 escores: 0 ou +1 cada); (4) medicamento concomitantes (0, -1, -2 ou -3); (5) causas não lesivas de lesão hepática (-3, -2, 0, +1 ou +2); (6) informação prévia sobre a

hepatotoxicidade do fármaco (0, +1 ou +2); e (7) resposta ao reposicionamento (-2, 0, +1 ou +3). Os pontos individuais variam de -3 a +3 e a pontuação total possível varia de -9 a +14. A interpretação da pontuação final é a seguinte: 0 ou menos indicam que o medicamento é “excluído” como causa; 1 a 2 que é “improvável”; 3 a 5 “possível”; 6 a 8 “provável”; e maior que 8, “altamente provável”.

A forma de categorização das variáveis obtidas pelos instrumentos de CIOMS, Naranjo e RUCAM são apresentadas no Quadro 10.

Quadro9 - Categorização de variável resposta

Variáveis	Categorias
	CIOMS
Lesão hepática	Sim e não.
Lesão hepática preexistente	Colestática, hepatocelular e mista
Lesão hepática medicamentosa	Colestática, hepatocelular e mista
	Naranjo
Definido	≥ 9
Provável	5 a 8
Possível	1 a 4
Duvidoso	≤ 0
	RUCAM
Altamente provável	8
Provável	6 a 7
Possível	3 a 5
Improvável	1 a 2
Diagnóstico excluído	≤ 0

3.7 Variáveis explicativas (ou independentes)

As variáveis explicativas investigadas foram agrupadas em características sociodemográficas (idade, gênero, cor, estado civil, escolaridade), comportamentais (uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas), clínicas (forma de TB, carga viral, LT-CD4+, hepatites, ALT e FA) e farmacológicas (uso de TARV) como apresentado no Quadro 11.

QUADRO 10 - Categorização de variáveis explicativas

Variáveis	Categorias
Sóciodemográfica	
Idade	18-20; 21-30; 31-40; 41-50; 51-60 e 61-70
Gênero	Feminino e masculino
Cor	Branco e não branco
Estado civil	União estável e solteiro
Escolaridade	Nenhuma, fundamental, médio, superior e não registrado
Comportamental	
Uso de álcool	Sim, não e não registrado.
Uso de tabaco	Sim, não e não registrado.
Uso de drogas ilícitas	Sim, não e não registrado.
Clínica	
Forma de TB	Pulmonar, extrapulmonar e pulmonar/extrapulmonar
Carga viral	Detectável, indetectável e não registrado
Linfócito T CD4+ (cel/mm ³)	0-49; 50-199; 200-349; 350-499 e >500
Vírus da hepatite A, B e C	Sim e não
ALT (mg/dL)	(F) ≤52 ou (M) ≤72; (F) 53-103 ou (M) 73-143 e (F) ≥104 ou (M) ≥144
FA	≤126; 127-251 e ≥252
Farmacológica	
Uso de TARV	Sim e não.

3.8 Análise Estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o *Software for Statistics and Data Science* versão 14 ¹⁴. Primeiro, análises descritivas foram realizadas. Os dados foram analisados comparando os indivíduos que tiveram LHIM e os que não tiveram.

A análise univariada entre cada fator hipotético e a chance de desenvolvimento de LHIM foi realizada por meio de regressão logística. Fatores com tendência à significância ($p < 0,25$) foram inicialmente considerados para inclusão na análise multivariada. Análise de regressão logística passo a passo ¹⁵, usando 'Otimização acoplada por Aproximação Quadrática' como um otimizador, foi aplicada para ajustar os modelos de efeitos mistos multiníveis subsequentes. Inicialmente foi executado um modelo completo e apenas as variáveis com $p < 0,05$ no teste da razão de verossimilhança foram mantidas. O ajuste dos modelos de regressão logística final foi avaliado pela avaliação dos resíduos de desvio. Os resultados do modelo são apresentados como *Odds Ratio* (OR), juntamente com seu intervalo de confiança de 95% (IC).

4 ARTIGO

4 ARTIGO

CAUSALIDADE DE LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR MEDICAMENTOS NO TRATAMENTO DA TB EM PESSOAS QUE VIVEM COM HIV/AIDS

Sarah Beatriz Silva¹ sarahfarmaciaufmg@gmail.com

Adriano Max Moreira Reis¹ amreis@outlook.com

Dirce Inês da Silva^{1,2} dirceines68@gmail.com

Camila Stefanie Fonseca de Oliveira³ camila.sfo@terra.com.br

Maria das Graças Braga Ceccato¹ mgbceccato@gmail.com

Silvana Spindola de Miranda⁴ silvanaspindola@gmail.com,

Wânia da Silva Carvalho¹ wanciasilvacarvalho@gmail.com,

1. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais

2.Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais/ Hospital Eduardo de Menezes

3. Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais

4.Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mina Gerais

RESUMO

Objetivo: Avaliar a causalidade de lesão hepática induzida por medicamento (LHIM) no tratamento da TB em pessoas que vivem com HIV por meio dos instrumentos de Naranjo e RUCAM, em um centro de referência no Sudeste do Brasil para doenças infectocontagiosas.

Métodos: Trata-se de uma coorte retrospectiva, com revisão de prontuário e laudos laboratoriais de pacientes internados ou do ambulatório de abril de 2015 a dezembro de 2018.

Resultados: Foram incluídos 160 pacientes entre os quais 76% (121/160) eram do sexo masculino. A idade variou entre 19 a 69 anos, com mediana igual a 41 anos. Foram observados 28 eventos de LHIM durante o tratamento da TB, sendo que 92,9% (26/28) aconteceram nas três primeiras semanas do início da terapia anti-TB. A classificação de lesão hepática colestática foi a mais observada na população estudada (57,1%). A determinação causal provável foi a mais observada pelos algoritmos de Naranjo (39,3%) e RUCAM (42,9%). Das LHIM 39,3% foram associadas ao uso do esquema básico de tratamento para TB RHZE seguido do fluconazol (14,3%) e a dose fixa combinada de tenofovir, lamivudina e efavirenz (TDF/3TC/EFV) (10,7%). **Conclusões:** O uso dos algoritmos de Naranjo e RUCAM demonstrou a causalidade das LHIM, o que pode vir a ser um grande auxiliar na definição de medicamentos associados as lesões, contribuindo assim no processo de manejo das mesmas e colaborando no processo de notificação sanitária.

Descritores: Lesão hepática induzida por medicamentos, vírus da imunodeficiência humana, tuberculose.

INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) continua sendo a doença infecciosa que mais mata no mundo. Em Pessoas que Vivem com o Vírus da Imunodeficiência Humana (PVHIV) é a doença oportunista mais comum, sendo a principal causa de hospitalização e morte⁽¹⁾. Em 2016, 10,4 milhões de pessoas desenvolveram TB, incluindo 1,2 milhão de PVHIV⁽²⁾.

Quando comparadas à população geral, as PVHIV apresentam risco 26 vezes maior de desenvolver TB ativa, e no Brasil, esse risco é 28 vezes maior⁽¹⁾.

A Lesão Hepática Induzida por Medicamento (LHIM) antituberculose (anti-TB) comumente é definida como um aumento da Alanina Aminotransferase (ALT) sérica maior que três ou cinco vezes o limite normal superior (LNS), com ou sem sintomas de hepatite. Aumento de transaminases assintomáticos ocorrem em até 20% dos pacientes tratados com anti-TB após o início do tratamento, que se resolve espontaneamente ⁽³⁾

A hepatotoxicidade é uma reação adversa grave frequentemente observada durante o tratamento para TB⁽⁴⁾, cuja incidência pode variar entre 2 e 28%⁽³⁾. O uso simultâneo da terapia anti-TB e antirretroviral (TARV) apresentam alguns desafios como: adesão aos múltiplos fármacos, sobreposição de toxicidade medicamentosa que podem levar a interrupção do tratamento e/ou a necessidade de esquemas alternativos, entre outros⁽⁵⁾. Apesar dos potenciais complicadores citados, a TARV reduz em 44% a 72% a mortalidade dos pacientes infectados pelo HIV durante o tratamento da TB⁽⁶⁾.

A LHIM é uma doença comum do fígado que vem manifestar-se geralmente entre um e 90 dias após a administração dos medicamentos em doses usuais⁽⁷⁾. As LHIM podem variar desde alterações assintomáticas das enzimas hepáticas até uma evolução fulminante com necessidade de transplante hepático. A maioria dos LHIM são resultantes da interação entre o uso de medicamentos e predisposições genéticas e ambientais dos indivíduos⁽⁸⁾.

Dados da Organização Mundial da Saúde demonstram que os principais fármacos envolvidos nas LHIM sintomáticas são: paracetamol (17%), antirretrovirais (17%), anticonvulsivantes

(10%), quimioterápicos, incluindo flutamida, ciclofosfamida, metotrexato e citarabina, (12%), antibióticos (9%), agentes anestésicos (5%), anti-TB (3%) e diclofenaco (3%)⁽⁹⁾.

Os fármacos de primeira linha para o tratamento da TB, tais como: rifampicina, isoniazida e pirazinamida são conhecidos por serem potenciais causadores de LHIM. A hepatotoxicidade natural destes fármacos pode ser potencializada quando existe a necessidade de utilização de outras terapias concomitantes, como por exemplo a TARV em PVHIV⁽¹⁰⁾.

Associar danos a medicamentos específicos ainda é um desafio. As PVHIV em tratamento para TB fazem parte de um grupo que exigem um maior monitoramento frente ao desenvolvimento de LHIM. A aplicação de instrumentos validados à pacientes coinfectados para identificar lesão hepática pode ser uma forma de contribuir no manejo desses pacientes.

Os principais instrumentos publicados na literatura para análise de causalidade de LHIM são: 1) *Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale*⁽⁹⁾, 2) *Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)*⁽¹¹⁾, 3) *Digestive Disease Week Japan (DDW-J)*⁽⁷⁾, 4) *Maria & Victorino*⁽¹²⁾ e 5) *Drug induced liver injury*⁽¹³⁾.

O algoritmo de Naranjo é um instrumento geral de avaliação de Reação Adversa a Medicamentos (RAM), e o RUCAM avalia sete dimensões para determinar se a causalidade da lesão hepática é devido ao medicamento.

O objetivo do estudo foi avaliar a causalidade de LHIM no tratamento da TB em PVHIV por meio dos instrumentos de Naranjo e RUCAM, em um centro de referência no Sudeste do Brasil para doenças infectocontagiosas.

MÉTODO

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, com revisão de prontuários e laudos laboratoriais.

População do estudo

O estudo foi realizado a partir dos dados coletados em prontuários dos pacientes elegíveis ao estudo atendidos no período de abril de 2015 a dezembro de 2018, no ambulatório ou internados no Hospital Eduardo de Menezes (HEM) da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) em Belo Horizonte, hospital referência em doenças infectocontagiosas da América Latina.

A população do estudo foi constituída de casos notificados no Núcleo Hospitalar de Epidemiologia (NHE/HEM) que iniciaram tratamento para TB com esquema básico RHZE e que vivem com HIV/aids atendidos no ambulatório ou internados no HEM da FHEMIG.

Critérios de Inclusão

Pacientes com TB e HIV/aids (coinfectados), idade maior ou igual a 18 anos, que iniciaram tratamento para TB com esquema básico RHZE (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) atendidos no ambulatório ou internados no HEM da FHEMIG.

Critérios de Exclusão

Pacientes que não tinham dosagens de enzimas hepáticas prévias ou próximas ao início do tratamento de TB, e aqueles que não tinham, pelo menos, uma dosagem após o início do tratamento o que impossibilitaria a avaliação das alterações hepáticas.

Coleta dos dados

Inicialmente foi solicitado ao NHE/HEM a relação de pacientes que foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) para HIV e TB, no período de abril de 2015 a dezembro de 2018. Os registros foram consultados de forma a identificar quais pacientes foram notificados para ambas as doenças. A confirmação foi realizada mediante pareamento comparando o nome e o número do prontuário do paciente.

Após a seleção dos pacientes coinfectados, a coleta de dados foi realizada nos prontuários físicos ou eletrônicos no Sistema Integrado de Gestão Hospitalar (SIGH) utilizando o questionário clínico e sócio demográfico, onde procedeu-se da seguinte maneira:

1^a) Consulta ao prontuário para levantamento de dados relativos ao diagnóstico, sinais e sintomas relativos à alteração hepática, evolução clínica, hábitos de vida e medicamentos utilizados;

2^o) A determinação de LH foi realizada avaliando as dosagens de alanina aminotransferase (ALT), Bilirrubina Total (BT) e Fosfatase Alcalina (FA).

I. Para pacientes cuja dosagem de ALT ou FA estava abaixo do limite superior do normal:

$\geq 5 \times \text{ULN ALT}$, $\geq 2 \times \text{LSN ALP}$ ou $\geq 3 \times \text{LSN ALT}$ e $\geq 2 \times \text{LSN bilirrubina total}$

II. Para pacientes cuja dosagem de ALT ou FA acima do limite normal superior:

$\geq 5 \times$ ALT do limite inferior, $\geq 2 \times$ ALP do limite inferior ou $\geq 3 \times$ ALT do limite inferior e $\geq 2 \times$ limite inferior de bilirrubina total.

2ª) Foi calculado o valor da divisão ($r =$ razão) segundo o *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) para definição do tipo de lesão hepática (hepatocelular, mista ou colestática). O r foi calculado dividindo a ALT (ALT) pela FA (FA), usando múltiplos do Limite Normal Superior (LNS) para ambos os valores $r = (ALT \div ALT \text{ LNS}) \div (FA \div FA \text{ LNS})$; $r > 5$ definem padrão hepatocelular, $r < 2$ colestático, e r entre 2 e 5 padrões misto;

- a) Avaliou se a lesão era ou não preexistente;
- b) Mediante a consulta dos laudos laboratoriais, foi calculado o r (ratio) segundo o CIOMS para definição do tipo de lesão hepática (hepatocelular, mista ou colestática). O r foi calculado dividindo a ALT pela FA, usando múltiplos do Limite Normal Superior (LNS) para ambos os valores $r = (ALT \div ALT \text{ LNS}) \div (FA \div FA \text{ LNS})$. Razões $r > 5$ definem padrão hepatocelular, $r < 2$ colestático, e entre 2 e 5 padrão misto;

3ª) Para os medicamentos prováveis de causar lesão hepática foram aplicados os algoritmos de Naranjo e RUCAM, para avaliação de causalidade.

Procedimentos éticos

Esse estudo integra a um projeto maior intitulado “Cuidado farmacêutico aplicado aos pacientes com TB e HIV/aids em um hospital de referência, Belo Horizonte”. O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e pela Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais/HEM sob os números CAAE: 23692713.30000.5149 e CAAE: 23692713.2.3001.5124, respectivamente.

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o Software for Statistics and Data Science Stata versão 14¹⁴. Primeiro, análises descritivas foram realizadas. Os dados foram analisados comparando os indivíduos que tiveram LHIM e os que não tiveram.

A análise univariada entre cada fator hipotético e a chance de desenvolvimento de LHIM foi realizada por meio de regressão logística. Fatores com tendência à significância ($p < 0,25$) foram inicialmente considerados para inclusão na análise multivariada. Análise de regressão logística passo a passo ¹⁵, usando 'Otimização acoplada por Aproximação Quadrática' como um otimizador, foi aplicada para ajustar os modelos de efeitos mistos multiníveis subsequentes. Inicialmente foi executado um modelo completo e apenas as variáveis com $p < 0,05$ no teste da razão de verossimilhança foram mantidas. O ajuste dos modelos de regressão logística final foi avaliado pela avaliação dos resíduos de desvio. Os resultados do modelo são apresentados como *Odds Ratio* (OR), juntamente com seu intervalo de confiança de 95% (IC).

RESULTADOS

No período de abril de 2015 a dezembro de 2018 foram notificados no NHE/HEM, um total de 2.572 pacientes com HIV e 635 com TB, desses, 278 eram coinfectados com TB/HIV. Não foram encontrados 58 prontuários (20% de perda), 60 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão e 23 apresentavam lesão hepática preexistente. Foram revisados 137 prontuários, desses 118(86,1%) não apresentaram comprometimento hepático ao longo do tratamento para TB e 19(13,9%) apresentaram LHIM (Figura 1).

Dos 137 prontuários de pacientes incluídos no estudo, 77,4% (106/137) eram do sexo masculino. A idade variou de 19 a 69 anos, com mediana de 41 anos. O uso de álcool foi relatado em 61,3% (84/137). A associação entre características sociodemográficas, econômicas, comportamentais, clínicas e farmacológicas relacionadas a LHIM estão apresentados na Tabela 1. A desnutrição ($p=0,035$) e dosagem de ALT acima da média ($p=0,000$) apresentaram associação positiva com o desenvolvimento de LHIM.

Dos 23 pacientes coinfectados 8,3% (23/278) tinham comprometimento hepático prévio ao início do tratamento de TB.

A classificação de lesão hepática, segundo o proposto pela CIOMS, demonstrou que 13,8% (19/137) dos pacientes apresentavam lesão colestatia, hepatocelular ou mista. A caracterização dos casos de LHIM é apresentada na Tabela 2. Dos 19 casos de LHIM 68,4% (13/19) eram do sexo masculino, 84,2% (16/19) estavam em uso de TARV, 89,5% (17/19) apresentaram carga viral detectável e LT-CD4 <200 63,2% (12/19).

Foram observados 28 eventos de LHIM durante o tratamento da TB, sendo que 92,9% (26/28) aconteceram nas três primeiras semanas do início da terapia anti-TB.

A classificação de lesão hepática colestatia foi a mais observada na população estudada (57,1%). A determinação causal provável foi a mais observada pelos algoritmos de Naranjo (39,3%) e RUCAM (42,9%) (Tabela 3). Das LHIM 39,3% foram associadas ao uso do esquema

básico de tratamento para TB RHZE seguido do fluconazol (14,3%) e a dose fixa combinada de tefovir, lamivudina e efavirenz (TDF/3TC/EFV) (10,7%) (Tabela 4).

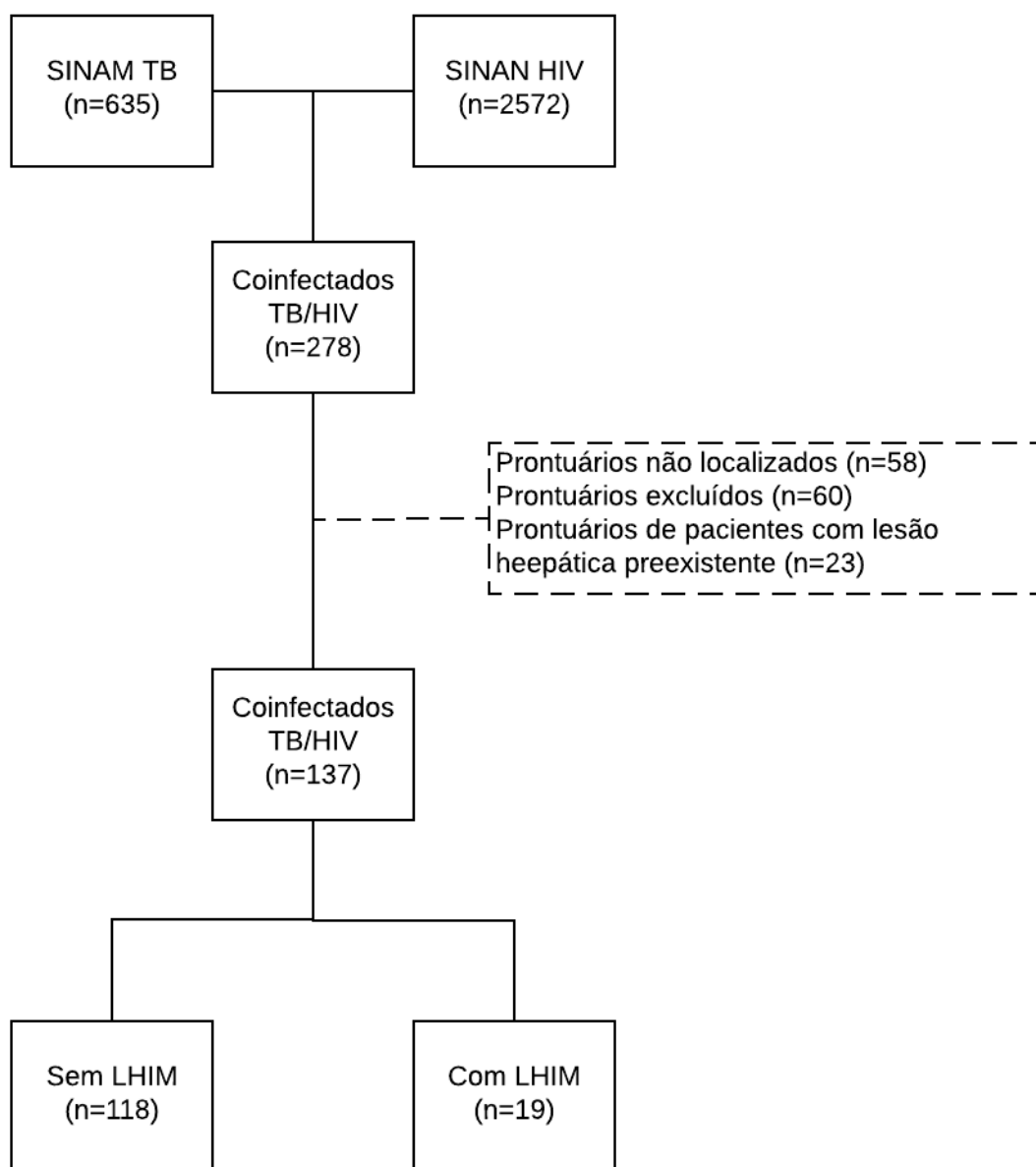


Figura 1 – Desenho do estudo.

Tabela 1 – Associação entre características sociodemográficas, econômicas, comportamentais, clínicas e farmacológicas relacionadas a LHIM (n= 137).

Variáveis	LHIM				Univariada		Multivariada	
	Sim		Não		p	OR(IC 95%)	p	OR(IC 95%)
	N	%	N	%				
Idade								
<60 anos	19	13,9	114	83,2	0,546	1,04(1,00-1,07)		
>60 anos	0	0,0	4	2,9				
Gênero								
Masculino	13	9,5	93	67,9	0,233	0,6(0,2-2,1)		
Feminino	6	4,4	25	18,2				
Cor								
Branco	1	0,7	22	16,1	0,128	0,2(0,0-1,7)		
Não branco	18	13,1	96	70,1				
Estado Civil								
Solteiro	14	10,2	77	56,2	0,529	0,9(0,3-3,5)		
União Estável	6	4,4	26	19,0				
Não registrado	1	0,7	13	9,5				
Escolaridade								
Nenhuma	1	0,7	5	3,6	0,732	0,7(0,1-36,0)		
Fundamental	11	8,0	59	43,1				
Médio	3	2,2	24	17,5				
Superior	1	0,7	7	5,1				
Não registrado	5	3,6	21	15,3				
Uso álcool								
Sim	10	7,3	74	54,0	0,605	1,0(0,3-4,0)		
Não	5	3,6	37	27,0				
Não registrado	5	3,6	6	4,4				
Uso tabaco								
Sim	10	7,3	66	48,2	0,59	1,0(0,3-3,7)		
Não	6	4,4	41	29,9				
Não registrado	4	2,9	10	7,3				
Uso drogas ilícitas								
Sim	10	7,3	55	40,1	0,289	1,6(0,5-5,6)		
Não	6	4,4	52	38,0				
Não registrado	3	2,2	11	8,0				
TARV								
Sim	13	9,5	89	65,0	0,347	0,7(0,2-2,5)		

Não	6	4,4	29	21,2					
Linfócito T CD4									
<200	6	4,4	28	20,4					
>200	13	9,5	75	54,7	0,542		1,1(0,3-3,7)		
Não registrado	2	1,5	13	9,5					
Carga viral									
Detectável	17	12,4	94	68,6					
Indetectável	1	0,7	8	5,8	0,597		1,4(0,2-67,9)		
Não registrado	1	0,7	16	11,7					
Sítio TB									
Pulmonar	11	8,0	61	44,5					
Extrapulmonar	5	3,6	35	25,5	0,946		0,8(0,2-2,3)		
Mista	3	2,2	22	16,1					
Hepatite A									
Sim	10	7,3	68	49,6					
Não	8	5,8	42	30,7	0,399		0,8(0,2-2,4)		
Não registrado	1	0,7	8	5,8					
Hepatite B									
Sim	15	10,9	85	62,0					
Não	3	2,2	22	16,1	0,484		1,3(0,3-7,6)		
Não registrado	1	0,7	11	8,0					
Hepatite C									
Sim	17	12,4	92	67,2					
Não	1	0,7	13	9,5	0,356		2,4(0,3-108,0)		
Não registrado	1	0,7	13	9,5					
Anemia									
Sim	16	11,7	78	56,9					
Não	3	2,2	39	28,5	0,099		2,7(0,7-15,0)		
Não registrado	0	0,0	1	0,7					
Desnutrição									
Sim	16	11,7	66	48,2					
Não	3	2,2	48	35,0	0,023		3,9(1,0-21,7)	0,035 28,7(1,3-650,6)	
Não registrado	0	0,0	4	2,9					
ALT (Média 76,1)									
<76,1	4	2,9	109	79,6	0,00		66,3(49,0-83,7)	0,00 1,1(1,0-1,2)	
≥76,1	17	12,4	7	5,1					
FA (Média 278,2)									
<278,2	15	10,9	84	61,3	0,4		227,6(197,5-257,8)		
≥278,2	6	4,4	32	23,4					

LT: Alanina Aminotransferase; FA: Fosfatase Alcalina; IC: Intervalo de Confiança; OR: *Odds Ratio* TARV: Terapia Antirretroviral.

Tabela 2 – Caracterização dos casos de LHIM

Caso (n)	GÊNERO	ALT	FA	BT	CV	CD4	TARV	CIOMS	Tempo (dias)	Medicamentos	Naranjo	RUCAM
1	M	252	126	2	Indetectável	<200	TDF/3TC/EFV	Misto	148	RI	Definida	Altamente provável
2	M	118	283	0,8	Detectável	>200	TDF/3TC/EFV	Colestática	8	RI	Definida	Provável
3	F	480	186	2,6	Detectável	>200	TDF/3TC/EFV	Hepatocelular	9	RHZE	Provável	Provável
4	M	286	138	1,3	Detectável	<200	TDF/3TC/EFV	Misto	6	Ceftriaxona	Possível	Provável
5	M	118	102	0,6	Detectável	<200	TDF/3TC/EFV	Colestática	12	TDF/3TC/EFV	Possível	Possível
6	M	198	226	0,3	Detectável	<200	ABC/3TC/RAL	Colestática	20	TDF	Provável	Provável
										RHZE	Possível	Possível
7	M	193	396	2,8	NR	NR	-	Colestática	21	RHZE	Definida	Altamente provável
8	M	105	472	1,4	Detectável	<200	TDF/3TC/RAL	Colestática	4	RHZE	Provável	Provável
9	F	111	96	0,2	Detectável	<200	TDF/3TC/ATV	Misto	7	Fluconazol	Possível	Possível
10	F	46	303	0,6	Detectável	>200	TDF/3TC/EFV	Colestática	6	Sulfametoxazol/ Trimetropina	Definida	Altamente provável
										Fluconazol	Definida	Altamente provável
11	M	460	184	2,3	Detectável	<200	TDF/3TC/EFV	Misto	6	RHZE	Provável	Provável
										TDF/3TC/EFV	Provável	Provável
12	M	875	252	0,9	Detectável	<200	-	Hepatocelular	7	Fluconazol	Provável	Provável
										RHZE	Provável	Provável
13	F	57	560	7,4	Detectável	<200	TDF/3TC/EFV	Colestática	7	RHZE	Provável	Provável
									17	TDF/3TC/EFV	Provável	Provável
14	F	480	186	2,6	Detectável	>200	TDF/3TC/EFV	Hepatocelular	8	RHZE	Provável	Provável
15	F	117	289	0,3	Detectável	<200	TDF/3TC/EFV	Colestática	25	Dapsona	Possível	Possível
16	M	201	176	0,6	Detectável	<200	TDF/3TC/EFV	Colestática	9	RHZE	Definida	Altamente provável
										RHZE	Possível	Possível
17	M	139	98	1	Detectável	<200	TDF/3TC/EFV	Misto	12	Meropenema	Possível	Possível
										Ganciclovir	Possível	Possível
									4	Fluconazol	Definida	Altamente provável
18	M	81	262	2	Detectável	>200	-	Colestática	4	Meropenema	Definida	Altamente provável
									21	Vancomicina	Provável	Possível
19	M	138	174	0,8	Detectável	NR	TDF/3TC/EFV	Colestática	14	RHZE	Definida	Altamente provável

ABC: Abacavir; ALT: Alanina Aminotransferase; BT: Bilirrubina Total; CV: Carga Viral; CD4: Linfócito T CD4; EFV: Efavirenz; F: feminino; FA: Fosfatase Alcalina; M: masculino; NR: Não Registrado; RAL: Raltegravir; RHZE: Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol, TDF: Tenofovir; 3TC: Lamivudina.

Tabela 3 – Causalidade de LHIM

Algoritmos	Colestática		Hepatocelular		Mista		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Naranjo								
Definida	8	28,6	0	0,0	1	3,6	9	32,1
Provável	5	17,9	4	14,3	2	7,1	11	39,3
Possível	3	10,7	0	0,0	5	17,9	8	28,6
Total	16	57,1	4	14,3	8	28,6	28	100,0
RUCAM								
Altamente provável	7	25,0	0	0,0	1	3,6	8	28,6
Provável	5	17,9	4	14,3	3	10,7	12	42,9
Possível	4	14,3	0	0,0	4	14,3	8	28,6
Total	16	57,1	4	14,3	8	28,6	28	100,0

Tabela 4 – Medicamentos associados ao desenvolvimento de LHIM.

Medicamentos	Colestática		Hepatocelular		Misto		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ceftriaxona	0	0,0	0	0,0	1	3,6	1	3,6
Dapsona	1	3,6	0	0,0	0	0,0	1	3,6
Fluconazol	2	7,1	1	3,6	1	3,6	4	14,3
Ganciclovir	0	0,0	0	0,0	1	3,6	1	3,6
Meropenema	1	3,6	0	0,0	1	3,6	2	7,1
RHZE	6	21,4	3	10,7	2	7,1	11	39,3
RH	1	3,6	0	0,0	1	3,6	2	7,1
Sulfametoxazol/Trimetropina	1	3,6	0	0,0	0	0	1	3,6
TNF	1	3,6	0	0,0	0	0	1	3,6
TNF/3TC/EFV	2	7,1	0	0,0	1	3,6	3	10,7
Vancomicina	1	3,6	0	0,0	0	0	1	3,6
Total	16	57,1	4	14,3	8	28,6	28	100,0

DISCUSSÃO

Esse trabalho é um dos principais estudos no Brasil que analisa as lesões hepáticas desenvolvidos pelo uso de medicamentos em pacientes coinfectados (TB/HIV/aids). A maioria das lesões encontradas foram do tipo colestática e provável pelo algoritmo de Naranjo e RUCAM devido ao uso do esquema RHZE e associado com a desnutrição e elevados níveis de ALT.

A incidência de LHIM em alguns países ainda é pouco conhecida devido a subnotificação ⁽¹⁶⁾. Um estudo realizado de 1997 a 2008 em um centro de referência de doenças hepáticas na Índia englobando 303 casos mostrou que 58% das LHIM eram atribuídas aos medicamentos anti-TB⁽¹⁷⁾, nos Estados Unidos da América e na Europa ¹⁸, essa foi responsável em 20% a 40% dos casos, porém esses foram de insuficiência hepática fulminante que levaram ao transplante hepático ¹⁹. Já no nosso estudo realizado em um Centro de Referência de TB HIV/aids em Minas Gerais encontramos a incidência de 13,8%, e em Pernambuco a incidência foi de 36,7% ⁽¹²⁾.

A idade não apresentou associação positiva com o desenvolvimento de LHIM pois a maioria dos nossos pacientes tinham idade inferior a 50 anos. A ocorrência de RAM ocorre principalmente em idosos por apresentarem um metabolismo mais lento, causado pela atividade enzimática reduzida, diminuição da depuração hepática e disponibilidade reduzida de cofatores endógenos essenciais^(20,21). Em relação ao gênero, não foi observada diferença estatística, tendo em vista que a maioria era homens, pois de forma geral as mulheres são mais propensas a lesões hepáticas ⁽²¹⁾.

A associação de reações adversas a medicamentos é um grande desafio, devido a outros fatores não medicamentosos que podem estar envolvidos e confundir a interpretação. No Brasil o algoritmo de Naranjo é padronizado para auxílio da definição de RAM ⁽²²⁾, ele leva em consideração a natureza do fármaco, condições clínicas gerais e readministração, porém não é específico pois não considera parâmetros clínicos direcionados para a alteração hepática ⁽⁹⁾. Quando se utilizou a classificação de CIOMS para o rastreamento de comprometimento hepático foi possível selecionar os pacientes com lesão hepática prévia e os pacientes com

potencial em desenvolver as lesões. Assim, quando se aplicou o algoritmo de Naranjo neste último foi possível avaliar a incidência da LHIM mais especificamente.

A maioria das LHIM aconteceram nas duas primeiras semanas (75,0%) de tratamento da TB. Estudo realizado por [Singanayagam](#) et., al (2012) mostrou que o monitoramento de ALT nas duas primeiras semanas de tratamento da TB permite uma identificação imediata de pacientes com propensão para o desenvolvimento de LHIM, permitindo assim uma intervenção precoce.

A lesão hepática colestática representam cerca de 30 % das hepatopatias medicamentosas⁽²³⁾. Nesse estudo a lesão hepática colestática no primeiro mês de tratamento e foi a mais predominante, isso pode levar a doença crônica nos pacientes com maior frequência do que os com lesão hepatocelular⁽⁷⁾.

A concordância após aplicação do CIOMS e Naranjo com RUCAM foi alta. Portanto, para a análise da LHIM em coinfectados pode-se aplicar qualquer um dos dois instrumentos. O RUCAM tem a desvantagem de não estar validado no Brasil e os profissionais saúde não estão habituados a aplica-lo.

O uso de fluconazol é frequentemente prescrito para PVHIV como uma medida profilática para prevenir a recorrência de doença criptocócica e candidíase esofágica e orofaríngea, especialmente entre os pacientes com baixa contagem de LT-CD4+ ⁽²⁴⁾. No presente estudo o uso de fluconazol foi o segundo medicamento mais associado ao desenvolvimento de LHIM, bem como demonstrados em estudo descrito na França⁽²⁴⁾. Assim, torna-se necessário monitorar esses pacientes para evitar o desenvolvimento da lesão hepática.

Doença relacionada ao fígado correspondem de 13% a 18% da mortalidade por todas as causas em pacientes infectados pelo HIV e é uma das principais causas de morte não relacionada à aids⁽²⁵⁾. Portanto, o reconhecimento e diagnóstico precoce e imediato de LHIM em seus estágios iniciais é um componente essencial para garantir melhorias contínuas na morbidade e mortalidade nessa população.

O presente trabalho difere demais já publicados referentes a LHIM desenvolvidos no tratamento da TB^(12,26,27), pois nestes a avaliação ocorre mediante a observação dos níveis de enzima

hepática e sinais clínicos, não utilizando instrumentos que permitam a associação da manifestação clínica com os medicamentos utilizados.

A associação de LHIM mediante a utilização dos algoritmos, não só permitiu avaliar temporalmente o desenvolvimento das lesões, como determinou os medicamentos possíveis da causalidade. Tendo em vista a diversidade de medicamentos utilizados no tratamento desta coinfeção e outras comorbidades associadas, o estabelecimento de associação de causalidade se torna essencial a tomada de decisão da condução medicamentosa.

A alta incidência de hepatotoxicidade neste estudo é provavelmente multifatorial. Em primeiro lugar, a população estava gravemente imunossuprimida com uma contagem de células CD4 inferior a 200 células / mm³. A doença avançada por HIV é um fator de risco para toxicidade de medicamentos, incluindo hepatotoxicidade⁽²⁸⁾. Infecções oportunistas com envolvimento hepático durante a doença avançada pelo HIV, como doenças bacterianas invasivas e infecções fúngicas podem causar aumento da suscetibilidade à hepatotoxicidade⁽²⁹⁾. Outra explicação é que, durante a manifestação primária de HIV no fígado, o aumento da suscetibilidade à hepatotoxicidade é maior⁽⁴⁾. Pessoas com HIV avançado também podem ter outros fatores de risco para hepatotoxicidade, ou seja, desnutrição com baixo IMC e hipoalbuminemia⁽³⁰⁾. Neste estudo a desnutrição foi associado à LHIM.

Uma das limitações do estudo foi a retirada de dados clínicos, sócio demográficos e epidemiológicos de prontuários.

Em conclusão, o uso dos algoritmos de Naranjo e RUCAM demonstrou a causalidade das LHIM, o que pode vir a ser um grande auxiliar na definição de medicamentos associados as lesões, contribuindo assim no processo de manejo das mesmas e colaborando no processo de notificação sanitária.

AGRADECIMENTOS

A Universidade Federal de Minas Gerais, a Pós Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, à Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) e ao Hospital Eduardo de Menezes pelo apoio.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. 2018. 277 p.
2. Informativo RIO, Contra DIAM. – Dia Mundial Contra a Aids 2018 Estatísticas Globais Sobre Hiv 2017. Unaid. 2018;0–5.
3. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, De Lange WCM, Van Der Ven AJAM, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:192–202.
4. Coca NSM, Oliveira MS, Voieta I, Antunes CM de F, Lambertucci JR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a comparison between patients with and without human immunodeficiency virus seropositivity. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43:624–8.
5. McIlleron H, Meintjes G, Burman WJ, Maartens G. Complications of Antiretroviral Therapy in Patients with Tuberculosis: Drug Interactions, Toxicity, and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *J Infect Dis*. 2007;196:S63–75.
6. Odone A, Amadasi S, White RG, Cohen T, Grant AD, Houben RMGJ. The impact of antiretroviral therapy on mortality in hiv positive people during tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9.
7. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2008;14:6774–85.
8. Lopes PLBCCZEP de A. Manual de cuidados intensivos em Hepatologia. 2nd ed. Vol. 2, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. BRASIL; 2017. 505 p.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. ADR Small Study 1981-Method for estimating ADR probability. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;
10. Brasil MDS. Manual De Recomendações Para O Controle Da Tuberculose No Brasil. 2019; Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf
11. Danan G. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based

- on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1323–30.
12. Maria de Fátima Siva de Lima HRL de M. Hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs among patients coinfecting with HIV and tuberculosis. *Cad Saude Publica*. 2012;28:698–708.
 13. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J, et al. Drug-induced liver injury network (DILIN) prospective study: Rationale, design and conduct. *Drug Saf*. 2009;32:55–68.
 14. StataCorp. STATA USER ' S GUIDE. 14th ed. College Station, editor. Texas; 2015. 425 p.
 15. Hosmer DW, Hosmer T, Cessie SLE, Lemeshow S. A COMPARISON OF GOODNESS-OF-FIT TESTS FOR THE LOGISTIC REGRESSION MODEL. 1997;16:965–80.
 16. Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2012;2:247–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2012.05.002>
 17. Adarsh; HDDKSK. Single-Center Experience With Drug-Induced Liver Injury From India: Causes, Outcome, Prognosis, and Predictors of Mortality. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2396–2404.
 18. Aleo MD, Luo Y, Swiss R, Bonin PD, Potter DM, Will Y. Human drug-induced liver injury severity is highly associated with dual inhibition of liver mitochondrial function and bile salt export pump. *Hepatology*. 2014;60:1015–22.
 19. Ye H, Nelson LJ, Del Moral MG, Martínez-Naves E, Cubero FJ. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2018;24:1373–85.
 20. Ai X, Men K, Guo L, Zhang T, Zhao Y, Sun X, et al. Factors associated with low cure rate of tuberculosis in remote poor areas of Shaanxi Province, China: A case control study. *BMC Public Health*. 2010;10.
 21. Borges Martins luís M. Artigos de Revisão Hepatites tóxicas : revisão da literatura Toxic hepatitis : literature review. 2005;12:239–58.

22. OMS OM da S. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Organ Mund da Saúde Brasília OPAS/OMS. 2005;18.
23. Européia A. Recomendações de Orientação Clínica da EASL: Abordagem de doenças hepáticas colestáticas. *J Hepatol* [Internet]. 2009;51:237–67. Available from: https://www.easl.eu/medias/cpg/pdf_files/Cholestasis_PT.pdf
24. Pukenyte E, Lescure FX, Rey D, Rabaud C, Hoen B, Chavanet P, et al. Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:78–84.
25. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:27–34.
26. Araújo-Mariz C, Lopes EP, Acioli-Santos B, Maruza M, Montarroyos UR, De Ximenes RAA, et al. Hepatotoxicity during treatment for tuberculosis in people living with HIV/AIDS. *PLoS One*. 2016;11:1–15.
27. Breen RAM, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Schwenk A, Holmes W, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax*. 2006;61:791–4.
28. Towner WJ, Xu L, Leyden WA, Horberg MA, Chao CR, Tang B, et al. *NIH Public Access*. 2013;60:321–7.
29. Price JC, Thio CL. *NIH Public Access*. NHI PUBLIC ACCESS. 2011;8:1002–12.
30. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. *American Thoracic Society Documents An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy*. 2006;174:935–52.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A proposta inicial do trabalho foi descrever as principais reações adversas ao tratamento de TB em PVHIV. Foi realizado um piloto com onde 20 prontuários analisados. Após avaliação dos resultados concluímos que procurar RAM sem o uso de instrumentos específicos seria um grande desafio, principalmente pelo fato das RAM não serem bem descritas em prontuário e raramente notificadas.

Em abril de 2018 reformulamos o projeto com foco em uma única RAM, a hepatotoxicidade. Agora com um instrumento específico para esta RAM, o RUCAM, foi possível mesmo sem a notificação fazer o estudo de LHIM.

Inicialmente foi realizado um rastreio do perfil de lesão hepática a partir das definições estabelecidas por CIOMS, onde categorizamos os pacientes: sem lesão hepática, lesão hepática preexistente e prováveis LHIM. Os pacientes que tiveram o aumento de ALT e FA após o início do tratamento de TB, suas prescrições descritas em prontuário foram analisadas. Os medicamentos foram organizados de forma a saber dia a dia quando foram administrados, não só os para TB e HIV, mas todos os antibióticos e medicamentos já descritos na literatura com potencial de causar lesão, foram monitorados ao longo do tempo.

Com as enzimas hepáticas listadas ao longo do tempo, a medida que era observado elevações acima do LNS, fazia-se um cruzamento dos medicamentos utilizados naquela data, buscando ver em qual período foram introduzidas para tentar identificar aqueles potenciais de causarem lesão. Aqueles com potencial, foram aplicados os algarismos de Naranjo e RUCAM para determinação da causalidade no desenvolvimento de LHIM.

Distinguir um perfil hepático comprometido daquela população que desenvolveu a LH ao longo do tempo de utilização de determinado esquema terapêutico é de fundamental importância, tanto na tomada de decisões terapêuticas pela equipe de saúde, quando na divulgação de resultados de farmacovigilância.

Não foi o foco do trabalho avaliar o desenvolvimento de lesão hepática induzida pelos ATRV, porém 69% (50/72) dos pacientes com lesão hepática preexistente faziam o uso regular TARV. Para todos estes pacientes o esquema básico RHZE foi o prescrito inicialmente. Avaliar o impacto desta decisão na condição hepática do paciente é uma nova perspectiva para estudo.

6 CONCLUSÃO

O uso dos algoritmos de Naranjo e RUCAM demonstrou a causalidade as Lesões Hepáticas Induzidas por Medicamentos, o que pode vir a ser um grande auxiliar na definição de medicamentos associados as lesões, contribuindo assim no processo de manejo das mesmas e colaborando no processo de notificação sanitária.

A população foi caracterizada por adultos jovens do sexo masculino. A maioria das lesões encontradas foram do tipo colestática nos pacientes coinfectados e classificadas como provável pelo algoritmo de Naranjo e RUCAM. As causalidades das LHIM foram associadas ao uso do esquema RHZE e em indivíduos com baixa contagem de linfócitos.

A incidência de LHIM está dentro da faixa mundial descrita em literatura, porém foi inferior ao encontrado em outros estados brasileiros.

A concordância após aplicação do CIOMS e Naranjo com RUCAM foi alta. Portanto, para a análise da LHIM em coinfectados pode-se aplicar qualquer um dos dois instrumentos. O RUCAM tem a desvantagem de não estar validado no Brasil e os profissionais saúde não estão habituados a aplica-lo.

O uso dos algoritmos além de ajudar no manejo terapêutico, pode vir a ser um grande auxiliar na definição de medicamentos associados a LHIM, colaborando assim no processo de notificação sanitária.

Tendo em vista a elevada frequência de acontecimentos de LHIM na população estudada, chamo a atenção para o desenvolvimento de escala brasileira de monitorização desta RAM.

Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada 385 de agosto de 2013 do Conselho de Farmácia Brasileiro, dentre as atribuições do farmacêutico clínico, encontra-se a possibilidade de solicitar exames laboratoriais com a finalidade de monitorar os resultados da farmacoterapia. Tendo em vista a complexidade terapêutica dos pacientes coinfectados com TB/HIV, o uso de instrumentos de monitoração de LHIM pelos farmacêuticos podem servir como barreira na dispensação de medicamentos hepatotóxicos para pacientes com quadro clínico hepático já comprometido e auxiliar os médicos na tomada de decisão da terapia medicamentosa.

REFERÊNCIAS

- ADARSH;, H. D. D. K. S. K. Single-Center Experience With Drug-Induced Liver Injury From India: Causes, Outcome, Prognosis, and Predictors of Mortality. **American Journal of Gastroenterology**, v. 105, p. 2396–2404, 2010.
- AI, X. et al. Factors associated with low cure rate of tuberculosis in remote poor areas of Shaanxi Province, China: A case control study. **BMC Public Health**, v. 10, 2010.
- ANDRADE, R. J. et al. Drug-induced liver injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. **Gastroenterology**, v. 129, n. 2, p. 512–521, 2005.
- ARAÚJO-MARIZ, C. et al. Hepatotoxicity during treatment for tuberculosis in people living with HIV/aids. **PLoS ONE**, v. 11, n. 6, p. 1–15, 2016.
- BARBOSA, I. R. et al. TB, aids e coinfeção TB-aids em cidade de grande porte. **Revista Latino Americana de enfermagem**, v. 20, n. 4, p. 8, 2012.
- BENICHO, C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. **J Hepatol**, v. 11, p. 272–276, 1990.
- BORGES MARTINS, LUÍS M. Artigos de Revisão Hepatites tóxicas : revisão da literatura Toxic hepatitis : literature review. v. 12, n. February, p. 239–258, 2005.
- BRASIL. **Brasil Livre da TB: Plano Nacional pelo Fim da TB como Problema de Saúde Pública**. [s.l: s.n.].
- BRASIL, B. E. Boletim Epidemiológico. v. 49, n. Tabela 1, p. 1–15, 2018.
- BRASIL, M. D. S. Recomendações para o manejo da coinfeção TB-HIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/aids. p. 1–30, 2013.
- BRASIL, M. D. S. Clinical protocol and therapeutic guidelines for the management of hiv infection in adults. p. 412, 2017b.
- BRASIL, M. D. S. Coinfeção TB-HIV no Brasil:panorama epidemiológico e atividades colaborativas 2017. **Boletim Epidemiológico**, v. 1, p. 20, 2017c.
- BRASIL, M. D. S. Manual De Recomendações Para O Controle Da TB No Brasil. n. 61, 2019.
- BREEN, R. A. M. et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with

and without HIV co-infection. **Thorax**, v. 61, n. 9, p. 791–794, 2006.

CAIN, K. P. et al. An Algorithm for Tuberculosis Screening and Diagnosis in People with HIV. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 8, p. 707–716, 2010.

COCA, N. S. M. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a comparison between patients with and without human immunodeficiency virus seropositivity. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 6, p. 624–628, 2010.

DANAN, G. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. **J Clin Epidemiol**, v. 46, p. 1323–1330, 1993.

DANAN, G.; TESCHKE, R. Drug-Induced Liver Injury: Why is the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) Still Used 25 Years After Its Launch? **Drug Safety**, v. 41, n. 8, p. 735–743, 2018.

DAS, S. et al. Agreement Among Different Scales for Causality Assessment in Drug-Induced Liver Injury. **Clinical Drug Investigation**, v. 38, n. 3, p. 211–218, 2018.

DIEDRICH, C. R.; FLYNN, J. L. HIV-1/ Mycobacterium tuberculosis Coinfection Immunology: How Does HIV-1 Exacerbate Tuberculosis? . **Infection and Immunity**, v. 79, n. 4, p. 1407–1417, 2011.

EUROPÉIA, A. Recomendações de Orientação Clínica da EASL: Abordagem de doenças hepáticas colestáticas. **Journal of Hepatology**, v. 51, p. 237–267, 2009.

FONTANA, R. J. et al. Drug-induced liver injury network (DILIN) prospective study: Rationale, design and conduct. **Drug Safety**, v. 32, n. 1, p. 55–68, 2009.

FORD, N. et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the International AIDS Society**, v. 19, n. 1, p. 1–5, 2016.

GETAHUN, H. et al. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or aids in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. **Lancet**, v. 369, n. 9578, p. 2042–2049, 2007.

HEPATOLOGIA, S. B. DE. **Manual de Cuidados Intnsivos em Hepatologia**. São Paulo: [s.n.]. v. 2

INFORMATIVO, R. I. O.; CONTRA, D. I. A. M. – Dia Mundial Contra a aids 2018 Estatísticas Globais Sobre Hiv 2017. **Unaids**, p. 0–5, 2018.

LOPES, P. L. B. C. C. Z. E. P. DE A. **Manual de cuidados intensivos em Hepatologia**. 2. ed. BRASIL: [s.n.]. v. 2

MARIA DE FÁTIMA SIVA DE LIMA, H. R. L. DE M. Hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs among patients coinfecting with HIV and tuberculosis. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 4, p. 698–708, 2012.

MARIA, V. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. **Hepatology**, v. 26, n. 3, p. 664–669, 2004.

MCILLERON, H. et al. Complications of Antiretroviral Therapy in Patients with Tuberculosis: Drug Interactions, Toxicity, and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 196, n. s1, p. S63–S75, 2007.

NARANJO, C. A. et al. ADR Small Study 1981-Method for estimating ADR probability. **Clinical pharmacology and therapeutics**, 1981.

NEVES, L. A. DE S. et al. aids e TB: a coinfeção vista pela perspectiva da qualidade de vida dos indivíduos. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 46, n. 3, p. 704–710, 2012.

ODONE, A. et al. The impact of antiretroviral therapy on mortality in hiv positive people during tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, 2014.

OMS, O. M. DA S. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. **Organização Mundial da Saúde. Brasília: OPAS/OMS**, p. 18, 2005.

PUKENYTE, E. et al. Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on anti-tuberculosis treatment. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 11, n. 1, p. 78–84, 2007.

STRICKER CH., B. H. Drug-induced hepatic injury. Analysis of clinicohistological patterns with the help of voluntary reporting. **Pharmaceutisch Weekblad**, v. 123, n. 31, p. 682–688, 1988.

TAJIRI, K.; SHIMIZU, Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. **World Journal of Gastroenterology**, v. 14, n. 44, p. 6774–6785, 2008.

- TAKIKAWA, H. Recent status of drug-induced liver injury and its problems in Japan. **Japan Medical Association Journal**, v. 53, n. 4, p. 243–247, 2010.
- TESCHKE, R.; DANAN, G. Drug induced liver injury with analysis of alternative causes as confounding variables. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 7, p. 1467–1477, 2018.
- TOSTMANN, A. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, v. 23, n. 2, p. 192–202, 2008.
- UNAids. **No Title**. Disponível em: <<https://unaids.org.br/estatisticas/>>. Acesso em: 24 mar. 2019.
- WAKSMAN, J. C. Reunião com expertos em hepatotoxicidade da Sociedade Brasileira de Hepatologia. **GED gastroenterol. endosc. dig.**, p. 06–47, 2010.
- WAKSMAN, J. C.; KASPAR, M. B.; STERLING, R. K. Mechanisms of liver disease in patients infected with HIV. **BMJ Open Gastroenterology**, v. 4, n. 1, p. 1–7, 2017.
- WATKINS, P. B.; SEEFF, L. B. Drug-induced liver injury: Summary of a single topic clinical research conference. **Hepatology**, v. 43, n. 3, p. 618–631, 2006.
- WORD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2018**. [s.l: s.n.].
- YE, H. et al. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 13, p. 1373–1385, 2018.
- YEE, D. et al. Incidence of Serious Side Effects from First-Line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 167, n. 11, p. 1472–1477, 2003.

APÊNDICE A – Questionário de coleta de dados sociodemográficos, clínicos, laboratoriais e escalas de causalidade.

1	N° FORMULÁRIO	
2	N° PRONTUÁRIO	
3	DATA DA COLETA	__/__/__
4	DATA SINAN TB	__/__/__
5	DATA SINAN SIDA	__/__/__
6	DATA SINAN HIV	__/__/__
7	DATA INÍCIO TTM TB	__/__/__
8	ANO DE DESCOBERTA HIV +	
9	DATA DE NASCIMENTO	__/__/__
10	ORIGEM DO PRONTUÁRIO	1.Ambulatório 2.Internação 3.Ambulatório e Internação
11	NATUREZA DO PRONTUÁRIO	1. Físico 2.Eletrônico
DADOS DO PACIENTE		
12	NOME DO PACIENTE	
13	SEXO	1.Masculino 2.Feminino
14	RAÇA/COR	1.Branco 2.Preto 3.Pardo 4.Amarela 5.Indígena 99.IGN
15	ESTADO CIVIL	1. Solteiro 2.Casado 3.Separado 4.Viúvo 5. União Estável 99.IGN
16	ESCOLARIDADE	1.Nenhuma 2.Fundamental 3.Médio 4.Superior 99.IGN
17	USO DE ÁLCOOL?	1.Sim 2.Não 99.IGN
18	USO DE CIGARRO?	1.Sim 2.Não 99.IGN
19	USO DE DROGAS ILÍCITAS?	1.Sim 2.Não 99.IGN
20	GRAVIDEZ?	1.Sim 2.Não 3.NSA 99.IGN
DADOS DO HIV/AIDS		
21	USO DE TARV COM TTM DE TB?	1.Sim 2.Não 99.IGN
22	CONTAGEM DE CD4 (TTM TB)	
23	QUANTIFICAÇÃO CARGA VIRAL (TTM TB)	
24	INTERRUPÇÃO DE TARV NO TTM DE TB?	1.Sim 2.Não 3.NSA 99.IGN
25	ALTERAÇÃO DE TARV NO TTM DE TB	1.Sim 2.Não 3.NSA 99.IGN
26	PACIENTE ADERENTE A TARV?	1.Sim 2.Não 3.NSA 99.IGN
27	SÍTIO DA TB	1.Pulmonar 2.Extrapulmonar 3.Pulmonar + Extra 99.IGN
28	SÍTIO DA TB EXTRAPULMONAR	1.Pleural 2.Glang.Perif. 3.Geniturinário 4.Óssea 5.Ocular 6.Miliar 7.Meningoencefálica 8.Cutânea 9.Laringea 10.Outras 11.NSA
29	TTM DE TB INICIADO	1.Empírico 2.Após confirmação 99.IGN
30	CASO NOVO DE TB?	1.Sim 2.Não 99.IGN
31	MUDANÇA DE DIAGNÓSTICO DE TB	1.Sim 2.Não 99.IGN

DADOS LABORATORIAIS			
32	EXPOSIÇÃO AO VHA	1.Não 2.Sim no passado 3.Sim recente (coinfecção com TB) 99.IGN	
33	EXPOSIÇÃO AO VHB	1.Não 2.Sim no passado 3.Sim recente (coinfecção com TB) 99.IGN	
34	EXPOSIÇÃO AO VHC	1.Não 2.Sim no passado 3.Sim recente (coinfecção com TB) 99.IGN	
35	ANEMIA DURANTE TTM DE TB?	1.Sim 2.Não 99.IGN	
36	DESNUTRIÇÃO DURANTE TTM DE TB?	1.Sim 2.Não 99.IGN	
37	COINFECÇÃO TB E CITOMEGALOVÍRUS?	1.Sim 2.Não 99.IGN	
38	COINFECÇÃO TB E EPSTEIN-BARR VÍRUS?	1.Sim 2.Não 99.IGN	
39	COINFECÇÃO TB E HERPES VÍRUS?	1.Sim 2.Não 99.IGN	
40	OBSTRUÇÃO BILIAR (ULTRASSONOGRAFIA)?	1.Sim 2.Não 99.IGN	
41	HIPOTENSÃO AGUDA RECENTE?	1.Sim 2.Não 99.IGN	
42	CHOQUE RECENTE?	1.Sim 2.Não 99.IGN	
43	ISQUEMIA RECENTE?	1.Sim 2.Não 99.IGN	
44	APRESENTOU HEPATOTOXICIDADE?	1.Sim 2.Não 3. Sim, não associada ao TTM de TB 99.IGN	
HEPATOTOXICIDADE			
45	MEDICAMENTO SUSPEITO		
46	CLASSIFICAÇÃO CIOMS	1. Hepatocelular 2.Colestásica 3.Mista	
47	RUCAM	Altamente provável 2.Provável 3.Possível 4. Impossível 5. Diag.Excluído	
48	NARANJO	1.Deinida 2.Provável 3.Possível 4.Duvidosa	
49	MEDICAMENTO SUSPEITO		
50	CLASSIFICAÇÃO CIOMS	1. Hepatocelular 2.Colestásica 3.Mista	
51	RUCAM	Altamente provável 2.Provável 3.Possível 4. Impossível 5. Diag.Excluído	
52	NARANJO	1.Deinida 2.Provável 3.Possível 4.Duvidosa	
53	MEDICAMENTO SUSPEITO		
54	CLASSIFICAÇÃO CIOMS	1. Hepatocelular 2.Colestásica 3.Mista	
55	RUCAM	Altamente provável 2.Provável 3.Possível 4. Impossível 5. Diag.Excluído	
56	NARANJO	1.Deinida 2.Provável 3.Possível 4.Duvidosa	
57	MEDICAMENTO SUSPEITO		
58	CLASSIFICAÇÃO CIOMS	1. Hepatocelular 2.Colestásica 3.Mista	
59	RUCAM	Altamente provável 2.Provável 3.Possível 4. Impossível 5. Diag.Excluído	
60	NARANJO	1.Deinida 2.Provável 3.Possível 4.Duvidosa	
61	MEDICAMENTO SUSPEITO		
62	CLASSIFICAÇÃO CIOMS	1. Hepatocelular 2.Colestásica 3.Mista	
63	RUCAM	Altamente provável 2.Provável 3.Possível 4. Impossível 5. Diag.Excluído	
64	NARANJO	1.Deinida 2.Provável 3.Possível 4.Duvidosa	

ANEXO A: Decisão de aprovação de projeto de pesquisa no COEP – UFMG

MÊS/ANO	MEDICAMENTO	DOSAGEM	POSOLOGIA	INDICAÇÃO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31			



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE - 23692713.3.0000.5149

Interessado(a): Profa. Wânia da Silva Carvalho
Departamento de Farmácia Social
Faculdade de Farmácia- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 24 de fevereiro de 2014, o projeto de pesquisa intitulado "**Cuidado farmacêutico aplicado aos pacientes que vivem com tuberculose e HIV/aids em um hospital de referência, Belo Horizonte**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B - Decisão de aprovação de projeto de pesquisa no HEM – FHEMIG

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Cuidado Farmacêutico aplicado aos pacientes que vivem com tuberculose e HIV/aids em um hospital de referência, Belo Horizonte.

Pesquisador: Wania da Silva Carvalho

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 23692713.3.3001.5124

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Universidade Federal de Minas Gerais

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 696.759

Data da Relatoria: 14/05/2014

Apresentação do Projeto:

De acordo com os pesquisadores: "Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, concorrente, que será desenvolvido no período de janeiro de 2014 a março de 2016. O estudo objetiva prevenir, identificar e resolver Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos. O Projeto prevê coleta de dados por meio de entrevistas aos pacientes que vivem com HIV/aids coinfectados por TB, consulta de prontuários médicos, consulta no sistema Integrado de Gestão Hospitalar (SIGH/FHEMIG) e Sistema Logístico de Medicamentos (SICLOM) do Ministério da Saúde do Programa DST/AIDS e Hepatites Virais em um Hospital de referência, Belo Horizonte com uma amostra de 160 participantes. Os autores salientam que o serviço de cuidado farmacêutico ainda não é praticado neste hospital de referência escolhido para a pesquisa e que pode contribuir para aumentar o conhecimento da utilização de medicamentos pelos pacientes que vivem com HIV/aids e coinfeção por tuberculose promovendo o uso racional de medicamentos pelos profissionais de saúde, além de colaborar com a redução da mortalidade e morbidade por TB associada ao HIV. Como critério de inclusão, os pesquisadores informam que serão incluídos todos os pacientes com diagnóstico de HIV/aids e co-infecção por tuberculose (com tratamento em curso e/ou em início de tratamento). Já como critério de exclusão, serão excluídos do estudo os pacientes que não apresentarem o diagnóstico de HIV/aids e coinfeção por tuberculose, os referenciados para outra

Endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213

Bairro: Bonsucesso **CEP:** 30.622-020

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3328-5084 **Fax:** (31)3328-5006 **E-mail:** hem.cep@fhemig.mg.gov.br

Continuação do Parecer: 696.759

unidade de saúde, os com sequela de TB e em tratamento para infecção pelo M. tuberculosis latente.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Realizar o Cuidado Farmacêutico aos pacientes com HIV/AIDS e coinfeção por Tuberculose de um hospital referência de Belo Horizonte com o intuito de prevenir, identificar e resolver Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos.

Objetivos Específicos: Avaliar as características sociais, demográficas, a experiência com medicamentos e as condições clínicas dos pacientes. Avaliar o perfil farmacoterapêutico dos pacientes e trabalhar para que os medicamentos incluídos no regime terapêutico dos pacientes sejam bem indicados, efetivos, seguros e convenientes. Classificar e descrever os Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM). Avaliar as intervenções realizadas nos PRMs. Analisar os resultados do Cuidado Farmacêutico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores avaliam que os riscos ou desconfortos decorrentes da pesquisa podem ser provocados pela necessidade de responder ao questionário ou de algum constrangimento referente a alguma pergunta de cunho pessoal.

Benefícios: Possibilitar a resolução de problemas relacionados a reações adversas, interações medicamentosas e dificuldade de compreensão relativa ao uso dos medicamentos, dentre outros.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Entendemos que a pesquisa é relevante, em função da informação posteriormente gerada, inclusive com a possibilidade de melhoria na assistência destes indivíduos, em função do serviço farmacêutico prestado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentaram folha de rosto, devidamente assinada; projeto de pesquisa; parecer do Departamento de origem. O TCLE está adequado, com linguagem clara e acessível em forma de itens. Expõe os riscos da pesquisa que são apresentados sob a forma de desconforto ou constrangimento, em função da participação da entrevista.

Recomendações:

Recomendamos que a pesquisa seja iniciada somente após a aprovação pelo CEP do Hospital Eduardo de Menezes. Recomendamos que seja inserido o endereço e contato telefônico do CEP do Hospital Eduardo de Menezes.

Endereço: Av. Dr. Cristiano Rezende, 2213
Bairro: Bonsucesso CEP: 30.622-020
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3328-5084 Fax: (31)3328-5006 E-mail: hem.cep@fhemig.mg.gov.br

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 696.759

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Proponho APROVAÇÃO.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BELO HORIZONTE, 25 de Junho de 2014

Assinado por:
JADER BERNARDO CAMPOMIZZI
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213
Bairro: Bonsucesso **CEP:** 30.622-020
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3328-5084 **Fax:** (31)3328-5006 **E-mail:** hem.cep@fhemig.mg.gov.br

Página 03 de 03

ANEXO C – Algoritmo de RUCAM

MEDICAMENTO	CLASSIFICAÇÃO		
_____	1. Hepatocelular	2. Colestático	3. Misto
1. TEMPO DE SURGIMENTO DO EVENTO			
HEPATOCELULAR			
Tratamento Inicial	Tratamento Subsequente	Tratamento Inicial	Tratamento Subsequente
5 a 90 dias	1 a 15 dias	5 a 90 dias	1 a 90 dias
<5 ou >90 dias	>15 dias	<5 ou >90 dias	<5 ou >90 dias
≤15 dias	≤15 dias	≤30 dias	≤30 dias
DESDE O INÍCIO DA DROGA	Sugestivo		
DA INTERRUÇÃO DA DROGA	Compatível		
		COLESTÁTICO/ MISTO	Escore
			2
			1
			1
2. DURAÇÃO DA REAÇÃO			
HEPATOCELULAR			
Alteraçã	de ALT entre o pico e o LSN	Alteraçã	de FA (ou BT) entre o pico e o LSN
Queda ≥50% em 8 dias	Queda ≥50% em 30 dias	Não se aplica	Não se aplica
Queda ≥50% em 8 dias	Queda ≥50% em 30 dias	Queda ≥50% em 180 dias	Queda ≥50% em 180 dias
Compatível	Não se aplica	Queda <50% em 180 dias	Queda <50% em 180 dias
Inconclusivo	Nenhuma informaçã	Percistente ou aumento	ou sem informaçã
CONTRA O PERFIL DO MEDICAMENTO SE MEDICAMENTO NÃO É INTERROMPIDO	Queda <50% após 30 dias ou aumento recorrente	Não se aplica	Não se aplica
	Inconclusivo	Inconclusivo	Inconclusivo
			Escore
			3
			2
			1
			0
			-2
			0
3. FATOR DE RISCO			
Álcool	Álcool	Álcool ou Gravidez	Escore
Presente	Presente	Presente	1
Ausente	Ausente	Ausente	0
≥55 anos	≥55 anos	≥55 anos	1
<55 anos	<55 anos	<55 anos	0
ÁLCOOL OU GRAVIDEZ			
IDADE			
4. TERAPIA COMCOMITANTE			
HEPATOCELULAR/ COLESTÁTICO/ MISTO			
Escore			
0			
-1			
-2			
-3			

5. EXCLUSÃO DE OUTRAS CAUSAS

HEPATOCELULAR/ COLESTÁSICO/ MISTO		Escore
GRUPO I (6 CAUSAS)	Infecção recente por VHA (IgM anti-VHA, ou VHB (AgHBs e/ou IgM anti-HBc), ou VHC (anti-VHC e/ou RNA-VHC)	2
	Obstrução biliar (ultrassonografia)	1
	Alcolismo (AST/ALT ≥2)	0
	Histórico recente de hipotensão aguda, choque ou isquemia (últimas 2 semanas).	-2
	Complicações de doenças subjacentes	-3
GRUPO II (2 CAUSAS)	Contexto clínico e sorológico sugerindo infecção por citomegalovírus (CMV), Epstein-Barr vírus (EBV) ou Herpes vírus	

6. DADOS PRÉVIO DE HEPATOTOXICIDADE

HEPATOCELULAR/ COLESTÁSICO/ MISTO		Escore
Reação descrita na bula do medicamento		2
Reação publicada na literatura médica, mas não descrita na bula		1
Reação desconhecida		0

7. READMINISTRAÇÃO

HEPATOCELULAR		COLESTÁSICO/ MISTO	Escore
POSITIVA	Duplicação do ALT com medicamento único	Duplicação da FA ou BT com medicamento único	3
	Duplicação do ALT com medicamentos anteriormente administrados no momento da 1ª reação	Duplicação da FA ou BT com medicamentos anteriormente administrados no momento da 1ª reação	1
NEGATIVA	faixa normal nas mesmas condições da 1ª administração	faixa normal nas mesmas condições da 1ª administração	-1
Outras situações		Outras situações	0
NÃO REALIZADA OU NÃO INTERPRETÁVEL			

PONTUAÇÃO	
8	ALTAMENTE PROVÁVEL
6 a 8	PROVÁVEL
3 a 5	POSSÍVEL
1 a 2	IMPROVÁVEL
≤ 0	DIAGNÓSTICO EXCLUÍDO

PONTUAÇÃO	
0	

