

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E**  
**ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

**NATÁLIA HELENA DE RESENDE**

**ASPECTOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO**  
**DA TUBERCULOSE E HIV/AIDS: ABORDAGENS**  
**QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

**Belo Horizonte**

**2022**

**NATÁLIA HELENA DE RESENDE**

**ASPECTOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO  
DA TUBERCULOSE E HIV/AIDS: ABORDAGENS  
QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica do Departamento de Farmácia Social da Faculdade de Farmácia da UFMG, como requisito para obtenção do título de Doutora.

Linha de pesquisa: Assistência Farmacêutica

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Wânia da Silva Carvalho

Coorientadores: Prof<sup>a</sup> Silvana Spíndola de Miranda e Prof<sup>o</sup>. Adriano Max Moreira Reis

**Belo Horizonte**

**2022**

R433a Resende, Natália Helena de.  
Aspectos relacionados ao tratamento da tuberculose e HIV/AIDS [recurso eletrônico] : abordagens qualitativa e quantitativa / Natália Helena de Resende. – 2022.  
1 recurso eletrônico (170 f. : il.) : pdf

Orientadora: Wânia da Silva Carvalho.  
Coorientadora: Silvana Spíndola de Miranda.  
Coorientador: Adriano Max Moreira Reis.

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

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Tuberculose – Teses. 2. HIV – Teses. 3. AIDS (Doença) – Teses. 4. Coinfecção – Teses. 5. Efetividade – Teses. 6. Farmacoterapia – Teses. I. Carvalho, Wânia da Silva. II. Miranda, Silvana Spíndola de. III. Reis, Adriano Max Moreira. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V. Título.

CDD:615.704

**Reitor**

Sandra Regina Goulart Almeida

**Vice-Reitor**

Alessandro Fernandes Moreira

**Pró-Reitoria de Pós-Graduação**

Isabela Almeida Pordeus

**Pró-Reitor de Pesquisa**

Fernando Marcos dos Reis

**FACULDADE DE FARMÁCIA****Diretor**

Prof. Leiliane Coelho André

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA****FARMACÊUTICA****Coordenador**

Juliana Alvares Teodoro

**Sub-Coordenador**

Clarice Chemello

**Colegiado**

Prof. Adriano Max Moreira Reis

Prof<sup>a</sup>. Maria das Graças Braga Ceccato

Prof<sup>a</sup>. Cristiane Aparecida Menezes de Paula

Prof<sup>a</sup>. Micheline Rosa Silveira

Prof. Augusto Afonso G. Junior

Prof<sup>a</sup>. Cristina Mariano Ruas

Prof<sup>a</sup>. Simone de A. M. M.

Representantes discentes: Natália Helena de Resende e Ursula Carolina de Moraes Martins



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA  
**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**ASPECTOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE E HIV/AIDS: ABORDAGENS QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

**NATÁLIA HELENA DE RESENDE**

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

Aprovada em 07 de dezembro de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Wania da Silva Carvalho - Orientadora (FAFAR-UFMG)

Silvana Spíndola de Miranda – Coorientadora (UFMG)

Adriano Max Moreira Reis - Coorientador (FAFAR-UFMG)

Yone de Almeida Nascimento (UFMG)

Tatiana Chama Borges Luz (IRR/Fiocruz)

Eliane Viana Mancuzo (UFMG)

Juliana Alvares Teodoro (FAFAR-UFMG)



Documento assinado eletronicamente por **Adriano Max Moreira Reis, Professor do Magistério Superior**, em 12/12/2022, às 10:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Silvana Spindola de Miranda, Professora do Magistério Superior**, em 12/12/2022, às 16:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eliane Viana Mancuzo, Professora do Magistério Superior**, em 12/12/2022, às 16:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Yone de Almeida Nascimento, Professora do Magistério Superior**, em 12/12/2022, às 16:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Wania da Silva Carvalho, Membro**, em 13/12/2022, às 05:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Tatiana Chama Borges Luz, Usuário Externo**, em 14/12/2022, às 15:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Alvares Teodoro, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 27/12/2022, às 15:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1910869** e o código CRC **DEF2E887**.

---

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, à nossa Senhora Aparecida e ao São Judas Tadeu pelos momentos de intercessão e acalento diante das aflições da vida. E aos meus pais, Ana e Marco, por todo o apoio e compreensão até aqui.

Obrigada Leonan e Rodrigo pelo companheirismo ao longo do desenvolvimento desse trabalho. E também a todos os meus familiares e amigos pelo apoio.

Muito tenho a agradecer também a todos os meus professores, que foram com quem eu tive oportunidade de conviver por todos esses anos, do pré-escolar à pós-graduação. E nesse momento gostaria de agradecer em especial à Wânia por todo o suporte ao longo de quase 13 anos de parceria e também aos meus coorientadores Adriano e Silvana. Não posso deixar de agradecer também aos membros da banca de qualificação e da defesa da tese que muito contribuíram para que esse trabalho se tornasse realidade. Muito obrigada Mariana, Yone, Eliane, Tatiana, Vânia Eloísa, Ricardo do Carmo e Juliana Álvares! Aos professores colaboradores também devo a minha gratidão: Cristiane, Graça, João Paulo, Djenane e Simone. E ao programa de pós-graduação de medicamentos e assistência farmacêutica (PPGMAF), inserido na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), universidade pública e de qualidade.

Agradeço aos colegas e amigos do PPGMAF, em especial à Ursula, Isabella Zuppo e Laís Lessa, que colaboraram comigo na construção dos artigos dessa tese. Aos estudantes de graduação que me ajudaram na construção do trabalho, em especial ao Deyverson, Julielle, Isabella, Jonathan e Paulo. E também aos técnicos administrativos da UFMG que não mediram esforços para me atender quando foi necessário, em especial ao Silas e à Marcela. Ao grupo de estudos em Micobactérias e ao Centro de Estudos de Atenção Farmacêutica.

Ao Hospital Eduardo de Menezes, da Fundação hospitalar de Minas Gerais agradeço por todo o suporte para a realização da pesquisa, em especial ao funcionários do Serviço de Arquivo Médico, do Núcleo de Ensino em Pesquisa e à Dirce, Sueli, Cássia e Josiane.

E, por fim, aos pacientes coinfectados com tuberculose e HIV/aids que contribuíram com suas histórias de vida para o desenvolvimento desse trabalho.

“A maior doença hoje não é a lepra ou a tuberculose, mas a sensação de ser rejeitado.”

“A todos os que sofrem e estão sós, dai sempre um sorriso de alegria. Não lhes proporciono apenas os vossos cuidados, mas também o vosso coração.”

Madre Tereza de Calcutá



## RESUMO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) representa um grande desafio para o controle da tuberculose (TB) e a farmacoterapia de ambas as doenças é complexa. Este estudo teve como objetivo avaliar os aspectos relacionados ao tratamento da TB e do HIV/aids no acompanhamento dos pacientes coinfetados. Para atingir esse fim, ele foi organizado metodologicamente em quatro artigos: I- Análise de sobrevivência e dos fatores associados à efetividade do tratamento da TB em pacientes coinfetados com HIV/aids em uma coorte. II- Revisão sistemática da literatura com meta-análise sobre os inibidores da integrase (INI). III- Revisão integrativa dos problemas relacionados ao uso de medicamentos (PRM) no acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com TB, HIV/AIDS e na coinfeção. IV- Avaliação qualitativa da experiência subjetiva com uso de medicamentos e do abandono. No estudo de coorte realizado entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019 foram acompanhados 244 pacientes, dos quais 58,2% não apresentaram efetividade do tratamento da TB, 12,3% foram a óbito e 11,1% abandonaram o tratamento. A supressão virológica no início do tratamento da TB (HR=1.961, IC=1.123- 3.422), a utilização prévia da terapia antirretroviral (HR= 1,68, IC =1,06-2,65), não ter tratado previamente a TB (HR=2.407, CI=1.197-3.501), não utilizar drogas ilícitas (HR= 1,77, IC =1,14-2,72) e utilizar o esquema básico da tuberculose (HR= 1,86, IC =1,08-3,21) foram variáveis significativas e associadas à cura segundo a análise de regressão de Cox. Não foram identificadas diferenças estatísticas entre os pacientes que utilizaram INI e outros esquemas antirretrovirais. Na revisão sistemática com metanálise não houve diferença significativa nos desfechos de eficácia, efetividade e segurança nos estudos que avaliaram efavirenz *versus* INI. Além disso, a utilização dos INI duas vezes ao dia compromete a adesão ao tratamento. O papel desses medicamentos deve ser melhor determinado por mais estudos de boa qualidade metodológica para avaliar sua eficácia, efetividade e segurança a longo prazo. Os PRM mais frequentes identificados por meio da revisão integrativa foram relacionados à segurança do medicamento e à indicação. Os estudos reforçaram que a intervenção farmacêutica pode reduzir o número de PRM e aumentar a qualidade do cuidado aos pacientes. Para o estudo qualitativo foram realizadas entrevistas de 81 pacientes. Na análise temática sobre a experiência com o uso de medicamentos se destacaram as experiências de adversidade e aspectos construídos socialmente. A resolutividade está associada ao entendimento de alívio dos sinais e sintomas e recuperação da saúde, entretanto os sentimentos de ambivalência permeiam os demais, podendo levar ao abandono do tratamento. Uma vez diagnosticado com TB, o tratamento

oportuno e sem interrupções, independentemente da terapia antirretroviral utilizada proporciona o desfecho favorável, além da influência em fatores comportamentais, como o não uso de drogas ilícitas. Por serem pacientes com especificidades relacionadas ao tratamento medicamentoso, os profissionais de saúde devem ter atenção especial no processo de acompanhamento.

Palavras-chave: tuberculose; HIV; aids; coinfeção; efetividade; farmacoterapia.

## ABSTRACT

Human immunodeficiency virus (HIV) infection represents a major challenge for tuberculosis (TB) control and the pharmacotherapy of both diseases is complex. This study aimed to evaluate the aspects related to TB and HIV/aids in the follow-up of coinfecting patients. To achieve this end, it was methodologically organized in four articles: I- Analysis of survival and factors associated with the effectiveness of TB treatment in patients co-infected with HIV/AIDS in a cohort. II- Systematic review of the literature with meta-analysis on integrase inhibitors (INI). III- Integrative review of drug-related problems (DRP) in the pharmacotherapeutic follow-up of patients with TB, HIV/AIDS and co-infection. IV- Qualitative evaluation of the subjective experience with medication use and of the abandonment. In the cohort study carried out between January 2015 and December 2019 a total of 244 patients were followed up, of which 58.2% did not show effectiveness of the treatment, 12.3% died and 11.1% abandoned the treatment. Virological suppression at the beginning of TB treatment (HR=1,961, CI=1.123-3.422), previous use of antiretroviral therapy (HR=1.676, CI=1.060-2.651), not having previously treated tuberculosis (HR= 2.407, CI =1.197-3.501), not using illicit drugs (HR= 1.77, CI =1.14-2.72) and using the tuberculosis (HR=1.864, CI=1.084-3.205) were significant variables associated with cure according to Cox regression analysis. No statistical differences were identified between patients who used INI or others antiretrovirals regimens. In the systematic review with meta-analysis, there was no significant difference in efficacy, effectiveness and safety outcomes in the studies that evaluated efavirenz versus INI. In addition, the use of INI twice a day compromises adherence to treatment. The role of these drugs should be better determined by further studies of good methodological quality to assess their long-term efficacy, effectiveness and safety. The most frequent DRP identified through the integrative review were related to drug safety and indication. The studies reinforced that pharmaceutical intervention can reduce the number of DRP and increase the quality of patient care. For the qualitative study, interviews were carried out with 81 patients. In the thematic analysis of the medication experience, the experiences of adversity and socially constructed aspects were highlighted. Resolution is associated with the understanding of relief from signs and symptoms and health recovery, however, feelings of ambivalence permeate the others, which can lead to treatment abandonment. Once diagnosed with TB, timely and uninterrupted treatment, regardless of the antiretroviral therapy used, favors a favorable outcome, in addition to influencing behavioral factors, such as not using illicit drugs. As they are patients with specificities related to drug

treatment, health professionals should pay special attention to the follow-up process.

**Keywords:** tuberculosis; HIV; aids; coinfection; effectiveness; drug therapy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### ARTIGO I

Figure_ 1. Inclusion and exclusion diagram of cohort patients.....	56
Figure_ 2 Significant Kaplan-Meier survival curves for variables that remained in the final Cox model.....	59

### ARTIGO II

Figure 1 - Flow diagram of the selection of eligible studies. ....	79
Figure 2 - Assessment of the risk of bias by outcome of the included studies using the Cochrane Rob 2 .....	81
Figure 3 - Meta-analysis of efficacy outcomes of 3 RCTs with integrase inhibitor and efavirenz .....	85
Figure 4 - Meta-analysis of safety outcomes of 3 RCTs with integrase inhibitor and efavirenz. ....	88

### ARTIGO III

Figura_ 1: Apresentação esquemática dos artigos incluídos e excluídos na revisão integrativa .....	105
--	-----

### ARTIGO IV

Figure. 1 Instrument used to collect subjective patient data.....	120
---	-----

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO I

Table_ 1 Sociodemographic, behavioral, clinical, and drug treatment characteristics (n = 244)	57
Table_ 2 Cox regression analysis for risk factors for curing tuberculosis (n=244)	60

### ARTIGO II

Table 1: Search strategies according to the database	69
Table 2 - General characteristics of clinical trials and cohort included.	80
Table 3 - Characteristics related to efficacy and effectiveness in the treatment of Tuberculosis and HIV / AIDS	82
Table 4 - Safety results of studies included in the systematic review.	87

### ARTIGO III

Tabela_ 1: Estratégias de busca de acordo com as bases de dados utilizadas	102
Tabela_ 2: Caracterização dos estudos incluídos	106

### ARTIGO IV

Table. 1 Treatment abandonment description	121
Table. 2 Description of the experience with medication use among patients with tuberculosis and HIV/AIDS at Hospital Eduardo de Menezes, city of Belo Horizonte, Brazil (n = 81)	122
Table. 3 Adversity description	123
Table. 4 Socially constructed aspects description	124
Table. 5 Resolution description	124
Table. 6 Ambivalence description	125

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Aspectos Farmacodinâmicos dos Medicamentos para tratar a tuberculose .....	24
Quadro 2 - Aspectos Farmacodinâmicos das classes de medicamentos antirretrovirais .....	25
Quadro 3 - Esquemas especiais para substituição dos medicamentos de primeira linha .....	27
Quadro 4 - Esquema de antirretrovirais para pacientes coinfectados com tuberculose e HIV/aids.....	28

### ARTIGO III

Quadro_ 1: Descrição dos problemas relacionados ao uso de medicamentos .....	104
--	-----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
APV	Amprenavir
ARV	Antirretrovirais
ATV	<i>Atazanavir</i>
AZT	Zidovudina
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DTG	Dolutegravir
E	Etambutol
EFZ	Efavirenz
ETR	Etravirina
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
FPV	Fosamprenavir
H	Isoniazida
HEM	Hospital Eduardo de Menezes
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IDV	Indinavir
INI	Inibidores da Integrase
ITRN	Inibidor da Transcriptase Reversa análogo de Nucleosídeos
ITRNN	Inibidor da Transcriptase Reversa Não análogo de Nucleosídeos
LPV	Lopinavir
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MVQ	Maraviroque
NVP	Nevirapina
NHE	Núcleo Hospitalar de Epidemiologia
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRM	Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos



PVHIV	Pessoas Vivendo com HIV
R	Rifampicina
RAL	Raltegravir
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RNA	Ácido Ribonucleico
RTV	Ritonavir
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SQV	Saquinavir
SIGH	Sistema Integrado de Gestão Hospitalar
SIRI	Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imunológica
SUS	Sistema Único de Saúde
T20	Enfuvirtida
TARV	Terapia Antirretroviral
TB	Tuberculose
TBMDR	Tuberculose Multidrogarresistente
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarato
TPV	Tipranavir
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
URM	Uso Racional de Medicamentos
Z	Pirazinamida

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>CONSIDERAÇÕES INICIAIS</b> .....	<b>20</b>
<b>1.1</b>	<b>Apresentação</b> .....	<b>20</b>
<b>1.2</b>	<b>Epidemiologia da coinfeção tuberculose e HIV/aids</b> .....	<b>22</b>
<b>1.3</b>	<b>A farmacoterapia da coinfeção</b> .....	<b>23</b>
1.3.1	<i>Medicamentos para o tratamento da tuberculose e seus mecanismos de ação</i> .....	23
1.3.2	<i>Medicamentos para o tratamento do HIV/aids e seus mecanismos de ação</i> .....	25
1.3.3	<i>Esquemas de tratamento da coinfeção</i> .....	27
<b>1.4</b>	<b>Desenvolvimento de inibidores da integrase</b> .....	<b>29</b>
<b>1.5</b>	<b>Os estudos de vida real</b> .....	<b>31</b>
<b>1.6</b>	<b>O tempo como objeto de interesse em estudos de vida real</b> .....	<b>32</b>
<b>1.7</b>	<b>A importância da integração de estudos qualitativos e quantitativos</b> .....	<b>34</b>
<b>1.8</b>	<b>O acompanhamento farmacoterapêutico</b> .....	<b>35</b>
<b>1.9</b>	<b>A experiência subjetiva com o uso de medicamentos</b> .....	<b>35</b>
<b>1.10</b>	<b>Os aspectos relacionados ao tratamento medicamentoso da coinfeção</b> .....	<b>38</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>40</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo Geral</b> .....	<b>40</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b> .....	<b>40</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>41</b>
<b>3.1</b>	<b>ARTIGO 1: Análise de sobrevivência e dos fatores associados à efetividade do tratamento da tuberculose em pacientes coinfectados com HIV/aids em uma coorte</b> ....	<b>41</b>
3.1.1	<i>Desenho do estudo</i> .....	41
3.1.2	<i>Período e local</i> .....	41
3.1.3	<i>Descrição da população</i> .....	41
3.1.4	<i>Critérios de inclusão</i> .....	42
3.1.5	<i>Critérios de exclusão</i> .....	42
3.1.6	<i>Seleção e amostra</i> .....	42
3.1.7	<i>Procedimentos éticos</i> .....	42
3.1.8	<i>Coleta de dados</i> .....	42
3.1.9	<i>Definições das variáveis</i> .....	43
3.1.10	<i>Análise estatística</i> .....	46

<b>3.2 ARTIGO 2: Avaliação da eficácia, efetividade e segurança dos inibidores da integrase no tratamento do HIV/aids em pacientes coinfectados por tuberculose.....</b>	<b>47</b>
3.2.1 <i>Critérios de elegibilidade</i> .....	47
3.2.2 <i>Fontes de informação e seleção de estudos</i> .....	47
3.2.3 <i>Extração dos dados</i> .....	48
3.2.4 <i>Análise da qualidade metodológica dos estudos</i> .....	48
3.2.5 <i>Análise estatística</i> .....	49
<b>3.3 ARTIGO 3: Revisão integrativa dos problemas relacionados ao uso de medicamentos no acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com tuberculose, HIV/AIDS e na coinfeção. ....</b>	<b>49</b>
3.3.1 <i>Critérios de elegibilidade</i> .....	49
3.3.2 <i>Fontes de informação e estratégia de busca</i> .....	50
3.3.3 <i>Extração dos dados</i> .....	50
<b>3.4 ARTIGO 4: Avaliação quali-quantitativa da experiência subjetiva com uso de medicamentos e o desfecho. ....</b>	<b>50</b>
<b>4 ARTIGO I .....</b>	<b>52</b>
<b>Artigo I: Fatores associados à efetividade de esquemas para o tratamento da tuberculose em pacientes coinfectados com HIV/aids: coorte 2015 a 2019.....</b>	<b>52</b>
<b>5 ARTIGO II.....</b>	<b>66</b>
<b>Artigo II: Efficacy, effectiveness, and safety of integrase inhibitors in the treatment of HIV/aids in patients with tuberculosis: systematic review and meta-analysis .....</b>	<b>66</b>
<b>6 ARTIGO III .....</b>	<b>99</b>
<b>Artigo III: Problemas relacionados ao uso de medicamentos no acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com tuberculose, HIV/aids e na coinfeção: revisão integrativa.....</b>	<b>99</b>
<b>7 ARTIGO IV.....</b>	<b>118</b>
<b>Artigo IV: The Medication Experience of TB/HIV Coinfected Patients: Qualitative Study .....</b>	<b>118</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>131</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>134</b>

<b>APÊNDICE A: ARTIGOS RELACIONADOS AOS RESULTADOS DA TESE PUBLICADOS DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO .....</b>	<b>142</b>
<b>APÊNDICE B: QUESTIONÁRIOS PARA COLETA DE DADOS EM PRONTUÁRIOS</b>	<b>145</b>
<b>APÊNDICE C: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>153</b>
<b>APÊNDICE D: QUESTIONÁRIOS PARA COLETA DE DADOS EM ENTREVISTA</b>	<b>155</b>
<b>ANEXO A: DECISÃO DE APROVAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA NO COEP – UFMG.....</b>	<b>162</b>
<b>ANEXO B: DECISÃO DE APROVAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA NO HEM – FHEMIG.....</b>	<b>165</b>
<b>ANEXO C: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO AO PERIÓDICO .....</b>	<b>169</b>

# 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

## 1.1 Apresentação

Lembro-me como se fosse ontem, ao passar em frente à Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), com sete anos de idade, do desejo de estudar lá. Nasci em Belo Horizonte, mas cursei todo o meu ensino fundamental em Betim, onde descobri o meu gosto pelos estudos graças aos exemplos dos meus pais e de todos os professores que passaram por minha vida ao longo da minha trajetória estudantil. Tive a oportunidade de realizar o curso técnico em química industrial no Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG) enquanto cursava o ensino médio. E essa vivência me impulsionou na escolha do curso de farmácia.

Ingressei no curso de farmácia da UFMG em 2009 e durante a graduação tive a oportunidade de conhecer diferentes linhas de pesquisa e de realizar um intercâmbio em Portugal. Em 2010, fui bolsista de iniciação científica da Fundação Universitária Mendes Pimentel no projeto intitulado “Atenção Farmacêutica Aplicada aos Pacientes do Ambulatório de Tuberculose do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais” e desde então trabalho na pesquisa com pacientes com tuberculose (TB), sob orientação das professoras Wânia da Silva Carvalho e Silvana Spíndola de Miranda. Em 2012 conheci o professor Adriano Max Moreira Reis, a partir da disciplina de estágio em farmácia hospitalar, e desenvolvi experiência atuando em serviços públicos e privados na área. Também atuei na docência e na pesquisa por meio da coordenação e preceptoria do ensino clínico da residência multiprofissional em uma maternidade de Belo Horizonte.

Fui admitida no Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica como mestranda em 2015 e como doutoranda em 2018 com o projeto intitulado "Cuidado Farmacêutico a pacientes que vivem com tuberculose e HIV/aids em um hospital de referência, Belo Horizonte", que buscou realizar o cuidado farmacêutico aos pacientes com TB e HIV/aids com o intuito de prevenir, identificar e resolver Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos (PRM), sendo o primeiro artigo publicado e premiado pela revista Einstein (São Paulo) (apêndice A). Estudar e acompanhar os pacientes coinfectados com TB e HIV/aids é um grande desafio, uma vez que por muitas vezes eles não alcançam a cura da TB e a supressão virológica. A farmacoterapia da coinfeção torna-se ainda mais complexa quando os pacientes apresentam outras doenças associadas aumentando as chances de interações medicamentosas. No artigo intitulado: “Avaliação dos fatores associados a

interações medicamentosas em pacientes coinfectados com tuberculose e HIV/aids” foram estudadas as principais interações medicamentosas considerando todos os medicamentos utilizados pelos coinfectados (apêndice A).

A escrita dessa tese foi motivada pela necessidade da continuidade do projeto, uma vez que, a partir do desenvolvimento dos estudos descritos anteriormente, identificou-se que lacunas importantes do conhecimento ainda não haviam sido descritas para a população de pacientes coinfectados com TB e HIV/aids, principalmente em relação às dificuldades desses pacientes para curarem da TB.

Ao longo desses anos de vida acadêmica desenvolvendo esse projeto, desde o trabalho de conclusão de curso até o doutorado, foi observado que a coinfeção com HIV/aids é um grande desafio para realizar um acompanhamento farmacoterapêutico até o fim do tratamento da TB, porque às vezes os pacientes abandonam e é necessário um novo recomeço. Em outro momento eles podem ser transferidos ou vir a óbito. Para aqueles pacientes em que o acompanhamento foi possível até a cura da TB, publicou-se um estudo intitulado “Gerenciamento da terapia medicamentosa em pacientes com tuberculose e HIV/aids: série de casos”, na Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (Apêndice A).

E a partir dessa análise da dificuldade de encontrar com esses pacientes devido a seus desfechos de abandono, óbito e transferência veio a indagação de quais são os fatores associados à efetividade do tratamento da TB em pacientes coinfectados com HIV/aids. Os resultados dessa análise são apresentados no artigo intitulado “Fatores associados à efetividade de esquemas para o tratamento da tuberculose em pacientes coinfectados com HIV/aids: coorte 2015 a 2019”, que é o primeiro artigo apresentado na seção dos resultados. No período entre 2013, quando o projeto começou a ser escrito, e 2022 algumas mudanças ocorreram no protocolo da TB e do HIV/aids com a incorporação de novos medicamentos para tratar o HIV/aids no Sistema Único de Saúde: os inibidores da integrase. É importante avaliar a eficácia, efetividade e segurança desses medicamentos.

A ideia do desenvolvimento da revisão sistemática no doutorado veio a partir do acompanhamento de um paciente que necessitava utilizar o antirretroviral da classe dos inibidores da integrase devido a uma reação adversa ao efavirenz. A dispensação desse medicamento na época em que eu o acompanhei envolvia muita burocracia, pois essa classe era considerada em esquemas de resgate de terapia antirretroviral e necessitava de ser aprovada por câmara técnica. Era um paciente com adesão ótima à terapia. Esse paciente realmente me inspirou na sua força de vontade em tratar. Foi necessário esperar e ter paciência até esse medicamento ficar disponível. Em um determinado momento do tratamento

o paciente estava utilizando 39 comprimidos. Somente quem gosta da vida pode cumprir esse desafio e com louvor ele terminou o tratamento da TB, alcançou a carga viral indetectável e a recuperação imunológica. Então, a partir de uma experiência de um paciente, eu me indaguei sobre a eficácia, efetividade e segurança dos inibidores da integrase no tratamento do HIV/aids. Será que esse medicamento seria tão eficaz, efetivo e seguro quanto o efavirenz ou muito superior a ele na coinfeção? Este é o segundo artigo apresentado na seção de resultados. Observou-se que mesmo nos ambientes controlados dos ensaios clínicos os pacientes coinfectados têm dificuldades em aderir à terapia.

A abordagem holística a esses pacientes é importante para não replicar o modelo biomédico, cartesiano, em que cada profissional verifica uma parte do indivíduo sem considerar o todo. E apesar de os medicamentos representarem uma tecnologia importante no cuidado, às vezes podem significar um problema. E classificar os principais PRM foi um dos objetivos desse projeto de pesquisa. Assim, desenvolvemos o estudo intitulado “Problemas relacionados ao uso de medicamentos no acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com tuberculose, HIV/AIDS e na coinfeção: revisão integrativa”, publicado no *Research, Society and Development*. Este é o terceiro estudo apresentado nos resultados.

A partir das entrevistas realizadas com os pacientes, consultas aos seus prontuários e diante de tantas histórias, percebi a necessidade de uma abordagem qualitativa, que envolvesse as experiências dos pacientes com TB e HIV/aids no uso dos seus medicamentos. Nesse sentido, foi desenvolvido o último estudo intitulado “Experiência subjetiva com o uso de medicamentos de pacientes coinfectados com TB e HIV/aids”, em que as principais experiências com o uso de medicamentos foram descritas, em busca da sua associação com os desfechos de abandono que aqueles pacientes apresentaram.

Então, a pergunta norteadora para essa tese foi: quais os aspectos relacionados aos tratamentos da tuberculose e do HIV/aids que interferem nos desfechos dos coinfectados? Nos resultados são apresentados os quatro artigos originados desse estudo. As outras publicações relacionadas ao tema da tese publicadas durante o período do doutorado são apresentadas no apêndice A.

## **1.2 Epidemiologia da coinfeção tuberculose e HIV/aids**

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) representa um grande desafio para o controle da tuberculose (TB) (WHO, 2021). Em 2020, 9,9 milhões de pessoas desenvolveram TB, equivalente a 127 casos por 100 000 habitantes (WHO, 2021).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu três listas com os 30 países com mais alta taxa de TB, TB/HIV e TB multidroga-resistente (TBMDR) para o período de 2021 a 2025, sendo que o Brasil está entre os 20 países com mais alta taxa de TB e TB/HIV no mundo (WHO, 2021).

Até 2019, a TB era a principal causa de óbito por um único agente infeccioso, tendo sido, desde 2020, ultrapassada pela COVID-19 (WHO, 2021). Houve uma estimativa de 1,4 milhões de mortes entre pessoas HIV negativas e um adicional de 187.000 mortes entre pessoas que vivem com HIV (PVHIV) em 2021 (WHO, 2022). Globalmente, a incidência de TB expressa por 100 pessoas-ano com HIV foi 2,1%. O risco de desenvolver TB é 19 vezes maior para uma pessoa que vive com HIV do que para o resto da população mundial (WHO, 2020).

O percentual da coinfeção TB e HIV/aids no Brasil em 2019 do total de casos notificados com TB foi de aproximadamente 10,3%, sendo maior no estado do Rio Grande do Sul (15,2%) e menor no Acre (3,9%). A estimativa da coinfeção em Minas Gerais se aproxima da média nacional, de 10,4% (BRASIL, 2020).

Em 2019, foi relatado que em 172 países foram notificados 4,8 milhões de pacientes com TB com teste de HIV documentado, equivalente a 69% dos casos de TB notificados. Nos 30 países com mais alta taxa de TB e TB/HIV no mundo, 89% dos pacientes coinfectados estava em uso de antirretrovirais (ARV) e 12 países mantiveram a cobertura de pelo menos 90% no triênio 2017-2019. No Brasil e na Indonésia a cobertura foi inferior a 50% (WHO, 2020).

Os pacientes coinfectados precisam ser tratados de forma mais cautelosa, considerando todas as questões imunológicas envolvidas, que afetam o seu prognóstico quando tratados inadequadamente (DIETRICH, 2011; ALMEIDA, 2015).

### **1.3 A farmacoterapia da coinfeção**

#### *1.3.1 Medicamentos para o tratamento da tuberculose e seus mecanismos de ação*

Os principais medicamentos para tratar a TB e o mecanismo de ação são apresentados no quadro 1.



Quadro 1 - Aspectos Farmacodinâmicos dos Medicamentos para tratar a tuberculose

Classe/ Medicamento	Farmacodinâmica
Rifampicina	A rifampicina inibe a transcrição gênica da micobactéria por bloqueio da Ácido Ribonucleico (RNA) polimerase Ácido Desoxirribonucleico (DNA) dependente, o que impede a síntese de RNA mensageiro (RNAm) e de proteína pelo bacilo, produzindo morte celular.
Isoniazida	A isoniazida é um pró-fármaco que necessita ser ativada pela enzima catalase/peroxidase (KatG) do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ( <i>M. tuberculosis</i> ), consequentemente produzindo radicais reativos de oxigênio (superóxido, peróxido de hidrogênio e peroxinitrato) e radicais orgânicos que inibem a formação de ácido micólico da parede celular, causando danos ao DNA e subsequente morte do bacilo.
Pirazinamida	A pirazinamida é um pró-fármaco que precisa ser convertido por enzimas bacterianas (nicotinamidase/ pirazinamidase). Supõe-se que a pirazinamida penetre no bacilo de forma passiva, seja convertida em ácido pirazinoico pela pirazinamidase e atinja altas concentrações no citoplasma bacteriano em virtude de um ineficiente sistema de efluxo. O acúmulo de ácido pirazinoico diminui o pH intracelular a níveis que causam a inativação de enzimas, como a ácido graxo sintase I, fundamental para a síntese dos ácidos graxos e, em consequência, prejudicando a biossíntese do ácido micólico.
Etambutol	O etambutol interfere na biossíntese de arabinogalactano, principal polissacarídeo da parede celular da micobactéria. Atua inibindo a enzima arabinosil transferase codificada pelo gene <i>embB</i> , que media a polimerização de arabinose para arabinogalactano.
Aminoglicosídeo: estreptomicina, amicacina, canamicina	Os aminoglicosídeos inibem a síntese proteica ao ligar-se de maneira irreversível à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, interferindo na integridade da membrana celular.
Fluoroquinolonas	As fluoroquinolonas inibem a atividade da DNA girase ou da topoisomerase II bacteriana, que regula a topologia do DNA e é essencial à sobrevivência da bactéria.
Ciclosserina/	Atua por competição, inibindo as enzimas D-alanil-D-alanina sintetase,

<b>Classe/ Medicamento</b>	<b>Farmacodinâmica</b>
terizidona	alanina racemase e alanina permease, imprescindíveis para a síntese do peptidoglicano que confere rigidez e estabilidade à membrana celular do <i>M. tuberculosis</i> .
Etionamida	Inibe a atividade do gene inhA do <i>M. tuberculosis</i> e consequentemente a síntese proteica, impedindo a biossíntese do ácido micólico com o comprometimento da membrana celular bacteriana.
Capreomicina	O mecanismo de ação ainda não foi elucidado, acredita-se que seja por interferência na síntese de ácido fólico bacilar e por inibição da captação de ferro.

Fonte: ARBEX *et al.*, 2010.

No tratamento da TB a multidrogarresistência, bem como a falta de efetividade do tratamento, estão associadas ao tratamento prévio inadequado. As formas de resistência aos fármacos antituberculose são: primária - aquela observada em pacientes seguramente não tratados anteriormente, infectados por uma fonte doente com forma resistente; adquirida ou secundária - resultante de uso prévio de medicamentos de forma inadequada, seja por esquemas de baixa potência ou feitos por tempo insuficiente (DALCOMO *et al.*, 1999).

Os princípios do tratamento da TB ativa em pacientes coinfectados com HIV/aids são os mesmos para a doença sem o HIV.

### 1.3.2 Medicamentos para o tratamento do HIV/aids e seus mecanismos de ação

As classes de medicamentos ARV, seus principais representantes e a farmacodinâmica são representados no quadro 2:

**Quadro 2 - Aspectos Farmacodinâmicos das classes de medicamentos antirretrovirais**

<b>Classe/ Medicamento</b>	<b>Farmacodinâmica</b>
<b>Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN):</b> Abacavir (ABC), Didanosina (ddI), Estavudina (d4T), Lamivudina (3TC),	São estruturalmente semelhantes aos nucleosídeos naturais: adenosina, guanosina, citosina e timidina. Durante o processo da transcrição reversa, os ITRN substituem, de forma competitiva, os nucleosídeos verdadeiros.

<b>Classe/ Medicamento</b>	<b>Farmacodinâmica</b>
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF), Zidovudina (AZT).	
<b>Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNN):</b> Efavirenz (EFZ), Nevirapina (NVP) e Etravirina (ETR).	São inibidores não competitivos que se ligam em sítios específicos da enzima transcriptase reversa, reduzindo sua atividade.
<b>Inibidores da Protease:</b> atazanavir (ATV), darunavir (DRV), indinavir (IDV), fosamprenavir (FPV), lopinavir (LPV), ritonavir (R), saquinavir (SQV) e tipranavir (TPV).	Atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV.
<b>Inibidores da Integrase:</b> raltegravir (RAL) e dolutegravir (DTG)	Bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano (código genético da célula). Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células.
<b>Inibidores de fusão:</b> enfuvirtida (T20)	Impedem a entrada do vírus na célula e, por isso, ele não pode se reproduzir.
<b>Inibidores de entrada:</b> Maraviroque (MVQ)	Atua impedindo a ligação do HIV com o receptor quimoquina CCR5, também necessário para a entrada do vírus no interior da célula.

VELOSO, FINK e LIMA (2010).

A resistência aos ARV é a principal causa de falha virológica. A resistência primária é observada em pacientes virgens de tratamento e se deve a transmissão de uma variante resistente do HIV. Já a secundária se deve ao desenvolvimento de resistência em indivíduos sob TARV, em decorrência da seleção exercida pelos medicamentos ARV. Pacientes com resistência secundária apresentam maior chance de progressão para doenças definidoras de aids e óbito. Isso justifica a realização de testes de genotipagem ou fenotipagem na escolha do esquema ARV. A TARV guiada pelo teste garante maior chance de sucesso virológico (VELOSO, FINK e LIMA, 2010).

### 1.3.3 Esquemas de tratamento da coinfeção

O tratamento da coinfeção TB e HIV/aids envolve dois esquemas: o do tratamento da TB e o da infecção pelo HIV/aids.

Para os novos casos de TB o tratamento se baseia na combinação de quatro fármacos, sendo rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E) na fase intensiva, com duração de dois meses. Os fármacos R e H são utilizados por quatro meses na fase de manutenção. Em casos especiais o tratamento pode ser superior a seis meses. A apresentação desse esquema é em dose fixa combinada dos quatro fármacos (RHZE). Em tratamentos de pacientes com hepatopatias, reações adversas a medicamentos (RAM) maiores, HIV/aids e uso de imunossuppressores, pode ser indicado o uso de esquemas especiais. Nas situações clínicas em que o esquema básico não pode ser reintroduzido após a resolução da RAM e com o medicamento causador bem definido, o paciente deverá utilizar o esquema do quadro 3 (BRASIL, 2019).

**Quadro 3 - Esquemas especiais para substituição dos medicamentos de primeira linha**

<b>Intolerância medicamentosa</b>	<b>Esquema</b>
Rifampicina	2HZELfx/10HELfx
Isoniazida	2RZELfx/4RELfx
Pirazinamida	2RHE/7RH
Etambutol	2RHZ/4RH

**Fonte: (BRASIL, 2019)** H- Isoniazida; Z- Pirazinamida; E- Etambutol; Lfx- Levofloxacino; R- Rifampicina.

Para os pacientes com hepatopatias recomenda-se que só se deve interromper o tratamento se os valores das enzimas atingirem cinco vezes os valores normais em pacientes sem sintomas digestivos, três vezes o valor normal, acompanhado de sintomas dispépticos ou logo que a icterícia se manifeste. Se houver redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas após a suspensão do tratamento, recomenda-se a reintrodução fármaco a fármaco da seguinte maneira: R+E, seguida de H e por último a Z, com intervalo de três a cinco dias entre eles. Se as enzimas hepáticas não reduzirem em quatro semanas ou em caso de TB grave, deve-se iniciar o esquema alternativo que envolve o uso de amicacina e levofloxacino (BRASIL, 2019).

A terapia inicial da aids em pacientes com TB deve incluir combinações de três antirretrovirais, dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)

associado ao inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleotídeo (ITRNN). No Brasil, o esquema preferencial para pacientes coinfetados deve ser tenofovir disoproxil fumarato (TDF), lamivudina (3TC) e efavirenz (EFV) (BRASIL, 2018).

Em casos que necessite da utilização de inibidores da protease, deve-se trocar a R por rifabutina (Rfb) devido à interação medicamentosa. Com isso, aumenta-se o número de comprimidos que deverão ser ingeridos pelos pacientes, pois este esquema com Rfb não está disponível em dose fixa combinada (BRASIL, 2018).

Foi incorporado em 2017 o Dolutegravir (DTG) ao Sistema Único de Saúde (SUS) como primeira linha do tratamento do HIV, substituindo o EFV, em pacientes em início de tratamento do HIV (BRASIL, 2017).

O raltegravir (RAL) é alternativa ao EFV e seu uso está indicado, inclusive concomitantemente com a rifampicina (SPRINZ, 2016). Por meio da avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) o RAL foi incorporado ao SUS para os casos nos quais o DTG não possa ser utilizado, como em populações de crianças entre dois e 12 anos, gestantes e pacientes com TB (CONITEC, 2017).

Foi publicada uma nova avaliação da CONITEC em 2019 quanto à incorporação do DTG para pacientes coinfetados com TB e HIV/aids e a decisão foi favorável à incorporação, considerando que o medicamento apresentou custos inferiores ao RAL e que a ampliação do uso possibilitaria a continuidade do tratamento inicial, sem a necessidade de troca do tratamento ARV em decorrência do tratamento da TB (CONITEC, 2019).

O esquema inicial de TARV a partir de 2019 publicado na nota técnica 47, do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis do Ministério da Saúde, está descrito no quadro 4.

**Quadro 4 - Esquema de antirretrovirais para pacientes coinfetados com tuberculose e HIV/aids**

Esquema de TARV	Observações
Esquema preferencial: TDF 300mg+3TC 300mg+ EFV 600mg	Deve ser realizado teste de genotipagem pré-tratamento. Na impossibilidade de realização ou resultado em até duas semanas, iniciar esquema alternativo com DTG.
Esquema alternativo, 1ª opção: TDF 300mg+3TC 300mg+ DTG 50mg	Deve-se utilizar DTG duas vezes ao dia devido a interação com a R e 15 dias após o tratamento da TB.

Esquema alternativo, 2ª opção: TDF 300mg+3TC 300mg+ RAL 400mg	Deve-se utilizar o RAL para os casos de contra-indicação ao DTG.
--	---

Fonte: BRASIL, 2019

TDF- Tenofovir; 3TC- lamivudina; EFV- efavirenz; DTG- dolutegravir; R- Rifampicina; RAL- raltegravir.

Considerando as recentes publicações sobre o uso dos inibidores da integrase (INI) e incorporação desses medicamentos no sistema de saúde são importantes os estudos farmacoepidemiológicos desses medicamentos e entender sobre o histórico de desenvolvimento desses fármacos.

#### 1.4 Desenvolvimento de inibidores da integrase

A integrase é uma das três enzimas importantes para a replicação do HIV. É considerada uma enzima com maior conservação, ou seja, menor variabilidade genética e com maiores dificuldades para selecionar mutações associadas com resistência. Os INI foram descobertos em 1992 baseados em ensaios com enzimas, desde então foram necessários mais 15 anos para obter sucesso em um ensaio clínico em humanos (DAYAM; AL-MAWSAWI; NEAMATI, 2007).

Até 1999 não havia sido realizada nenhuma determinação cristalográfica de um agente inibidor complexado ao sítio ativo da enzima integrase, o que foi resolvido por Goldur e colaboradores, que realizaram a determinação cristalográfica desta enzima ligada ao inibidor 5CITEP, sendo ele considerado na época um composto protótipo para pesquisa de novos potenciais agentes dessa classe. Após a cristalização do complexo e o depósito deste item no *Protein Data Bank* ocorreu um salto na pesquisa de potenciais inibidores auxiliados por computador. A informação forneceu um protótipo, o S-1360 que foi submetido a testes clínicos (MELO; BRUNI; FERREIRA, 2006).

Makhija *et al.* (2001) utilizaram o planejamento de fármacos novamente pelo mesmo método e, a partir de um modelo farmacofórico obtido por estudos de análise comparativa de campos de força, foi proposta uma série de compostos em 2004 (MELO; BRUNI; FERREIRA, 2006). Alguns protótipos foram para a fase de estudos clínicos.

Em 2007 estavam em desenvolvimento clínico os agentes S1360, GSK364735, L870.810, L.870-812, MK0518, GS9137, L900564, GS9224 e BMS-707035. A atividade viral promissora foi alcançada com o MK 0518 e o GS9137 (DAYAM; AL-MAWSAWI; NEAMATI, 2007).

Os primeiros representantes descritos apresentaram elevado custo de produção e limitações farmacocinéticas importantes, como pouca seletividade pela integrase, uso injetável e tempo de meia vida extremamente curto, que impediram seu uso clínico. Com o passar do tempo, as limitações foram superadas e os INI passaram a ser utilizados com sucesso na terapia de resgate em pacientes multirresistentes (SPRINZ, 2016). A terapia de resgate é o esquema ARV introduzido quando determinado paciente apresenta falha virológica, ou seja, não obtenção ou não manutenção da carga viral indetectável. A necessidade deste novo esquema ARV é gerada por fatores como: intolerância e/ou má adesão ao tratamento e uso prévio de esquemas inadequados (VELOSO; FINK; LIMA, 2010).

O perfil de toxicidade desses fármacos foi pouco associado com inflamação, alterações lipídicas e danos em órgãos alvo como coração, rim ou fígado. Sua utilização causa uma queda mais rápida de carga viral no indivíduo. Além disso, apresenta também sinergismo de potência com outros ARV (SPRINZ, 2016).

Os seguintes medicamentos são utilizados atualmente:

- a) RAL: Foi o primeiro antirretroviral dessa classe de medicamentos, aprovado em 2007. É um INI de primeira geração, foi estudado nos ensaios clínicos START MRK, *Progress* e ACTG. Uma limitação farmacocinética desse fármaco é que não pode ser administrado uma vez ao dia (SPRINZ, 2016). As RAM associadas ao RAL incluem insônia, cefaléia, náuseas e elevações da creatinina quinase. As elevações da creatinina quinase normalmente são benignas, mas há alguns relatos de rabdomiólise (KOLAKOWSKA *et al.*, 2019).
- b) Elvitegravir: Foi o segundo testado, aprovado em 2012 e é considerado de primeira geração. Não existem estudos testados em populações especiais e compartilha resistência cruzada com o RAL. Deve ser coadministrado com ritonavir ou cobicistat (SPRINZ, 2016).
- c) DTG: é um INI de segunda geração, aprovado em 2013, que permite ser utilizado uma vez ao dia. Foi estudado nos ensaios clínicos SPRING-1, SPRING-2, FLAMINGO e IMPAACT P1093 (SPRINZ, 2016). As RAM potenciais incluem insônia, náusea, diarreia, hipersensibilidade, aumento das transaminases em pacientes com hepatite B ou C, Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imunológica (SIRI) e redistribuição de gorduras (KOLAKOWSKA *et al.*, 2019).
- d) Bictegravir: foi aprovado em fevereiro de 2018 e é também conhecido como GS-9883. A administração duas vezes ao dia com a R não atenua o efeito de indução o suficiente da R para produzir concentrações de bictegravir suficientes para a eficácia do

- tratamento e não é indicado seu uso na coinfeção com TB (CUSTODIO *et al.*, 2018).
- e) Cabotegravir: é também conhecido como GSK744. Foi desenvolvido um esquema pela indústria ViiV Health Care que envolve a injeção intramuscular de cabotegravir e rilpivirina uma vez ao mês, aprovada pela agência canadense em 2020 e pela agência americana em 2021. A injeção mensal dos fármacos de liberação prolongada foi não inferior à terapia oral padrão para a manutenção da supressão viral do HIV (SWINDELLS *et al.*, 2020).

No Brasil estão registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária os seguintes INI: RAL e DTG. Ambos estão incluídos no Programa de Medicamentos Antirretrovirais do Ministério da Saúde.

Os estudos pós comercialização são importantes para identificação de RAM e avaliar a efetividade do tratamento, bem como para subsidiar o planejamento da assistência farmacêutica, a vigilância em saúde e a promoção do uso racional de medicamentos (URM). Uma vez que fornecem informações sobre o perfil da população que utiliza os medicamentos, quais os medicamentos utilizados e a indicação dos mesmos. Com o acompanhamento dessa utilização é possível monitorar a efetividade e a segurança do tratamento.

### **1.5 Os estudos de vida real**

O *real world evidence*, conhecido como “evidência do mundo real”, é um termo usado para descrever descobertas de pesquisas com dados coletados fora dos ensaios clínicos. Esta abordagem é desenvolvida a partir de dados que remetem à utilização por populações mais heterogêneas e amplas, como por exemplo, dados obtidos de registros de saúde eletrônicos, de pacientes ou de declarações de seguros de saúde (FDA, 2020).

Os estudos de vida real têm origem nos ensaios clínicos pragmáticos. A distinção entre ensaios clínicos explanatórios e pragmáticos parece ter sido feita pela primeira vez por Schwartz e Lellouch (1967) para diferenciar dois tipos de estudos, em que ensaios pragmáticos seriam conduzidos em condições menos rígidas, mais próximas àquelas encontradas na prática, com o objetivo de estabelecer uma base científica adequada para tomada de decisão. As coortes prospectivas e os estudos *BIG DATA* com a construção de volumosas bases de dados, a partir de coletas de informações de sistemas de saúde como o SUS, também caracterizam os estudos de vida real (COUTINHO; HUFF; BLOCK, 2003).

Discute-se atualmente a pirâmide de evidência considerando o conceito dos estudos de



vida real, uma vez que refletem a realidade considerando as populações mais heterogêneas da prática clínica em que os pacientes possuem outras comorbidades, apresentam composição genética variáveis ou recebem medicamentos diferentes para outras morbidades (FREEMANTLE; STRACK, 2010).

A pirâmide da evidência estabelece a hierarquia dos diferentes níveis de evidência científica de acordo com os tipos de desenhos de estudos e com base no impacto de cada um. Cada nível de baixo para cima representa um tipo de estudo com maior rigor, qualidade e confiabilidade em relação ao nível inferior (MARTÍNEZ-SILVEIRA, 2015). A hierarquia pode ser pensada sob diferentes perspectivas, seja para os testes de eficácia e segurança de medicamentos novos ou incorporação dos mesmos nos sistemas de saúde, em que os estudos de efetividade são de grande importância para avaliar as características da população no contexto real e considerando o ambiente não controlado que é impossível verificar nos ensaios clínicos (MURAD *et al.* 2016).

Murad *et al.* (2016) propuseram um novo modelo de classificação da pirâmide de evidência em que a credibilidade das revisões sistemáticas é avaliada primeiro, considerando os desenhos dos estudos e a qualidade da evidência baseada no *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), que não considera somente os desenhos dos estudos. A segunda modificação da pirâmide é para remover revisões sistemáticas do topo da pirâmide e usá-las como uma lente através da qual outros tipos de estudos devem ser vistos (ou seja, avaliados e aplicados). A revisão sistemática (o processo de seleção dos estudos) e meta-análise (a agregação estatística que produz um único tamanho de efeito) são consideradas ferramentas para aplicar as evidências (MURAD *et al.*, 2016).

## **1.6 O tempo como objeto de interesse em estudos de vida real**

A análise de sobrevivência é indicada quando o desfecho for o tempo até a ocorrência de um evento ou o risco de ocorrência por unidade de tempo. Há dois tipos de estudos que podem utilizar o tempo como modelo de interesse: os estudos experimentais (ensaios clínicos controlados aleatorizados) ou coortes observacionais, cuja coleta de dados pode ser obtida por meio de base hospitalar ou populacional (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002)

No modelo estatístico, as estruturas de causalidade são concebidas por meio do raciocínio epidemiológico e motivadas pelas evidências empíricas. A análise multivariada se refere a todas as técnicas estatísticas que simultaneamente analisam múltiplas medidas sobre

os indivíduos ou objetos sob investigação. Para ser considerada multivariada todas as variáveis devem ser aleatórias e inter-relacionadas, de tal maneira que os seus diferentes efeitos não podem ser significativamente interpretados em separado. O objetivo da análise multivariada é explicar, medir e prever o grau de relação entre as variáveis. Assim, o caráter multivariado reside nas múltiplas variáveis estatísticas e não somente no número de variáveis e observações (HAIR *et al.*, 2009).

A variável resposta no modelo de sobrevivência pode ser apresentada em três formas interconversíveis: probabilidade de sobrevivência, taxa de incidência e taxa de incidência acumulada (CARVALHO *et al.*, 2011). Devido ao fato de o tempo ser um processo dinâmico isso traz desafios ao formular modelos que não são apresentados em outros tipos de regressão, como a linear típica ou a logística (HOSMER; LEMESHOW; MAY, 2008).

Na análise de sobrevivência, o tempo a ser analisado não está restrito ao tempo até o óbito, mas até a ocorrência de qualquer evento de interesse. O evento que marca o término do tempo de observação também é chamado de falha ou desfecho (CARVALHO *et al.*, 2011).

Os primeiros modelos de regressão para análise de sobrevivência foram desenvolvidos na década de 1960 e eram baseados nas premissas de validade da estatística tradicional. Surgiram no contexto dos seguros de vida, em que era necessário estimar o tempo até o óbito dos indivíduos (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002). O estimador de Kaplan-Meier para a função de sobrevivência, também chamado de estimador de produto limite incorpora as informações de todas as observações disponíveis, não censuradas e censuradas, por considerar a sobrevivência de qualquer ponto no tempo como uma série de passos definidos na sobrevivência observada e nos tempos censurados (HOSMER; LEMESHOW; MAY, 2008).

Em 1972, Cox desenvolveu um modelo de regressão semi-paramétrico, também conhecido como modelo de riscos proporcionais de Cox. Essa técnica é indicada quando se deseja estudar sobrevivência considerando a causalidade ou a predição, pois fornece as estimativas das razões de risco dos fatores estudados, podendo-se avaliar o impacto que alguns fatores de risco ou fatores prognósticos têm no tempo até a ocorrência do evento de interesse (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002).

A dificuldade específica na análise de sobrevivência é a de que alguns indivíduos experienciam o evento, mas o tempo em que o evento ocorreu será desconhecido para uma parte do grupo estudado. Este fenômeno é conhecido como censura e pode ter as seguintes causas: o paciente não experienciou o desfecho relevante no período estudado, óbito, abandono ou perda de acompanhamento durante o estudo (AJAGME; KABAIR;

O'CONNOR, 2014).

Nos estudos de vida real com a utilização de banco de dados com muitos pacientes não é possível identificar os valores, sentimentos, bem como compreender a experiência com o uso de medicamentos dos respondentes. Cada tipo de dado ou técnica de estudo vai contribuir com uma parcela específica de conhecimento sobre um objeto de estudo. Por isso, é importante maximizar a quantidade de informações incorporadas por meio da integração de métodos quantitativos e qualitativos (PARANHOS, *et al.* 2016).

### **1.7 A importância da integração de estudos qualitativos e quantitativos**

Norman Denzin, em 1970, afirmou que a combinação de diferentes teorias, métodos e fontes de dados poderiam superar o viés natural de estudos com abordagens singulares (DENZIN, 1970).

Os métodos mistos são definidos como o conjunto de técnicas quantitativas e qualitativas em um mesmo desenho de pesquisa. É necessário ponderar a combinação de métodos nas diferentes etapas (SHORTEN; SMITH, 2017). Na definição da questão da pesquisa é importante determinar uma única pergunta considerando a homogeneidade da unidade de análise para os dois métodos. Os métodos de coleta de dados podem ser realizados utilizando diferentes técnicas, de modo que quanto maior o nível de sobreposição e/ou complementariedade dos itens, maior será o nível de integração das diferentes técnicas da pesquisa (PARANHOS, *et al.* 2016).

Sugere-se dois argumentos para justificar a importância da integração: a confirmação e a complementariedade. Na perspectiva da confirmação, quanto mais convergentes forem os dados obtidos, mais consistentes serão os resultados da pesquisa. E em relação à complementariedade, a maximização da quantidade de informações favorece o seu aprimoramento e eleva a qualidade das conclusões do trabalho (PARANHOS, *et al.* 2016).

A documentação do acompanhamento farmacoterapêutico permite o seguimento de pacientes e a partir do arcabouço teórico da atenção farmacêutica é possível desenvolver estudos quantitativos e qualitativos. Essas abordagens são importantes para avaliar os fatores associados ao tempo do tratamento da TB até a cura ou a censura e também para compreender a experiência subjetiva com o uso de medicamentos. A partir desses estudos é possível propor melhorias no acompanhamento farmacoterapêutico dos coinfectados a fim de que eles alcancem a cura da TB e a supressão virológica do HIV.

## **1.8 O acompanhamento farmacoterapêutico**

O tratamento medicamentoso é uma das principais tecnologias para prevenir, curar ou prolongar a vida das pessoas, entretanto, por muitos momentos, ao invés de melhorar os problemas existentes podem causar outros PRM. Isso pode ocasionar uma maior morbimortalidade associada ao uso de medicamentos (ANGONESI; SEVALHO, 2010).

Identificou-se nos Estados Unidos uma grande morbimortalidade associada ao uso de medicamentos juntamente com a necessidade de um profissional que se responsabilizasse pelas necessidades farmacoterapêuticas dos pacientes. Na década de 1960 começou-se a discutir o papel social do farmacêutico, surgindo, então, um modelo de prática farmacêutica aplicada especialmente em hospitais, denominado Farmácia Clínica (ANGONESI; SEVALHO, 2010). Hepler e Strand definiram em 1990 pela primeira vez o conceito de atenção farmacêutica como “a provisão responsável do tratamento farmacológico com o objetivo de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes”. Esses autores defendiam a adoção de um enfoque centrado no paciente em que houvesse a construção de uma relação terapêutica, na qual o paciente e o profissional trabalhem juntos para a prevenção, identificação e resolução de PRM. Os PRM são problemas clínicos que interferem no alcance dos objetivos terapêuticos e devem ser resolvidos como qualquer outro problema clínico. (HEPLER; STRAND, 1990)

Com o passar do tempo, o conceito de atenção farmacêutica foi revisto e a prática classificada como as demais da área da saúde que possuem uma filosofia, um processo de cuidado e um processo de gestão (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2000; RAMALHO-DE-OLIVEIRA; 2011).

Na coinfeção TB/HIV os estudos relacionados ao acompanhamento farmacoterapêutico são escassos e é importante ressaltar que os PRM estão na raiz dos fatores que impactam nos desfechos do tratamento. Entender a experiência subjetiva dos pacientes com o uso dos medicamentos é muito importante nesse processo.

## **1.9 A experiência subjetiva com o uso de medicamentos**

A experiência subjetiva com o uso dos medicamentos é um aspecto importante por estar diretamente relacionada ao indivíduo e ao seu encontro com o medicamento. Os medicamentos devem ser avaliados tanto de forma social como cultural, pois a sua utilização pode sofrer influência dos aspectos culturais, econômicos, psicológicos, biológicos e sociais

(COHEN *et al.*, 2001; NASCIMENTO *et al.*, 2019;).

Em uma metassíntese de três pesquisas qualitativas diferentes, quatro temas principais foram classificados como estágios de uma progressão natural da experiência negativa e positiva com o uso de medicamentos: encontro significativo, efeitos corporais, natureza incessante e exercendo o controle. O encontro com o medicamento está repleto de significados antes mesmo de ocorrer porque são muitas as expectativas relacionadas ao tratamento, seja a perda de controle com o próprio corpo, a sensação de envelhecer, os questionamentos em relação à necessidade do tratamento ou o estigma. Esse encontro gera efeitos corporais importantes, como as reações adversas ou os efeitos benéficos, chegando a conclusões de como os benefícios superam os riscos de utilizar os medicamentos de forma crônica. A natureza incessante do uso prolongado pode ser entendida como um fardo ou perda de autonomia, mas com o tempo e a adaptação os próprios pacientes recuperam o controle sobre os seus medicamentos após entender o seu significado. É importante, então, entender como a experiência subjetiva com o uso de medicamentos pode interferir positivamente nos comportamentos dos pacientes (SHOEMAKER; RAMALHO DE OLIVEIRA, 2008).

Essa experiência pode ser modificada com o tempo. Quatro formas de vivenciá-la foram descritas no estudo de Nascimento *et al.* (2019): resolutividade, adversidade, ambiguidade e irrelevância. Na resolutividade, o uso do medicamento pode ser experienciado como a solução de um problema. Na adversidade, as RAM ou o receio delas supera os benefícios do tratamento. Na ambivalência é visto como a tendência de o indivíduo evitar o uso de medicamentos, mas reconhecer a sua necessidade. E na irrelevância o paciente não reconhece a sua importância (NASCIMENTO *et al.*, 2021;).

Já Hillman *et al.* (2021) descrevem seis atributos relacionados à experiência subjetiva com o uso de medicamentos: ambivalência, vulnerabilidade, aspectos construídos socialmente, processo ativo em andamento, aspectos pragmáticos e contextuais. A ambivalência implica que os indivíduos têm sentimentos ambíguos e simultâneos sobre os medicamentos. A vulnerabilidade suscita em sentimentos e preocupações que deixam os pacientes em estado de inquietude ou sofrimento emocional, seja a aspectos relacionados à natureza industrializada ou natural dos medicamentos, às RAM, ao custo, bem como o uso e consequências a longo prazo do tratamento. Os aspectos construídos socialmente representam a associação com símbolos ou objetos sociais, como o lembrete da doença, a sensação de perda de controle, vergonha, fracasso pessoal, a influência da mídia sobre a eficácia e segurança dos medicamentos, o medo da dependência e de vivenciar experiências negativas. O pragmático envolve usar o medicamento de forma sensata e realista, de forma que se baseia

em condições práticas e não teóricas. A experiência depende também do contexto de uma série de variáveis, como experiência de saúde e doença, medicamentos específicos e uso no passado, sintomas, circunstâncias da vida social e diária, crenças pessoais, atitudes ou desejo de envolvimento no cuidado, a utilização de vários medicamentos e as experiências com RAM no passado. Os pacientes podem ter uma resposta emocional forte no início, mas que pode diminuir com o tempo e com a aceitação. A adaptação à vida diária e às rotinas, a lidar com efeitos adversos e sentimentos de segurança são processos ativos da experiência com o uso de medicamentos. Comportamentos sobre a ingestão de medicamentos, como a adesão à farmacoterapia, são consequências da experiência com o uso de medicamentos (HILLMAN *et al.*; 2021).

A maioria das pesquisas sobre adesão a regimes terapêuticos é centrada na recomendação médica. Entretanto, essa perspectiva pode ser uma forma de afirmar o controle sobre a própria desordem. Vários autores sugerem estudos que o descumprimento tende a ser maior sob certas condições: quando os regimes médicos são mais complexos, com doenças assintomáticas ou psiquiátricas, quando o período de tratamento é maior e há várias RAM (CONRAD, 1985).

A não adesão ao tratamento pode ser analisada segundo referenciais da educação em saúde ou considerando as crenças e comportamentos dos pacientes. É importante, ao avaliar a adesão ao medicamento, que os pacientes têm suas próprias ideias sobre como utilizá-lo e que os profissionais de saúde afetam o seu uso parcialmente (CONRAD, 1985).

A decisão dos pacientes de parar de utilizar os medicamentos é um método racional-empírico de testar suas visões sobre o tratamento. A não adesão pode ser resultado de regimes médicos específicos que não são compatíveis com o contexto de vida das pessoas. Os pacientes precisam gerenciar a sua existência diária e o tratamento medicamentoso é apenas uma parte (CONRAD, 1985). O processo do gerenciamento da existência humana envolve a própria conscientização, politização e humanização do homem. Educar em saúde envolve o reconhecimento dos homens e mulheres como sujeitos de sua própria história, em que a compreensão perpassa no entendimento do ser como histórico, político, social e cultural (FREIRE, 1980).

A educação em saúde e o entendimento dos “seres em si” ocorre dentro das sociedades humanas de modo que quanto mais o indivíduo for levado a refletir sobre a sua situacionalidade, mais compromisso terá com a sua realidade, sendo sujeito ativo do seu cuidado. Nas sociedades fechadas se instalam elites que invisibilizam os pacientes que estão à margem, pois esta sociedade está relacionada com as classes sociais, que governam conforme

a ordens de uma sociedade diretriz. Então, esta elite se impõe diante das massas populares (FREIRE, 1979). Na coinfeção TB e HIV/aids, o adoecimento ocorre em cenários de extrema vulnerabilidade social. A baixa escolaridade e a falta de emprego formal manifestam na percepção que os indivíduos têm do serviço de saúde e interferem em sua adesão ao tratamento medicamentoso (ROSETTO *et al.*; 2019).

### **1.10 Os aspectos relacionados ao tratamento medicamentoso da coinfeção**

Os pacientes com TB e HIV/aids apresentam características singulares da coinfeção, além de apresentarem outras condições clínicas que aumentam a complexidade da farmacoterapia (MCILLERON *et al.*, 2007). Conhecer a evidência acerca da eficácia e segurança dos tratamentos de ambas as doenças e investigar a efetividade no âmbito dos sistemas de saúde é muito importante para ampliar o conhecimento e favorecer políticas eficazes de enfrentamento dessas doenças.

Existem poucos estudos abordando a problemática do desfecho e das trocas de TARV e medicamentos antiTB (LIMA *et al.*, 2014). A maioria discute, principalmente, aspectos relacionados a adesão ao tratamento da coinfeção ou a troca de esquemas utilizados para tratar a TB (DALCOMO *et al.*, 1999) ou o HIV (PEREIRA *et al.*, 2017).

Os princípios que guiam as trocas de esquemas terapêuticos envolvem: a manutenção da supressão viral e o alcance da cura da TB, o histórico de tratamentos prévios, a documentação de resistência prévia possível ou provável baseada na história do paciente, a probabilidade de adesão ao novo tratamento, a probabilidade de eventos adversos com a nova terapia e a sua aceitação pelo paciente, as potenciais interações medicamentosas com o novo esquema e o custo do tratamento (BRITES, 2016).

Esses princípios estão de acordo com o URM, que beneficia o paciente na seleção de uma terapia mais efetiva e segura. Considerando esses princípios, um novo protocolo nacional de tratamento de HIV/aids foi proposto recentemente, devido ao avanço no desenvolvimento de fármacos antirretrovirais com melhores perfis de segurança e sucesso na supressão viral (BRASIL, 2018). Esses esquemas terapêuticos não eram utilizados rotineiramente nos serviços de atenção especializada devido ao custo e à disponibilidade de outros esquemas propostos.

O protocolo de tratamento de TB também foi atualizado em 2018, com proposta de aumento das doses dos medicamentos antiTB e mudanças no tratamento com os esquemas especiais (BRASIL, 2019). Tal iniciativa pode impactar na efetividade e na segurança do

tratamento.

Diante disso, a utilização de medicamentos deve ser avaliada nesses pacientes considerando o contexto da vida real e o grande impacto que a coinfeção TB/HIV-aids tem no aumento dos índices de hospitalizações e mortes em todo o mundo (WHO, 2019; FORD *et al.*, 2016). Os aspectos da experiência subjetiva com o uso de medicamentos são importantes para entender os desfechos, uma vez que por trás da utilização de medicamentos encontra-se um indivíduo que tem preferências, sentimentos, preocupações, crenças e comportamentos associados aos medicamentos, derivados de sua própria utilização ou de alguém que já utilizou (SHOEMAKER; RAMALHO DE OLIVEIRA, 2008).

A TB é uma doença conhecida e estudada há muitos anos, com perfis clínicos e epidemiológicos bastante descritos na literatura. No entanto, observa-se, por meio de pesquisa bibliográfica, que há muito a se explorar quando há a coinfeção por HIV, principalmente com relação ao tratamento, que é o principal instrumento para o controle e a cura de doenças. Há uma escassez de estudos que avaliam as trocas dos esquemas e a efetividade das mesmas no tratamento da coinfeção TB e HIV/aids no mundo (LAWN *et al.*, 2013). E também de estudos que avaliam o impacto do acompanhamento farmacoterapêutico e os principais PRM apresentados por esses pacientes, bem como a experiência deles na utilização de medicamentos.

Diante do exposto, para preencher as lacunas de conhecimento, desenvolveu-se esta tese, que avaliou a experiência de utilização de medicamentos por pacientes coinfectados, bem como os aspectos relacionados ao tratamento da TB e do HIV/aids. Esse estudo tem como perspectiva contribuir para melhoria do cuidado dos pacientes coinfectados com TB/HIVaids, especialmente no Sistema Único de Saúde (SUS).



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar os aspectos relacionados ao tratamento da tuberculose e do HIV/aids no acompanhamento dos pacientes coinfectados.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Analisar a efetividade do tratamento da tuberculose em pacientes coinfectados com HIV/aids e os fatores associados com o sucesso do tratamento.

Revisar sistematicamente a literatura e avaliar a eficácia, a efetividade e a segurança dos inibidores da integrase no tratamento de HIV/aids em pacientes coinfectados com tuberculose.

Identificar os principais problemas relacionados ao uso de medicamentos no acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes coinfectados com tuberculose e HIV/aids.

Compreender a experiência subjetiva com o uso de medicamentos de pacientes coinfectados com TB e HIV/aids e sua relação com o desfecho.

### 3 MÉTODOS

Este estudo foi organizado metodologicamente em quatro artigos: I- Análise de sobrevivência e dos fatores associados à efetividade do tratamento da tuberculose em pacientes coinfectados com HIV/aids em uma coorte. II- Revisão sistemática da literatura sobre os inibidores da integrase. III- Revisão integrativa dos problemas relacionados ao uso de medicamentos no acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com tuberculose, HIV/AIDS e na coinfeção. IV- Avaliação quali-quantitativa da experiência subjetiva com uso de medicamentos e o desfecho.

#### **3.1 ARTIGO 1: Análise de sobrevivência e dos fatores associados à efetividade do tratamento da tuberculose em pacientes coinfectados com HIV/aids em uma coorte**

Nesse estudo foi considerado o contexto de vida real em que é necessário estimar o tempo até a ocorrência dos desfechos de cura da TB em pacientes coinfectados com HIV/aids e os fatores associados, com coleta de dados obtida por meio de base hospitalar. No modelo estatístico, as estruturas de causalidade são concebidas por meio do raciocínio epidemiológico e motivadas pelas evidências empíricas. As variáveis explicativas foram: as características sociodemográficas, clínicas, relacionadas aos hábitos de vida e ao tratamento farmacológico.

##### *3.1.1 Desenho do estudo*

Estudo observacional, longitudinal, não concorrente.

##### *3.1.2 Período e local*

O estudo foi realizado no Hospital Eduardo de Menezes (HEM) da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) em Belo Horizonte, hospital referência para TB, aids e outras doenças infecciosas de janeiro de 2015 até dezembro de 2019. Os pacientes foram acompanhados por no máximo um ano.

##### *3.1.3 Descrição da população*

A população do estudo foi constituída por pacientes adultos com diagnóstico de TB

pulmonar e/ou extrapulmonar e HIV/aids acompanhados no HEM da FHEMIG, atendidos a nível ambulatorial e hospitalar.

#### *3.1.4 Critérios de inclusão*

Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de TB e HIV/aids (que iniciaram o tratamento da TB a partir de janeiro de 2015 até dezembro de 2018), com idade igual ou superior a 18 anos.

#### *3.1.5 Critérios de exclusão*

Foram excluídos pacientes com registro em prontuário incompleto e tiveram mudança do diagnóstico da TB durante o acompanhamento.

#### *3.1.6 Seleção e amostra*

O cálculo do tamanho amostral foi realizado considerando os vários fatores que interferem na análise de sobrevivência, principalmente o *Hazard ratio* e o período de recrutamento (HOSMER; LEMESHOW; MAY, 2008). A amostra mínima calculada foi de 160 pacientes.

#### *3.1.7 Procedimentos éticos*

O estudo faz parte do projeto intitulado “Cuidado farmacêutico aplicado aos pacientes que vivem com tuberculose e HIV/aids em um hospital de referência, Belo Horizonte” que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (Anexo B) (CAAE: 23692713.3.0000.5149) e da FHEMIG (CAAE:23692713.2.3001.5124) em 2014 (Anexo C).

#### *3.1.8 Coleta de dados*

A coleta de dados foi realizada por meio de consulta aos prontuários médicos e ao Sistema Integrado de Gestão Hospitalar (SIGH/FHEMIG).

Os pacientes infectados foram identificados por meio das notificações de TB enviadas ao núcleo hospitalar de epidemiologia (NHE). A coinfeção por HIV/aids foi avaliada por meio da verificação do prontuário dos pacientes. As variáveis foram investigadas por meio de um questionário semiestruturado (apêndice B).

### *3.1.9 Definições das variáveis*

Na avaliação da coinfeção TB e HIV/aids podem ser descritos os desfechos em relação ao tratamento da TB ou do HIV, sendo que alguns conceitos são muito importantes para avaliar a cura da TB. As definições utilizadas são descritas abaixo:

**Casos de TB:** todo indivíduo com diagnóstico confirmado por baciloscopia ou cultura e aquele em que o médico, com base nos dados clínico-epidemiológicos e no resultado de exames complementares, firma o diagnóstico de TB (BRASIL, 2019).

**Casos novos:** pacientes que nunca se submeteram ao tratamento antiTB ou o fizeram por até 30 dias (BRASIL, 2019).

**Retratamento:** aquele que já tratou para TB ou tomou medicamento por mais de 30 dias e que necessitou de novo tratamento por recidiva após cura ou retorno após abandono (BRASIL, 2019).

#### 3.1.9.1 Variáveis explicativas

As variáveis explicativas investigadas foram agrupadas em: características sociodemográficas (sexo, idade (<50 anos ou  $\geq$ 50 anos), estado civil, escolaridade, local de residência e cor da pele); características relacionadas aos hábitos de vida (uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas); características clínicas (a forma clínica da tuberculose, o tempo de diagnóstico da coinfeção, multimorbidade (definida como a presença de duas ou mais doenças não infecciosas), presença de internações, supressão viral (resultado de carga viral não detectável, < 50 cópias/mL) e características relacionadas ao tratamento farmacológico (histórico de utilização de esquemas antirretrovirais, esquema farmacoterapêutico para tuberculose e HIV/aids, alteração de esquemas antirretrovirais, reações adversas ao tratamento da tuberculose e/ou HIV/aids).

**Tipos de esquemas da TARV:** TDF/3TC/EFV em formulação fixa combinada (3 em 1), ITRN associado a ITRNN e IP, TDF/3TC e INI ou a substituição ou inclusão de pelo menos um medicamento na terapia (BRASIL, 2018).

Tipos de esquemas da TB: Esquema básico (2 meses RHZE e 4 meses RH), esquema Meningoencefalite e Osteoarticular (2 meses RHZE e 10 meses RH), esquemas especiais com fármacos individualizados (estreptomicina, ofloxacino, rifabutina, terizidona, linezolida, dentre outros) (BRASIL, 2019).

A modificação da TARV e TB foi definida como a substituição ou inclusão de pelo menos um medicamento da terapia, considerando os protocolos do Ministério da Saúde que vigoraram no período do estudo. Os motivos das trocas ocorrem de acordo com a manutenção da efetividade da TARV e do tratamento antiTB, RAM, baixa adesão ao tratamento, gravidez, interações medicamentosas, desabastecimento ou decisão da equipe de saúde.

**Quadro 5: Definição das variáveis explicativas utilizadas no estudo**

	Variáveis	Descrição das variáveis
Sociodemográficas	Sexo	Masculino Feminino
	Idade	≤50 anos >50 anos
	Estado civil	Casado ou União Solteiro ou viúvo
	Cor da pele	Branco Não Branco
	Local de residência	Região metropolitana de Belo Horizonte Outros municípios
	Escolaridade	≤8 anos >8 anos
	Situação especial	Privado de liberdade Em situação de rua Nenhuma
Hábitos de vida	Tabaco	Sim Não
	Álcool	Sim Não
	Drogas ilícitas	Sim Não

	Variáveis	Descrição das variáveis
Clínicas	Forma clínica da TB	Pulmonar Extrapulmonar Pulmonar e extrapulmonar
	Caso novo	Sim Não
	Multimorbidade ( $\geq 2$ doenças não infecciosas)	Sim Não
	Tempo de diagnóstico HIV/aids	< 12 meses $\geq 12$ meses
	Internação	Sim Não
	Supressão viral (resultado de carga viral <50 cópias/mL)	Sim Não
Tratamento medicamentoso	Histórico de utilização de antirretrovirais	Sim Não
	Esquemas de tratamento HIV/aids	Inibidores da integrase Efavirenz Outros
	Esquemas de tratamento da TB	Básico Especial
	Troca de esquema antirretroviral	Sim Não

### 3.1.9.2 Variável de medida de resultado

Os desfechos do tratamento da TB foram avaliados enquanto os pacientes foram acompanhados no hospital e foi considerado como desfecho final o último após um ano de acompanhamento desde o início do tratamento da TB. As definições das variáveis de acordo com os protocolos clínicos para HIV/aids (BRASIL, 2013; BRASIL, 2018) e TB (BRASIL, 2019) são descritas abaixo:

Cura: definida para aqueles pacientes, inicialmente bacilíferos, que tiverem duas baciloscopias negativas em uma fase de tratamento e outra no final ou melhora clínica ou

radiológica.

**Término do tratamento:** pacientes que completaram o tratamento da TB sem evidência de falha, mas que os resultados de cultura e escarro não estão disponíveis no último mês do tratamento ou em outras ocasiões do tratamento.

**Efetividade (Sucesso do tratamento):** a soma dos pacientes curados e que terminaram o tratamento da TB.

**Falência:** quando os pacientes apresentam persistência de positividade do escarro no final do tratamento. É também classificado como falência aqueles pacientes que no início do tratamento eram fortemente positivos e mantiveram essa situação até o quarto mês, ou aqueles com positividade inicial seguida de negatificação e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento

**Transferência:** considerada quando os pacientes iniciaram o tratamento e foram transferidos para outro serviço. O desfecho do tratamento é desconhecido no tempo da avaliação dos resultados do estudo.

**Abandono:** considerado quando os pacientes interrompem o tratamento por trinta dias consecutivos ou mais.

**Óbito:** óbito durante o tratamento.

### *3.1.10 Análise estatística*

Realizou-se uma análise descritiva da população estudada abrangendo distribuições de frequência das variáveis categóricas e medidas de tendência central para as variáveis quantitativas.

O método Kaplan-Meier e o teste log-rank foram utilizados para comparação das diferentes curvas da probabilidade acumulada dos tempos de cura ou término do tratamento antiTB. Realizou-se análises univariada de regressão de Cox para identificar a associação entre as variáveis de exposição selecionadas e o desfecho de cura ou término do tratamento da TB. As variáveis com  $p < 0,20$  foram incluídas na análise multivariada de Cox e permaneceram no modelo final aquelas com  $p$  valor  $< 0,05$ . A magnitude de associação entre as variáveis de exposição selecionadas e o desfecho de cura ou término do tratamento da TB foi estimado pelo Hazard Ratio da regressão de Cox.

Para todas as análises realizadas o nível de significância considerado foi de 5%, com intervalo de confiança igual a 95%. Os dados coletados na revisão dos prontuários foram digitados em banco de dados no Programa Microsoft Excel XP® e exportados para análise no

*Statistical Analysis System (SAS)*, versão 9.3.

### **3.2 ARTIGO 2: Avaliação da eficácia, efetividade e segurança dos inibidores da integrase no tratamento do HIV/aids em pacientes coinfectados por tuberculose.**

A metodologia utilizada foi a revisão sistemática da literatura e meta-análise. A revisão foi conduzida de acordo com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses – PRISMA* (PAGE, *et al.*, 2021). O protocolo foi registrado no PROSPERO (número de registro: CRD 42020185240)

#### *3.2.1 Critérios de elegibilidade*

A formulação da pergunta foi norteada utilizando o acrônimo população (P), exposição (E), comparador (C), desfecho (outcomes- O) e tipo de estudo (study type-S) (PECOS) (METHLEY *et al.*, 2014) e foi a seguinte: O tratamento com inibidores da integrase é eficaz, efetivo e seguro quando comparado a outros tratamentos em pacientes coinfectados com TB e HIV/aids?

**P** = Pacientes com HIV/aids e tuberculose (TB)

**E**= Uso de medicamentos inibidores da integrase no tratamento do HIV

**C** = Outras classes de antirretrovirais utilizadas para o tratamento do HIV em coinfectados (não incluiu comparador).

**O** = Efetividade e segurança da farmacoterapia

**S** = Estudos observacionais –coortes e ensaios clínicos.

Foram selecionados estudos observacionais (coortes prospectivos e retrospectivos) e ensaios clínicos, cujos participantes fossem pacientes coinfectados com TB e HIV/aids, com idade maior ou igual a 18 anos e que avaliassem o uso de inibidores da integrase versus outros medicamentos para tratar o HIV.

#### *3.2.2 Fontes de informação e seleção de estudos*

Foram avaliados artigos publicados nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), COCHRANE, Clinical Trials, CINAHL, EMBASE.



Para identificar eventuais estudos relevantes publicados e não capturados pela estratégia de busca inicial, foi realizada busca na literatura cinzenta, utilizando-se os seguintes bancos: ProQuest Dissertations & Theses Global, Banco de Teses e Dissertações da CAPES, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da UFMG, e anais de congressos da área de estudo do HIV (Conference on retroviruses and Opportunistic Infections – CROI, International AIDS Society - IAS e European Aids Conference - EACS). Além disso, foi realizada busca manual nas referências bibliográficas dos estudos incluídos.

Para identificação e exclusão de duplicatas, foi utilizado o software EndNote X7®. A avaliação dos estudos em relação aos critérios de inclusão e exclusão foi realizada por par independente de revisores, com discordâncias resolvidas com suporte de um terceiro revisor, em duas etapas: (i) avaliação de títulos e resumos; (ii) leitura completa dos artigos pré-selecionados na etapa anterior. A plataforma Rayyan® (OUZZANI *et al.*, 2016) foi utilizada para selecionar os estudos.

### 3.2.3 Extração dos dados

Os dados extraídos abrangeram (i) características dos estudos: objetivo, cenário, ano, país de estudo, desenho, perdas, vieses ou limitações relatadas no texto (ii) características da população: número de participantes, idade, sexo, comorbidades, esquemas de tratamentos utilizados, tipo de diagnóstico, tempo de tratamento, resultados de eficácia e segurança.

### 3.2.4 Análise da qualidade metodológica dos estudos

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi analisada por um par de revisores independentes usando escalas de acordo com o desenho de cada estudo: (i) Versão 2 da ferramenta Cochrane Risk-of-Bias (Rob 2) para ensaios randomizados (STERNE *et al.*, 2019); (ii) Escala de Newcastle Ottawa para estudos de coorte (WELLS *et al.*, 2014). Um terceiro revisor avaliou os casos de desacordo.

Foram utilizadas considerações do *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) (BALSHEM *et al.*, 2011) para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de eficácia, efetividade e segurança dos inibidores da integrase no tratamento do HIV em pacientes coinfectados com TB. As tabelas de evidência foram reproduzidas utilizando o GRADE pro software tool ([www.grade.pro.org/](http://www.grade.pro.org/)).

### 3.2.5 Análise estatística

Todas as análises foram conduzidas usando Review Manager Versão 5.4.1 (Cochrane Collaboration). Para os desfechos dicotômicos foram calculados os riscos relativos (RR). A mediana e o intervalo interquartil foram convertidos para média e desvio padrão (LUO *et al.* 2018; WAN *et al.* 2014). Foram considerados intervalos de confiança de 95%. A heterogeneidade estatística do efeito do tratamento entre os estudos foi avaliada usando o teste Q de Cochran e o teste de inconsistência  $I^2$ .

### **3.3 ARTIGO 3: Revisão integrativa dos problemas relacionados ao uso de medicamentos no acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com tuberculose, HIV/AIDS e na coinfeção.**

A revisão integrativa da literatura fornece uma abordagem sistemática para explorar um fenômeno ou evento em saúde ao identificar estudos com diferentes metodologias e níveis de evidência (WHITTEMORE; KNAFL, 2005). Tem vantagem por ser um método mais amplo, pois permite a inclusão de pesquisas experimentais ou quase-experimentais, proporcionando uma compreensão completa do fenômeno estudado. Além de permitir também a combinação de métodos empíricos e teóricos (Mendes, Silveira, Galvão, 2008).

Para a realização dessa revisão foram realizadas as seguintes fases: formulação do problema, busca na literatura, avaliação de dados, análise de dados e apresentação (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

#### 3.3.1 Critérios de elegibilidade

A formulação da pergunta foi definida a partir da estratégia PECOS (METHLEY *et al.*, 2014). Assim, a pergunta norteadora para esse estudo foi a seguinte: Em estudos primários experimentais ou não experimentais (S) pacientes que recebem tratamentos para TB e/ou HIV/aids (P), durante o acompanhamento farmacoterapêutico (E), apresentam quais PRM (O)?

Foram incluídos nesse estudo artigos que avaliaram o acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes adultos com TB e/ou HIV/aids, em que os desfechos avaliados foram os PRM. Estudos qualitativos com delineamento misto, em que houve a quantificação de PRM foram incluídos. Foram excluídos os artigos de revisão.

### 3.3.2 Fontes de informação e estratégia de busca

Foram utilizados os seguintes descritores: HIV, aids, tuberculose, conduta no tratamento medicamentoso e serviços farmacêuticos. Esses descritores foram utilizados na língua inglesa na base de dados PubMed e em inglês, espanhol e português na LILACS. Não houve delimitação de tempo para a realização da pesquisa bibliográfica nas duas bases utilizadas. Empregou-se operadores booleanos OR e AND para elaborar a estratégia de busca.

### 3.3.3 Extração dos dados

Para a extração dos dados dos artigos selecionados utilizou-se um instrumento desenvolvido pelos próprios autores. Foram extraídos: título dos estudos, autores, local, delineamento dos estudos, cenário de prática, método de atenção farmacêutica utilizado, tipos de PRM identificados e conclusão dos autores. Para a análise, os dados foram ordenados, codificados, categorizados e resumidos (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

A redução de dados envolveu a avaliação da classificação de acordo com o referencial teórico dos tipos de PRM (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2012).

## **3.4 ARTIGO 4: Avaliação quali-quantitativa da experiência subjetiva com uso de medicamentos e o desfecho.**

Realizou-se uma pesquisa descritiva de natureza qualitativa da experiência subjetiva de relatos coletados na entrevista clínica de forma retrospectiva. O processo de cuidado proposto pelo método *Pharmacotherapy Workup* preconizado por Cipolle, Strand e Morley foi utilizado para acompanhamento dos pacientes. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice C). Utilizou-se a modalidade de entrevista semi-estruturada em que obedece um roteiro com questões abertas e fechadas (Apêndice D). O conceito utilizado foi o de experiência subjetiva de acordo com o arcabouço teórico de Hillman *et al.* (2021).

Realizou-se também uma pesquisa interpretativa que buscou entender a experiência do paciente com o uso dos seus medicamentos, com amostragem de todos os 81 participantes que aceitaram participar do estudo no período de setembro de 2015 a dezembro de 2016. Os dados foram analisados em 2022.

A abordagem realizada nesse estudo foi a análise temática e está relacionada a uma afirmação relacionada a determinado assunto e consiste em pré-análise, exploração do material e tratamento dos resultados (MINAYO, 2014). Utilizou-se uma abordagem holística, lendo e relendo os dados com apontamento das ideias iniciais para familiarização, seguido das codificações das características interessantes, agrupamento desses códigos e verificação se os temas funcionam em relação aos extratos codificados e ao conjunto de dados inteiros, gerando um mapa temático da análise. Foi realizada uma nova análise para refinar as especificidades de cada tema e por fim, a seleção de exemplos vívidos e convincentes do extrato (BRAUN, CLARKE, 2006). Os temas associados ao conceito de experiência subjetiva com o uso de medicamentos foram utilizados como referencial teórico para a análise temática e para a discussão dos resultados. Todo o processo foi realizado utilizando o software de análise de dados qualitativos N-vivo 10.

Os dados quantitativos foram analisados de forma descritiva, por meio da aplicação de um questionário semi-estruturado, e incluiu a descrição da população estudada e distribuições de frequência das variáveis categóricas.

## 4 ARTIGO I

### Artigo I: Fatores associados à efetividade de esquemas para o tratamento da tuberculose em pacientes coinfectados com HIV/aids: coorte 2015 a 2019

Submetido ao periódico *Diagnostics* (Anexo C)

Article

## Factors associated with the effectiveness of regimens for the treatment of tuberculosis in patients coinfecting with HIV/AIDS: cohort 2015 to 2019

Nátalia Helena de Resende<sup>1</sup>, Silvana Spindola de Miranda<sup>2</sup>, Adriano Max Moreira Reis<sup>1</sup>, Cristiane Aparecida Menezes de Pádua<sup>1</sup>, João Paulo Amaral Haddad<sup>3</sup>, Paulo Vitor Rozario da Silva<sup>1</sup>, Dirce Inês da Silva<sup>4</sup>, Wânia da Silva Carvalho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, College of Pharmacy

<sup>2</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, College of Medicine

<sup>3</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, School of Veterinary

<sup>4</sup>Hospital Foundation of the State of Minas Gerais/Eduardo de Menezes Hospital, Belo Horizonte, Brazil.

\* Correspondence: nataliaresende@yahoo.com.br;

**Abstract:** (1) Background: Infection with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a significant challenge for tuberculosis (TB) control, with increasing mortality rates worldwide. Moreover, the loss to follow-up is very high, with low adherence to treatment, resulting in unfavorable endpoints. This study aimed to analyze the effectiveness of TB treatment in patients coinfecting with HIV/AIDS and its associated factors. (2) Methods: Patients coinfecting with TB and HIV/AIDS at a Reference Hospital for infectious diseases were followed up for a maximum of one year from the start of TB treatment until cure or censorship (death, abandonment, and transfer) from 2015 to 2019. Cox proportional model was used to identify risk factors for effectiveness. (3) Results: Of the 244 patients included in the cohort, 58.2% (142/244) had no treatment effectiveness, 12.3% (30/244) died, and 11.1% (27/244) abandoned treatment. Viral suppression at the onset of TB treatment (HR=1.961, CI=1.123- 3.422), previous use of Antiretroviral Therapy (HR=1.676, CI=1.060-2.651), new cases (HR=2.407, CI=1.197-3.501), not using illicit drugs (HR=1.773, CI=1.141-2.723) and using the basic TB regimen (HR=1.864, CI=1.084-3.205) were significant variables per the multivariate Cox regression analysis. (4) Conclusion: Most TB and HIV/AIDS patients did not cure. However, timely treatment, early diagnosis of HIV/AIDS, and the influence of behavioral factors favor the greater survival of these individuals of those who were cured.

**Citation:** To be added by editorial staff during production.

Academic Editor: Firstname Lastname

Received: date

Accepted: date

Published: date

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the author. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Keywords:** tuberculosis; HIV; aids; coinfection; effectiveness; drug therapy.

## 1. Introduction

Infection with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a significant challenge for tuberculosis (TB) control, with increasing mortality rates worldwide [1]. Until the coronavirus (COVID-19) pandemic, TB was the leading cause of death from a single infectious agent [2]. An estimated 1.4 million deaths among HIV-negative people and an additional 187,000 deaths among people living with HIV (PLHIV) were reported in 2021 [2]. Many advances on tuberculosis control in Brazil were achieved in the last 10 years, because in recent years Brazil showed a significant improvement in case detection rate when compared to WHO estimates [3,4].

The immunological situation of PLHIV favors the high TB prevalence in these patients [1]. The joint treatment of TB and HIV/AIDS (coinfected) reduces mortality, TB recurrence, and the transmission of both diseases in the community [5]. According to the 2020 World Health Organization (WHO) report, the success rate of treating new TB cases was 85% and 76% in patients coinfected with HIV/AIDS [6].

TB treatment-related complications involve adverse drug reactions (ADRs), classified as major and minor. The most significant ADRs, such as hepatotoxicity, nephrotoxicity, psychosis, hypersensitivity, thrombocytopenia, hematological alterations, and rhabdomyolysis, usually require the suspension of treatment and a change in the therapeutic regimen [7].

Besides safety-related outcomes, other reasons for switching regimens involve treatment effectiveness. Viral suppression must be maintained in the HIV/AIDS treatment, and the cure of the disease must be secured in the TB treatment [8-10].

TB incidence and mortality in Brazil have decreased in the last decade. However, this downward trend was not observed among coinfected patients [3], especially in countries with a high rate of both diseases [3,5,11,12]. Moreover, the loss to follow-up is very high, with low adherence to treatment, resulting in unfavorable endpoints [13].

Evidence-based planning and policies are required to achieve the goals of the End TB Strategy [3]. Thus, increasing knowledge about the effectiveness of the treatment for coinfected patients will guide actions to achieve favorable outcomes. Given the above, the present study aimed to analyze the effectiveness of TB treatment in coinfected patients and the factors associated with treatment success.

## 2. Methods

The study was conducted at the Eduardo de Menezes Hospital (HEM), of the Hospital Foundation of the State of Minas Gerais (FHEMIG), a reference for TB, HIV/AIDS, and other infectious diseases. The hospital is linked to the Unified Health System and is located in a metropolis in southeastern Brazil. A non-concurrent longitudinal cohort study of coinfected patients was conducted.

This open cohort studied patients who started TB treatment between January 2015 and December 2018 and were followed up for one year. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (UFMG) (CAAE: 23692713.3.0000.5149) and FHEMIG (CAAE:23692713.2.3001.5124) in 2014.

We included patients aged  $\geq 18$  years diagnosed with TB and HIV/AIDS who started TB treatment in January 2015. We excluded patients with incomplete medical records and who had a change in diagnosis during follow-up.

84 Patients were identified retrospectively through notifications from the TB Notifiable  
85 Diseases Information System sent to the hospital epidemiology center, and the medical  
86 records were reviewed to verify the HIV/AIDS test results.

87 We reviewed the medical records to collect information related to the study using a  
88 data collection tool that included the following explanatory variables: sociodemographic  
89 characteristics, such as sex, age (<50 years or ≥50 years), marital status, education, place  
90 of residence and skin color; characteristics related to lifestyles such as the use of tobacco,  
91 alcohol and illicit drugs; clinical features such as the clinical form of TB, time of HIV  
92 diagnosis, multimorbidity (defined as the existence of two or more non-infectious  
93 diseases), hospitalizations, viral suppression (result of undetectable viral load,  
94 <50copies/mL); characteristics related to pharmacological treatment such as the history  
95 of use of ARV regimens, drug therapy regimen for TB and HIV/AIDS, change in  
96 antiretroviral regimens, adverse reactions to TB and HIV/AIDS treatment. The  
97 definitions of the variables under the HIV/AIDS [14,15] and TB [7] clinical protocols are  
98 described below:

99 - **New cases:** Patients who never underwent anti-TB treatment or did so for up to 30  
100 days.

101 - **Types of TB regimens:** Basic regimen with Rifampicin (R), Isoniazid (H),  
102 Pyrazinamide (Z), and Ethambutol (E) (two months RHZE and four months RH) or for  
103 Meningoencephalitis and Osteoarticular (two months RHZE and ten months RH) and  
104 special regimens with individualized drugs (streptomycin/amikacin/capreomycin,  
105 ofloxacin/levofloxacin, rifabutin, terizidone, linezolid, and ethionamide).

106 - **Types of antiretroviral therapy (ART) regimens:** Formulation containing  
107 Efavirenz (EFV), Integrase Inhibitors (INI), or others.

108 The ART change was defined as replacing or including at least one drug in the  
109 therapy, considering the Ministry of Health protocols in force during the study period  
110 [14, 15]. The response variable was the TB treatment outcome. The definition of  
111 outcomes per the WHO and the Brazilian Ministry of Health [7, 16] is described below:

112 - **Cure:** Defined for initially bacilliferous patients with two negative smears in one  
113 stage of the treatment and another at the end, or clinical or radiological improvement.

114 - **End of treatment:** Patients who completed TB treatment with no evidence of  
115 failure but whose culture and sputum results were unavailable in the last month of  
116 treatment or at other stages of treatment.

117 - **Under treatment:** Patients who are using TB drugs and have not completed their  
118 treatment at the end of the one year.

119 - **Abandonment:** Considered when patients discontinue treatment for thirty  
120 consecutive days or more.

121 - **Death:** Death during treatment.

122 - **Transfer:** Considered when patients started treatment and were transferred to  
123 another service. The outcome was not assessed when they were transferred.

124 - **Failure:** When patients have persistent sputum positivity at the end of treatment.  
125 Patients who were strongly positive at the beginning of treatment and remained in this  
126 situation until the fourth month or those with initial positivity followed by negative and  
127 new positivity for two consecutive months, starting at the fourth month of treatment, are  
128 also classified as a failure.

129 - **Effectiveness (treatment success):** The sum of patients cured and who completed  
130 TB treatment.

131 Outcomes were assessed while patients were followed up in the hospital for one  
132 year after starting TB treatment

84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100  
101  
102  
103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136

### 2.1. Statistical analysis

The data collected in the review of medical records were entered into a database using the Microsoft Excel XP® program and exported for analysis using the Statistical Analysis System (SAS). A descriptive analysis was performed to determine frequency, proportions, and median (interquartile range).

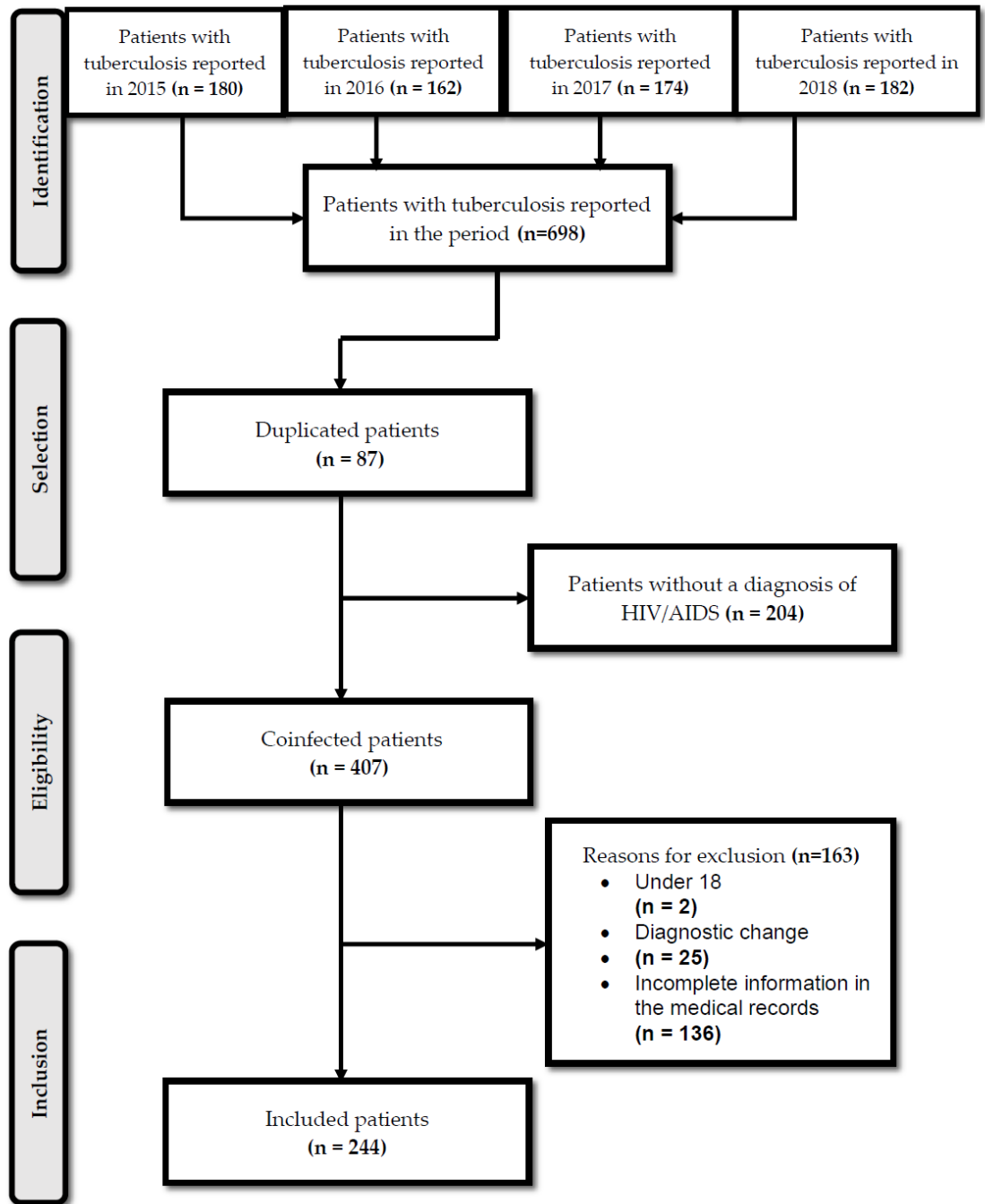
The sample size was calculated considering the several factors that interfere with the survival analysis, mainly the Hazard Ratio (HR) and the recruitment period [17]. The minimum calculated sample was 160 patients.

The Kaplan-Meier test was adopted to estimate the probability of treatment effectiveness. The log-rank test was used to compare treatment effectiveness per the explanatory variables. The association between treatment effectiveness and explanatory variables was verified using the Cox regression model. Variables with p-value  $\leq 0.20$  in the univariate analysis were included in the multivariate Cox regression analysis. The variables with  $p < 0.05$  remained in the final Cox regression model. The magnitude of the association was measured by the Relative Hazard obtained by the Cox proportional hazards model.

### 3. Results

Six hundred-eleven TB patients were reported during the study period, of which 407 were coinfecting. Figure 1 shows the diagram of the inclusion of patients in the cohort.





Figure\_ 1. Inclusion and exclusion diagram of cohort patients

In the total of 244 patients, the median age was 37 years (interquartile range =16). Regarding sex, 78.7% were men with low schooling levels (61.9%) and undergoing TB treatment under the basic regimen (76.2%). Table 1 presents the sociodemographic and clinical characteristics of lifestyle and drug therapy.

160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169

Table\_ 1 Sociodemographic, behavioral, clinical, and drug treatment characteristics (n = 244)

Variable	N	%	Median survival days	Cured N	Censored N	Log-rank p
<b>Sociodemographic</b>						
<b>Sex</b>						
Male	192	78.69	227	92	100	0.0184
Female	52	21.31	328	10	42	
<b>Age</b>						
< 50 years	200	81.97	242	82	118	0.1797
≥ 50 years	44	18.03	227	20	24	
<b>Schooling</b>						
≤ 8 years	151	61.88	272	58	93	0.1019
> 8 years	75	30.74	224	38	37	
<b>Marital status</b>						
Single/Widower	194	79.51	249	85	109	0.6698
Married/Common-law marriage	49	20.08	220	16	33	
<b>Skin color</b>						
White	44	18.03	224	21	23	0.9490
Non-white	199	81.56	249	81	118	
<b>Place of residence</b>						
Metropolitan Region of Belo Horizonte	207	84.84	237	89	118	0.7633
Other Municipalities	37	15.16	283	13	24	
<b>Special Status</b>						
Deprived of liberty	13	05.33	328	7	6	0.1758
Living on the street	36	14.75	347	9	27	
None	195	79.92	231	86	109	
<b>Behavioral and lifestyle</b>						
<b>Tobacco use</b>						
Yes	131	53.69	238	58	73	0.1328
No	96	39.34	249	39	57	
<b>Alcohol use</b>						
Yes	149	61.06	237	67	82	0.3776
No	82	33.61	249	31	51	
<b>Illicit drugs</b>						
Yes	107	43.85	274	47	60	0.0144
No	115	47.13	225	45	70	
<b>Clinical</b>						
<b>TB Clinical Form</b>						
Pulmonary and Extrapulmonary	64	26.23	277	35	29	0.4054
Pulmonary	118	48.36	217	42	76	
Extrapulmonary	62	25.41	272	25	37	
<b>New TB case</b>						
Yes	198	81.15	233	83	115	0.1479
No	43	17.62	275	16	27	
<b>Multimorbidity</b>						
Yes	29	11.89	274	12	17	0.8598
No	215	88.11	238	90	125	
<b>Hospitalization</b>						
Yes	225	92.21	272	84	141	0.0495
No	19	07.79	205	18	1	
<b>HIV identification</b>						
Before TB diagnosis	218	89.34	233	87	131	0.5453

Variable	N	%	Median survival days	Cured N	Censored N	Log-rank p
After TB diagnosis	4	01.64	241	4	0	
Simultaneous diagnostics	21	06.61	307	11	10	
HIV diagnosis time						
< 12 months	145	59.42	249	67	78	0.7934
≥ 12 months	95	38.93	224	35	60	
Baseline CD4 ≥ 200 cells/mm <sup>3</sup>						
No	161	70.93	272	66	95	0.1617
Yes	66	29.07	224	35	31	
HIV viral suppression						
No	193	85.02	272	80	113	0.0120
Yes	34	14.98	199	22	12	
<b>Drug therapy</b>						
<b>History of ARV Use</b>						
Yes	121	49.59	224	51	70	0.0856
No	118	48.36	274	51	67	
<b>HIV/AIDS Treatment Regimens</b>						
None	13	5.32	-	0	13	0.9961
Integrase Inhibitor	56	22.95	273	27	29	
Efavirenz	155	63.52	233	68	87	
Other	20	8.20	272	7	13	
<b>TB Treatment Regimen</b>						
Basic	186	76.22	224	82	104	0.0692
Special	58	23.77	308	20	38	
<b>ADR TB/HIV</b>						
No	160	65.57	233	64	96	0.4324
Yes	84	34.43	251	38	46	
<b>ARV regimen change</b>						
Yes	81	33.20	226	43	38	0.6679
No	163	66.80	251	59	104	

171 \*Abbreviations: ADR= Adverse Drug Reaction; ARV=antiretroviral; HIV= Human Immunodeficiency  
 172 Virus; TB=tuberculosis;

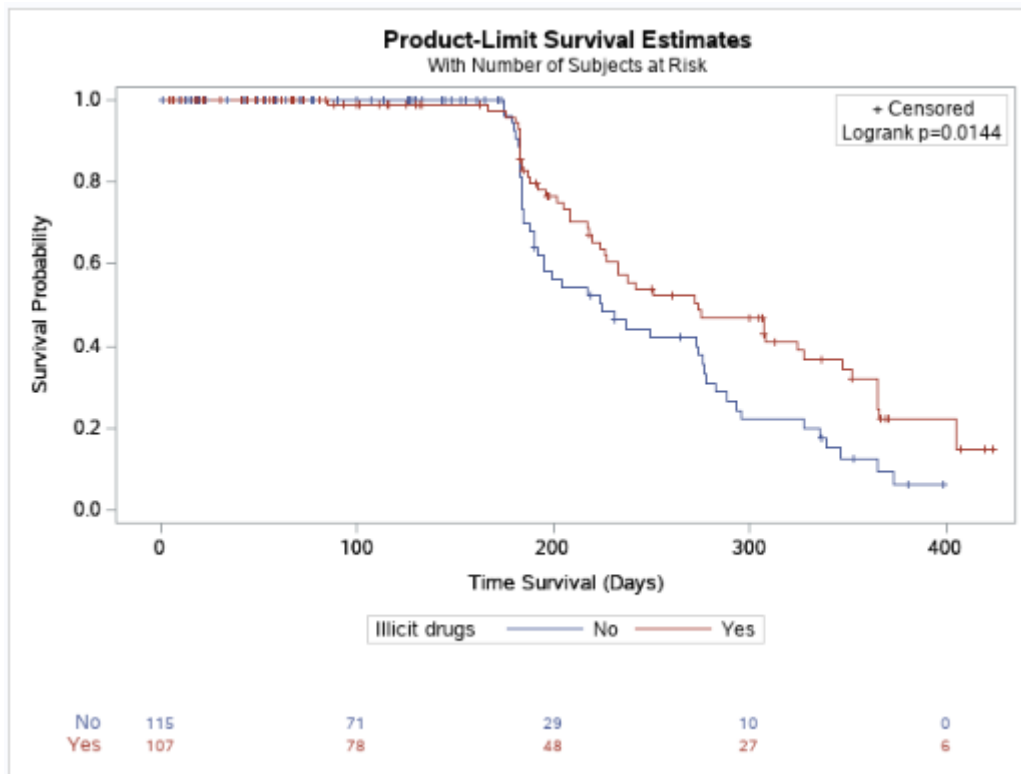
173 In the cohort of 244 patients, the cure or TB treatment completion rate was 41.8%,  
 174 the transfer rate 29.9%, the death rate 12.3%, and the abandonment rate 11.1%.  
 175 Approximately 4.9% of patients were still under treatment at the end of the one-year  
 176 follow-up period.

177 Comparing the time to cure according to the Log-Rank test of the Kaplan-Meier  
 178 analysis shows a significant difference for sex, illicit drug, hospitalization, and viral  
 179 suppression (Table 1).

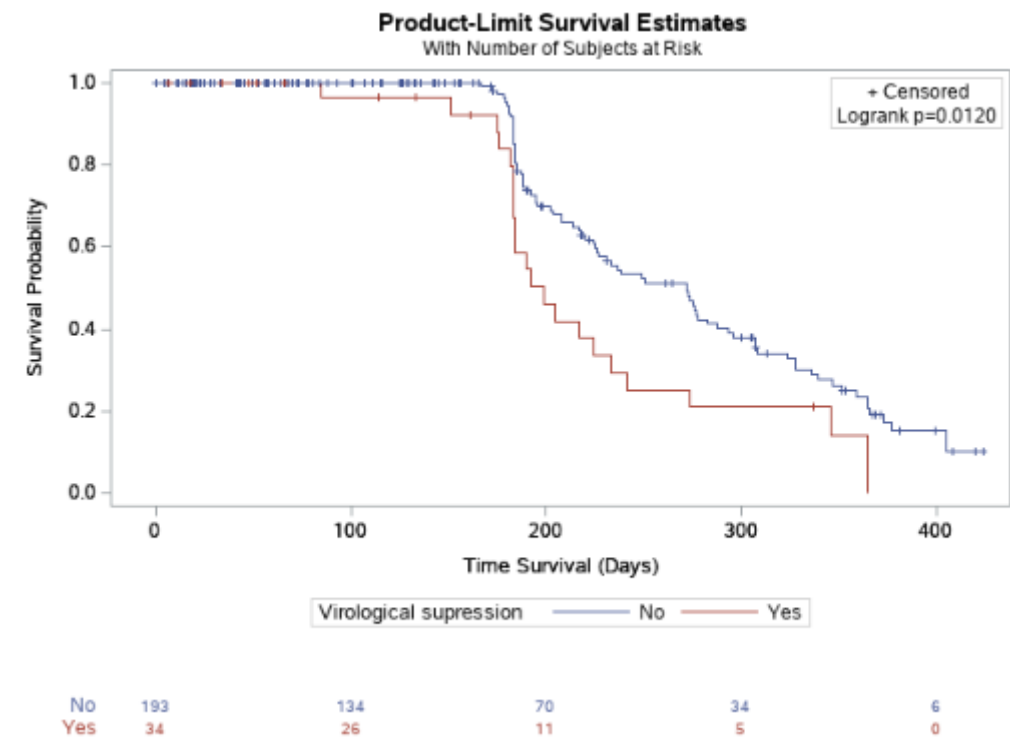
180 The Kaplan-Meier survival curves (Figure 2) and the variables that remained  
 181 significant in the final Cox model were illicit drug use (log-rank p=0.014) and viral  
 182 suppression at the onset of TB treatment (log-rank p=0.012).

183  
 184  
 185  
 186  
 187  
 188  
 189  
 190  
 191

A) Use of illicit drugs



B) Virologic suppression at the onset of tuberculosis treatment



Figure\_2 Significant Kaplan-Meier survival curves for variables that remained in the final Cox model

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

We observed that those who used the basic TB regimen, 82/186 (44.1%), healed more than those under a special regimen, 20/58 (34.5%). We identified that 186 (76.2%) patients used the basic regimen, and 46 (24.7%) had drug-induced hepatotoxicity.

The opportunistic infections identified were candidiasis (n=197, 18.6%), pneumonia (n=99, 9.4%), pneumocystosis (n=74, 7.0%), syphilis (n=54, 5.1%), toxoplasmosis (n=35, 3.3%), and herpes virus infection (n=35, 3.3%). The most frequent non-infectious comorbidities were depression (n=36, 3.4%) and arterial hypertension (n=16, 1.5%).

Initial EFV-based ART was used in 155 patients, and 56 were on INI-containing regimens (raltegravir or dolutegravir). The HIV/AIDS treatment was modified in 81 patients.

ADRs were observed in 38.5% (32/81) of the patients, followed by therapeutic failure in 9.9% (8/81), which were the reasons for switching medications. There was no significant difference in TB treatment outcome among patients who switched ART at follow-up (log-rank p=0.6679).

The drugs causing ADRs were RHZE (n=53, 31.9%), sulfamethoxazole + trimethoprim (n=29, 17.5%), and tenofovir (n=11, 6.6%). The ADRs were hepatotoxicity (n=46, 15.49%), acute renal failure (n=30, 10.10%), and skin reactions (n=20, 6.73%).

Univariate Cox regression analysis identified an association with time to cure p<0.05 for sex (HR=2.133, CI=1.109-4.100), illicit drug (HR=1.663, CI=1.097-2.522), and hospitalization (HR=1.647, CI=0.989-2.744).

Viral suppression at the onset of TB treatment (HR=1.961, CI=1.123- 3.422), previous use of ART (HR=1.676, CI=1.060-2.651), TB new cases (HR=2,407, CI=1.197- 3.501), not using illicit drugs (HR=1.773, CI=1.141-2.723) and using the basic TB regimen (HR=1.864, CI=1.084-3.205) were significant variables according to the multivariate Cox regression analysis (Table 2).

**Table\_ 2 Cox regression analysis for risk factors for curing tuberculosis (n=244)**

Variable	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	P	HR	95 % CI	P
<b>Sociodemographic</b>						
<b>Sex</b>						
Female	1.000	-	-	-	-	-
Male	2.133	1.109	4.100	0.0231	-	-
<b>Age</b>						
< 50 years	1.000	-	-	-	-	-
≥ 50 years	1.391	0.852	2.270	0.1869	-	-
<b>Schooling</b>						
≤ 8 years	1.000	-	-	-	-	-
> 8 years	1.402	0.929	2.115	0.1080	-	-
<b>Special Status</b>						
None	1.000	-	-	-	-	-
Deprived of liberty	0.739	0.341	1.600	0.4425	-	-
Living on the street	0.550	0.277	1.094	0.0885	-	-
<b>Behavioral and lifestyle</b>						
<b>Tobacco use</b>						
No	1.000	-	-	-	-	-
Yes	0.732	0.485	1.106	0.1339	-	-
<b>Illicit drugs</b>						

Yes	1.000	-	-	-	-	-	-	-
No	1.663	1.097	2.522	0.0167	1.763	1.141	2.723	0.0106
<b>Clinical</b>								
<b>New TB case</b>								
No	1.000	-	-	-	-	-	-	-
Yes	1.477	0.863	2.526	0.1545	2.407	1.306	4.433	0.0048
<b>Hospitalization</b>								
Yes	1.000	-	-	-	-	-	-	-
No	1.647	0.989	2.744	0.0554	-	-	-	-
<b>Baseline CD4 <math>\geq</math> 200 cells/mm<sup>3</sup></b>								
Yes	1.000	-	-	-	-	-	-	-
No	0.749	0.497	1.130	0.1687	-	-	-	-
<b>Viral suppression</b>								
No	1.000	-	-	-	-	-	-	-
Yes	1.812	1.125	2.917	0.0145	1.961	1.123	3.422	0.0178
<b>Drug therapy</b>								
<b>History of ARV Use</b>								
No	1.000	-	-	-	-	-	-	-
Yes	1.402	0.947	2.074	0.0912	1.676	1.060	2.651	0.0270
<b>TB treatment</b>								
Special	1.000	-	-	-	-	-	-	-
Basic	1.563	0.956	2.556	0.0748	1.864	1.084	3.205	0.0244

\*Abbreviations: ARV=antiretroviral; TB=tuberculosis

#### 4. Discussion

Achieving cure in TB patients coinfecting with HIV/AIDS is a significant challenge, as it involves behavioral aspects related to the immune system and treatment. This study identified that an undetectable viral load at the beginning of the disease, previous use of ART, not using illicit drugs, not having been previously submitted to anti-TB treatment, and using the basic TB regimen are associated with greater survival. As described by other authors who evaluated the outcome of TB in coinfection, late diagnosis of HIV/AIDS and delayed onset of TB treatment negatively interfere with treatment success [18, 19]. Therefore, the recommendation to test all patients with TB for HIV/AIDS and evaluate all patients with HIV/AIDS for TB should be followed [2].

Having an undetectable viral load does not prevent the individual from developing TB but interferes with the risk of achieving a favorable outcome. Late TB diagnosis in patients with HIV/AIDS, or vice versa, prevents early treatment and contributes to the spreading of the bacillus in the community and higher mortality [20]. Thus, starting treatment as early as possible for these patients is essential.

According to the WHO, global HIV testing coverage among people diagnosed with TB remained high in 2020 (73%). However, the absolute number of people with TB who knew their HIV status dropped from 4.8 million in 2019 to 4.2 million in 2020, a 15% reduction [21]. Brazil also recorded a decrease in new TB cases tested for HIV, 82.2% in 2020 and 76.9% in 2021 [22].

Viral suppression and the use of ART interfere with the survival of coinfecting individuals, as observed in a previous study carried out in Ethiopia [11]. Therefore, ART should be initiated regardless of the CD4 T-lymphocyte count [15].

The lack of a significant difference in the survival analysis comparing different ARTs identified in this study agrees with previous investigations, especially when evaluating the comparison between INI and EFV [23-25].

251 ART programs in several countries, including Brazil, shifted from using non-  
252 nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors, such as EFV, to INI during the period  
253 in which the cohort was formed. INIs have superior efficacy, greater tolerability, and a  
254 high genetic barrier [26]. However, concerns arose about the compromise of the  
255 therapeutic response of these drugs due to the drug-drug interaction of INI with  
256 rifampicin, requiring an increase in the dose in coinfecting patients. Despite this  
257 disadvantage vis-à-vis EFV and the greater complexity of the treatment regimen, real-  
258 world studies have shown that dolutegravir does not negatively impact viral  
259 suppression [26]. Another study that evaluated raltegravir in coinfection indicated that  
260 the use of the medication twice a day compromises adherence and, consequently, the  
261 effectiveness of the treatment, but the alternative use of this medication is recommended  
262 [27].

263 Adherence is essential, primarily when referring to long treatments with complex  
264 regimens that must be used more than once daily. The posologic convenience attributed  
265 to the tablets available in a fixed dose combined as in the association (RHZE) for TB and  
266 HIV/AIDS (Tenofovir difumarate, Lamivudine, and EFV) may favor treatment  
267 adherence and, consequently, effectiveness [28,29].

268 The abandonment rate in this study was high and higher than reported in other  
269 studies [30]. The outcome of abandonment occurred in 11.1% of cases, a finding that  
270 should be analyzed carefully, since Brazil is among the 20 countries with the highest  
271 burden of TB and HIV/AIDS in the world [2]. Abandonment can contribute to multidrug  
272 resistance, further aggravating TB control in Brazil [2].

273 Depression and hypertension were the most frequent non-infectious diseases, as  
274 observed in other studies that evaluated comorbidities in patients with HIV/AIDS [31],  
275 which raises the need to monitor the risk of cardiovascular diseases in this population as  
276 well as understand patients' feelings about their treatment in order to act on the bottom  
277 of these problems. These diseases may be related to the environment in which  
278 individuals live or their behavior. Depression affects quality of life [32-34], and the  
279 integration of mental health services with TB/HIV programs can facilitate the  
280 identification and timely treatment of common mental disorders. There is an association  
281 between quality of life and ADR, educational level, and vulnerability [35]. Although the  
282 use of tobacco and alcohol are not statistically significant, Mycobacterium tuberculosis is  
283 more likely to develop in these individuals and influences the prognosis and treatment  
284 of the disease [36], in addition to being highly prevalent in PLHIV [37].

285 In this cohort, not using illicit drugs was a significant variable for curing or ending  
286 TB treatment. Several studies that evaluated the TB outcome identified drug addiction as  
287 a predictor of noncompliance [38,39]. Early drug use identification can lead to treatment  
288 adherence if the health team is adequately trained to identify and implement the directly  
289 observed treatment in this population [40]. Moreover, new cases were the most cured  
290 patients, since individuals with a noncompliance history are more likely to re-interrupt  
291 treatment or have poor adherence [41].

292 As observed, the presence of other associated diseases in addition to coinfection can  
293 worsen the clinical situation of these patients, who are in advanced immunodeficiency,  
294 since at the beginning of treatment, 70.9% of the patients had a CD4 T lymphocyte count  
295 below 200 cells/mm<sup>3</sup> [15]. This favors the development of opportunistic infections and  
296 the need of prophylaxis, revealing greater polypharmacy in these individuals [42].

297 The complexity of drug therapy associated with the need to treat other chronic  
298 diseases and opportunistic infections still favors the emergence of ADRs. ADRs were the  
299 cause of ART and TB treatment changes, mainly due to hepatotoxicity and acute renal  
300 failure. These data agree with other studies that evaluated ADRs in coinfecting patients  
301 [43,44].

302 The profile of these patients is in accordance with that described in the WHO report  
303 [2] and with studies carried out in Brazil [36], considering that they are mostly male  
304 patients, in the economically active age group, low education, single marital status and

305 non-white majority. When compared to the national average, the proportion of  
306 homeless patients is well beyond what is observed in the country. Among the 8,070  
307 cases of TB-HIV co-infection identified in 2019 in Brazil, 5.6% were homeless, and 5.9%  
308 were deprived of their liberty. In this study, 14.8% were homeless [45]. This is due to the  
309 fact that the hospital where the study was carried out is a reference in infectious  
310 diseases, which receives the most critically ill patients residing mostly in the  
311 metropolitan region of Belo Horizonte. It was observed that during the follow-up, 92%  
312 of the evaluated patients required hospitalization, indicating their severe health  
313 conditions.

314 This population deserves special monitoring, since their social conditions can  
315 contribute to the abandonment of treatments and consequently make it difficult to  
316 control both diseases. Despite Brazil is not among the countries with the highest rate of  
317 multidrug-resistant TB the abandonment can contribute to achieving this condition [2].  
318 And due to the high rate of abandonment, public policies that involve the inclusion of  
319 this population must be increased [46]. Partnership with social movements and  
320 interaction with other sectors that work in promoting human rights, racial equality,  
321 combating the abuse of licit drugs (such as tobacco and alcohol) and illicit are necessary  
322 [3].

323 Some limitations were observed in this study, such as the analysis of patients in  
324 only one reference hospital for infectious diseases. Another factor is the use of secondary  
325 data, as there may be variables such as other clinical conditions, aspects related to  
326 lifestyle, and social factors that affect the outcome but were not documented in the  
327 medical records, besides transfers in which it was not possible to assess their outcomes.  
328 However, knowing the profile of these individuals and the risk factors involved in a  
329 successful treatment is crucial to improve TB management.

## 330 5. Conclusions

331 Most coinfecting patients did not cure. However, timely treatment, early diagnosis  
332 of HIV/AIDS, and the influence of behavioral factors favored greater survival of those  
333 who were cured, besides special attention in monitoring treatments for early detection of  
334 ADRs and factors that interfere with effectiveness. Thus, these measures should be  
335 encouraged at all levels of care in the Health System.

336 **Author Contributions:** Conceptualization, W.S.C, S.S.M., A.M.M.R., J.P.A.H.; C.A.M.P., N.H.R.;  
337 formal analysis, C.A.M.P. W.S.C, S.S.M., J.P.A.H, and N.H.R.; investigation, W.S.C, S.S.M.,  
338 A.M.M.R. and N.H.R.; data curation, D.I.S., and N.H.R.; writing—original draft preparation,  
339 P.V.R.S.; W.S.C, S.S.M., A.M.M.R., writing—review and editing, P.V.R.S.; W.S.C, S.S.M.,  
340 A.M.M.R., and N.H.R.; visualization, W.S.C, S.S.M., A.M.M.R., J.P.A.H.; C.A.M.P., N.H.R.;  
341 supervision, S.S.M., A.M.M.R. and W.S.C;; project administration, W.S.C. All authors have read  
342 and agreed to the published version of the manuscript.

344  
345 **Funding:** This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de  
346 Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001

347 **Acknowledgments:** The authors would like to thank Hospital Foundation of the State of  
348 Minas Gerais/Eduardo de Menezes Hospital, and the Programa de Pós-Graduação em  
349 Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais for their  
350 support.

351  
352 **Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## 353 354 References



355

356

357

358

359

360

361

362

363

364

365

366

367

368

369

370

371

372

373

374

375

376

377

378

379

380

381

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

1. Dietrich C.R.; Flynn J.A. HIV-1/Mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate TB? *Infect Immun.* **2011**, *79*, 1407–1417.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. WHO/Tb Available online: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> (accessed on 10th Nov. 2022).
3. De Oliveira, G.P.; Torrens, A.W.; Bartholomay, P.; Barreira, D. Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis - 2001–2010. *Braz J Infect Dis* **2013**, *17*, 218–233.
4. Guimarães, R.M.; Lobo, A. P.; Siqueira, E.A.; Borges T.F.; Melo, S.C. Tuberculosis, HIV, and poverty: temporal trends in Brazil, the Americas, and worldwide. *J Bras Pneumol* **2012**, *38*, 511–51
5. Girardi, E.; Antonucci, G.; Vanacore, P.; Libanore, M.; Errante, I.; Matteelli, A. *et al.* Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *Aids.* **2000**, *14*, 1985–1991.
6. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. WHO/Tb. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> (accessed on 10th Nov. 2022).
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2019;2. ed. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
8. Lima, D.G.L.; Arruda, E.A.G.; Lima, A.J.A.; Oliveira, B.E.; Fonteles, M.M.F. Factors determining changes in initial antiretroviral therapy. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **2012**, *58*, 222–228.
9. Dalcolmo, M.P.; Fortes, A.; Melo, F.F.; Motta, R.; Netto, J.I.; Cardoso, N.R.; Andrade, M.; Barreto, A.W. Gerhardt. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *J pneumol.* **1999**, *25*, 70–77.
10. Pereira, A.C.G.; Assenço, R.; Tupinambás, J.T.; Fonseca, M.O.; Tupinambás, U. Effectiveness of antiretroviral treatment in the first 48 weeks after its beginning, Belo Horizonte, Minas Gerais - 2010 to 2013. *Rev Med Minas Gerais.* **2017**; *27*: e- 1871.
11. Sileshi, B.; Deyessa, N.; Girma, B. Melese, M.; Suarez, P. Predictors of mortality among TB-HIV Coinfected patients being treated for tuberculosis in Northwest Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* **2013**, *13*, 1–10.
12. Wondimu W, Dube L, Kabeta T. Factors Affecting Survival Rates Among Adult TB/ HIV Co-Infected Patients in Mizan Tepi University Teaching Hospital, South West Ethiopia. *Research and Palliative Care*, **2020**, *23*, 157–164.
13. Gezae, K.E.; Abebe, H.T.; Gebretsadik, L.G. Incidence and predictors of LTFU among adults with TB/HIV coinfection in two governmental hospitals, Mekelle, Ethiopia, 2009–2016: survival model approach. *BMC Infectious Diseases*, **2019**, *19*, 1–9.
14. BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos 2013.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos. 2018.
16. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199> (accessed on 10th Nov. 2022).
17. Hosmer, D.W.; Lemeshow, S.; May, S. Other Models and Topics. In *Applied Survival Analysis*. Wiley Interscience. 2nd ed. 2009.
18. Tanue, E.A.; Nsagha, D.S.; Njamen, T.N.; Assob, N.J.C. Tuberculosis treatment outcome and its associated factors among people living with HIV and AIDS in Fako Division of Cameroon. *PLoS ONE* **2019**, *14*, 1–14.
19. Zhang, Y.; Sun, K. Yu, L.; Tang, Z. Huang, S.; Meng, Z. *et al.* Factors associated with survival among adults with HIV-associated TB in Guangxi, China: a retrospective cohort study. *Future Virol.* **2012**, *7*, 933–942.
20. Santos Neto, M.; Silva, F.L.; Sousa, K.R.; Yamamura, M.; Popolin, M.P.; Arcêncio, R.A. Clinical and epidemiological profile and prevalence of tuberculosis/HIV co-infection in a regional health district in the state of Maranhão, Brazil. *J Bras Pneumol.* **2012**, *38*, 724–732.
21. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021. WHO/Tb. Available online: <https://www.who.int/publications/digital/global-tuberculosis-report-2021> (accessed on 10th Nov. 2022).
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. Tuberculose. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022.
23. Resende, N.H.; Pantuzza, L.L.N.; Carvalho, W.S.; Miranda, S.S.; Laper, I.Z.; Reis, A.M.M. Efficacy, effectiveness, and safety of integrase inhibitors in the treatment of HIV/AIDS in patients with tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Research, Society and Development*, **2022**, *11*, e174111032636.
24. Modongo, C.; Wang, Q.; Dima, M.; Matsiri, O.; Kgwaadira, B.; Rankgoone-Pono, G. Clinical and Virological Outcomes of TB/HIV Coinfected Patients Treated With Dolutegravir-Based HIV Antiretroviral Regimens: Programmatic Experience From Botswana. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **2019**, *82*, 111–115.
25. Grinsztejn, B.; De Castro, N.; Arnold, V.; Veloso, V.G.; Morgado, M.; Pilotto, J. H., *et al.* Raltegravir for the treatment of patients coinfecting with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*, **2014**, *14*, 459–467.
26. Romo, M.L.; Brazier, E.; Mahambou-Nsonde, D., Waal, R.D.; Sekaggya-Wiltshire, C.; Chimbetete, C. *et al.* Real-World use and outcomes of dolutegravir-containing antiretroviral therapy in HIV and tuberculosis coinfection: a site survey and cohort study in sub-Saharan Africa. *Journal of the International AIDS Society*, **2022**, *25*:e25961.

- 413 27. De Castro, N.; Marcy, O.; Chazallon, C.; Messou, E.; Eholié, S.; Ntak-pé, J.B.;... Grinsztejn, B. Standard dose raltegravir or  
414 efavirenz-based antiretroviral treatment for patients coinfecting with HIV and tuberculosis (ANRS 12 300 Reflate TB 2): an  
415 open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect. Dis.* **2021**, *21*, 813-822.
- 416 28. Costa, J.O.; Ceccato, M.G.B.; Silveira, M.R.; Bonolo, P.F.; Reis, E.A.; Acurcio, F.A. Efetividade da terapia antirretroviral na era  
417 de medicamentos em dose fixa combinada. *Rev Saude Publica*, **2018**, *52*, 1-13.
- 418 29. Ferreira, A.C.G.; Silva Júnior, J.L.R.; Conde, M.B.; Rabahi, M.F. Clinical treatment outcomes of tuberculosis treated with the  
419 basic regimen recommended by the Brazilian National Ministry of Health using fixed-dose combination tablets in the greater  
420 metropolitan area of Goiânia, Brazil. *J Bras Pneumol.* **2013**, *39*, 76-83.
- 421 30. Kefale AT, Anagaw YK. Outcome of tuberculosis treatment and its predictors among HIV infected patients in southwest  
422 Ethiopia. *Int J Gen Med* **2017**, *10*, 161-169.
- 423 31. Patel, R.; Moore, T.; Cooper, V.; McArdle, C.; Perry, N.; Cheek, E.; Gainsborough, N.; Fisher, M. An observational study of  
424 comorbidity and healthcare utilisation among HIVpositive patients aged 50 years and over. *International Journal of STD &*  
425 *AIDS*, **2015**, *0*, 1-10.
- 426 32. Timilsina, S.; Regmi, K. Assessing quality of life and depression among people living with HIV/AIDS and TB-HIV Coinfection  
427 in Kathmandu, Nepal. *SAARC J Tuberc, Lung Dis HIV/AIDS.* **2015**, *10*, 7-14.
- 428 33. Taminato, M.; Bertolozzi, M.R.; Nichiata, L.Y.I.; Fernandes, H.; Hino, P. Tuberculosis/HIV coinfection from the perspective of  
429 quality of life: scope review. *Rev Bras Enferm.* **2021**, *74*, 1-8.
- 430 34. Deribe, A.; Deribe, K.; Reda, A.A.; Tesfaye, M.; Hailmichael, Y.; Maja, T. et al. Change in quality of life: a follow up study  
431 among patients with HIV infection with and without TB in Ethiopia. *BMC Public Health.* **2013**, *29*, 1-6.
- 432 35. Valadares, R.M.C.; Carvalho, W.D.S.; Miranda, S.S. Association of adverse drug reaction to anti-tuberculosis medication with  
433 quality of life in patients in a tertiary referral hospital. *Rev Soc Bras Med Trop.* **2019**, *53*, 1-6.
- 434 36. Bastos, S.H.; Taminato, M.; Fernandes, H.; Figueiredo, T.M.R.M.; Nichiata, L.Y.I.; Izumi, L.Y., et al. Sociodemographic and  
435 health profile of TB/HIV co-infection in Brazil: a systematic review. *Rev Bras Enferm.* **2019**, 1389-1396.
- 436 37. Teixeira, L.S.L.; Ceccato, M.G.B.; Carvalho, W.S.; De Oliveira Costa, J.; Mendes, J.C.; Bonolo, P.F.; Silveira, M.R. Prevalencia e  
437 fatores associados ao tabagismo em pessoas vivendo com HIV em tratamento. *Rev Saude Publica.* **2020**, *54*, 1-13.
- 438 38. Lackey, B.; Seas, C.; Van der Stuyft, P.; Otero, L. Patient characteristics associated with tuberculosis treatment default: a cohort  
439 study in a high-incidence area of Lima, Peru. *PLoS One.* **2015**, *10*, 1-11.
- 440 39. Silva, M.R.; Pereira, J.C.; Costa, R.R.; Dias, J.A.; Guimarães, M.D.; Leite, I.C. Drug addiction and alcoholism as predictors for  
441 tuberculosis treatment default in Brazil: a prospective cohort study. *Epidemiol Infect.* **2017**, *145*, 3516-3524.
- 442 40. Prado TN, Rajan JV, Miranda AE, Dias ED, Cosme LB, Possuelo LG, et al. Clinical and epidemiological characteristics  
443 associated with unfavorable tuberculosis treatment outcomes in TB-HIV coinfecting patients in Brazil: a hierarchical  
444 polytomous analysis. *Braz J Infect Dis.* **2017**, *21*, 162-170.
- 445 41. Neves LA, Reis RK, Gir E. Adesão ao tratamento por indivíduos com a coinfeção HIV/tuberculose: revisão integrativa da  
446 literatura. *Rev Esc Enferm USP.* **2010**, *44*, 1135-1141.
- 447 42. Gimeno-Gracia, M.; Crusells-Canales, M.J.; Armesto-Gómez, F.J.; Compaired-Turlán, V.; Rabanaque-Hernández, M.J.  
448 Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clinical*  
449 *Interventions in Aging*, **2016**, *11*, 1149-1157.
- 450 43. Resende N.H., Souza J.A., Martins U.C., Reis, A.M., Miranda S.S., Carvalho, W.S. Medication therapy management in patients  
451 with tuberculosis and HIV/AIDS: case series. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*, **2021**, *12*, 1-5.
- 452 44. Rodrigues, I.L.; Monteiro, L.L.; Pacheco, R.H.; da Silva, S.E. Abandonment of tuberculosis treatment among patients  
453 coinfecting with TB/HIV. *Rev Esc Enferm USP.* **2010**, *44*, 383-387.
- 454 45. BRASIL. Panorama epidemiológico da coinfeção TB-HIV no Brasil 2020. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021.
- 455 46. Pinto, P.F.P.S.; Santos, B.P.S.; Teixeira, C.S.S.; Nery, J.S.; Amorim L.D.A.F.; Sanchez M.N.; et al. Performance evaluation of  
456 tuberculosis control in Brazilian municipalities. *Rev Saude Publica.* **2022**, *56*,
- 457

## 5 ARTIGO II

### **Artigo II: Efficacy, effectiveness, and safety of integrase inhibitors in the treatment of HIV/aids in patients with tuberculosis: systematic review and meta-analysis**

Publicado no periódico *Research, Society and Development*

**Eficácia, efetividade e segurança dos inibidores da integrase no tratamento de HIV/aids em pacientes com tuberculose: revisão sistemática e metanálise**

**Eficacia, efectividad y seguridad de los inhibidores de la integrasa en el tratamiento del VIH/SIDA en pacientes con tuberculosis: revisión sistemática y metanálisis**

Received: 07/07/2022 | Reviewed: 07/18/2022 | Accept: 07/19/2022 | Published: 07/26/2022

**Natália Helena de Resende**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8553-1083>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [nataliaresende@yahoo.com.br](mailto:nataliaresende@yahoo.com.br)

**Laís Lessa Neiva Pantuzza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9831-8807>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [laispantuffa@gmail.com](mailto:laispantuffa@gmail.com)

**Wânia da Silva Carvalho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2575-6352>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [waniasilvacarvalho@gmail.com](mailto:waniasilvacarvalho@gmail.com)

**Silvana Spíndola de Miranda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7245-4472>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [silvanaspindola@gmail.com](mailto:silvanaspindola@gmail.com)

**Isabella Zuppo Laper**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0473-264X>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [isabellazuppo@gmail.com](mailto:isabellazuppo@gmail.com)

**Adriano Max Moreira Reis**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0017-7338>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [amreis@outlook.com](mailto:amreis@outlook.com)

#### **Abstract**

Integrase Inhibitors are a promising new class of antiretroviral. However, studies of these drugs in tuberculosis (TB) and, HIV/aids coinfection are scarce. Therefore, the aim of this review was evaluate the efficacy, effectiveness, and safety of integrase inhibitors in the treatment of HIV/AIDS in patients coinfectd with tuberculosis (TB). The searches were performed in the MEDLINE, EMBASE, LILACS, COCHRANE, Web of Science, Scopus, and CINAHL databases using the terms “HIV”, “AIDS”, “tuberculosis”, “raltegravir potassium”, “dolutegravir”, “elvitegravir”, “bictegravir”, “integrase inhibitor”, and their respective synonyms. Reports from three randomised clinical trials and a historical cohort were included. Patients coinfectd with TB and HIV/AIDS showed a good response to TB treatment (cure or treatment completed), which was above 85% in all arms of the evaluated studies. As a primary outcome, the HIV viral load suppression rates at week 48 were greater than 60% in all arms. The therapies evaluated in patients coinfectd with TB and HIV/AIDS were also within the limits of the included studies, there were no significant drug-related adverse events. However, there was no significant difference in the efficacy outcomes viral load suppression between the efavirenz and integrase inhibitor arms, and regarding safety outcomes, there were few events compared with the total. Integrase

inhibitors in patients co-infected with TB and HIV/AIDS appear to be effective, well tolerated and constitute an alternative to efavirenz in clinical protocols. However, the use of this drug twice a day compromises adherence to treatment. The role of these drugs should be better determined by further good methodological quality studies to assess their long-term efficacy, effectiveness and safety.

**Keywords:** HIV; AIDS; Tuberculosis; Integrase Inhibitor; Systematic Review.

### Resumo

Os inibidores da integrase são uma classe de antirretrovirais promissora. Entretanto, os estudos desses medicamentos na coinfeção tuberculose (TB) e HIV/aids são escassos. Portanto, o objetivo dessa revisão foi de avaliar a eficácia, efetividade e segurança dos inibidores da integrase na coinfeção. As buscas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, LILACS, COCHRANE, Web of Science, Scopus e CINAHL, utilizando-se os termos HIV, AIDS, Tuberculosis, Raltegravir Potassium, dolutegravir, elvitegravir, bictegravir, Integrase Inhibitor e seus respectivos sinônimos. Foram incluídos os relatos referentes a três ensaios clínicos randomizados e a uma coorte histórica. Os pacientes coinfectados com TB e HIV/aids apresentaram respostas ao tratamento da TB superiores a 85% em todos os braços dos estudos avaliados. Como desfecho primário, as taxas de supressão da carga viral para o HIV na semana 48 foram superiores a 60% em todos os braços. As terapias avaliadas em pacientes coinfectados com TB e HIV/aids também demonstraram ser seguras. No entanto, não houve diferença significativa nos desfechos de eficácia entre os braços do efavirenz versus inibidores da integrase e para os desfechos de segurança observaram-se poucos eventos em relação ao total. Os inibidores da integrase em pacientes coinfectados com TB e HIV/aids parecem ser eficazes, bem tolerados e constituir uma alternativa ao efavirenz nos protocolos clínicos. Entretanto, a utilização desse medicamento duas vezes ao dia compromete a adesão ao tratamento. O papel desses medicamentos deve ser melhor determinado por mais estudos de boa qualidade metodológica para avaliar sua eficácia, efetividade e segurança a longo prazo.

**Palavras-chave:** HIV; AIDS; Tuberculose; Inibidores da integrase; Revisão sistemática.

### Resumen

Los inhibidores de la integrasa son una clase prometedora de antirretrovirales. Sin embargo, los estudios de estos fármacos en la coinfección de tuberculosis (TB) y VIH/SIDA son escasos. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia, la efectividad y la seguridad de los inhibidores de la integrasa en la coinfección. Se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, LILACS, COCHRANE, Web of Science, Scopus y CINAHL, utilizando los términos HIV, AIDS, Tuberculosis, Raltegravir Potassium, dolutegravir, elvitegravir, bictegravir, Integrase Inhibitor y sus respectivos sinónimos. Se incluyeron informes referentes a tres ensayos clínicos aleatorizados y una cohorte histórica. Los pacientes coinfectados con TB y VIH/SIDA mostraron una buena respuesta al tratamiento de la TB, superior al 85% en todos los brazos de los estudios evaluados. Como criterio principal de valoración, las tasas de supresión de la carga viral del VIH en la semana 48 fueron superiores al 60 % en todos los brazos. Las terapias evaluadas en pacientes coinfectados con TB y VIH/SIDA también han demostrado ser seguras. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en los resultados de eficacia entre los brazos de efavirenz versus inhibidor de la integrasa y para los resultados de seguridad se observaron pocos eventos en relación con el total. Los inhibidores de la integrasa en pacientes coinfectados con TB y VIH/SIDA parecen ser efectivos, bien tolerados y constituir una alternativa a efavirenz en los protocolos clínicos. Sin embargo, el uso de este fármaco dos veces al día compromete la adherencia al tratamiento. El papel de estos fármacos debe determinarse mejor mediante estudios adicionales de buena calidad metodológica para evaluar su eficacia, efectividad y seguridad a largo plazo.

**Palabras clave:** VIH; SIDA; Tuberculosis; Inhibidores de la integrasa; Revisión sistemática.

## 1. Introduction

Tuberculosis (TB) is one of the top ten causes of death worldwide and the leading cause of death in people living with human immunodeficiency virus (PLHIV) (WHO, 2021). The risk of developing TB is 19-fold higher for PLHIV compared with the general population. In 2019, 1.2 million people without HIV and 208,000 PLHIV died from TB. TB is one of the leading causes of death from infectious diseases worldwide, mainly after the human immunodeficiency virus (HIV) epidemics. Patient with HIV-related illness are more likely to present with severe TB due to immunosuppression (Pecego, et al., 2016). Globally, the incidence of TB in PLHIV was 2.1 per 100 person-years (WHO, 2021).

Treatment of both diseases is recommended to reduce the risk of death and the onset of new

infectious diseases (Manosuthi et al., 2016). However, concomitant therapy is a challenge considering the clinical condition of coinfecting patients, the use of multiple drugs, drug interactions, overlapping toxicities, and immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) (Manosuthi et al., 2016; McIlleron et al., 2007; Blanc et al. 2011).

Drug-sensitive tuberculosis treatment consists of the use of rifampicin (RMP), combined with isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol (WHO, 2009). RMP is an enzymatic inducer of cytochrome P450 isoenzymes and also enzymes such as UDP-glucuronosyl-transferase. On the other hand, antiretroviral therapy (ART) options in TB and HIV/AIDS coinfection are limited. The protease inhibitors, reverse transcriptase nucleoside analogue inhibitors, and integrase inhibitors used for HIV treatment are substrates of enzymes that are induced by RMP. Therefore, the concomitant use of ART and RMP can decrease antiretroviral (ARV) effectiveness (Blanc, et al. 2011; Wenning et al., 2009; Wang et al., 2019).

Integrase Inhibitors (INI) are a promising new class of ARV. Raltegravir (RAL) is a first-class integrase inhibitor (INI) with good efficacy and is well tolerated, but it needs to be used twice a day. Elvitegravir presents pharmacokinetic characteristics that requires the use of a booster and increases the occurrence of drug interactions, limiting its use in clinical practice. Dolutegravir (DTG) has lowered concentrations when coadministered with RMP, so studies recommend dosing it twice daily when RMP is being administered (Wang et al., 2019; Raffi et al., 2013).

In addition, INI are associated with a rapid viral load decrease and increased CD4 T lymphocyte count, especially in patients with counts below 200 cells. Their rapid effects play a significant role in the development of IRIS, characterised by increased signs and symptoms and/or radiographic TB signs (Wijting et al. 2019; Zimba et al., 2021; Lawn et al. 2005; Kolakowska et al. 2019).

The World Health Organization has recently recommended the use of INI as the preferred first-line treatment regimen for PLHIV/AIDS in the initial therapy for ART (WHO, 2015). However, studies on the efficacy, effectiveness, and safety of these drugs in PLHIV/AIDS coinfection with TB are scarce.

Therefore, the aim of this study was to systematically review the literature and evaluate the efficacy, effectiveness, and safety of INI in the treatment of HIV/AIDS in patients coinfecting with active TB.

## **2. Methodology**

The systematic review and meta-analysis was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) statement (Page et al., 2021). The protocol was registered in PROSPERO by Resende et al. 2020 (registration number: CRD 42020185240).

### Eligibility criteria:

Based on the question, the strategy for defining the population (P), intervention (I), comparator (C), outcomes (O) and Study type (S) (PICOS) was defined (Methley et al., 2014). Thus, the question for the research was: In experimental primary or observational studies patients receiving treatments for TB and HIV/AIDS (P), using integrase inhibitors (I), present which efficacy, effectiveness and safety outcomes (O)?

Studies that evaluated integrase inhibitors in adult patients with TB and HIV/AIDS were included,

in which the evaluated outcomes were efficacy, effectiveness and/or safety. Review articles were excluded. Duplicates and articles published in languages other than English, Spanish, and Portuguese were excluded.

Search strategy and information sources:

Details of the search strategies are available in table 1. The searches were conducted in the MEDLINE, EMBASE, Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), COCHRANE, Web of Science, Scopus, and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) databases, comprising studies published until May 2021 (table 1). The searches were conducted comprising studies published until August 2019. The search strategy was updated in May 2021 by using filters for publications published from 2019 (figure1).

To identify any relevant published studies not captured by the initial search strategy, the grey literature was searched using the following databases: ProQuest Dissertations & Theses Global, CAPES Bank of Thesis and Dissertations, UFMG Digital Library of Thesis and Dissertations, and conference proceedings in HIV studies (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI, International AIDS Society - IAS, and European AIDS Conference - EACS). In addition, a manual search was performed in the references of the included studies.

**Table 1: Search strategies according to the database**

Base de dados	Estratégia de busca
<b>MEDLINE</b>	(((((((((((((((HIV[MeSH Terms]) OR HIV[Text Word]) OR Human Immunodeficiency Virus[Text Word]) OR Immunodeficiency Virus, Human[Text Word]) OR Immunodeficiency Viruses, Human[Text Word]) OR Virus, Human Immunodeficiency[Text Word]) OR Viruses, Human Immunodeficiency[Text Word]) OR Human Immunodeficiency Viruses[Text Word]) OR AIDS Virus[Text Word]) OR AIDS Viruses[Text Word]) OR Virus, AIDS[Text Word]) OR Viruses, AIDS[Text Word]) OR Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus[Text Word]) OR Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus[Text Word])) OR (((((((((((((((Acquired Immunodeficiency Syndrome[MeSH Terms]) OR Acquired Immunodeficiency Syndrome[Text Word]) OR Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired[Text Word]) OR Acquired Immune Deficiency Syndrome[Text Word]) OR Acquired Immuno-Deficiency Syndrome[Text Word]) OR Acquired Immuno Deficiency Syndrome[Text Word]) OR Acquired Immuno-Deficiency Syndromes[Text Word]) OR Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired[Text Word]) OR Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired[Text Word]) OR Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency[Text Word]) OR Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency[Text Word]) OR Immunodeficiency Syndrome, Acquired[Text Word]) OR Acquired Immunodeficiency Syndromes[Text Word]) OR Immunodeficiency Syndromes, Acquired[Text Word]) OR Syndrome, Acquired Immunodeficiency[Text Word]) OR Syndromes, Acquired Immunodeficiency[Text Word]) OR AIDS[Text Word])) AND (((((((((((Tuberculosis[MeSH Terms]) OR Tuberculosis[Text Word]) OR Tuberculoses[Text Word]) OR Koch's Disease[Text



Base de dados	Estratégia de busca
	Word]) OR Koch Disease[Text Word]) OR Kochs Disease[Text Word]) OR Mycobacterium tuberculosis Infection[Text Word]) OR Infection, Mycobacterium tuberculosis[Text Word]) OR Infections, Mycobacterium tuberculosis[Text Word]) OR Mycobacterium tuberculosis Infections[Text Word])) AND (((((((((((Raltegravir Potassium[MeSH Terms]) OR Raltegravir Potassium[Text Word]) OR Potassium, Raltegravir[Text Word]) OR Raltegravir[Text Word]) OR MK 0518[Text Word]) OR 0518, MK[Text Word]) OR MK0518[Text Word]) OR MK-0518[Text Word]) OR Isentress[Text Word])) OR (((((((dolutegravir[MeSH Terms]) OR dolutegravir[Text Word]) OR (4R,9aS)-5-hydroxy-2-methyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-anthracene-7-carboxylic acid-2,4 difluorobenzylamide[Text Word]) OR dolutegravir sodium[Text Word]) OR S-GSK1349572[Text Word]) OR GSK-1349572[Text Word]) OR dolutegravir sodium monohydrate[Text Word]) OR Tivicay[Text Word]) OR GSK 1349572A[Text Word]) OR GSK1349572A[Text Word])) OR (((((((JTK 303[MeSH Terms]) OR JTK 303[Text Word]) OR JTK303[Text Word]) OR JTK-303[Text Word]) OR Vitekta[Text Word]) OR eoslvitegravir[Text Word]) OR GS 9137[Text Word]) OR GS9137[Text Word]) OR GS-9137[Text Word])) OR (((bictegravir[MeSH Terms]) OR bictegravir[Text Word]) OR GS-9883[Text Word])) OR (((Integrase Inhibitors[MeSH Terms]) OR Integrase Inhibitors[Text Word]) OR Inhibitors, Integrase[Text Word]))
<b>Lilacs</b>	(tw:((tw:((tw:((tw:(Vírus da AIDS)) OR (tw:(Vírus da Imunodeficiência Humana)) OR (tw:(Vírus de Imunodeficiência Humana )) OR (tw:(VIH)) OR (tw:(Virus de Inmunodeficiencia Humana)) OR (tw:(Virus de la Inmunodeficiencia Humana)) OR (tw:(Virus del SIDA )) OR (tw:(HIV)) OR (tw:(Human Immunodeficiency Virus)) OR (tw:(Immunodeficiency Virus, Human)) OR (tw:(Immunodeficiency Viruses, Human)) OR (tw:(Virus, Human Immunodeficiency)) OR (tw:(Viruses, Human Immunodeficiency)) OR (tw:(Human Immunodeficiency Viruses)) OR (tw:(AIDS Virus)) OR (tw:(AIDS Viruses)) OR (tw:(Virus, AIDS)) OR (tw:(Viruses, AIDS)) OR (tw:(Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus)) OR (tw:(Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus)))) OR (tw:((tw:(Síndrome de Imunodeficiência Adquirida)) OR (tw:(SIDA)) OR (tw:(Síndrome da Deficiência Imunológica Adquirida)) OR (tw:(Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)) OR (tw:(Síndrome de Deficiência Imunológica Adquirida )) OR (tw:(Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida)) OR (tw:(Síndrome de Deficiencia Inmunológica Adquirida)) OR (tw:(Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida )) OR (tw:(Acquired Immunodeficiency Syndrome)) OR (tw:(Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired)) OR (tw:(Acquired Immune Deficiency Syndrome)) OR (tw:(Acquired Immuno-Deficiency Syndrome)) OR (tw:(Acquired Immuno Deficiency Syndrome)) OR (tw:(Acquired Immuno-Deficiency Syndromes)) OR (tw:(Immuno-

Base de dados	Estratégia de busca
	Deficiency Syndrome, Acquired)) OR (tw:(Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired)) OR (tw:(Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency)) OR (tw:(Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency)) OR (tw:(Immunodeficiency Syndrome, Acquired)) OR (tw:(Acquired Immunodeficiency Syndromes)) OR (tw:(Immunodeficiency Syndromes, Acquired)) OR (tw:(Syndrome, Acquired Immunodeficiency)) OR (tw:(Syndromes, Acquired Immunodeficiency)) OR (tw:(AIDS)))))) AND (tw:((tw:(Tuberculose) OR (tw:(Infecção por Mycobacterium tuberculosis)) OR (tw:(Pneumologia Sanitária)) OR (tw:(TB )) OR (tw:(Infección por Mycobacterium tuberculosis)) OR (tw:(Tuberculosis)) OR (tw:(Tuberculoses)) OR (tw:(Koch's Disease)) OR (tw:(Koch Disease)) OR (tw:(Kochs Disease)) OR (tw:(Mycobacterium tuberculosis Infection)) OR (tw:(Infection, Mycobacterium tuberculosis)) OR (tw:(Infections, Mycobacterium tuberculosis)) OR (tw:(Mycobacterium tuberculosis Infections)))))) AND (tw:(((tw:(Raltegravir Potásico)) OR (tw:(Raltegravir Potássico)) OR (tw:(Raltegravir Potassium)) OR (tw:(Potassium, Raltegravir)) OR (tw:(Raltegravir)) OR (tw:(MK 0518)) OR (tw:(0518, MK)) OR (tw:(MK0518)) OR (tw:(MK-0518)) OR (tw:(Isentress)))) OR (tw:(((tw:(Dolutegravir)) OR (tw:((4R,9aS)-5-hydroxy-2-methyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-anthracene-7-carboxylic acid- 2,4 difluorobenzylamide)) OR (tw:(dolutegravir sodium)) OR (tw:(S-GSK1349572)) OR (tw:(GSK-1349572)) OR (tw:(dolutegravir sodium monohydrate)) OR (tw:(Tivicay)) OR (tw:(GSK 1349572A)) OR (tw:(GSK1349572A)))) OR (tw:(((tw:(JTK 303)) OR (tw:(JTK303)) OR (tw:(JTK-303)) OR (tw:(Vitekta)) OR (tw:(elvitegravir)) OR (tw:(GS 9137)) OR (tw:(GS9137)) OR (tw:(GS-9137)))) OR (tw:(((tw:(Bictegravir)) OR (tw:(GS-9883)))) OR (tw:(((tw:(Inibidores de Integrasa)) OR (tw:(Inibidores de Integrase)) OR (tw:(Integrase Inhibitors)) OR (tw:(Inhibitors, Integrase))))))
<b>The Cochrane Library</b>	#1 MeSH descriptor: [HIV] explode all trees #2 HIV (Word variations have been searched) #3 Human Immunodeficiency Virus (Word variations have been searched) #4 Immunodeficiency Virus, Human (Word variations have been searched) #5 Immunodeficiency Viruses, Human (Word variations have been searched) #6 Virus, Human Immunodeficiency (Word variations have been searched) #7 Viruses, Human Immunodeficiency (Word variations have been searched) #8 Human Immunodeficiency Viruses (Word variations have been searched)



Base de dados	Estratégia de busca
#9	AIDS Virus (Word variations have been searched)
#10	AIDS Viruses (Word variations have been searched)
#11	Virus, AIDS (Word variations have been searched)
#12	Viruses, AIDS (Word variations have been searched)
#13	Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus (Word variations have been searched)
#14	Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus (Word variations have been searched)
#15	{OR #1-#14}
#16	MeSH descriptor: [Acquired Immunodeficiency Syndrome] explode all trees
#17	Acquired Immunodeficiency Syndrome (Word variations have been searched)
#18	Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired (Word variations have been searched)
#19	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Word variations have been searched)
#20	Acquired Immuno-Deficiency Syndrome (Word variations have been searched)
#21	Acquired Immuno Deficiency Syndrome (Word variations have been searched)
#22	Acquired Immuno-Deficiency Syndromes (Word variations have been searched)
#23	Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired (Word variations have been searched)
#24	Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired (Word variations have been searched)
#25	Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency (Word variations have been searched)
#26	Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency (Word variations have been searched)
#27	Immunodeficiency Syndrome, Acquired (Word variations have been searched)
#28	Acquired Immunodeficiency Syndromes (Word variations have been searched)
#29	Immunodeficiency Syndromes, Acquired (Word variations have been searched)
#30	Syndrome, Acquired Immunodeficiency (Word variations have been searched)

Base de dados	Estratégia de busca
#31	Syndromes, Acquired Immunodeficiency (Word variations have been searched)
#32	AIDS (Word variations have been searched)
#33	{OR #16-#32}
#34	MeSH descriptor: [Tuberculosis] explode all trees
#35	Tuberculosis (Word variations have been searched)
#36	Tuberculoses (Word variations have been searched)
#37	Koch's Disease (Word variations have been searched)
#38	Koch Disease (Word variations have been searched)
#39	Kochs Disease (Word variations have been searched)
#40	Mycobacterium tuberculosis Infection (Word variations have been searched)
#41	Infection, Mycobacterium tuberculosis (Word variations have been searched)
#42	Infections, Mycobacterium tuberculosis (Word variations have been searched)
#43	Mycobacterium tuberculosis Infections (Word variations have been searched)
#44	{OR #34-#43}
#45	MeSH descriptor: [Raltegravir Potassium] explode all trees
#46	Raltegravir Potassium (Word variations have been searched)
#47	Potassium, Raltegravir (Word variations have been searched)
#48	Raltegravir (Word variations have been searched)
#49	MK 0518 (Word variations have been searched)
#50	0518, MK (Word variations have been searched)
#51	MK0518 (Word variations have been searched)
#52	MK-0518 (Word variations have been searched)
#53	Isentress (Word variations have been searched)
#54	{OR #45-#53}
#55	dolutegravir (Word variations have been searched)
#56	dolutegravir sodium (Word variations have been searched)
#57	S-GSK1349572 (Word variations have been searched)
#58	GSK-1349572 (Word variations have been searched)
#59	dolutegravir sodium monohydrate (Word variations have been searched)
#60	Tivicay (Word variations have been searched)
#61	GSK 1349572A (Word variations have been searched)
#62	GSK1349572A (Word variations have been searched)
#63	{OR #55-#62}
#64	JTK 303 (Word variations have been searched)

Base de dados	Estratégia de busca
	#65 JTK303 (Word variations have been searched)
	#66 JTK-303 (Word variations have been searched)
	#67 Vitekta (Word variations have been searched)
	#68 elvitegravir (Word variations have been searched)
	#69 GS 9137 (Word variations have been searched)
	#70 GS9137 (Word variations have been searched)
	#71 GS-9137 (Word variations have been searched)
	#72 {OR #64-#71}
	#73 Bictegravir (Word variations have been searched)
	#74 GS-9883 (Word variations have been searched)
	#75 {OR #73-#74}
	#76 MeSH descriptor: [Integrase Inhibitors] explode all trees
	#77 Integrase Inhibitors (Word variations have been searched)
	#78 Inhibitors, Integrase (Word variations have been searched)
	#79 {OR #76-#78}
	#80 #15 OR #33
	#81 #80 AND #44
	#82 #54 OR #63 OR #72 OR #75 OR #79
	#83 #81 AND #82
<b>EMBASE</b>	S12 S11 AND S10
	S11 S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4
	S10 S9 AND S3
	S9 S2 OR S1
	S8 (EMB.EXACT.EXPLODE("integrase inhibitor"))
	S7 EMB.EXACT.EXPLODE("bictegravir")
	S6 EMB.EXACT.EXPLODE("elvitegravir")
	S5 EMB.EXACT.EXPLODE("dolutegravir")
	S4 EMB.EXACT.EXPLODE("raltegravir")
	S3 EMB.EXACT.EXPLODE("tuberculosis")
	S2 (EMB.EXACT.EXPLODE("acquired immune deficiency syndrome"))
	S1 (EMB.EXACT.EXPLODE("Human immunodeficiency virus"))
	<b>SECOND SEARCH (portal Capes)</b>
	#15 #12 AND (2019:py OR 2021:py)
	#14 #12
	#13 #12 AND 2019:py
	#12 #10 AND #11
	#11 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
	#10 #3 AND #9

Base de dados	Estratégia de busca
	#9 #1 OR #2
	#8 'integrase inhibitor'/exp
	#7 'bictegravir'/exp
	#6 'elvitegravir'/exp
	#5 'dolutegravir'/exp
	#4 'raltegravir'/exp
	#3 'tuberculosis'/exp
	#2 'acquired immune deficiency syndrome'/exp
	#1 'human immunodeficiency virus'/exp
<b>CINAHL</b>	( ( ( HIV OR Human Immunodeficiency Virus OR Immunodeficiency Virus, Human OR Immunodeficiency Viruses, Human OR Virus, Human Immunodeficiency OR Viruses, Human Immunodeficiency OR Human Immunodeficiency Viruses OR AIDS Virus OR AIDS Viruses OR Virus, AIDS OR Viruses, AIDS OR Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus OR Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus ) OR ( Acquired Immunodeficiency Syndrome OR Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired OR Acquired Immune Deficiency Syndrome OR Acquired Immuno-Deficiency Syndrome OR Acquired Immuno Deficiency Syndrome OR Acquired Immuno-Deficiency Syndromes OR Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired OR Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired OR Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency OR Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency OR Immunodeficiency Syndrome, Acquired OR Acquired Immunodeficiency Syndromes OR Immunodeficiency Syndromes, Acquired OR Syndrome, Acquired Immunodeficiency OR Syndromes, Acquired Immunodeficiency OR AIDS ) ) AND ( Tuberculosis OR Tuberculoses OR Koch's Disease OR Koch Disease OR Kochs Disease OR Mycobacterium tuberculosis Infection OR Infection, Mycobacterium tuberculosis OR Infections, Mycobacterium tuberculosis OR Mycobacterium tuberculosis Infections ) ) AND ( ( Raltegravir Potassium OR Potassium, Raltegravir OR Raltegravir OR MK 0518 OR 0518, MK OR MK0518 OR MK-0518 OR Isentress ) OR ( Dolutegravir OR (4R,9aS)-5-hydroxy-2-methyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-anthracene-7-carboxylic acid- 2,4 difluorobenzylamide OR dolutegravir sodium OR S-GSK1349572 OR GSK-1349572 OR dolutegravir sodium monohydrate OR Tivicay OR GSK 1349572A OR GSK1349572A ) OR ( JTK 303 OR JTK303 OR JTK-303 OR Vitekta OR elvitegravir OR GS 9137 OR GS9137 OR GS-9137 ) OR ( Bictegravir OR GS-9883 ) OR ( Integrase Inhibitors OR Inhibitors, Integrase ) )
<b>SCOPUS</b>	( ( ( ALL ( “HIV” OR “Human Immunodeficiency Virus” OR “Immunodeficiency Virus, Human” OR “Immunodeficiency Viruses, Human” OR “Virus, Human Immunodeficiency” OR “Viruses, Human Immunodeficiency” OR

Base de dados	Estratégia de busca
	<p>“Human Immunodeficiency Viruses” OR “AIDS Virus” OR “AIDS Viruses” OR “Virus, AIDS” OR “Viruses, AIDS” OR “Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus” OR “Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus”) ) OR ( ALL ( “Acquired Immunodeficiency Syndrome” OR “Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired” OR “Acquired Immune Deficiency Syndrome” OR “Acquired Immuno-Deficiency Syndrome” OR “Acquired Immuno Deficiency Syndrome” OR “Acquired Immuno-Deficiency Syndromes” OR “Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired” OR “Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired” OR “Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency” OR “Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency” OR “Immunodeficiency Syndrome, Acquired” OR “Acquired Immunodeficiency Syndromes” OR “Immunodeficiency Syndromes, Acquired” OR “Syndrome, Acquired Immunodeficiency” OR “Syndromes, Acquired Immunodeficiency” OR “AIDS” ) ) ) AND ( ALL ( “Tuberculosis OR Tuberculoses” OR “Koch’s Disease” OR “Koch Disease” OR “Kochs Disease” OR “Mycobacterium tuberculosis Infection” OR “Infection, Mycobacterium tuberculosis” OR “Infections, Mycobacterium tuberculosis” OR “Mycobacterium tuberculosis Infections” ) ) ) AND ( ( ALL ( “Raltegravir Potassium” OR “Potassium, Raltegravir” OR “Raltegravir” OR “MK 0518” OR “0518, MK” OR “MK0518” OR “MK-0518” OR “Isentress” ) ) OR ( ALL ( “Dolutegravir” OR “(4R,9aS)-5-hydroxy-2-methyl-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexahydro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-anthracene-7-carboxylic acid- 2,4 difluorobenzylamide” OR “dolutegravir sodium” OR “S-GSK1349572” OR “GSK-1349572” OR “dolutegravir sodium monohydrate” OR “Tivicay” OR “GSK 1349572A” OR “GSK1349572A” ) ) OR ( ALL ( “JTK 303” OR “JTK303” OR “JTK-303” OR “Vitekta” OR “elvitegravir” OR “GS 9137” OR “GS9137” OR “GS-9137” ) ) OR ( ALL ( “Bictegravir” OR “GS-9883” ) ) OR ( ALL ( “Integrase Inhibitors” OR “Inhibitors, Integrase” ) ) )</p>
<p><b>Web of Science</b></p>	<p>#12 #11 AND #10 Tipo de documento=Todos os tipos de documentos; Idioma=todos os idiomas;</p> <p>#11 #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4                      Tipo de documento=Todos os tipos de documentos; Idioma=todos os idiomas;</p> <p>#10 #9 AND #3                      Tipo de documento=Todos os tipos de documentos; Idioma=todos os idiomas;</p> <p>#9 #2 OR #1                      Tipo de documento=Todos os tipos de documentos; Idioma=todos os idiomas;</p> <p>#8 ALL=(Integrase Inhibitors OR Inhibitors, Integrase)                      Tipo de documento=Todos os tipos de documentos; Idioma=todos os idiomas;</p> <p>#7 ALL=(Bictegravir OR GS-9883)                      Tipo de documento=Todos os tipos de documentos; Idioma=todos os idiomas;</p>

---

Base de dados	Estratégia de busca
	#6 ALL=(JTK 303 OR JTK303 OR JTK-303 OR Vitekta OR elvitegravir OR GS 9137 OR GS9137 OR GS-9137) Tipo de documento=Todos os tipos de documentos; Idioma=todos os idiomas;
	#5 ALL=(Dolutegravir OR dolutegravir sodium OR S-GSK1349572 OR GSK-1349572 OR dolutegravir sodium monohydrate OR Tivicay OR GSK 1349572A OR GSK1349572A) Tipo de documento=Todos os tipos de documentos; Idioma=todos os idiomas;
	#4 ALL=(Raltegravir Potassium OR Raltegravir OR MK 0518 OR MK0518 OR MK-0518 OR Isentress) Tipo de documento=Todos os tipos de documentos; Idioma=todos os idiomas;
	#3 ALL=(Tuberculosis OR Tuberculoses OR Koch's Disease OR Koch Disease OR Kochs Disease OR Mycobacterium tuberculosis Infection OR Mycobacterium tuberculosis Infections) Tipo de documento=Todos os tipos de documentos; Idioma=todos os idiomas;
	#2 ALL=(Acquired Immunodeficiency Syndrome OR Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired OR Acquired Immune Deficiency Syndrome OR Acquired Immuno-Deficiency Syndrome OR Acquired Immuno Deficiency Syndrome OR Acquired Immuno-Deficiency Syndromes OR Acquired Immunodeficiency Syndromes OR AIDS) Tipo de documento=Todos os tipos de documentos; Idioma=todos os idiomas;
	#1 ALL=(HIV OR Human Immunodeficiency Virus OR Human Immunodeficiency Viruses OR AIDS Virus OR AIDS Viruses OR Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus OR Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus) Tipo de documento=Todos os tipos de documentos; Idioma=todos os idiomas;

---

Abbreviations: LILACS= Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde. CINAHL=Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature.

#### Selection process:

The software EndNote X7® was used to identify and exclude duplicates. The studies were evaluated using the inclusion and exclusion criteria by a pair of independent reviewers, with disagreements resolved with the support of a third reviewer, in two stages: (i) evaluation of titles and abstracts; (ii) full reading of the articles pre-selected in the previous step. The Rayyan® (Ouzzani et al., 2016) platform was used to select the studies.

#### Data collection process:

Data extraction was performed after the careful reading of the selected studies. It was performed by means of an instrument developed by the authors themselves. The authors of the studies were contacted

for additional information or in cases where further clarification was needed.

The extracted data covered (i) study characteristics: objective, setting, year, country of study, design, losses, biases, or limitations reported in the text; (ii) population characteristics: number of participants, age, sex, comorbidities, treatment regimens used, type of diagnosis, treatment time, efficacy, and safety outcomes.

#### Evaluation of the methodological quality of the included studies

The methodological quality of the included studies was analysed by a pair of independent reviewers using scales according to the design of each study: (i) Version 2 of the Cochrane Risk-of-Bias tool (RoB 2) (Sterne et al., 2019) for randomised trials; (ii) Newcastle Ottawa Scale (Wells et al., 2014) for cohort studies. A third reviewer resolved the cases of disagreement.

The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) (Balslem et al., 2011) considerations were used to assess the certainty of the evidence for the efficacy, effectiveness, and safety outcomes of integrase inhibitors in the treatment of HIV in patients coinfecting with TB. The evidence tables were reproduced using the GRADE pro software tool ([www.gradepro.org](http://www.gradepro.org)).

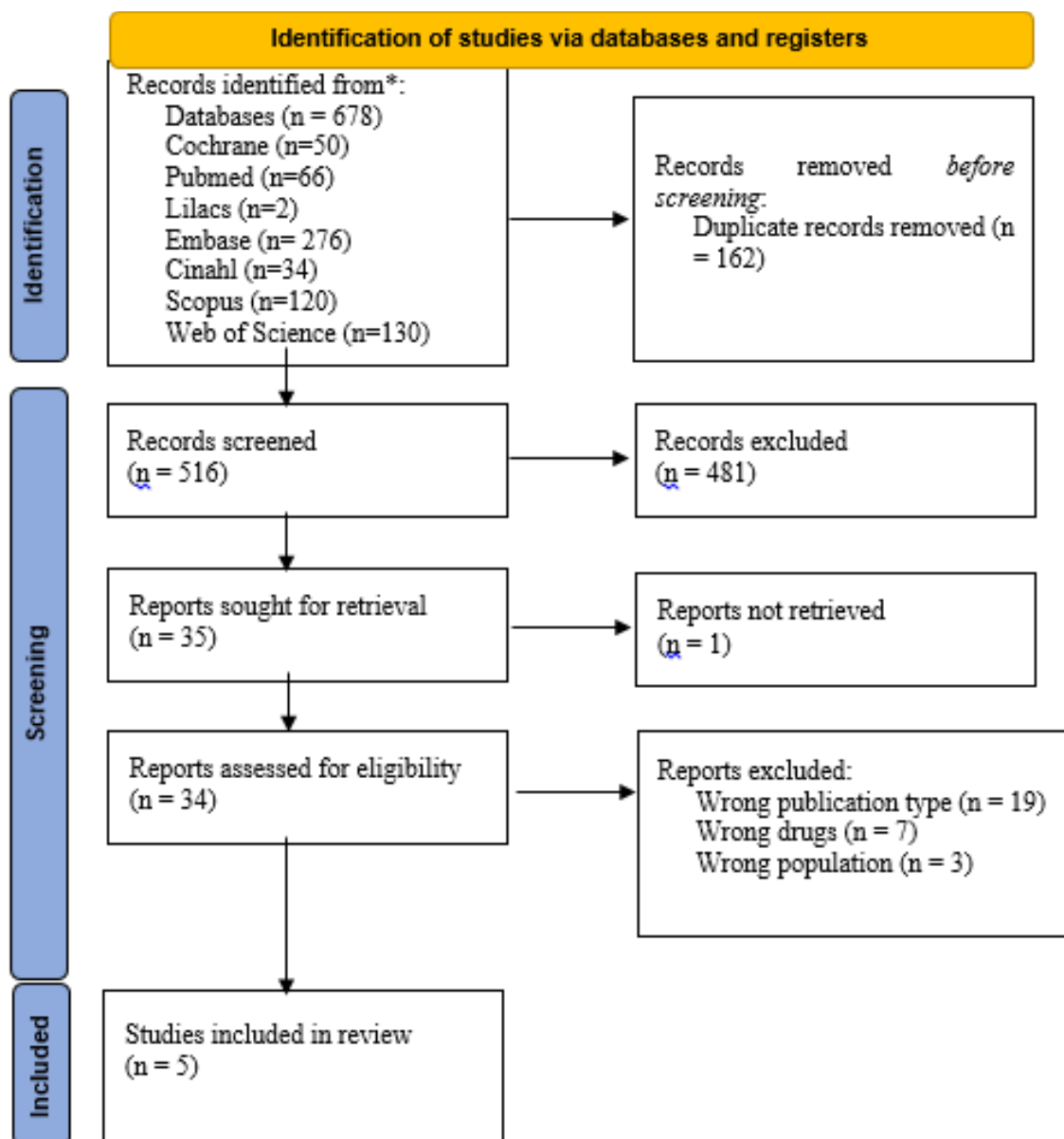
#### Statistical analysis

All analyses were conducted using the Review Manager Version 5.4.1 (Cochrane Collaboration). For dichotomous outcomes, the relative risks were calculated. The median and interquartile range were converted into the mean and standard deviation (Luo D, Wan X, Liu J & Tong T, 2018; Wan X, Wang W, Liu J & Tong T., 2014). 95% confidence intervals were considered. The statistical heterogeneity of the treatment effect among studies was assessed using the Cochran's Q test and the  $I^2$  inconsistency test.

### **3. Results**

A total of 678 studies were captured through the electronic search. After the exclusion of 162 duplicates, 516 titles and abstracts were analysed, and 35 studies were eligible for a full text reading. In this phase, 30 studies were excluded and five met the inclusion criteria (Figure 1).

**Figure 1 - Flow diagram of the selection of eligible studies.**



\* First search: n=472; Search update: n=206.

Source: Adapted from Page, et al. (2021).

The outcomes of efficacy were cure TB and viral load suppression, defined as HIV-RNA  $\leq 50$  copies/ml.

In the evaluation of the observational study, the outcomes were TB cure and virological suppression, considering patients who reached a viral load of less than 400 copies/ml.

Four studies referring to three RCT (Grinsztejn et al., 2014, Delagreverie et al., 2020, De Castro et al., 2021 & Dooley et al. 2020) and one cohort study were included (Modongo et al., 2019).

The REFLATE TB study is a phase II RCT that evaluated the efficacy and safety of RAL (at



doses of 400 and 800 mg administered twice daily) compared with efavirenz (EFV). The data were collected between July 2009 and June 2011 in two countries (Brazil and France) (Grinsztejn et al., 2014). In the study by Delagreve et al. (2020), which used the REFLATE TB samples, the outcomes analysed were the impact of initiating ART with two doses of RAL or EFV on the deoxyribonucleic acid (DNA) pool size, inflammation levels, and coagulation markers.

The REFLATE TB 2 study is a phase III RCT that evaluated the efficacy and safety of RAL at a dose of 400 mg twice daily compared to EFV. Data collection was conducted between September 2015 and January 2018 in five countries (Brazil, Ivory Coast, France, Mozambique, and Vietnam). The study presented some efficacy, safety, and treatment adherence results related to this RCT (De Castro et al., 2021).

The INSPIRING RCT (International Study of Patients with HIV on Rifampicin ING) is a phase III RCT that evaluated the efficacy and safety of DTG compared with EFV, with data collection conducted between January 2015 and October 2017. It is a multicentre study including patients from 37 sites in seven countries (Argentina, Brazil, Mexico, Peru, Russia, South Africa, and Thailand) (Dooley et al., 2020).

The cohort study examined the use of treatment regimens with RMP and DTG in 97 health care facilities in Botswana. TB treatment effectiveness, viral suppression, and association were assessed in groups of patients using DTG once a day, twice a day, and in the group not using DTG. The study was conducted between July 2016 and April 2018. It determined the predictors of the two outcomes of interest, such as age, sex, antiretroviral regimen, and CD4 T lymphocyte count (Modongo et al., 2019).

The general characteristics of the included studies are summarized in Table 2.

**Table 2 - General characteristics of clinical trials and cohort included.**

Type	Study name	Treatment (weeks)	Included patients/ enrolled patients	Experimental group (n)	Control group (n)	Female	Age (years)	Results measured
Phase II RCT	REFLATE-TB NCT00822315	48 weeks	153/179 (85%)	51 RAL 400mg 51 RAL 800mg	51 EFV	73% male	38	Efficacy and safety
Phase III RCT	INSPIRING NCT02178592	52 weeks	113/263 (43%)	69 DTG	44 EFV	59% female	33	Efficacy and safety
Phase III RCT	REFLATE-TB 2 NCT02273765	48 weeks	459/625 (74%)	230 RAL	230 EFV	40% female	35	Efficacy, adherence and safety

Type	Study name	Treatment (weeks)	Included patients/ enroled patients	Experimental group (n)	Control group (n)	Female	Age (years)	Results measured
Restrospective cohort	It's not applicable	Patients were reviewed monthly and 3-6 months thereafter for HIV care.	1225/1770 (69%);	739 DTG	486 no DTG	45% female	40	Effectiveness

Abbreviations: DTG=dolutegravir; EFV=efavirenz; NCT=Number Clinical Trial; RAL=raltegravir; TB=tuberculosis. Source: Own authorship.

Methodological quality assessment

**Clinical trials**

All RCT outcomes assessed using RoB 2 were rated at high risk of bias in the outcome data loss domain, as missing data for the viral load laboratory tests and safety outcomes were identified in the INSPIRING, REFLATE TB, and REFLATE TB 2 studies. The protocol methodology of the studies described that unavailable viral load results were classified as non- responders (Figure 2) (National Library of Medicine [NLM], NCT00822315; NLM, NCT02178592; NLM, NCT NCT02273765). In addition, the INSPIRING authors reported a high number of participants discontinuing treatment in the DTG arm without any specific pattern or reasons. It was not possible to know whether discontinuation was related to unreported adverse events (AE). In REFLATE TB 2, the lack of outcome data was attributed to poor treatment adherence in patients in the RAL group.

The outcome measurement domains were classified as high risk of bias for safety, since there was no masking.

**Figure 2 - Assessment of the risk of bias by outcome of the included studies using the Cochrane Rob 2**

Reference	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
Dooley <i>et al.</i> , 2020.	INSPIRING	dolutegravir	efavirenz	efficacy	1	+	+	-	+	+	-	+	Low risk
Dooley <i>et al.</i> , 2020.	INSPIRING	dolutegravir	efavirenz	safety	1	+	+	-	-	+	-	!	Some concerns
Grinsztejn <i>et al.</i> , 2014	REFLATE TB	raltegravir	efavirenz	efficacy	1	+	+	-	+	+	-	-	High risk
Grinsztejn <i>et al.</i> , 2014	REFLATE TB	raltegravir	efavirenz	safety	1	+	+	-	-	+	-	-	
Delagreverie <i>et al.</i> 2020	REFLATE TB	raltegravir	efavirenz	efficacy	1	+	+	-	+	+	-	D1	Randomisation process
De Castro <i>et al.</i> , 2021.	REFLATE TB 2	raltegravir	efavirenz	efficacy	1	+	+	-	+	+	-	D2	Deviations from the intended interventions
De Castro <i>et al.</i> , 2021.	REFLATE TB 2	raltegravir	efavirenz	safety	1	+	+	-	-	+	-	D3	Missing outcome data
												D4	Measurement of the outcome
												D5	Selection of the reported result

Source: Cochrane Rob 2.

**Cohort study**

The score obtained in the analysis of the methodological quality of the cohort study was 8 stars. The sample was considered representative, using data from TB/HIV patients from 97 health facilities in Botswana. The unexposed cohort was obtained from the same population as the exposed cohort, and retrospective data were collected from the Botswana Ministry of Health database. The authors reported a protocol deviation intrinsic to the pragmatic observational studies in relation to the DTG dose provided in the national clinical protocol and the one used by patients in the cohort.

**Efficacy results**

The characteristics related to virologic suppression, TB treatment, CD4 T lymphocyte counts, antiretroviral resistance, and treatment outcomes are described in Table 3.

**Table 3 - Characteristics related to efficacy and effectiveness in the treatment of Tuberculosis and HIV / AIDS**

Reference/Study name	Tuberculosis outcomes	Change in CD4 cell count	Resistance data	HIV/aids outcomes
Grinsztejn, et al (2014)	EFV: cured and treatment completed 45 (88%); death 2 (4%); default 4 (8%); RAL 400mg: cured and treatment completed 46 (90%); death 1 (2%); default 3 (6%); treatment failure 1 (2%). RAL 800mg: cured and treatment completed 45/51 (88%); death 3 (6%); default 1 (2%); treatment failure 1 (2%); transferred to different centre: 1	EFV: 216 (IQR 87-328) RAL 400mg: 239 (IQR 160-372) RAL 800mg: 212 (IQR	39 patients met the definition of virological failure during follow-up:  12 (24%) in the RAL 400mg group,  13 (25%) in the RAL 800mg group  and 14 (27%) in the	Virological suppression ITT 24 weeks (HIV RNA < 50 copies per mL): EFV: 34/51 (67%) RAL 400mg: 41/51 (80%) RAL 800mg: 39/51 (76%) Total: 114/153 (75%)  ITT 48 weeks (HIV RNA < 50 copies per mL): EFV: 37/51 (73%) RAL 400mg: 39/51 (76%) RAL 800mg: 32/51 (63%)

Reference/Study name	Tuberculosis outcomes	Change in CD4 cell count	Resistance data	HIV/aids outcomes
REFLATE TB	(2%).	130-369)	EFV group.	Total: 108/153 (71%)
Delagreverie, et al (2020)		The median increase in CD4 cells at week 48 was similar in all three groups.		All levels of biomarkers decreased over the course of the study. There were no differences in the reduction of biomarkers between the treatment arms.
REFLATE TB	It's not reported		Not reported	
Dooley, et al (2020)	DTG: cured 61 (88%); failure 0%; EFV: cured 40 (91%); failure 1%;	DTG: 220 (IQR 111, 271). EFV: 190 (IQR 104, 252).	Only the EFV-arm participant demonstrated acquired resistance mutations (to NNRTI and NRTI).	Virological suppression ITT 24 weeks (HIV RNA < 50 copies per mL): DTG: 56/69 (81%) EFV: 39/44 (89%) ITT 48 weeks (HIV RNA < 50 copies per mL): DTG: 52/69 (75%) EFV: 36/44 (82%)
INSPIRING			75 patients met the definition of virological failure during follow-up: 42 (18%) in the	ITT 24 weeks (HIV RNA < 50 copies per mL): RAL: 133/230 (58%) EFV: 130/227 (57%) ITT 48 weeks (HIV RNA < 50 copies per mL):
De Castro, et al (2021)	EFV cured 203/227 (89%) RAL 400mg cured 206/230 (91%)	RAL: 183 (IQR: 106 a 276) EFV: 172 (IQR: 100-258)	RAL group and 33 (15%) in the EFV group.	RAL 400mg: 140/230 (61%) EFV: 150/227 (66%)
REFLATE TB 2		CD4 201 a 350:		

Reference/Study name	Tuberculosis outcomes	Change in CD4 cell count	Resistance data	HIV/aids outcomes
Modongo, et al (2019)	DTG cured 672/739 (90,9%); failure 6 (9.0%), death 48 (71.6%). No DTG: cured 429/486 (88.3%); failure 5 (8.8%), death 35 (61.4%);	DTG 172 (23,3%); No DTG: 107 (22%) CD4 > 350: DTG 198 (26,8) No DTG 212 (43,6%)	Viral load > 400 copies DTG: 40 (5,4) Não DTG: 26 (5,3)	Undetectable viral load: DTG: 541/739 (73,2%) No DTG: 396/486 (81,5%)

Abbreviations: ART= antiretroviral therapy; DTG= dolutegravir; EFV= efavirenz; HIV-1= human immunodeficiency virus-1; RAL=raltegravir; Source: Own authorship.

The REFLATE TB study identified a total of 39/153 (25%) virologic failures distributed in the control and intervention groups (Table 2). The resistance mutations to INI were E92EQ, Y143R/C, and N155H, to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) were M184V/I, K65R, K70A, and other thymidine analogues, and to non-NRTIs were K103N, V106M, and Y188L. In REFLATE TB 2, the reported mutations were: E92Q, G140C/S, Y143A/C/G/H/R/S, Q148K, N155H, and E157Q to INI, M41L, K65R, D67N, K70R, L74V/I, M184V, T215A/C to NRTI, and K101E, K103N, Y181C, Y188C, G190A to non-NRTIs. No INI-related mutations were describing in INSPIRING.

The study by Delagrevie et al. (2020) used REFLATE TB samples to measure Cell-1-associated HIV DNA blood levels in ART, systemic inflammation markers (hsCRP levels, IL-6 levels, sCD14 levels, and D-dimer levels), and viral suppression in ART. All three treatment arms had significant reductions in the four inflammation markers.

In the REFLATE TB 2 study, factors associated with virologic suppression were identified. A multivariate analysis identified an association of the female sex [odds ratio (OR) 1.77, 95% confidence interval (CI95%) 1.16–2.72], HIV-1 RNA < 100,000 copies/ml (OR 2.29, CI95% 1.33–3.96), and HIV-1 RNA from 100,000–500,000 copies/ml (OR 1.62, CI95% 1.02–2.57) versus > 500,000 copies/ml with virologic suppression. Adherence measured by the proportion of pill count > 95% was also associated with virologic suppression (OR 2.38, CI95% 1.56–3.52).

The INSPIRING study measured DTG and EFV plasma levels. Measurements occurred during concomitant TB treatment [week 8: DTG 870 ng/ml (CI90% 208–2,340) and week 24: DTG 964 ng/ml (CI90% lower limit of quantification– 3,380)] and HIV/AIDS treatment alone [week 36: DTG 854 ng/ml (CI90% 64.7–3,310) and week 48: DTG 881 ng/ml (CI90% 47.1–3,310)].

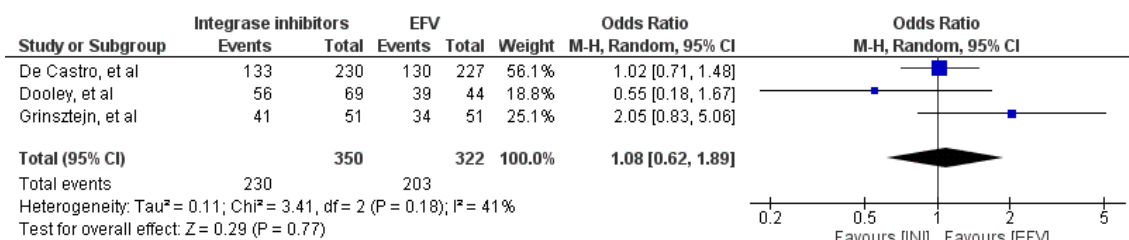
#### Virological suppression

The three selected RCTs investigated virologic suppression (defined as a viral load < 50

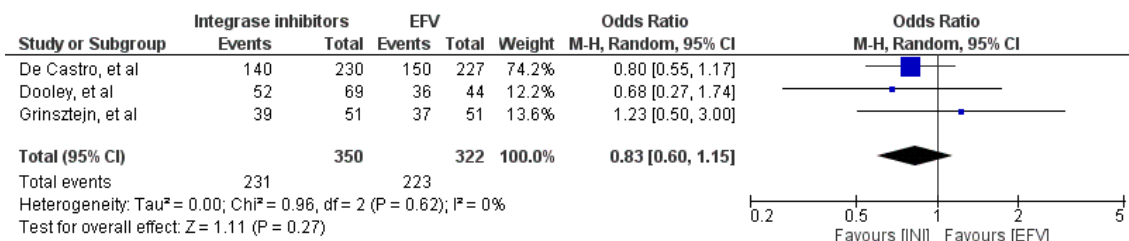
copies/ml) for treatment-naïve patients at the 24-week and 48-week follow-up, with a total of 322 adult subjects evaluated. The intention-to-treat analysis showed no statistically significant difference in the virologic suppression between the efavirenz and INI arms (OR 1.08, CI95% 0.62–1.89). However, high heterogeneity was observed at the 24-week assessment ( $I^2 = 41\%$ ), which was impacted by the REFLATE TB, which favoured the EFV arm (Figure 3).

**Figure 3 - Meta-analysis of efficacy outcomes of 3 RCTs with integrase inhibitor and efavirenz**

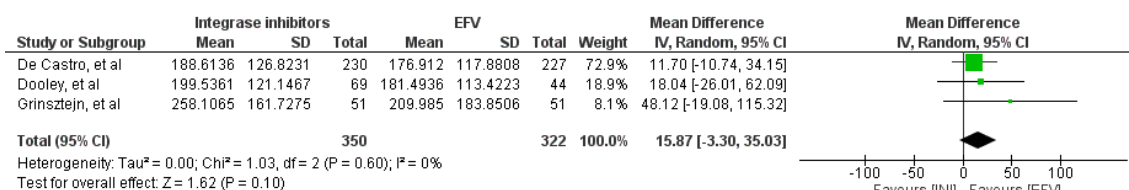
**A Viral suppression (24 weeks)**



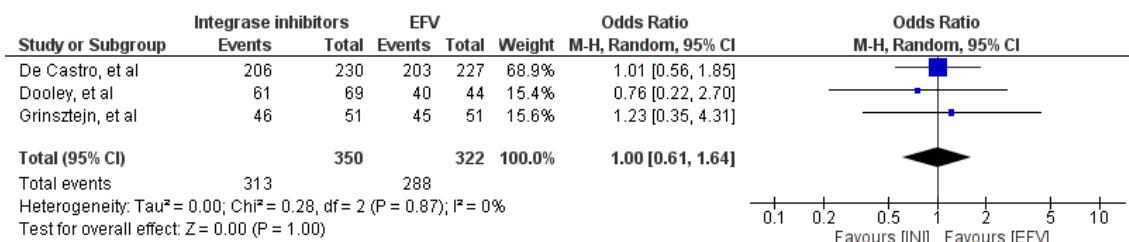
**B Viral suppression (48 weeks)**



**C CD4+ cell count**



**D Tuberculosis treatment success (cured or treatment completed)**



Resource: Review Manager Version 5.4.1 (Cochrane Collaboration)

**CD4 cell count**

Baseline changes in the CD4+ T lymphocyte counts (cells/ml) were described using the median increase in

counts, and all three RCTs contributed to the calculation of this outcome from the beginning of the follow-up until week 48. The INSPIRING results did not show a normal distribution relative to the other clinical trials, and no statistical significance was observed regarding the two treatment arms (mean difference 15.87, CI95% -3.30–35.03).

### **Tuberculosis treatment outcome**

There was no statistical difference between the groups evaluated at the end of follow-up (OR 1.00, CI95% 0.61 - 1.64), and the confidence intervals were overlapping, although extended.

### **Effectiveness results:**

In the study by Modongo et al. (2019), the ARV treatment effectiveness was greater than 70% in both treatment arms (Table 2). Of the patients who received the DTG-based regimen, 44% received one daily dose and 53% received two daily doses.

The TB treatment outcomes in patients on DTG and non-DTG regimens were 90.9% and 88.3%, respectively. Treatment with DTG showed independent association with favourable TB treatment outcomes (OR 1.56, CI95% 1.06–2.31) after adjustments for age, sex, and CD4 counts. When administered once Daily, DTG was also associated with successful TB treatment outcomes (OR 1.93, CI95% 1.16–3.23). Similar viral suppression rates were identified in patients on once daily versus twice daily DTG regimens during TB treatment. However, DTG showed no independent association with viral suppression after the adjustment for covariates.

### **Safety results**

#### *Adverse events*

The adverse events (AE) profile of the studies included in the review are described in Table 4.

Cutaneous rash to RAL 800mg and one participant with increased gamma-glutamyltransferase in REFLATE TB RCT (Grinsztejn et al., 2014) was described.

The psychiatric serious adverse event described in the INSPIRING RCT (Dooley et al. 2020) was suicidal ideation, which was considered unrelated to the study drug and was resolved the same day. There were four (6%) participants in the DTG arm and 4 (9%) participants in the EFV arm that met the criteria for TB-associated IRIS. There were two participants in the DTG arm that met the criteria for non-TB IRIS: one with strongyloidiasis (also met TB IRIS criterion mentioned above) and one with herpes zoster. Thus, there was a total of five participants (7%) with any IRIS. Any AE leading to drug discontinuation represent hypersensitivity to EFV and one participant with increased gamma-glutamyltransferase.

In REFLATE TB 2 RCT (De Castro et al., 2021), nine (4%) of 230 patients in the efavirenz group and nine (4%) of 229 patients in the raltegravir group had hepatotoxicity, and seven (3%) of 230 patients in the efavirenz group had renal failure. Nine (4%) of 230 patients in the efavirenz group and nine (4%) of 229 patients in the raltegravir group had hepatotoxicity, and seven (3%) of 230 patients in the efavirenz group had renal failure.

**Table 4 - Safety results of studies included in the systematic review.**

Reference/ Study name	n	Any AE	SAE related to ART	Any AE leading to drug discontinuation	IRIS	Death
Grinsztejn, et al (2014)	EFV: 51	EFV: 46 (90%)	EFV: 10 (20%)		EFV: 5 (10%)	EFV: 2
	RAL 400mg: 51	RAL 400mg: 46 (90%)	RAL 400mg: 6 (12%)	EFV: 3 (6%) RAL 400mg: 0 (0%)	RAL 400mg: 2 (4%)	RAL 400mg: 1
	RAL 800mg: 51	RAL 800mg: 47 (92%)	RAL 800mg: 8 (16%)	RAL 800mg: 3 (6%) a	RAL 800mg: 4 (8%)	RAL 800mg: 3
Dooley, et al (2020)	EFV: 44	EFV: 40 (91%)	EFV: 1 (2%)	EFV: 2 (5%)	EFV: 4 (9%)	EFV: 0
INSPIRING	DTG: 69	DTG: 52 (75%)	DTG: 0 (0%)	DTG: 0	DTG: 5 (7%)	DTG: 0 EFV: 14 (6%)
De Castro, et al (2021)	EFV: 230		EFV: 30 (13%)		EFV: 38 (17%)	RAL 400mg: 12
REFLATE TB 2	RAL 400mg: 229	It's not reported	RAL 400mg: 25 (11%)	EFV: 3 (1%) RAL 400mg: 2 (1%)	RAL 400mg: 25 (11%)	400mg: 12 (5%)

Abbreviations: AE=Adverse Event; ART=Antiretroviral Therapy; DTG=Dolutegravir; EFV=Efavirenz; IRIS=Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome; SAE=serious adverse events. RAL=raltegravir. Source: Own authorship.

In the REFLATE TB study, the occurrence of serious AEs was similar in all groups (mean of 35%) but was lower in the 400 mg RAL group than in the 800 mg RAL group. The AEs leading to treatment discontinuation included hepatotoxicity, skin rash, gynaecomastia, and pregnancy. None of these AEs occurred in the 400 mg RAL group. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome occurred in all treatment arms and the causes of deaths described were not related to ARV treatment (meningitis, septic shock, TB worsening, and unknown causes).

Severe AEs were rare in INSPIRING. The most common mild AEs were headaches, upper respiratory tract infections, diarrhoea, vomiting, dizziness, arthralgia, and gastroenteritis.

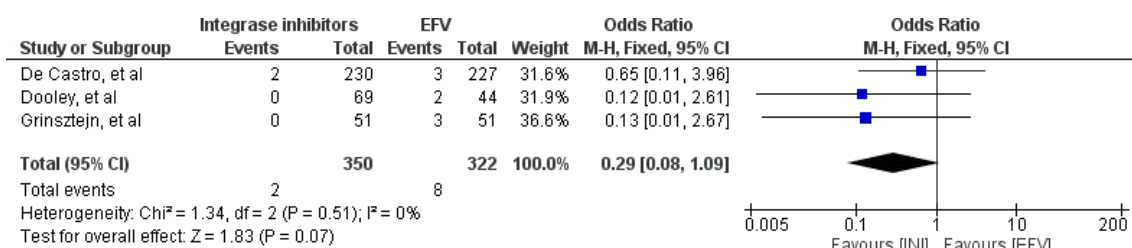
In REFLATE TB 2 (De Castro et al., 2021), few data regarding safety were available. Adverse events leading to treatment discontinuation were < 1% in both groups.

Safety outcomes were not assessed in the cohort study conducted in Botswana.

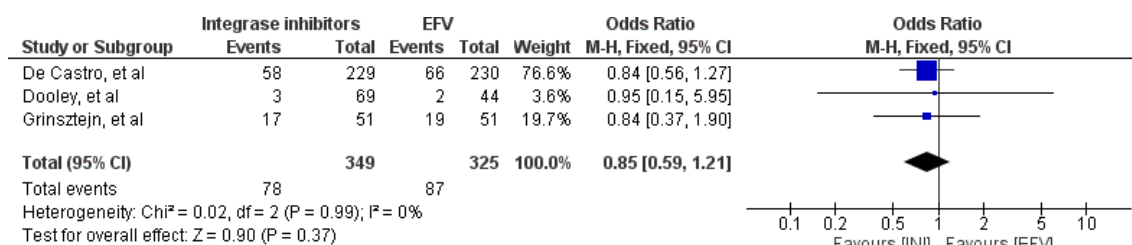


As for AEs leading to treatment discontinuation, there were few events of grade III AEs, grade IV AEs, and IRIS in relation to the total, which directly impacted the confidence interval. In addition, there was no statistical difference among the study arms regarding AEs that led to treatment discontinuation and grade III and IV AEs. In this study, a significant difference was observed only in relation to IRIS, favouring the arm that used INI ( $p = 0.04$ ) (Figure 4).

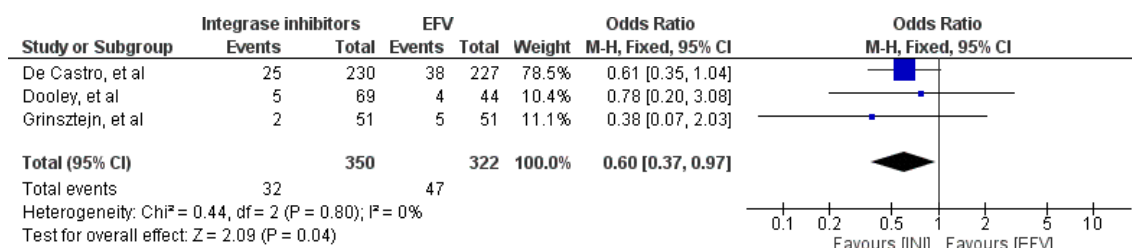
**Figure 4 - Meta-analysis of safety outcomes of 3 RCTs with integrase inhibitor and efavirenz.**



**B Grade 3-4 Adverse Event**



**C Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome**



Source: Review Manager Version 5.4.1 (Cochrane Collaboration).

**Certainty of evidence**

The evaluation of the certainty of evidence through GRADE classified outcome efficacy and safety as a low or extremely low certainty. The domains that most impacted the evaluation were risk of bias, inconsistency, and imprecision, since there were no differences between the groups assessed and large confidence intervals in the meta-analysis results. The outcome of virologic suppression at week 24 showed a high heterogeneity that was impacted by the REFLATE TB study (Grinsztejn et al., 2014), which favoured the EFV arm.

As for safety outcomes, such as IRIS, grades III and IV AEs, and treatment discontinuation due to

drugs, there was a large imprecision due to the low baseline risk, with few events observed in relation to the total number of participants.

In the evaluation of the observational study, the outcomes were TB cure and virological suppression, considering patients who reached a viral load of less than 400 copies/ml. They were classified with low certainty of evidence.

**Table 5: Summary of findings: Efficacy, effectiveness, and safety of integrase inhibitors in the treatment of HIV/AIDS inpatients with tuberculosis**

**Integrase Inhibitor compared to others antiretrovirals for tuberculosis and HIV/aids**

**Patient or population:** Tuberculosis and HIV/aids

**Setting:** Efficacy, effectiveness, and safety of integrase inhibitors in the treatment of HIV/AIDS in patients with tuberculosis

**Intervention:** Integrase Inhibitor

**Comparison:** other antiretrovirals

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Virological supression (24 weeks) № of participants: 672 (3 RCTs)	<b>OR 1.08</b> (0.62 to 1.89)	63.0%	<b>64.8%</b> (51.4 to 76.3)	<b>1.8% more</b> (11,6 fewer to 13,3 more)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b</sup>	
Virological supression (48 weeks) № of participants: 672 (3 RCTs)	<b>OR 0.83</b> (0.60 to 1.15)	69.3%	<b>65.2%</b> (57.5 to 72.1)	<b>4.1% fewer</b> (11,8 fewer to 2,9 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a</sup>	
Treatment success (cured and treatment completed) № of participants: 672 (3 RCTs)	<b>OR 1.00</b> (0.61 to 1.64)	89.4%	<b>89.4%</b> (83.8 to 93.3)	<b>0.0% fewer</b> (5,7 fewer to 3,8 more)	⊕⊕○○ LOW <sup>a</sup>	
CD4 cell count № of participants: 672 (3 RCTs)	-	The mean CD4 cell count was 0	-	<b>MD 15.87</b> <b>higher</b> (3.3 lower to 35.03 higher)	⊕⊕○○ LOW <sup>a</sup>	

### Integrase Inhibitor compared to others antiretrovirals for tuberculosis and HIV/aids

**Patient or population:** Tuberculosis and HIV/aids

**Setting:** Efficacy, effectiveness, and safety of integrase inhibitors in the treatment of HIV/AIDS in patients with tuberculosis

**Intervention:** Integrase Inhibitor

**Comparison:** other antiretrovirals

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Any AE leading to drug discontinuation № of participants: 672 (3 RCTs)	<b>OR 0.29</b> (0.08 to 1.09)	2.5%	<b>0.7%</b> (0.2 to 2.7)	<b>1.8% fewer</b> (2,3 fewer to 0,2 more)	⊕○○○ VERY LOW a,c,d	
Grade 3-4 AE № of participants: 674 (3 RCTs)	<b>OR 0.85</b> (0.59 to 1.21)	26.8%	<b>23.7%</b> (17.7 to 30.7)	<b>3.1% fewer</b> (9 fewer to 3,9 more)	⊕○○○ VERY LOW a,c,d	
IRIS № of participants: 672 (3 RCTs)	<b>OR 0.60</b> (0.37 to 0.97)	14.6%	<b>9.3%</b> (5.9 to 14.2)	<b>5.3% fewer</b> (8,6 fewer to 0,4 fewer)	⊕○○○ VERY LOW a,c,d	
Successful TB treatment № of participants: 1225 (1 observational study)	<b>OR 1.56</b> (1.06 to 2.31)	88.3%	<b>92.2%</b> (88.9 to 94.6)	<b>3.9% more</b> (0,6 more to 6,3 more)	⊕⊕○○ LOW	
Virological supression № of participants: 797 (1 observational study)	<b>OR 1.64</b> (0.86 to 3.12)	93.8%	<b>96.1%</b> (92.9 to 97.9)	<b>2.3% more</b> (0,9 fewer to 4,1 more)	⊕⊕○○ LOW	

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% confidence interval).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; MD: Mean difference

### Integrase Inhibitor compared to others antiretrovirals for tuberculosis and HIV/aids

**Patient or population:** Tuberculosis and HIV/aids

**Setting:** Efficacy, effectiveness, and safety of integrase inhibitors in the treatment of HIV/AIDS in patients with tuberculosis

**Intervention:** Integrase Inhibitor

**Comparison:** other antiretrovirals

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)		Certainty	What happens
			Difference		
<b>GRADE</b>	<b>Working</b>	<b>Group</b>	<b>grades</b>	<b>of</b>	<b>evidence</b>
<b>High certainty:</b> We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect					
<b>Moderate certainty:</b> We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different					
<b>Low certainty:</b> Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect					
<b>Very low certainty:</b> We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect					

#### Explanations

- High risk of bias due to high loss to follow-up.
- High statistical heterogeneity ( $I^2=41\%$ ), due to Grinsztejn et al (2014) study.
- Downgraded because of three randomized trial, all did not blind patients and caretakers.
- The studies include few participants and have low basal risk, demonstrated as few events during the study.

Source: GRADE pro software tool ([www.gradepro.org/](http://www.gradepro.org/)).

#### 4. Discussion

This systematic review with a meta-analysis showed that it is necessary to expand phase III studies and follow up coinfecting patients using INI in a real-world setting. In general, patients coinfecting with TB and HIV/AIDS showed a good response to INI treatment compared to other RCT in which the INI efficacy and safety were evaluated in patients with HIV/AIDS (Venter et al. 2021, Havlir et al. 2011, Bonnet et al. 2013, Rockstroh et al. 2013, Lennox et al. 2009).

According to the guidelines currently used, INI can be used as an alternative ARV to EFV in the coinfecting population (WHO, 2018); however, RCTs designed with greater methodological robustness and with an expanded number of participants are needed. These measures are essential to improve the quality of evidence regarding INI in this population, as only three RCTs with small sample sizes and one cohort study were identified.

The highly selective populations examined in the context of RCT are often not comparable with the more heterogeneous populations in real-world clinical practice, where drugs are administered to patients with varying genetic compositions who have different comorbidities or already receive different medications for other morbidities. Consequently, new drugs submitted for authorisation and commercialisation are accompanied by safety data as well as efficacy results with extremely high internal validity, but whose results may not be easily generalisable to a broader, heterogeneous population (Freemantle et al. 2010). In REFLATE TB, Grinsztejn et al. (2014) reported as a limitation the fact that liver toxicity was underestimated in the study because only patients with alanine aminotransferase concentrations up to 2.5-fold the normal limit were evaluated, which represented one of the justifications

for conducting REFLATE TB 2, a phase III study. In that study, the AE rates were similar in the RAL and EFV arms. In REFLATE TB 2 (De Castro et al., 2021), EFV was not inferior to RAL in treating HIV/AIDS in TB patients. Efavirenz has a well-known efficacy and safety standard in clinical practice, but the effects of the long-term use of integrase inhibitors are not known, despite the profile of high genetic barriers and faster viral suppression.

Despite the controlled conditions of the RCTs, this population presents treatment adherence problems. In the study by Castro et al. (2021), the non-inferiority of RAL 400 mg compared with EFV at week 48 was not demonstrated, and the explanation for this finding was associated with non-adherence to treatment. In the study by Dooley et al. (2020), the loss was also large for reasons unrelated to treatment and the authors justified the difficulty in selecting patients, which took almost two years, representing the challenge of following up coinfecting patients. According to the authors, INSPIRING would require a sample equivalent to 536 patients for comparison between the arms, and REFLATE TB was only an estimation study not designed for a formal comparison of the efficacies of RAL and EFV.

In addition, masking was not performed in any of the clinical trials identified, leading to a detection bias for safety outcomes, since masking avoids the tendency for subjects to change their behaviour because they are targets of interest and special attention, eliminating the effect of different expectations regarding the treatment (Dirk & Elston, 2021). The certainty of evidence was low or extremely low for the efficacy and safety outcomes, indicating that any effect estimate is very uncertain or that future research is likely to have a major impact on this estimate.

Both clinical trials and observational studies with a population of TB and HIV/AIDS patients are scarce. This can be explained by the fact that the incorporation of INI as a treatment alternative is recent and by the difficulty in obtaining coinfecting patient volunteers who meet the eligibility criteria to participate in clinical trials (Wong, Trustman & Yalong, 2016).

The population of coinfecting patients included in the studies consisted mainly of young adults, mostly men, from countries in different geographic regions and with different levels of socioeconomic development. These findings corroborate previous studies that investigated coinfection (Lemos et al. 2016; Rosetto et al. 2019, Mariano, Magnabosco & Orfão, 2021) and identified that in both TB and HIV/AIDS infection, the male population is the most vulnerable and prevalent for coinfection, with a higher concentration in the economically active age group (15–50 years) (Lemos et al. 2016; Rosetto et al. 2019, Mariano, Magnabosco & Orfão, 2021).

TB is an opportunistic infection with the highest death rate in HIV patients, and these patients need special pharmacotherapy follow-up, since when they discover the diagnosis, most patients are already in an advanced phase of the disease (associated with CD4 T lymphocyte values < 200) and may present characteristics that make them ineligible for inclusion in the clinical trials evaluated. The main factor behind TB mortality in PLHIV is the late diagnosis (WHO, 2021). No variation in baseline characteristics of patients was found in the studies evaluated individually, with low CD4 levels and a similar mean increase between the arms analysed. These results corroborate the SPRING study, which evaluated DTG versus RAL with once daily administration in mono-infected patients, with a median increase of 230 cells/ $\mu$ l at week 48 (Raffi et al. 2013). RMP is an enzymatic inducer of cytochrome P450 and whose concomitant use with INI can lead to sub-therapeutic drug concentrations and treatment ineffectiveness,

contributing to the emergence of viral resistance and increased healthcare costs (Wenning et al. 2009, Wang et al., 2019). The study by Dooley (2020) reported that the mean minimum DTG concentrations of 50 mg twice daily were similar to the minimum concentrations when 50 mg DTG was administered once daily without TB treatment, but previous pharmacokinetic studies identified a 56% reduction in the plasma concentration of the drug and thus recommended twice daily use (Calmy et al. 2020, Wang et al. 2019). Efavirenz concentrations were not significantly affected by RMP, which is a major advantage in a first-line ART regimen (Havlir et al. 2011, Bonnet et al. 2013).

In the cohort study conducted in Botswana, the effectiveness of ART with DTG was greater than 70%, although there was a deviation from the national recommendations regarding the DTG dosage used, representing a bias and deviation from the protocol to pragmatic observational studies. However, these results were not conclusive, with the recommendation to use DTG 50 mg twice daily during HIV/AIDS treatment in TB patients remaining (Calmy et al. 2020, Wang et al. 2019, Dooley et al. 2013). New clinical trials are underway to evaluate the reduced-dose DTG strategy in TB coinfecting patients (Nabisere et al. 2020, Griesel et al. 2021).

Although studies comparing different ART regimens in PLHIV without TB suggest that viral suppression is achieved more frequently and more rapidly with INI-containing regimens compared with those with EFV, there is a difference between the INSPIRING results and real-life studies. Efavirenz replacement with DTG is greatly important in coinfecting patients with EFV resistance mutations or significant intolerance (Pinho et al., 2020).

Concerns about ART resistance were also assessed in the REFLATE TB and INSPIRING studies. There were no reports of HIV resistance to DTG, characterising its potential for greater genetic barriers. The identified RAL-related mutations were in genes E92EQ, Y143R/C, and N155H, representing primary and secondary resistance (Nunes, 2016, da Silva et al 2010). New real-life studies are underway to evaluate DTG resistance and the impact of different INIs on immune system activation in treatment naïve patients (NLM, NCT04453436; NLM, NCT03280940).

The INI toxicity profiles include neurological and gastrointestinal symptoms and weight gain (Kolakowska et al. 2019). In the studies evaluated, INIs were safe in the treatment of coinfection, presenting a safety profile compatible with the one described in HIV treatment. It is important to emphasise the implications of a small sample size and follow-up losses.

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome was an AE described in the studies included in this review, which in the meta-analysis favoured the INI group (Grinsztejn et al. 2014, Delagreverie et al. 2020, De Castro et al. 2021 & Dooley et al. 2020), but its association with INIs is controversial (Walmsley et al. 2013, Namale et al. 2015, Uthman et al. 2015). Further studies including more high-risk patients are needed to assess whether INIs increase the risk of TB-IRIS. The study by Delagreverie et al. (2020) reported that TB and HIV/AIDS treatments were successful with a limited number of INIs. Compared with other ARV classes, INIs result in a faster HIV RNA decrease and increased CD4 cell count, both of which were associated with an increased risk of IRIS (Walmsley et al. 2013). However, a systematic review reported that a faster HIV RNA decrease was not consistently associated with an increased risk of TB (Namale et al. 2015). A meta-analysis showed that early ART (defined as one to four weeks after anti-TB therapy) doubled the risk of TB-IRIS compared with late ART (defined as eight to 12 weeks after anti-TB

therapy). TB-IRIS occurs more frequently in patients with CD4 count < 50 cells (Uthman et al. 2015).

This systematic review addressed a timely and relevant clinical question regarding the efficacy, effectiveness, and safety of INI in TB and HIV/AIDS coinfection. To minimise the risks of bias, a comprehensive search was conducted in seven databases and also in major scientific meeting websites on HIV/AIDS studies. The limitation of this review is the inclusion studies with small numbers of participants and/or that were underpowered. These aspects were considered when analyzing the methodological quality of all studies.

The results of this systematic review improve the understanding of clinical outcomes related to the use of INIs in patients coinfecting with TB and HIV/AIDS. The preparation of a comprehensive and sensitive search allowed the identification of the available evidence and improved the knowledge available on the subject.

## 5. Conclusion

Integrase inhibitors in patients co-infected with TB and HIV/AIDS appear to be effective, well tolerated and constitute an alternative to efavirenz in clinical protocols. However, the use of this drug twice a day compromises adherence to treatment. The role of these drugs should be better determined by further observations of good methodological quality studies to assess their long-term efficacy, effectiveness and safety.

## Acknowledgments

The authors would like to thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001, and the Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais for their support.

## References

- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, ... Guyatt GH. (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64(4):401-406
- Blanc, F. X., Sok, T., Laureillard, D., Borand, L., Rekeciewicz, C., Nerrienet, E., . . . Goldfeld, A. E. (2011). Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*, 365(16), 1471-1481.
- Bonnet, M., Bhatt N., Baudin E., Silva, C., Michon, C., Taburet, A.M., ... Calmy, A. (2013). Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect. Dis.* 13(4):303-312.
- Calmy, A., Tovar Sanchez, T., Kouanfack, C., Mpoudi-Etame, M., Leroy, S., Perrineau, S., . . . Delaporte, E. (2020). Dolutegravir-based and low-dose efavirenz-based regimen for the initial treatment of HIV-1 infection (NAMSAL): week 96 results from a two-group, multicentre, randomised, open label, phase 3 non-inferiority trial in Cameroon. *Lancet HIV*, 7(10), e677-e687.
- da Silva, D., Van Wesenbeeck, L., Breilh, D., Reigadas, S., Anies, G., Van Baelen, K., . . . Masquelier, B. (2010). HIV-1 resistance patterns to integrase inhibitors in antiretroviral-experienced patients with virological failure on raltegravir-containing regimens. *J Antimicrob Chemother*, 65(6), 1262-1269.
- De Castro N., Marcy O., Chazallon C., Messou E., Eholié S., Ntak-pé J.B., ... Grinsztejn B. (2021). Standard dose raltegravir or efavirenz-based antiretroviral treatment for patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 300 Replate TB 2): an open-



label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect. Dis.* 21(6):813-822.

Delagreverie H.M., Bauduin C., De Castro N., Grinsztejn B., Chevrier M., Jouenne F.,...Delaugerre, C. (2020). Impact of Raltegravir or Efavirenz on Cell- Associated Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Deoxyribonucleic Acid and Systemic Inflammation in HIV-1/Tuberculosis Coinfected Adults Initiating Antiretroviral Therapy. *Open Forum Infect. Dis.* 7(2):ofz549.

Dirk M. & Elston M.D. (2021).. The Hawthorne effect. *J. Am. Acad. Dermatol.*

Dooley, K.E., Kaplan R., Mwelase, N., Grinsztejn, B., Ticona, E., Lacerda, M. (2020). Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Patients Coinfected With Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus: A Multicenter, Noncomparative, Open-label, Randomized Trial. *Clin. Infect. Dis.* 70(4):549-556

Dooley, K. E., Sayre, P., Borland, J., Purdy, E., Chen, S., Song, I., . . . Flexner, C. (2013). Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 62(1), 21-27.

Efficacy and Safety of 2 Raltegravir Doses in Naive HIV-1-infected Patients Receiving Rifampin for Active Tuberculosis. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00822315?term=REFLATE&draw=2&rank=2> Accessed 07 July 2022.

Freemantle, N., & Strack, T. (2010). Real-world effectiveness of new medicines should be evaluated by appropriately designed clinical trials. *J Clin Epidemiol*, 63(10), 1053-1058.

Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: < <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> > Accessed 07 July 2022.

Griesel R., Hill A., Meintjes G. & Maartens G. (2021). Standard versus double dose dolutegravir in patients with HIV-associated tuberculosis: a phase 2 non- comparative randomised controlled (RADIANT-TB) trial. *Wellcome Open Res.* 6:1.

Grinsztejn, B., De Castro, N., Arnold, V., Veloso, V. G., Morgado, M., Pilotto, J. H., . . . Molina, J. M. (2014). Raltegravir for the treatment of patients co- infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*, 14(6), 459-467.

Havlir, D. V., Kendall, M. A., Ive, P., Kumwenda, J., Swindells, S., Qasba, S. S., . . . Sanne, I. (2011). Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*, 365(16), 1482-1491.

Kolakowska, A., Maresca, A. F., Collins, I. J., & Cailhol, J. (2019). Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. *Curr Treat Options Infect Dis*, 11(4), 372-387.

Lawn, S. D., Bekker, L. G., & Miller, R. F. (2005). Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*, 5(6), 361-373.

Lemos L. A., Fiuza, M. L., Reis, R. K., Ferrer, A. C., Gir, E., & Galvão, M. T. (2016). Adherence to antiretrovirals in people coinfecting with the human immunodeficiency virus and tuberculosis. *Rev Lat Am Enfermagem*, 24, e2691.

Lennox, J. L., DeJesus, E., Lazzarin, A., Pollard, R. B., Madruga, J. V., Berger, D. S., . . . Sklar, P. (2009). Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 374(9692), 796-806.

Luo D, Wan X, Liu J & Tong T (2018). Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res* 27(6):1785-1805.

Manosuthi W., Wiboonthukul S. & Sungkanuparph S. (2016). Integrated therapy for HIV and tuberculosis. *AIDS Res. Ther.* 13:22.



Mariano AS, Magnabosco GT & Orfão NH. (2021). Epidemiological profile of Tuberculosis/HIV coinfection in a priority city of Western Amazon. *J Manag Prim Health Care*;13:e08

McIlleron H., Meintjes G., Burman W.J. & Maartens G. (2007). Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J. Infect. Dis.* 196 (1):S63-75.

Methley, A.M., Campbell S., Chew-Graham, C., McNally, R. & Cheraghi-Sohi, S. (2014) PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Services Research*, 14:579

Modongo, C., Wang, Q., Dima, M., Matsiri, O., Kgwaadira, B., Rankgoone-Pono, G. (2019). Clinical and Virological Outcomes of TB/HIV Coinfected Patients Treated With Dolutegravir-Based HIV Antiretroviral Regimens: Programmatic Experience From Botswana. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 82(2):111-115.

Nabisere R, Musaazi J, Denti P, Aber, F., Lamorde, M., Dooley, K.E.,... Sekaggya-Wiltshire, C. (2020). Pharmacokinetics, SAFety/tolerability, and EFFicacy of high-dose Rifampicin in tuberculosis-HIV co-infected patients on efavirenz- or dolutegravir-based antiretroviral therapy: study protocol for an open-label, phase II clinical trial (SAEFRIF). *Trials* 21(1):181.

Namale, P. E., Abdullahi, L. H., Fine, S., Kamkuemah, M., Wilkinson, R. J., & Meintjes, G. (2015). Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *Future Microbiol*, 10(6), 1077-1099.

National Library of Medicine (U.S.). Efficacy and Safety of 2 Raltegravir Doses in Naive HIV-1-infected Patients Receiving Rifampin for Active Tuberculosis Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00822315?term=REFLATE&draw=2&rank=2> Accessed 07 July 2022.

National Library of Medicine (U.S.). HIV Drug Resistance Among Individuals Failing Tenofovir/Lamivudine and Dolutegravir First Line Regimen in Brazil <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04453436?term=dolutegravir&draw=3&rank=98> Accessed 07 July 2022.

National Library of Medicine (U.S.). Impact of Different Integrase Inhibitor Based Regimen on Immune Activation Among HIV naïve Patient (INTATTI) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280940?term=raltegravir&draw=6&rank=278> Accessed 07 July 2022.

National Library of Medicine (U.S.). Raltegravir Versus Efavirenz in Naive HIV-1-infected Patients Receiving Rifampin for Active Tuberculosis (REFLATE TB2). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273765?term=REFLATE&draw=2&rank=1> Accessed 07 July 2022.

National Library of Medicine (U.S.) Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178592> Accessed 07 July 2022.

Nunes E P (2016). Dolutegravir versus raltegravir em pacientes em falha à terapia antirretroviral: estudo Sailing. *Braz. J. Infect. Dis.* 2(1): 16-23.

Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178592> Accessed 24 March 2022.

Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*, 5(1), 210.

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372, n71.

Pecego, A. C., Amancio, R. T., Ribeiro, C., Mesquita, E. C., Medeiros, D. M., Cerbino, J., . . . Japiassu, A. M. (2016). Six-month

survival of critically ill patients with HIV-related disease and tuberculosis: a retrospective study. *BMC Infect Dis*, 16, 270.

Pinho R.E.G., Pascom A.R.P., Alves K., Oliveira P.B., Menezes A.I., Perini F.B.,...Avelino-Silva, V.I. CD4 count and viral load dynamics under different art regimens in HIV/TB coinfection. Available at: <https://www.croiconference.org/abstract/cd4-count-and-viral-load-dynamics-under-different-art-regimens-in-hiv-tb-coinfection/> Accessed 07 July 2022.

Raffi, F., Rachlis, A., Stellbrink, H. J., Hardy, W. D., Torti, C., Orkin, C., . . . Min, S. (2013). Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*, 381(9868), 735-743.

Resende NH, Pantuzza LLN, Carvalho WS, Miranda SS, Reis AMR. Systematic Review of Integrase Inhibitors in the treatment of HIV/aids in patients with tuberculosis. PROSPERO 2020 CRD42020185240 Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42020185240](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020185240)

Rockstroh, J. K., DeJesus, E., Lennox, J. L., Yazdanpanah, Y., Saag, M. S., Wan, H., . . . Sklar, P. (2013). Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 63(1), 77-85.

Rosetto M, Brand EM, Hahn GV, Oliveira DLLC, Teixeira LB. (2019). Epidemiological profile of tuberculosis cases with HIV coinfection in Porto Alegre city, Brazil. *Rev. Bras. Enferm.* 72 (5).

Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I,...Higgins JPT. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ* 366:14898.

Uthman, O. A., Okwundu, C., Gbenga, K., Volmink, J., Dowdy, D., Zumla, A., & Nachega, J. B. (2015). Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*, 163(1), 32-39.

Venter, W.D.F., Sokhela, S., Simmons B., Moorhouse M., Fairlie L., Mashabane N.,...Hill, A. (2021). Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 7(10):e666-e676.

Walmsley, S. L., Antela, A., Clumeck, N., Duiculescu, D., Eberhard, A., Gutiérrez, F., . . . Nichols, G. (2013). Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 369(19), 1807-1818.

Wang X, Cerrone M, Ferretti F, Castrillo, N., Maartens, G., McClure, M., Boffito, M. (2019). Pharmacokinetics of dolutegravir 100 mg once daily with Rifampicin. *Int. J. Antimicrob. Agents* 54(2):202-206

Wells, G.A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., Tugwell, P. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute (2014). [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) Accessed 07 July 2022.

Wenning, L. A., Hanley, W. D., Brainard, D. M., Petry, A. S., Ghosh, K., Jin, B., . . . Iwamoto, M. (2009). Effect of rifampin, a potent inducer of drug- metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(7), 2852-2856.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Kanters S, Jansen J, Zoratti M, Forrest J, Humphries B, Campbell J. Web Annex B. Systematic literature review and network meta-analysis assessing first-line antiretroviral treatments In: Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/HIV/18.25). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/276490/WHO-CDS-HIV-18.25-eng.pdf?ua=1> Accessed 24 March 2022.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Updated recommendations on first-line and secondline antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV Interim guidance. In: Department ST, ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-18.51> Accessed 24 March 2022.

Wijting, I. E. A., Wit, F., Rokx, C., Leyten, E. M. S., Lowe, S. H., Brinkman, K., . . . Rijnders, B. J. A. (2019). Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected late presenters starting integrase inhibitor containing antiretroviral therapy. *EClinicalMedicine*, 17, 100210.

Wan X, Wang W, Liu J & Tong T. (2014) Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med. Res. Methodol.* 14:135.

Wong, E., Trustman, N. & Yalong, A. (2016). HIV pharmacotherapy: A review of integrase inhibitors. *Jaapa* 29(2):36-40.

World Health Organization; 2015 [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204347/1/WHO\\_HIV\\_2015.44\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204347/1/WHO_HIV_2015.44_eng.pdf?ua=1). Accessed 24 March 2022. World Health Organization; Treatment of Tuberculosis Guidelines. Fourth edition, 2009.

Zimba, S., Mbewe, N., Chishimba, L., Chomba, M., & Saylor, D. (2021). Immune reconstitution inflammatory syndrome: a report of TB-IRIS after switching from efavirenz to dolutegravir. *Trop Doct*, 51(2), 216-218.

## 6 ARTIGO III

### **Artigo III: Problemas relacionados ao uso de medicamentos no acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com tuberculose, HIV/aids e na coinfeção: revisão integrativa**

Publicado no periódico *Research, Society and Development*.

**Drug therapy problem in the pharmacotherapeutic follow-up of patients with tuberculosis, HIV/AIDS and in co-infection: integrative review**

**Problemas relacionados con medicamentos en el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con tuberculosis, VIH/SIDA y en coinfección: revisión integradora**

Recebido: 25/02/2022 | Revisado: 05/03/2022 | Aceito: 13/03/2022 | Publicado: 15/03/2022

**Natália Helena de Resende**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8553-1083>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [nataliaresende@yahoo.com.br](mailto:nataliaresende@yahoo.com.br)

**Deyverson Juan Mendes Lopes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0301-6027>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [deyversonjuan@msn.com](mailto:deyversonjuan@msn.com)

**Ursula Carolina de Moraes Martins**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8616-7351>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [ursulac.martins@gmail.com](mailto:ursulac.martins@gmail.com)

**Adriano Max Moreira Reis**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0017-7338>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [amreis@outlook.com](mailto:amreis@outlook.com)

**Silvana Spíndola de Miranda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7245-4472>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [silvanaspindola@gmail.com](mailto:silvanaspindola@gmail.com)

**Wânia da Silva Carvalho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2575-6352>  
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
E-mail: [waniasilvacarvalho@gmail.com](mailto:waniasilvacarvalho@gmail.com)

#### **Resumo**

A atenção farmacêutica é a provisão responsável da farmacoterapia e tem o objetivo de alcançar resultados definidos que melhorem a qualidade de vida. Os pacientes com tuberculose, HIV/aids e coinfectados utilizam uma grande quantidade de medicamentos, o que aumenta o risco de apresentarem problemas relacionados ao uso de medicamentos. O objetivo desse trabalho foi verificar as evidências disponíveis na literatura sobre os problemas relacionados ao uso de medicamentos no acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes que recebem tratamento para tuberculose, HIV/aids e na coinfeção. Trata-se de estudo de revisão integrativa da literatura, com busca de artigos nas bases de dados Literatura Latina-Americana em Ciências e Saúde e PubMed. Foram selecionados 18 artigos relacionados ao tema. Em relação à metodologia, oito utilizaram o método Dáder, sete o *pharmacist's workup of drug therapy* e três utilizaram outros métodos de classificação de problemas relacionados ao uso de medicamentos. Foram encontrados resultados positivos quando a atenção farmacêutica foi aplicada ao cuidado dos pacientes, identificando menor ocorrência de problemas relacionados ao uso de medicamentos quando havia uma intervenção do farmacêutico com a equipe clínica. Foi observado que a maioria dos problemas relacionados ao uso de medicamentos relatados eram

relacionados à segurança do medicamento, seguido de indicação. Estes estudos reforçam a ideia de que a intervenção farmacêutica pode reduzir o número de problemas relacionados ao uso de medicamentos e aumentar a qualidade do cuidado aos pacientes.

**Palavras-chave:** Tuberculose; HIV; aids; atenção farmacêutica; coinfeção.

### Abstract

Pharmaceutical care is the responsible provision of pharmacotherapy and aims to achieve defined outcomes that improve quality of life. Tuberculosis, HIV/AIDS and co-infected patients use a large amount of medication, which increases the risk of having drug therapy problems. The objective of this study was to verify the evidence available in the literature on drug therapy problems in the pharmacotherapeutic follow-up of patients receiving treatment for tuberculosis, HIV/AIDS and in co-infection. This is an integrative literature review study, searching for articles in the Latin American Literature in Science and Health and PubMed databases. Eighteen articles related to the topic were selected. Regarding the methodology, eight used the Dader method, seven the pharmacist's workup of drug therapy and three used other methods of classification of drug therapy problems. Positive results were found when pharmaceutical guidance was applied to patient care, identifying a lower occurrence of drug therapy problem when there was an intervention of the pharmacist with the clinical team. It was observed that most drug therapy problem reported were related to drug safety, followed by indication. These studies reinforce the idea that pharmaceutical intervention can reduce the number of drug therapy problem and increase the quality patients' care.

**Keywords:** Tuberculosis; HIV; aids; Pharmaceutical Care; co-infection;

### Resumen

La atención farmacéutica es la provisión responsable de la farmacoterapia y tiene como objetivo lograr resultados definidos que mejoren la calidad de vida. Los pacientes de tuberculosis, VIH/SIDA y coinfectados utilizan una gran cantidad de medicación, lo que aumenta el riesgo de tener problemas relacionados con medicamentos. El objetivo de este estudio fue verificar la evidencia disponible en la literatura sobre problemas relacionados con medicamentos en el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes en tratamiento por tuberculosis, VIH/SIDA y en coinfección. Se trata de un estudio integrador de revisión bibliográfica, en busca de artículos en las bases de datos de la Literatura Latinoamericana en Ciencia y Salud y PubMed. Fueron seleccionados dieciocho artículos relacionados con el tema. En cuanto a la metodología, ocho utilizaron el método Dader, siete el *pharmacist's workup of drug therapy* y tres utilizaron otros métodos de clasificación de los PRM. Se encontraron resultados positivos cuando se aplicó la atención farmacéutica al cuidado del paciente, identificándose una menor ocurrencia de problemas relacionados con medicamentos cuando hubo intervención del farmacéutico con el equipo clínico. Se observó que la mayoría de los problemas relacionados con medicamentos informados estaban relacionados con la seguridad del medicamento, seguido de la indicación. Estos estudios refuerzan la idea de que la intervención farmacéutica puede reducir el número de problemas relacionados con medicamentos y aumentar la calidad de la atención de los pacientes.

**Palabras clave:** Tuberculosis; VIH/SIDA; atención farmacéutica; coinfección.

## 1. Introdução

Apesar de medicamentos efetivos estarem disponíveis para o tratamento da tuberculose (TB), muitos pacientes não alcançam a cura (WHO, 2021). O abandono do tratamento ainda está aquém das recomendações da organização mundial da saúde, o que contribui para a resistência farmacológica, postergação da cura, onera o tratamento, aumenta a duração e a gravidade da doença, eleva as taxas de mortalidade além de ter importante impacto econômico – tanto para os usuários, quanto para o sistema de saúde (Soeiro, Caldas & Ferreira, 2020). A TB está entre as doenças mais associadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), uma vez que é considerada um dos principais fatores de risco na progressão de infecção latente pelo bacilo da TB para doença ativa (WHO, 2021).

Diante da complexidade dessas doenças e do tratamento, faz-se necessário um profissional que se responsabilize pelos problemas farmacoterapêuticos apresentados por esses pacientes devido ao potencial de reações adversas a medicamentos (RAM), interações medicamentosas e a possibilidade de não aderirem a terapia antirretroviral (TARV) e/ou ao tratamento anti-tuberculose (anti-TB) (Resende, et al., 2019).

A atenção farmacêutica é um modelo de prática profissional que consiste na provisão responsável da

farmacoterapia com o propósito de alcançar resultados concretos em resposta à terapêutica prescrita, que melhorem a qualidade de vida do paciente (Cipolle, Strand & Morley, 2012). Tal prática busca prevenir ou resolver os problemas farmacoterapêuticos de maneira sistematizada e documentada. Além disso, envolve o acompanhamento do paciente com os objetivos de responsabilizar-se junto a ele para que o medicamento prescrito seja seguro e efetivo na posologia correta e resulte no efeito terapêutico desejado (Cipolle, et al., 2012). Deve-se atentar para que, ao longo do tratamento, os problemas relacionados ao uso de medicamentos (PRM) sejam os mínimos possíveis e quando surgirem, possam ser resolvidos (Cipolle, et al., 2012).

De acordo com o Terceiro Consenso de Granada, que utiliza o método Dáder, o PRM é qualquer evento indesejável, que envolva ou suspeita-se de estar relacionado com a farmacoterapia e que interfere de maneira real ou potencial em uma evolução terapêutica eficaz, conduzindo a resultados negativos associados à utilização de medicamentos (Comité de consenso, 2007).

De acordo com o modelo de Minnesota, que utiliza o método *pharmacist's workup of drug therapy* (PWDT), um PRM se caracteriza por qualquer evento indesejável experimentado pelo paciente que envolve ou é suspeito de envolver a farmacoterapia, e que interfere de fato ou potencialmente, com um resultado desejado para o paciente (Cipolle, Strand & Morley, 1998).

Os estudos que abordam os PRM na coinfeção TB e HIV/aids são escassos (Resende, et al., 2021; Foisy & Akay, 2015). O conhecimento dos principais PRM é de suma importância para o cuidado desses pacientes, além de ser fundamental para o redirecionamento de estratégias que orientem as ações de saúde, e melhorem a qualidade de vida dos pacientes infectados pela TB e/ou HIV/aids (Resende, et al., 2019).

Com intuito de contribuir e somar esforços para a excelência da assistência a esses pacientes, esse estudo tem como objetivo verificar as evidências disponíveis na literatura sobre os PRM no acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes que recebem tratamento para TB, HIV/aids e na coinfeção.

## 2. Metodologia

A revisão integrativa da literatura fornece uma abordagem sistemática para explorar um fenômeno ou evento em saúde ao identificar estudos com diferentes metodologias (experimentais ou não experimentais) e níveis de evidência. Para a realização dessa revisão foram realizadas as seguintes fases: formulação do problema, busca na literatura, avaliação de dados, análise de dados e apresentação (Whittemore & Knafl, 2005). Essa revisão foi conduzida de acordo com a declaração *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) (Page, et al., 2021).

### Critérios de elegibilidade

A formulação da pergunta foi definida a partir da estratégia que prevê a definição da população (P), intervenção (I), comparador (C), desfecho (*outcomes*- O) e tipo de estudo (*study type*-S) (PICOS) (Methley, et al., 2014). Assim, a pergunta norteadora para esse estudo foi a seguinte: Em estudos primários experimentais ou não experimentais (S) pacientes que recebem tratamentos para TB e/ou HIV/aids (P), durante o acompanhamento farmacoterapêutico (I), apresentam quais PRM (O)?

Foram incluídos nesse estudo artigos que avaliaram o acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes adultos com TB e/ou HIV/aids, em que os desfechos avaliados foram os PRM. Estudos qualitativos com delineamento misto, em que houve a quantificação de PRM foram incluídos. Foram excluídos os artigos de

revisão.

### Fontes de informação e estratégia de busca

Foram utilizados os seguintes descritores: HIV, aids, tuberculose, conduta no tratamento medicamentoso e serviços farmacêuticos. Esses descritores foram utilizados na língua inglesa na base de dados PubMed e em inglês, espanhol e português na literatura latino-americana em ciências da saúde (LILACS). As estratégias de busca utilizadas nessas bases de dados são descritas na Tabela 1.

**Tabela\_ 1: Estratégias de busca de acordo com as bases de dados utilizadas**

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed	((((((((((((((HIV[MeSH Terms]) OR (HIV[Text Word])) OR (Human Immunodeficiency Virus[Text Word])) OR (Immunodeficiency Virus, Human[Text Word])) OR (Immunodeficiency Viruses, Human[Text Word])) OR (Virus, Human Immunodeficiency[Text Word])) OR (Viruses, Human Immunodeficiency[Text Word])) OR (AIDS Virus[Text Word])) OR (AIDS Viruses[Text Word])) OR (Virus, AIDS[Text Word])) OR (Viruses, AIDS[Text Word])) OR (Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus[Text Word])) OR (Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus[Text Word])) OR (((((((((((((((Acquired Immunodeficiency Syndrome[MeSH Terms]) OR (Acquired Immunodeficiency Syndrome[Text Word])) OR (Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired[Text Word])) OR (Acquired Immune Deficiency Syndrome[Text Word])) OR (Acquired Immuno-Deficiency Syndrome[Text Word])) OR (Acquired Immuno Deficiency Syndrome[Text Word])) OR (Acquired Immuno-Deficiency Syndromes[Text Word])) OR (Immuno-Deficiency Syndrome, Acquired[Text Word])) OR (Immuno-Deficiency Syndromes, Acquired[Text Word])) OR (Syndrome, Acquired Immuno-Deficiency[Text Word])) OR (Syndromes, Acquired Immuno-Deficiency[Text Word])) OR (Immunodeficiency Syndrome, Acquired[Text Word])) OR (Acquired Immunodeficiency Syndromes[Text Word])) OR (Immunodeficiency Syndromes, Acquired[Text Word])) OR (Syndrome, Acquired Immunodeficiency[Text Word])) OR (Syndromes, Acquired Immunodeficiency[Text Word])) OR (AIDS[Text Word])) OR (((((((((((Tuberculosis[MeSH Terms]) OR (Tuberculosis[Text Word])) OR (Tuberculoses[Text Word])) OR (Kochs Disease[Text Word])) OR (Koch's Disease[Text Word])) OR (Koch Disease[Text Word])) OR (Mycobacterium tuberculosis Infection[Text Word])) OR (Infection, Mycobacterium tuberculosis[Text Word])) OR (Infections, Mycobacterium tuberculosis[Text Word])) OR (Mycobacterium tuberculosis Infections[Text Word])) AND (((((((Medication Therapy Management[MeSH Terms]) OR (Medication Therapy Management[Text Word])) OR (Management, Medication Therapy[Text Word])) OR (Therapy Management, Medication[Text Word])) OR



Base de dados	Estratégia de busca
Lilacs	<p>(Drug Therapy Management[Text Word])) OR (Management, Drug Therapy[Text Word])) OR (Therapy Management, Drug[Text Word])) OR (((((((((((((((Pharmaceutical Services[MeSH Terms]) OR (Pharmaceutical Services[Text Word])) OR (Services, Pharmaceutic[Text Word])) OR (Services, Pharmacy[Text Word])) OR (Pharmaceutic Services[Text Word])) OR (Pharmaceutic Service[Text Word])) OR (Service, Pharmaceutic[Text Word])) OR (Services, Pharmaceutical[Text Word])) OR (Pharmaceutical Service[Text Word])) OR (Service, Pharmaceutical[Text Word])) OR (Pharmacy Services[Text Word])) OR (Pharmacy Service[Text Word])) OR (Service, Pharmacy[Text Word])) OR (Pharmaceutical Care[Text Word])) OR (Care, Pharmaceutical[Text Word])))</p> <p>((tw:(hiv)) OR (tw:(Vírus de Imunodeficiência Humana)) OR (tw:(Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus)) OR (tw:(AIDS Virus)) OR (tw:(AIDS Viruses)) OR (tw:(Human Immunodeficiency Virus)) OR (tw:(VIH)) OR (tw:(Vírus da AIDS)) OR (tw:(Acquired Immune Deficiency Syndrome)) OR (tw:(Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus)) OR (tw:( AIDS Virus)) OR (tw:( AIDS Viruses)) OR (tw:(Virus de Inmunodeficiencia Humana)) OR (tw:(Virus de la Inmunodeficiencia Humana)) OR ( tw:(Virus del SIDA))) OR ((tw:(Tuberculose)) OR (tw:(Infecção por Mycobacterium tuberculosis)) OR (tw:(Infecção por Mycobacterium tuberculosis)) OR (tw:(Tuberculosis)) OR (tw:(Mycobacterium tuberculosis Infection)) OR ( tw:(Mycobacterium tuberculosis Infections)) OR (tw:(Tuberculoses)) OR (tw:(Infección por Mycobacterium)) OR (tw:(tuberculosis TB))) AND (((tw:(Conduta do Tratamento Medicamentoso)) OR (tw:(Medication Therapy Management)) OR (tw:(Administración del Tratamiento Farmacológico)) OR (tw:(Administração da Terapia Farmacológica)) OR (tw:(Administração de Terapia Medicamentosa)) OR (tw:(Administração do Tratamento Farmacológico)) OR (tw:(Administração do Tratamento Medicamentoso)) OR ( tw:(Conduta Quimioterápica)) OR (tw:(Conduta no Tratamento Medicamentoso)) OR (tw:(Gestão da Medicação)) OR (tw:(Gestão da Terapia Medicamentosa)) OR (tw:(Gestão do Tratamento Farmacológico)) OR ( tw:(Gestão do Tratamento Medicamentoso))) OR ((tw:(Assistência Farmacêutica)) OR (tw:(Atenção Farmacêutica)) OR (tw:(Cuidados Farmacêuticos)) OR (tw:(Serviços de Assistência Farmacêutica)) OR (tw:(Pharmaceutical Services)) OR (tw:(Care, Pharmaceutical)) OR (tw:(Pharmaceutic Service)) OR (tw:(Pharmaceutic Services)) OR (tw:(Pharmaceutical Service)) OR (tw:(Pharmacy Service)) OR (tw:(Pharmacy Services)) OR (tw:(Servicios Farmacéuticos)) OR (tw:(Atención Farmacéutica)) OR (tw:(Cuidados Farmacéuticos))))</p>



Siglas: LILACS= Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde.

### Processo de seleção dos estudos

A busca foi realizada sem limitação de idioma e tempo, abrangendo as publicações indexadas até dia 24 de janeiro de 2022. A seleção dos artigos que se enquadram nos critérios da revisão integrativa ocorreu no período de janeiro a fevereiro de 2022 por dois revisores independentes. A plataforma Rayyan® foi utilizada para selecionar os estudos (Ouzzani, et al., 2016). Optou-se por realizar uma busca mais ampla na literatura porque os estudos que abordam o tema são escassos tanto para a TB como para a coinfeção TB e HIV/aids.

Inicialmente foi realizada a leitura prévia dos títulos e resumos, seguida da avaliação do texto completo na segunda etapa. Para o acesso ao texto completo, foram utilizados os seguintes recursos: link disponível diretamente nas bases de dados LILACS e PubMed, busca no portal do periódico em que o artigo foi publicado e busca no portal CAPES. Para os artigos em que os textos completos não estavam disponíveis foram feitos contatos com os autores.

### Processo de coleta e análise dos dados

Para a extração dos dados dos artigos selecionados utilizou-se um instrumento desenvolvido pelos próprios autores. Foram extraídos: título dos estudos, autores, local, delineamento dos estudos, cenário de prática, método de atenção farmacêutica utilizado, tipos de PRM identificados e conclusão dos autores. Para a análise, os dados foram ordenados, codificados, categorizados e resumidos (Whittemore & Knafl, 2005).

A redução de dados envolveu a avaliação da classificação de acordo com o referencial teórico dos tipos de PRM conforme descrito no quadro 1 (Ramalho de Oliveira, 2011; Cipolle, Strand & Morley, 2012).

**Quadro\_ 1: Descrição dos problemas relacionados ao uso de medicamentos**

	<b>Problema relacionado ao uso de medicamentos</b>	<b>Descrição do problema relacionado ao uso de medicamentos</b>
Indicação	Medicamento desnecessário	O paciente não tem uma indicação clínica que justifique utilizar o medicamento.
	Medicamento adicional necessário	O paciente necessita de farmacoterapia adicional para tratar ou prevenir um problema de saúde.
Efetividade	Medicamento inefetivo	O medicamento não é efetivo. Não produz o efeito desejado
	Dose baixa	A dose do medicamento está baixa para produzir o efeito desejável.
Segurança	Reação adversa	O medicamento está produzindo uma reação adversa no paciente.
	Dose alta	A dose do medicamento está alta, resultando em efeitos tóxicos.
Conveniência	Não adesão	O paciente não é capaz ou não deseja utilizar o medicamento como recomendado.

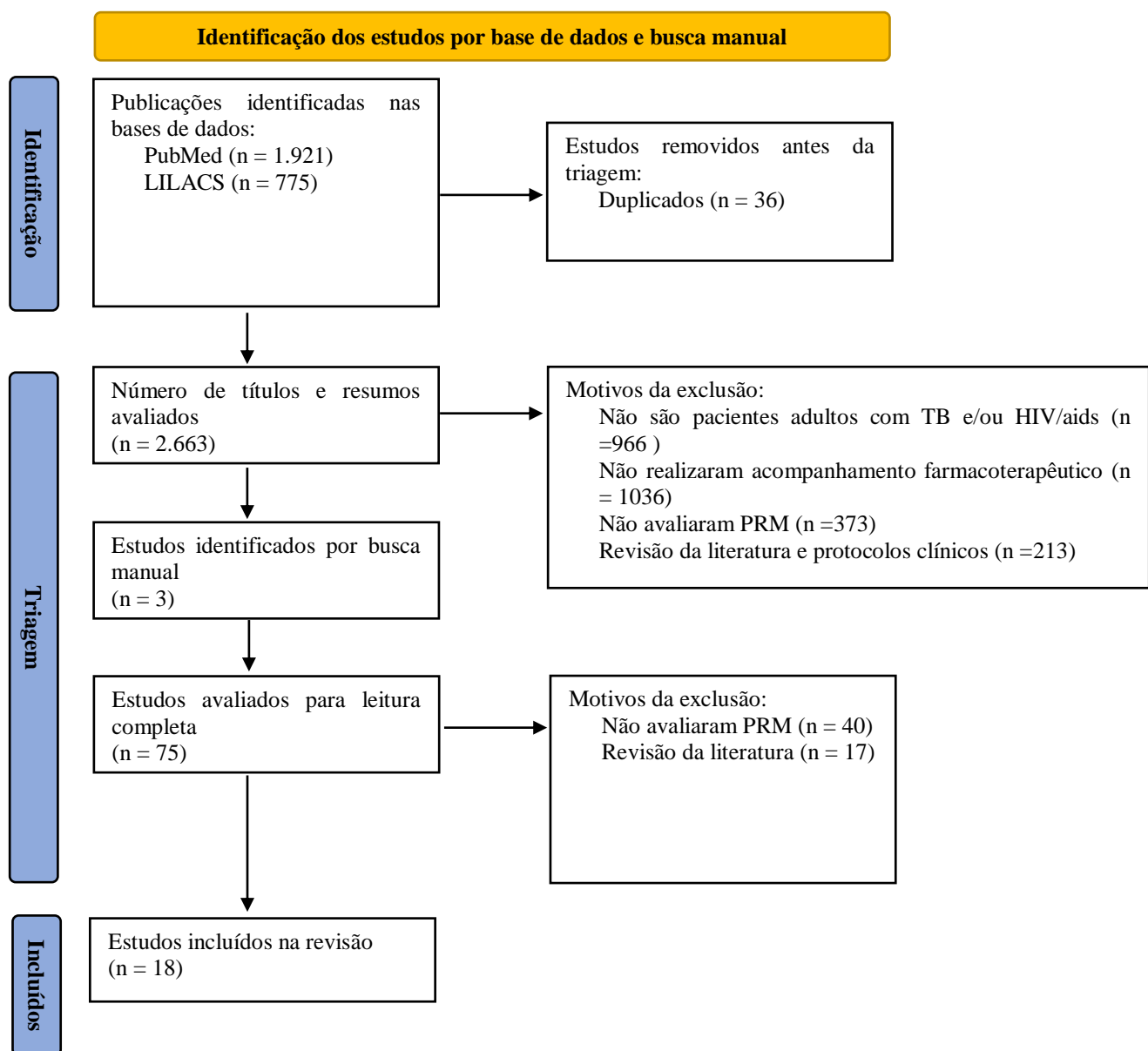
Fonte: Ramalho-de-Oliveira (2011); Cipolle, Strand & Morley (2012).

Na próxima etapa os dados de PRM foram reunidos em uma planilha para que a fonte primária fosse reduzida a uma única página com dados semelhantes extraídos das fontes individuais. Facilitando assim, a fase de exibição dos dados e comparação dos mesmos (Whittemore & Knaf, 2005).

### 3. Resultados e Discussão

Após a busca nas bases de dados foram encontrados 2.696 artigos e três artigos por busca manual. Após a remoção de 36 artigos duplicados foram avaliados 2.660 títulos e resumos. Para leitura completa foram selecionados 75 artigos, dos quais 18 foram incluídos. A apresentação esquemática dos artigos incluídos e excluídos na revisão integrativa está descrita na figura 1.

**Figura\_ 1: Apresentação esquemática dos artigos incluídos e excluídos na revisão integrativa**



Fonte: Adaptado de Page, et al. (2021).

#### Características dos estudos

O período de publicação dos artigos selecionados variou entre 2006 e 2021. O idioma de publicação

predominante foi o inglês (10), seguido da língua portuguesa (5) e da espanhola (3). Os estudos foram realizados no Brasil (12), no Chile (2), na Nigéria (2), um na Espanha e um no Canadá.

Dos artigos selecionados, 13 eram relacionados ao HIV, três à coinfeção TB e HIV/aids e apenas dois artigos sobre TB.

Na fase de leitura analítica dos artigos selecionados, os dados foram sistematizados e apresentados na tabela 2, que engloba as variáveis: autores/ano, local do estudo/número de participantes, população/método, delineamento/cenário e principais PRM.

**Tabela\_ 2: Caracterização dos estudos incluídos**

<b>Autores/ Ano</b>	<b>Local do estudo/ Número de participantes (n)</b>	<b>População/ Método</b>	<b>Delineamento/ cenário</b>	<b>Principais PRM</b>
Santos, et al., 2006	Campinas, SP, Brasil. n=7	TB Dáder	Estudo longitudinal, ambulatorial.	A distribuição do PRM de segurança nesse estudo foi mais prevalente.
Romeu, et al., 2009	Fortaleza, CE, Brasil n=27	HIV/aids Dáder	Estudo qualitativo longitudinal, hospitalar.	O PRM mais frequente foi o de necessidade. Após as intervenções, dos 29 PRM relatados, 15 foram resolvidos.
Moriel, et al., 2011	São Paulo, SP Brasil. n=52	HIV/aids PWDT	Estudo prospectivo controlado, hospitalar.	O PRM de segurança foi mais prevalente – reação adversa a medicamento (82,8%) e alta dose medicamento (17,2%). O segundo mais identificado foi o de necessidade de terapia adicional.
Loureiro, et al., 2012	Região Nordeste, Brasil. n=45	HIV/aids Dáder	Estudo prospectivo controlado de intervenção, ambulatorial.	O PRM de segurança (n=373) foi o mais frequente, seguido do de necessidade (n=176).
Moya, et al., 2012	Valparaíso, Chile. n=63	HIV/aids Dáder	Estudo longitudinal, ambulatorial.	O PRM de segurança (n=49) foi o mais frequente, seguido do de necessidade (n=41).
Verdugo, et al., 2012	Multicêntrico, Espanha. n=733	HIV/aids Dáder	Estudo prospectivo multicêntrico aberto, hospitalar.	O PRM mais frequente foi o relacionado com a dose baixa, incluindo a não adesão ao tratamento, que representa 47,2% de todos os PRM, seguido dos relacionados à RAM, com 22,4% dos casos.

<b>Autores/ Ano</b>	<b>Local do estudo/ Número de participantes (n)</b>	<b>População/ Método</b>	<b>Delineamento/ cenário</b>	<b>Principais PRM</b>
Silveira, et al., 2013	Pelotas, RS, Brasil. n=332	HIV/aids Dáder	Estudo controlado randomizado não cego, serviço de assistência especializada.	Foram identificados mais PRM de indicação e efetividade.
Molino, et al., 2014	Campinas, SP, Brasil. n=90	HIV/aids PWDT	Estudo prospectivo controlado, hospitalar.	Os PRM foram verificados antes e após a intervenção, sendo a maioria de reação adversa a medicamento e necessidade de terapia adicional.
Abah, et al., 2014	Jos, Nigéria. n=9320	HIV/aids PWDT	Série de casos prospectiva, ambulatorial.	Os PRM mais frequentes foram de necessidade de terapia adicional.
Reis, et al., 2014	Ceará, Brasil. n=28	HIV/aids Dáder	Estudo qualitativo com grupo focal e aplicação do instrumento.	Os PRM de segurança foram mais frequentes, seguido dos de efetividade relacionados à dose dos medicamentos e adesão ao tratamento.
Ojeh, et al., 2015	Jos, Nigéria. n=9339	HIV/aids	Estudo descritivo prospectivo, ambulatorial.	Os PRM relacionados à prescrição foram os mais frequentes (59,1%), sendo a omissão do medicamento o erro mais comum relacionado à prescrição (21,2%).
Bernal, et al., 2015	Santiago, Chile. n=105	HIV/aids Dáder	Estudo prospectivo longitudinal, hospitalar.	Dos PRM de segurança, 105 (49,3%) envolveram reações adversas a medicamentos e 39,4% desses PRM eram relacionados a interações medicamentosas. Os PRM de efetividade envolveram principalmente interações medicamentosas farmacocinéticas por necessidade da troca da formulação devido à necessidade do uso de sonda nasogástrica. E os PRM de indicação foram relativos à necessidade de profilaxias para pneumocistose, transfusão de eritrócitos por anemia, entre outros.

<b>Autores/ Ano</b>	<b>Local do estudo/ Número de participantes (n)</b>	<b>População/ Método</b>	<b>Delineamento/ cenário</b>	<b>Principais PRM</b>
Foisy & Akay, 2015	Edmonton, Canadá. n=57	TB e HIV/aids	Estudo longitudinal, ambulatorial, hospitalar.	Os PRM mais prevalentes foram de segurança. As principais RAM apresentadas foram relacionadas ao trato gastrointestinal, seguido de efeitos adversos do sistema nervoso central e periférico. A anemia com necessidade de transfusão de eritrócitos também foi descrita e dois pacientes necessitaram de transfusão devido ao uso de zidovudina.
Prado, et al., 2016	Alfenas, MG, Brasil. n=10	HIV/aids PWDT	Estudo prospectivo longitudinal, unidade de dispensação.	As principais classes de PRM detectadas foram a de cumprimento e a de segurança, ambas representando 38,46%.
Lopes, et al., 2017	Belo Horizonte, MG, Brasil. n= 62	TB PWDT	Estudo prospectivo longitudinal, ambulatorial.	Os PRM mais frequentes foram de segurança e efetividade.
Molino, et al., 2017	Campinas, SP, Brasil. n=143	HIV/aids PWDT	Estudo prospectivo controlado de intervenção, hospital-dia.	Os PRM mais comuns encontrados foram relacionados à segurança com 138 encontrados inicialmente e 86 um ano depois do acompanhamento farmacoterapêutico. O PRM de indicação foi o segundo mais frequente com 50 encontrados inicialmente e 24 após um ano de acompanhamento.
Resende, et al., 2019	Belo Horizonte, MG, Brasil. n=81	TB e HIV/aids PWDT	Estudo transversal, hospitalar.	Foram identificados, no total 69 PRM dos quais, 40/69 (58,0%) relacionados à adesão 17/69 (24,6%) à indicação, 8/69 (11,6%) à segurança e 4/69 (5,8%) à efetividade.
Resende, et al., 2021	Belo Horizonte, MG, Brasil. n=6	TB e HIV/aids PWDT	Estudo longitudinal descritivo tipo série de casos, hospitalar.	Os PRM mais frequentes foram de adesão e indicação.

Siglas: CE= Ceará; MG=Minas Gerais; PRM= Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos; PWDT= *Pharmacist Work up of Drug Therapy*; RS= Rio Grande do Sul; SP= São Paulo; TARV= Terapia Antirretroviral; TB= Tuberculose; RAM= Reação Adversa a Medicamentos; Fonte: Elaboração própria (2021).

Em todos os estudos selecionados os paciente foram acompanhados por um farmacêutico. A presença do farmacêutico é muito importante para a prevenção, detecção e resolução de PRM (Prado et al., 2016). Foram encontrados resultados positivos quando a atenção farmacêutica foi aplicada ao cuidado dos pacientes, identificando menor ocorrência de problemas relacionados ao uso de medicamentos quando havia uma intervenção do farmacêutico com a equipe clínica (Molino et al., 2014; Molino et al., 2017). Foi observado que a maioria dos PRM relatados eram relacionados à segurança do medicamento, seguido dos de indicação.

### **Definição e medidas de problemas relacionados ao uso de medicamentos**

Uma infinidade de termos têm sido usados para descrever aspectos relacionados a farmacoterapia, que vão desde PRM, até as terminologias utilizadas relacionadas à segurança do paciente (Aizenstein & Tomassi, 2011). Durante a seleção dos estudos observou-se grande quantidade de artigos que tratavam de erros de medicação, adesão à terapia, RAM e desfechos, que estão relacionados a PRM, mas não seguiam um método de cuidado com padrão de prática.

O processo de cuidado envolve o padrão da prática e objetiva avaliar se os medicamentos utilizados pelo paciente são os mais indicados, efetivos, seguros e convenientes para determinado paciente. Esse processo envolve uma avaliação prévia do estado de saúde do paciente, um plano de cuidado para o monitoramento da terapia e uma estratégia para a avaliação de resultados das intervenções realizadas (Cipolle, Strand & Morley, 2012).

Os medicamentos têm papel relevante na prevenção, manutenção e recuperação da saúde e contribuem para a melhora da qualidade e da expectativa de vida da população. No entanto, apesar dos seus benefícios, a prescrição e a utilização impróprias de medicamentos constituem uma das principais causas de complicações à saúde e de prejuízos econômicos e sociais. O uso de medicamentos é um exemplo de sistema complexo em que são necessárias, além da prescrição adequada de um regime terapêutico, dispensação, preparo e técnica de administração corretos (Aizenstein & Tomassi, 2011).

Na literatura encontra-se certa dificuldade em comparar estudos sobre PRM devido às heterogeneidades nos conceitos utilizados. PRM é um termo frequentemente utilizado na atenção farmacêutica e na farmácia clínica (Aizenstein & Tomassi, 2011).

Em setembro de 2009, o grupo de trabalho da *pharmaceutical care network europe* (PCNE) foi oficialmente estabelecido, embora já existisse informalmente desde 2001. Este grupo define que “PRM é um evento ou circunstância envolvendo a terapia medicamentosa que interfere de fato ou potencialmente nos resultados de saúde desejados”. Para a classificação do PCNE é muito importante separar a classificação do PRM real do potencial que afeta o desfecho a partir de sua causa, que pode estar relacionada a erros de prescrição, do uso de medicamentos ou da administração do mesmo (PCNE, 2021).

Para facilitar a compreensão dos estudos, a discussão dos artigos se dará por meio da apresentação das intervenções farmacêuticas e subgrupos de PRM, sendo eles: indicação, efetividade, segurança e adesão.

### **Indicação ou Necessidade**

O PRM de indicação se caracteriza quando não há necessidade de uso do medicamento ou o paciente necessita de medicamento adicional (Cipolle, Strand & Morley, 2012).

No que diz respeito à necessidade de terapia adicional, observou-se que a omissão dos medicamentos

relacionados às profilaxias foi muito frequente nos estudos identificados, tanto no tratamento da TB quanto do HIV/aids e na coinfeção TB e HIV/aids (Ojeh, et al., Resende, et al., 2019; Resende, et al., 2021). Verificou-se no estudo realizado em hospital referência em doenças infecciosas de Belo Horizonte a falta da prescrição da piridoxina para prevenção da neuropatia periférica (Resende, et al., 2019). Para estudos que acompanharam pacientes em uso de terapia antirretroviral em hospitais do Chile e da Nigéria a omissão de cotrimoxazol para pacientes com CD4+ menor que 350 cópias/mm<sup>3</sup> foi muito frequente (Ojeh, et al., 2015; Bernal, et al., 2015). A profilaxia com cotrimoxazol é muito importante, uma vez que reduz significativamente a incidência de mortalidade e hospitalização. Em pacientes com aids avançada é importante monitorar também outras infecções oportunistas, como a triagem do antígeno criptocócico. Além disso, os pacientes coinfectados estão com risco aumentado de desenvolver trombose e a profilaxia com heparina é recomendada (Meintjes, et al., 2019).

No estudo prospectivo controlado realizado em São Paulo que teve como objetivo avaliar o efeito das intervenções farmacêuticas em pacientes que vivem com HIV foram avaliados dois grupos, um grupo controle (n=26) que não recebeu o serviço de intervenções farmacêuticas e o grupo intervenção (n=26). Nesse trabalho 21 PRM, 38,1%, eram de necessidade, segundo maior PRM identificado, sendo que em todos necessitavam de uma terapia medicamentosa adicional (Moriel, et al., 2011). Esse resultado é semelhante ao encontrado em um estudo com 45 pacientes atendidos em um serviço especializado no nordeste brasileiro que avaliou a qualidade de vida dos pacientes com HIV submetidos ao acompanhamento farmacoterapêutico. Nesse estudo foram identificados 643 PRM, sendo que 176 (27,4%) eram relacionados à necessidade (Loureiro, et al., 2012). Estudos sugerem que quando farmacêuticos atuam aumenta-se a utilização de medicamentos devido à condições clínicas não identificadas previamente (Ramalho de Oliveira, Brummel & Miller, 2010).

Em uma investigação com 27 gestantes que vivem com HIV/aids atendidas em serviço de atenção farmacêutica em um hospital público foram detectados 29 PRM, sendo que houve uma média de 1,1 PRM por paciente, dos quais 14 eram relacionados à necessidade, PRM mais prevalente nesse estudo (Romeu, et al., 2009).

Estudo de seguimento farmacoterapêutico em pacientes utilizando a TARV em um hospital no Chile, durante 125 dias com 67 pacientes identificou 99 PRM e todos os pacientes apresentaram pelo menos um PRM. Cerca de 31 pacientes apresentaram apenas um PRM, 14 apresentaram dois, oito apresentaram três e os 13 pacientes restantes apresentaram quatro PRM. Desses, 41,4% (n=41), foram relacionados a PRM de necessidade de algum fármaco adicional a terapia (Moya et al., 2012).

Em se tratando de PRM de necessidade, o estudo que apresentou números mais alarmantes foi o de acompanhamento farmacoterapêutico, em pacientes portadores de HIV, realizado em hospital da Nigéria (Abah, et al., 2014). Realizou-se uma coorte descritiva durante o período de um ano, com o objetivo de descrever os principais PRM e as mudanças clínicas após as intervenções farmacêuticas. Foram analisadas 64.839 prescrições de 9.320 pacientes, e realizou-se intervenções no esquema terapêutico de 85 pacientes (Abah, et al., 2014). Os resultados mostraram que o PRM mais comum, resultando em 49,3% das intervenções junto à equipe foram relacionadas à necessidade, mas esse artigo não cumpre integralmente os fundamentos do método Dáder ou PWDT (Abah, et al., 2014). O processo de atenção farmacêutica em estudos em que foram analisadas as prescrições e realizadas as intervenções no esquema terapêutico pode ser criticado por não ter contato direto com o paciente e focar na adesão à terapia (Ojeh, et al., 2014).



### **Efetividade**

O PRM de efetividade é caracterizado quando os medicamentos não são efetivos para determinado paciente (Cipolle, Strand & Morley, 2012). De acordo com a metodologia Dáder podem ser não quantitativos, ou quantitativos, que se referem àqueles problemas de falta de efetividade, que provavelmente sejam devido a um problema na quantidade de medicamento em algum momento da evolução do paciente, como dose baixa, interações com outros medicamentos e fenômenos de tolerância (Hernández, Castro & Dáder, 2014).

Os autores de um estudo espanhol com pacientes com HIV relataram que dos 99 PRM identificados, nove corresponderam a efetividade, e que desses, 100% foi devido à falta de adesão parcial à TARV prescrita (Moya, et al., 2012). A adesão é um elemento determinante para a efetividade clínica da TARV (Prado, et al., 2016). Se os medicamentos são utilizados de forma imprópria ou insuficiente (lapsos, falhas nos dias ou horários), pode haver o surgimento de cepas virais multirresistentes e a consequente falência terapêutica (Prado, et al., 2016). Ambos os autores concordam que o PRM de efetividade pode ser caracterizado pela não adesão parcial da TARV, ocorrendo a baixa dosagem, o que acaba ocasionando a falta de efetividade do tratamento (Moya, et al., 2012; Prado, et al., 2016).

Somente o estudo prospectivo controlado de intervenção, envolvendo 45 pacientes com HIV/aids no nordeste do Brasil encontrou número de PRM que foi discrepante em relação aos demais trabalhos, apesar de a população estudada e o tempo de estudo não serem tão diferentes em relação aos outros (Loureiro, et al., 2012). No entanto, observa-se que o número de encontros realizados nesse estudo foi maior que os demais, possibilitando maior identificação de PRM.

### **Segurança**

Quando se trata do PRM de segurança, considera-se que um medicamento é seguro quando ele não causa um novo problema de saúde e nem agrava um problema de saúde pré-existente (Hernández, Castro & Dáder, 2014).

De acordo com o método PWDT, o PRM de segurança pode ser caracterizado pela existência de RAM (PRM 5) ou por dosagem elevada (PRM 6). As causas do PRM 5 são qualificadas por serem um efeito indesejável, medicamento inseguro para o paciente, interações medicamentosas, administração incorreta, reação alérgica e aumento ou diminuição brusca da dose (Cipolle, Strand & Morley, 2012).

Os PRM de segurança apareceram também com grande frequência nos estudos incluídos nessa revisão (Santos, et al., 2006; Moriel, et al., 2011; Loureiro, et al., 2012; Moya, et al., 2012; Molino, et al., 2014; Reis, et al., 2014; Bernal, et al., 2015; Foisy & Akay, 2015; Molino, et al., 2017; Lopes, et al. 2017). Foram identificados 104/128 PRM de segurança em um dos estudos que avaliou pacientes somente com TB (Lopes, et al. 2017). É importante monitorar a segurança do tratamento nos pacientes com TB, pois pode ocorrer RAM menores (náuseas, vômitos, diarreia) ou RAM maiores (hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, rash cutâneo) (Brasil, 2019).

Durante o acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes com TB realizado por meio do método Dáder na região sudeste do Brasil, detectou-se dois tipos de PRM relacionados à segurança. No primeiro tipo, o doente teve um problema de saúde por uma insegurança quantitativa de um medicamento (o paciente recebeu/tomou um medicamento que não é seguro, independentemente da dose, por provocar RAM), que foram identificados em seis pacientes (Santos, et al., 2006). No segundo tipo, um desses pacientes manifestou o PRM em que tem um problema de saúde por uma segurança não quantitativa de um medicamento (o paciente recebeu/



tomou um medicamento que não é seguro por excesso de dose) que ocorreu em decorrência do equívoco do próprio paciente ao utilizar dose superior à prescrita (Santos, et al., 2006).

No estudo realizado no interior do Canadá que avaliou a provisão da atenção farmacêutica a 57 pacientes coinfetados com TB e HIV/aids detectou-se que a maioria dos PRM eram RAM, principalmente de efeitos gastrointestinais e do sistema nervoso central e periférico (Foisy & Akai, 2004). Quatro reações alérgicas foram descritas, em que dois pacientes necessitaram de internação (Foisy & Akai, 2004).

As interações medicamentosas também são relacionadas às RAM, tal como pôde ser verificado no estudo realizado em um centro de alta complexidade em que dos PRM identificados, 105 (49,3%) envolveram RAM e 39,4% desses PRM eram relacionados a interações medicamentosas (Bernal, et al., 2015). No estudo em que o acompanhamento foi realizado ambulatoriamente os PRM se relacionaram também com as interações medicamentosa farmacocinéticas e foram confirmadas por meio do algoritmo de Naranjo (Moya, et al., 2012). Observa-se que independentemente do cenário avaliado, o monitoramento das interações medicamentosas e o potencial de RAM são muito importantes (Resende, et al., 2021).

Em diversas regiões do Brasil, observou-se que o principal PRM em pacientes com HIV/aids em uso de TARV foram de RAM. Estudo realizado no nordeste do país identificou que 58% dos 643 PRM encontrados em seu estudo eram de RAM (Loureiro, et al., 2012). Assim como em outro estudo realizado em São Paulo em que foram observados que os PRM de segurança estão presentes em 60,4% dos 52 pacientes participantes (Moriel, et al., 2011), números que concordam com os achados em hospital do Chile, em que 49,5% de seus 67 pacientes também o apresentaram (Moya, et al., 2012).

Ainda apresentando um resultado considerável de ocorrência de PRM de segurança, no estudo conduzido em Alfenas, Minas Gerais, 38,46% dos pacientes apresentaram esse tipo de PRM, predominando as RAM (Prado, et al., 2016). Resultado similar foi encontrado na cidade de Fortaleza em que foram identificados 11 casos de PRM de RAM. As principais reações adversas relacionadas foram náuseas e vômitos (7,4%), anemia (7,4%), diarreia (11,1%), erupção cutânea, tontura, cefaleia e visão turva (3,7% cada) (Romeu, et al., 2009).

Esses estudos mostraram a necessidade da atenção farmacêutica no manejo das RAM. Com esse monitoramento, os pacientes passam a confiar mais nas terapias medicamentosas, além de estabelecer uma relação de confiança do paciente para com os profissionais, diminuindo a taxa de abandono e aumentando a adesão ao tratamento.

### **Não Adesão**

São muitas as teorias e terminologias relacionadas à não adesão, à sua classificação e às suas causas (Oliboni & Castro, 2018). Mas considerando o arcabouço teórico da atenção farmacêutica, a adesão só deve ser considerada para a avaliação após verificar se os medicamentos são indicados, efetivos e seguros (Cipolle, Strand & Morley, 2012).

Apesar de o método Dáder não tratar a não adesão como um PRM, é relatado que dos 67 indivíduos estudados em um hospital do Chile, 38 abandonaram o tratamento, sendo que 8% dos pacientes foi devido a não adesão à terapia antirretroviral (Moya, et al., 2012). A adesão é de fundamental importância no caso de pacientes com TB e HIV/aids, pois o uso de medicamentos de maneira incorreta, está diretamente relacionado ao fracasso terapêutico e ao aparecimento do bacilo e do aumento da carga viral do HIV.

Entretanto, apesar dos esforços dos profissionais na orientação aos pacientes, outros fatores podem estar

relacionados aos PRM de adesão (Rodrigues, et al., 2010). No estudo randomizado controlado realizado no sudeste do Brasil concluiu-se que o atendimento farmacêutico não está relacionado com o aumento da adesão autorrelatada à TARV ou com o aumento da proporção de pacientes com carga viral indetectável após 12 meses da realização da intervenção (Silveira, et al., 2013). Algumas barreiras estão descritas na literatura que interferem na continuidade do tratamento, como as relacionadas ao indivíduo, ao próprio profissional e ao serviço de saúde (Rodrigues, et al., 2010).

Assim, o conhecimento dos fatores associados à adesão e/ou abandono se fazem importantes para contribuir com uma melhor assistência aos pacientes coinfectados. O estigma das duas doenças, ligadas a exclusão, rejeição, culpa ou desvalorização resultante de uma experiência ou expectativa de julgamento da sociedade, por conta de uma condição particular relacionada às duas enfermidades, também são causas da não adesão ao tratamento da coinfeção (Neves, et al., 2012).

Estudo que desenvolveu e validou um modelo preditivo para a detecção de PRM, identificou que a variável mais associada a presença de PRM foi a adesão e concluiu que a complexidade do tratamento medicamentoso da TARV, multiplica o risco de surgimento de PRM para cada medicamento adicional (Verdugo, et al., 2012). A participação do farmacêutico junto à equipe multiprofissional é muito importante para o monitoramento da farmacoterapia, bem como o estabelecimento de uma relação de confiança entre o profissional e o doente (Lopes, et al. 2017). Em um estudo realizado no Ceará que desenvolveu um modelo de ficha farmacoterapêutica para nortear intervenções farmacêuticas juntamente com a equipe multiprofissional em serviço de atendimento especializado foram realizadas 295 intervenções farmacêuticas que envolveram farmacêutico-paciente; farmacêutico-paciente-médico; farmacêutico-médico (Reis, et al., 2014). As intervenções farmacêuticas influenciaram positivamente nos desfechos dos pacientes, com maior adesão à terapia e aumento da efetividade da terapia antirretroviral, que foram confirmados pelos parâmetros laboratoriais (Molino, et al., 2017).

A não adesão ao tratamento foi frequente no estudo que investigou o tratamento diretamente observado da TB em pacientes com HIV/aids no interior do Canadá (Foisy & Akai, 2004). Esses pacientes apresentavam comorbidades e problemas psicossociais, como problemas mentais, vícios e falta de moradia que muitas vezes prejudicavam o autocuidado. No estudo realizado em uma capital do sudeste do Brasil os pacientes não aderiram à terapia por diversos motivos, seja por preferir não utilizar os medicamentos, esquecer de utilizar, falta de acesso ao medicamento ou até mesmo devido às dificuldades de compreensão (Resende, et al., 2019). A compreensão também apresentou associação significativa com o abandono do tratamento. A chance de abandono nos primeiros meses foi maior do que nos meses seguintes, demonstrando que se os pacientes com tuberculose tivessem compreendido o tratamento, os resultados poderiam ser mais favoráveis em relação à cura (Viegas, et al., 2015)

É importante observar que em estudos com mais encontros com o farmacêutico, maior a capacidade de prevenir, identificar e resolver PRM (Loureiro, et al., 2012). Na série de caso descrita para a coinfeção TB e HIV/aids em hospital referência em doenças infecciosas no sudeste do Brasil, observou-se grande número de PRM no acompanhamento de apenas seis pacientes (Resende, et al. 2021). Devido ao fato de ambos os tratamentos demandarem um tempo prolongado de utilização de medicamentos, de pelo menos seis meses para TB e uso contínuo para HIV/aids, muitos pacientes não aderem ao tratamento (Resende, et al. 2019).

Os motivos da não adesão são diversos e analisando dez usuários em Alfenas, observou que 38,46%

apresentaram o PRM de não adesão, e as causas foram que esses pacientes preferem não utilizar ou esquecem de tomar os medicamentos (Prado, et al., 2016). Já no estudo realizado em Fortaleza, em que foram acompanhadas 27 pacientes grávidas portadoras do HIV, 95,8% das gestantes apresentaram um alto nível de adesão ao tratamento (Romeu, et al., 2009). Em outro estudo em que a população era formada por adultos de ambos os gêneros em uso de TARV, das 91 intervenções realizadas 23,8% foram em relação a adesão (Moriel, et al., 2011).

É importante considerar que os pacientes em geral são capazes de tomar decisões racionais a respeito de várias etapas do processo diagnóstico e terapêutico (Cipolle, Strand & Morley, 2012). Decidem se devem acreditar ou não em um diagnóstico de acordo com os sintomas ou desconforto presentes e depois decidem também se a terapia proposta, em sua opinião, será capaz de levar à melhoria dos problemas apresentados (Cipolle, et al., 2012). Ao utilizar um medicamento todos apresentam ideias pré-concebidas, crenças, desejos sobre o que esperam e o que não esperam (Cipolle, et al., 2012).

É possível também perceber que a promoção da adesão pode ser realizada por meio de medidas relativamente simples e acessíveis nos serviços de saúde, incluindo intervenções educativas e motivadoras, desde que realizadas de forma contínua e flexível com a realidade do paciente (Rodrigues, et al., 2010).

Para manter a adesão dos pacientes ao tratamento é necessário que haja um acompanhamento farmacoterapêutico, e ao perceber algum PRM potencial, realizar intervenções, com o intuito de melhorar o aspecto clínico do paciente, evitando o abandono da terapia medicamentosa (Rocha, et al., 2015). Considera-se abandono da TB, o doente que depois de iniciado o tratamento deixou de comparecer à unidade de saúde por mais de trinta dias consecutivos, após a data marcada para o retorno (BRASIL, 2019). A desistência do tratamento contra a TB é frequente, tornando-se um sério problema no Brasil, principalmente quando esse abandono ocorre na coinfeção (Soeiro, Caldas & Ferreira, 2020).

### **Intervenções**

O farmacêutico pode intervir de diferentes formas no manejo da farmacoterapia dos pacientes, entretanto, observa-se que há muito a avaliar na atuação desse profissional no tratamento da TB e HIV/aids. No estudo que reuniu quatro ensaios clínicos randomizados, concluiu-se que a eficácia das intervenções relacionadas à farmacoterapia envolvendo farmacêuticos e indivíduos com HIV/aids pode melhorar (Rocha, et al., 2015).

As intervenções farmacêuticas-pacientes foram as mais frequentes nos estudos realizados no Hospital-Dia de Campinas, representando 95,54% do total de intervenções e resultaram em uma redução significativa de PRM de 38,43% após um ano de acompanhamento (Molino, et al., 2017). Em outro estudo, realizado no mesmo hospital, foram propostas 122 intervenções das quais 79 foram para prevenir PRM, sendo destas 63 intervenções entre farmacêutico-paciente. Dez intervenções foram para garantir a melhoria da qualidade de vida (Molino, et al. 2014).

Em estudo que avaliou a influência do seguimento farmacoterapêutico sobre a qualidade de vida em serviço do nordeste brasileiro foram realizadas 590 intervenções farmacêuticas, sendo "intervenção na educação" dos pacientes (66,7%, n = 313), "intervenção sobre o ajuste de dose" (19,6%, n = 92) e "mudança de estratégia farmacológica" (13,7%, n = 64). Outras 121 intervenções eram relacionadas a encaminhamentos a outros profissionais ou de apoio a aspectos biopsicossociais. Os pacientes relataram no final do tratamento estarem satisfeitos com o trabalho de atenção farmacêutica desenvolvido na instituição, e todos os pacientes se

consideraram “muito melhor agora do que há um ano”. É importante citar que neste estudo os pacientes foram divididos em grupos de pacientes sintomáticos e assintomáticos, para avaliar o serviço de atenção farmacêutica oferecido (Loureiro, et al., 2012). Nos pacientes sintomáticos e assintomáticos houve resultados satisfatórios em todos os casos, sempre superior ou iguais ao relatado no primeiro encontro (Loureiro, et al., 2012).

Outra variável observada foi a divisão em três subgrupos, de acordo com a data do diagnóstico de HIV, sendo assim, o primeiro grupo tinha menos de um ano de diagnóstico, o segundo entre um e três anos e o terceiro maior que três anos. Ambos os grupos não apresentaram grandes diferenças de resultados, sendo que em todos houve uma melhora da doença. Pôde-se concluir que em qualquer fase da infecção que o serviço da atenção farmacêutica for implantado, haverá melhoras da qualidade de vida. Neste estudo, os problemas de adesão a TARV e as reações adversas foram os problemas mais comuns relacionados à farmacoterapia específica. Estas questões dificultam o manejo clínico de pacientes e a obtenção de resultados positivos (Loureiro, et al., 2012).

Em outro estudo afirmaram que ao final do acompanhamento farmacoterapêutico, houve a redução de 53,85% de PRM (Prado, et al., 2016). Da mesma maneira, avaliaram que a monitorização farmacêutica identifica de forma precoce os PRM, permitindo tratá-los rapidamente, favorecendo a segurança e eficácia da terapia proposta. A efetividade foi de 94,4% nas ações farmacêuticas realizadas (Moya, et al., 2012).

Em um estudo em que avaliaram o efeito das intervenções farmacêuticas em pacientes que vivem com HIV/aids, 91 intervenções foram propostas na primeira consulta farmacêutica. As intervenções farmacêuticas realizadas nesse estudo foram feitas, em sua maioria, para prevenir um potencial problema farmacoterapêutico, a partir da análise da terapia em questão feita pelo farmacêutico clínico (Moriel, et al., 2011). Sendo a maioria das intervenções de prevenção entre farmacêutico-paciente (85,7%) relacionada ao cumprimento da terapia e 12 intervenções farmacêuticas foram realizadas visando a melhoria da qualidade de vida dos pacientes (Moriel, et al., 2011). Podemos considerar neste estudo que as intervenções farmacêuticas resolutivas e preventivas auxiliaram na diminuição dos problemas farmacoterapêuticos iniciais (Moriel, et al., 2011).

Já no estudo que avaliou a qualidade de vida de mulheres grávidas que vivem com HIV/aids as intervenções consistiram na orientação respeitando a condição clínica e a possibilidade de transmissão materno-infantil, a importância da adesão ao tratamento para evitar a transmissão, a motivação para participação ativa na farmacoterapia proposta, o reconhecimento das principais reações adversas, além de intervenções junto ao médico. Nesse estudo foram detectados 29 PRM. Desses, 51,7% (n=15) foram resolvidos. Relataram ainda que as intervenções farmacêuticas foram eficazes, favorecendo a diminuição dos sintomas causados pela farmacoterapia inadequada e aumentando a qualidade de vida dos pacientes (Romeu, et al., 2009).

Dessa forma, as intervenções farmacêuticas, farmacológicas ou não farmacológicas, potencializam a capacidade dos pacientes em tomar decisões baseadas não apenas em ideias pré-concebidas, mas principalmente no conhecimento acerca de sua saúde e do tratamento. As intervenções farmacêuticas são fundamentais para o propósito da profissão em ajudar as pessoas a fazerem o uso mais adequado dos medicamentos.

#### **4. Conclusão**

Os PRM de segurança e de indicação foram os mais relatados e uma diminuição significativa dos PRM ocorre em instituições de saúde nas quais os farmacêuticos realizam intervenções com a equipe clínica. A intervenção farmacêutica pode reduzir o número de RAM e aumentar a qualidade do cuidado prestado ao paciente.

Para pacientes com TB e coinfectados com TB e HIV/aids investigações sobre os PRM na atenção farmacêutica são escassas. Novos estudos para ampliar o conhecimento sobre o perfil, os determinantes de PRM nesses pacientes e o seu impacto para cura da TB e supressão viral entre aqueles que vivem com HIV e podem estar infectados são necessários.

Neste contexto, a presença do farmacêutico como profissional capaz de orientar o paciente em relação à terapia medicamentosa e realizar o acompanhamento farmacoterapêutico estimula os pacientes a estarem familiarizados com seus próprios esquemas terapêuticos, tornando mais simples a compreensão da importância do uso correto dos medicamentos. Como consequência ocorre o aumento da adesão à terapia, efetividade e garantia que os medicamentos sejam bem indicados e seguros.

## Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e ao Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais pelo apoio.

## Referências

- Abah, I.O., Ojeh V.B., KD, Falang, K.D., Darin K.M., Olaitan, O.O. & Agbaji, O.O. (2014). Pharmaceutical care outcomes in an outpatient human immunodeficiency virus treatment center in Jos, Nigeria. *Journal of basic and clinical pharmacy*, 5(3), 57-61.
- Aizenstein, M.L. & Tomassi, M.H. (2011) Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 32(2):169-173.
- Bernal, F., Vásquez, P., Rodríguez, L., Gavrilovics, A., & Serri, M. (2015). Seguimiento farmacoterapêutico de pacientes chilenos con infección por VIH/SIDA hospitalizados en un centro de alta complejidad durante un período de un año. *Rev. chil. infectol*, 32(1), 50-56.
- BRASIL. (2019). Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde.
- Cipolle, R.J.; Strand, L.M.; Morley, P.C. (1998) *Pharmaceutical Care Practice*. New York: McGraw-Hill.
- Cipolle, R. J., Strand, L. M., & Morley, P. C. (2012). *Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services*. New York: McGraw-Hill Medical Publishing.
- Comité de Consenso (2007). Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars. Pharm*;48:5-17.
- Foisy, M.M., & Akai, P.S. (2004). Pharmaceutical care for HIV patients on directly observed therapy. *The Annals of pharmacotherapy*, 38(4), 550-556.
- Hernández D.S., Castro M.M.S. & Dáder M.J.F. Método Dáder. Manual de Seguimiento Farmacoterapêutico, 2014, versão em português do Brasil. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131). Universidad de Granada. 3ed. 2014.
- Lopes, A.R.V., Miranda, S.S., Ceccato, M.G.B, Silveira, M.R., Resende, N.H., & Carvalho, W. S. (2017). Evaluation of the impact of pharmaceutical care for tuberculosis patients in a Secondary Referral Outpatient Clinic, Minas Gerais, Brazil. *An. acad. bras. ciênc*, 89(4), 2911-2919.
- Loureiro, C. V., Reis, H. P. L. C, Magalhães, K. N., Carmo, C.P., Leite, F. A. M., Passos, A.C.B, Firmino, P.I.M., Kheir, N, Woods, D.J., Ponciano A.M.S. & Fonteles, M.M.F. (2012). Quality of life of HIV+ patients undergoing pharmacotherapeutic follow-up. *Braz. j. pharm. sci.* 48(4), 711-718.
- Methley, A.M., Campbell S., Chew-Graham, C., McNally, R. & Cheraghi-Sohi, S. (2014) PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Services Research*, 14:579
- Meintjes, G., Brust J.C.M., Nuttall J., Maartens G. (2019). Management of active tuberculosis in adults with HIV *Lancet HIV*, 6(7): 463–474.
- Molino, C.G.R.C, Carnevale, R.C., Rodrigues, A.T., Visacri, M.B., Moriel, & Mazzola, P.G. (2014). Impact of pharmacist interventions on drug-related problems and laboratory markers in outpatients with human immunodeficiency virus infection. *Therapeutics and clinical risk management*, 10, 631-639.

- Molino, C.G.R.C., Carnevale R.C., Rodrigues A.T., Moriel P., & Mazzola, P.G. (2017). HIV pharmaceutical care in primary healthcare: Improvement in CD4 count and reduction in drug-related problems. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 25(5), 724-733.
- Moya, Y., Bernal F., Rojas, E., & Barthel, E. (2012). Seguimiento fármaco-terapéutico en pacientes ambulatorios con tratamiento anti-retroviral. *Rev. chil. infectol*, 29(4), 412-419.
- Neves L.A.S., Canini S.E.M., Reis R.K., Santos C.B. & Gir E. (2012) Aids e tuberculose: a coinfeção vista pela perspectiva da qualidade de vida dos indivíduos. *Rev Esc Enferm USP*; 46(3):704-10.
- Ojeh V.B., Naima N., Abah, I.O., Falang, K.D., Lucy O., London, I, Dadi C., Agaba P. & Agbaji, O. (2015). Pattern of drug therapy problems and interventions in ambulatory patients receiving antiretroviral therapy in Nigeria. *Pharmacy practice*, 13(2), 566.
- Oliboni L.S. & Castro M.S. Adesão à farmacoterapia, que universo é esse? Uma revisão narrativa. (2018) *Clin Biomed Res*;38(2)
- Ouzzani M., Hammady H., Fedorowicz Z & Elmagarmid A. (2016) Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 5(1):210.
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*;372:n71.
- Pharmaceutical Care Network Europe (2021). PCNE Working group on drug-related problems. Retrieved March 12, 2022, from <<https://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problem-classification>>
- Prado C.G., Podesta, M.H.C.M., Souza, L.P.T, Souza, W.A. & Ferreira, E.B. (2016) Pharmacoterapeutic follow-up of HIV-positive patients at a Dispensing Antiretroviral Medicines Unit. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*; 14(2):562-576.
- Ramalho de Oliveira D., Brummel A.R., Miller D.B. Medication therapy management: 10 years of experience in a large integrated health care system (2010). *J Manag Care Pharm*, 16(3):185-95.
- Ramalho de Oliveira, D (2011). Atenção Farmacêutica: da filosofia ao gerenciamento da terapia medicamentosa. São Paulo: RCN.
- Reis, H.P.L.C, Magalhães, K.N., Loureiro, C.V, Carmo, C.P., Ponciano, A.M.S., & Fonteles, M.M.F. (2014). Care plan for HIV+ patients in specialized Aids centers in Brazil: Pharmacotherapeutic form and pilot study. *Acta sci., Health sci*, 36(1), 91-96.
- Resende N.H., Souza J.A., Martins U.C., Reis, A.M., Miranda S.S., Carvalho, W.S. (2021). Medication therapy management in patients with tuberculosis and HIV/AIDS: case series. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*, 12(4):0681.
- Resende, N.H., Miranda, S.S., Ceccato, M.G.B, Haddad, J.P.A, Reis, A.M.M, Silva, D.I & Carvalho, W.S. (2019). Drug therapy problems for patients with tuberculosis and HIV/AIDS at a reference hospital. *Einstein (São Paulo)*, 17(4), eAO4696-eAO4696.
- Rocha B. S., Silveira M. P. T., Moraes C. G., Kuchenbecker R. S. & Dal-Pizzol T. S. (2015) Pharmaceutical interventions in antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40, 251–258.
- Rodrigues I.L.A., Monteiro L.L., Pacheco R.H.B., Silva S.E.D. (2010) Abandono do tratamento de tuberculose em co-infectados TB/HIV. *Rev Esc Enferm*; 44(2):383-7.
- Romeu, G.A., Paiva, L.V. & Fé, M.M.M. (2009). Pharmaceutical care to pregnant women carrying human immunodeficiency virus. *Braz. j. pharm. sci*, 45(3), 593-602.
- Santos, A. C, Pereira, D. A, Silva, O. A, & Lopes, L. C. (2006). Seguimento farmacoterapêutico em pacientes com tuberculose pulmonar através da Metodologia Dáder. *Rev. ciênc. farm. básica apl*, 27(3), 269-273.
- Silveira M.P.T., Guttier M.C., Page K. & Moreira L.B (2013). Randomized controlled trial to evaluate the impact of pharmaceutical care on therapeutic success in HIV-infected patients in Southern Brazil. *AIDS and behavior*, 18, S75-84.
- Soeiro, V.M.S, Caldas, A.J.M.C., Ferreira, T.F. (2020). Abandono Do Tratamento Da Tuberculose No Brasil, 2012-2018: Tendência E Distribuição Espaço-Temporal. *Cien Saude Colet*. Retrieved from: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/abandono-do-tratamento-da-tuberculose-no-brasil-20122018-tendencia-e-distribuicao-espacotemporal/17871?id=17871>
- Verdugo, R.M, Conde, M.T.M., Merino M.P.V, Uranga A.I, Cerdá J.M.V, de las Hazas J.S.R, Paniagua S.P., Barrueta O.I., Sanchez C.M., Valín L.O., Palacín A.F., Gonzáles C.A. (2012). Development and validation of a prediction model to identify HIV+ patients with drug-related problems. A prediction study. *Farmacia Hospitalaria*, 36(5):343-350.
- Viegas A. M., Miranda S.S, Haddad, J.P., Ceccato M.G., Carvalho W.S. (2017). Association of outcomes with comprehension, adherence and behavioral characteristics of tuberculosis patients using fixed-dose combination therapy in Contagem, Minas Gerais, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*.:59:e28
- Whittemore, R.; Knafl, K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nursv*. 52, p. 546-53, 2005.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION (2021). Global Tuberculosis Report. <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>>



**7 ARTIGO IV****Artigo IV: The Medication Experience of TB/HIV Coinfected Patients: Qualitative Study**Aceito no periódico *International Journal of Environmental Research and Public Health*

Article

**The Medication Experience of TB/HIV Coinfected Patients:  
Qualitative Study**Natália Helena de Resende <sup>1\*</sup>, Ursula Carolina de Moraes Martins <sup>2</sup>, Djenane Ramalho de Oliveira<sup>2</sup>, Dirce Inês da Silva<sup>3</sup>, Silvana Spíndola de Miranda <sup>4</sup>, Adriano Max Moreira Reis <sup>1</sup>, Wânia da Silva Carvalho <sup>1</sup> and Simone de Araújo Medina Mendonça<sup>2</sup>

**Citation:** Resende, N.H.; Martins U.C.M.; Ramalho-de-Oliveira, D.; Silva, D.I.; Miranda, S.S.; Reis, A.M.M.; Carvalho, W.S.; Mendonça, S.A.M. The medication experience of TB/HIV coinfecting patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>

Academic Editor: Firstname  
LastnameReceived: date  
Accepted: date  
Published: date

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- <sup>1</sup> College of Pharmacy, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil;  
<sup>2</sup> Center for Pharmaceutical Care Studies, College of Pharmacy, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil;  
<sup>3</sup> Hospital Foundation of the State of Minas Gerais/Eduardo de Menezes Hospital, Belo Horizonte, Brazil.  
<sup>4</sup> Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Brazil.  
\* Correspondence: nataliaresende@yahoo.com.br;

**Abstract:** Tuberculosis (TB) and human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) pharmacotherapy and the stigma related to both diseases are complex. The patients' subjective experience of diseases and medication is of utmost importance in pharmaceutical care. This study aimed to understand the subjective medication experience of TB and HIV/AIDS coinfecting patients. The study was based on descriptive research of qualitative and quantitative nature using data collected during pharmaceutical care appointments and from medical records from September 2015 to December 2016 at a tertiary infectious diseases referral hospital in southeastern Brazil. Data from 81 patients were analyzed. Regarding patient subjective medication experience, the following responses to the quantitative questionnaire were most frequent: preference for a route of administration (12.4%) and for non-pharmacological therapy (50.6%); concerns about price (11.1%) and adverse effects (18.5%); and association of a worsening of their health status with a change in medication dosage (23.5%). In the thematic analysis, adversity and socially constructed aspects were more prominent. Resolution, associated with the patient's understanding of relief from signs and symptoms and health recovery, was observed; however, feelings of ambivalence permeated the other aspects, hence leading to treatment abandonment. The evaluation of patient medication experience can be a path to understanding and intervening in the phenomenon of treatment abandonment among TB and HIV/AIDS coinfecting individuals.

**Keywords:** HIV/AIDS; tuberculosis; medication experience; medication use; Brazil

**1. Introduction**

The stigma related to tuberculosis (TB) and human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) coinfection and its complex pharmacotherapy with a high number of drugs can cause the groups most affected by these diseases to be silenced, who are usually individuals from disadvantaged population strata, marked by poverty and violation of the fundamental right to live with dignity [1]. In this regard,

patients should be aware of the need to complete the TB treatment regimen to obtain a cure, and should adhere to antiretroviral drugs to increase survival and prevent transmission of either TB or HIV/AIDS to other people. However, other aspects related to the patients themselves may make treatment adherence difficult [2]. Several studies on the factors associated with TB treatment abandonment have been described, revealing a serious problem in Brazil [1,3,4], especially when such abandonment takes place among patients living with TB and HIV/AIDS [1,3]. Among the associated factors is the large number of pills taken by these patients [4]. In this context, understanding their subjective medication experience may elucidate aspects related to patient outcomes.

The patient's subjective experience, either with the disease or with the use of medications, is of utmost importance in pharmaceutical care [5]. It includes the patient's preferences, feelings, concerns, beliefs and behaviors associated with the medications, whether based on his/her own use or on someone else's use of such medications [6,7].

The concept of medication experience is defined as: an experience of ambivalence and vulnerability in which the patient is actively engaged in an ongoing process or negotiation, which is pragmatic to the ways in which patients live and experience life, contextualized and nuanced within the social construction of their individual realities [8].

Patients' medication experience is at the center of pharmaceutical care practice and is the key to what makes it patient-centered [8]. In this process, health care professionals must assume a lucid and profound posture with a commitment to truly see the other, listening to patient subjectivity and leaving the privileged position of a knowledge holder, thus giving the word to the individual [9]. The medication experience approach has been shown to be a useful way to prevent, identify and solve drug therapy problems, which impact on patients morbidity and mortality [10,11].

There are comprehensive studies on the topic of TB treatment abandonment, but few studies have been developed regarding the patient medication experience in the context of TB and HIV/AIDS coinfection [12]. It is necessary to elucidate how treatment abandonment is influenced by feelings related to the medication experience. Therefore, this study aimed to understand the medication experience of TB/HIV coinfecting patients and its relationship with TB treatment outcomes among coinfecting individuals.

## 2. Methods

This study was structured according to the Standard for Reporting Qualitative Research (SRQR) [13].

The study is part of a larger project called "Pharmaceutical care applied to patients living with TB and HIV/AIDS at a referral hospital, in Belo Horizonte", approved by the Research Ethics Committee of Federal University of Minas Gerais (CAAE: 23692713.3.0000.5149) and Hospital Eduardo de Menezes, of the Hospital Foundation of the State of Minas Gerais State (CAAE: 23692713.2.3001.5124), where the study was conducted. Only the information that address the medication experience of TB/HIV patients were selected for this study. In the period from September 2015 to December 2016, 81 patients under treatment for TB and HIV/AIDS were clinically followed by research pharmacists in a real-world study [14,15], using the theoretical and methodological framework of pharmaceutical care [5]. Outcomes were assessed while patients were followed up in the hospital after starting TB treatment. Free and informed consent to participate in the study was obtained from all patients.

The study was based on descriptive research of qualitative and quantitative nature and data were collected using interviews during clinical care and medical records. In the clinical interviewing process, the pharmacists used a tool [5] that helps systematize the collection and recording of such subjective data. The approximate duration of each interview was 60 minutes. The topics used in the interview were numbered in the questionnaire in Figure 1 and the alternatives were used to help in the development of the themes. In the questionnaire there was an open field in which the information was written according to the patients' reports.



<b>EXPERIENCE WITH MEDICATION</b>	<p>1- Does the patient has any objection to using medication? Why?</p> <p><input type="checkbox"/> Doesn't like to take it because of cultural relations (religion, others)</p> <p><input type="checkbox"/> Has doubts about its use</p> <p><input type="checkbox"/> Doesn't feel that it brings benefits to his/her health</p> <p><input type="checkbox"/> Did not have access to the drug due to its price</p> <p><input type="checkbox"/> Associates it with a stigma or feels embarrassed to use it</p> <p><input type="checkbox"/> Does not feel good about the way it is administered (route of administration)</p> <p><input type="checkbox"/> Other reasons</p>
	<p>2- Does the patient have any fear or concern about adverse effects?</p> <p><input type="checkbox"/> Current personal adverse effects</p> <p><input type="checkbox"/> Past personal adverse effects</p> <p><input type="checkbox"/> Observed a friend or a family member in the past with adverse reactions</p>
	<p>3- Does the patient have any fear or concern about any of the following?</p> <p><input type="checkbox"/> Becoming dependent on some medication</p> <p><input type="checkbox"/> Generic or similar drugs will not be effective</p>
	<p>4- If the patient could choose, which type of therapy would s/he prefer?</p> <p><input type="checkbox"/> Pharmacological                      <input type="checkbox"/> Non-pharmacological – change in lifestyle</p>
	<p>5- What does it mean for the patient to have his/her dose adjusted or medication change?</p> <p><input type="checkbox"/> Personal failure                      <input type="checkbox"/> Worsening of state of health</p> <p><input type="checkbox"/> A necessary adjustment</p>
	<p>6- Does the patient self-medicate?</p> <p><input type="checkbox"/> Yes    <input type="checkbox"/> No</p>

**Figure. 1** Instrument used to collect subjective patient data

The data from the pharmacists' notes on the assisted patients' medication experience were submitted to thematic analysis, which involved data pre-analysis, data exploration, and results data processing [16,17,18]. A holistic approach was used, which involved reading and rereading the data and pinpointing the initial ideas, for familiarization. Then, coding relevant characteristics, grouping the resulting codes and checking whether the

themes worked against the coded extracts and the entire data set, thus generating a thematic map of analysis. Further analysis was performed to refine the specifics of each theme, and finally vivid and compelling examples of the data extracts were selected [17,18]. The entire process was performed using the qualitative data analysis software N-vivo 10. The themes associated with the medication experience [8,19] were used as a theoretical framework for the thematic analysis and for the discussion of the results.

The collected quantitative data were analyzed descriptively by means of a semi-structured questionnaire, which included the description of the study population and frequency distributions of the categorical variables.

The resulting qualitative and quantitative data were presented interleaved throughout the results section, since there is convergence between the themes covered.

### 3. Results

#### 3.1. Characterization of the study participants

Of the total number of patients included (n=81), 62 (77%) were male, 39 (48%) were older than 40 years, and 59 (73%) had up to eight years of schooling. Patients with important social vulnerabilities were identified, such as: homeless people (n=7, 8%), deprived of freedom (n=2, 2%), and drug users (n=18, 22%). In terms of clinical evaluation, 29 (35.8%) achieved TB cure, 28 (34.6%) were referred to another health facility, 14 (17%) died, 5 (6.2%) abandoned the treatment, and 4 (4.9%) had a change in their TB diagnosis.

#### 3.2. Medication experience

In the thematic analysis, the themes that emerged encompassed adversity, socially constructed aspects, resolution and ambivalence, which are patient-related aspects that can play a role in treatment abandonment, which culminated in hospitalization and development of AIDS-defining diseases, such as TB.

The abandonment-related characteristic identified was indifference to treatment, regarded as a denial of the disease situation which culminated in non-adherence to treatment, as if the patient had ignored his or her clinical condition. Many of the followed-up patients denied the diagnosis of HIV/AIDS and chose not to treat it and/or ignored the diagnosis for several reasons. Patients' statements regarding treatment abandonment are described below:

**Table 1** Treatment abandonment description

Theme 1: Treatment abandonment
Patient states that if s/he had not abandoned the treatment, s/he would not have been hospitalized (P25).
Patient associates the dose adjustment or inclusion of a new drug in the therapy as a personal failure because s/he had experienced treatment failure due to non-adherence in the past. Patient reports non-adherence to antiretroviral therapy because of a personal preference not to use the medications (P68).
<i>"I didn't value the medication". S/He is an alcoholic and a smoker, lives alone with no family support "in a little shed with two rooms, a bathroom and a washing tank area". Patient has a history of poor treatment adherence and multiple dropouts. Patient has no option to pick up medications elsewhere when they are not available at the primary healthcare unit (P51).</i>
Young patient with a history of sexual violence at the age of 13 (probable source of HIV/AIDS transmission). Patient expressed to an aunt no intention to be treated and a

will to die, thus “throwing in the towel”. Patient did not continue the treatment, even though the medications were available. The follow-up nursing technician reported that this patient refuses the medications and sometimes throws them away and feels “*very confused*” (P3).

In terms of medication experience, the most frequent responses to the quantitative questionnaire were: preference for a route of administration (12.4%) and for non-pharmacological therapy (50.6%); concerns about price (11.1%) and adverse effects (18.5%); and association of a worsening in their state of health with a change in medication dosage (23.5%), as shown in Table 2.

**Table 2** Description of the experience with medication use among patients with tuberculosis and HIV/AIDS at Hospital Eduardo de Menezes, city of Belo Horizonte, Brazil (n = 81)

Variable	N	%
<b>Does the patient have any objection to using the medication?</b>		
Does not like to take it for cultural reasons (religion, others)	0	0.0
Has doubts regarding its use	7	8.6
Does not feel that it brings benefits to his/her health	1	1.2
Did not have access to the drug due to its price	9	11.1
Associates it with a stigma or feels embarrassed to use it	4	4.9
Does not feel comfortable with the way it is administered (route of administration)	10	12.4
Price and route of administration	3	3.7
Has no objection	45	55.6
Other reasons	1	1.2
Did not answer	1	1.2
<b>Is the patient afraid or concerned about adverse effects?</b>		
Current personal adverse effects	15	18.5
Past personal adverse effects	15	18.5
Observed a friend or a family member in the past with adverse reactions	2	2.4
Current and past personal adverse effects	2	2.4
No fear or concern about adverse effects	46	56.7
Did not answer	1	1.2
<b>Is the patient afraid or concerned about any of these below?</b>		
Becoming dependent on some medication	16	19.7
Becoming dependent on some medication and generic or similar drugs are not effective	4	4.9
Generic or similar drugs are not effective	8	9.9
No fear or concern about these aspects	52	64.2
Did not answer	1	1.2
<b>If the patient could choose, which type of therapy would s/he prefer?</b>		

Variable	N	%
Pharmacological	24	29.6
Non-pharmacological – change in lifestyle	41	50.6
Pharmacological and non-pharmacological	8	9.9
None	3	3.7
Did not answer or does not know	5	6.2
<b>What does it mean for the patient to have his/her dose adjusted or medication changed?</b>		
Personal failure	5	6.2
Worsening in state of health	19	23.5
Personal failure and worsening in state of health	1	1.2
A necessary adjustment	50	61.7
Did not answer or does not know	6	7.4
<b>Does the patient self-medicate?</b>		
No	29	35.8
Yes	48	59.3
Did not answer	4	4.9

Most patients denied that they objected to using medication (55.6%). However, the main reasons among those who reported objection were route of administration (12.4%) and price (11.1%).

Difficulty in having access to their medication was often reported referring to medication unavailability at the primary healthcare center, which might be the cause of nonadherence.

*“Sometimes there is no medicine at the health center, and you have to buy it; (...) it’s not cheap”* (P12).

The pharmacotherapy complexity was also a theme frequently reported during interviews. Below are some statements about the number of pills: *“just in the morning, it’s more than 12”* (P29). Patient feels uncomfortable with the size of the pill used to treat TB (P29). Patient had shingles during follow-up and at one point needed to use 39 pills a day (P4).

Adverse drug reactions (ADRs) may be associated with the pharmacotherapy complexity, since excessive polypharmacy, i.e. the use of 10 or more medications, was a fairly frequent feature among these patients (n=69, 85%).

Although patients reported no association of culture or religion with medication use, religious coping was reported as a measure that helps with adherence to therapy. Some patients reported that religious faith supports treatment adherence: *“Faith helps me take the medicines.”* (P52).

Both current adverse effects and those they had in the past concern patients. Although most patients did not report concern about adverse effects (56.8%), the analysis of such data helped understand their experience of facing adversity. In the statements below, patients refer to the impression of being subjected to experiments. The lack of knowledge and guidance about a drug that can cause an adverse reaction brought about a feeling of inferiority in these patients. Adverse reactions can interfere with work activities and impair adherence to treatment.

**Table 3** Adversity description.

Theme 2: Adversity

*“They didn’t tell me the name [of the medicine], as if I was a doormat... experimenting the shot*

---

*[in me]” (P15).*

---

Patient stated that s/he felt like a “*guinea pig*” with the withdrawal and introduction of medications (P2).

---

Patient stated that when s/he took the medication at night s/he had neuropsychiatric effects, and this prevented him/her from working. S/He was a machine operator and was off the antiretroviral drugs for three years. When s/he returned to the hospital, s/he had AIDS and tuberculosis. S/He claims to be afraid of the adverse effects s/he had in the past with a yellow pill that caused him/her insomnia (P37).

---

The theme of socially constructed aspects refers to the stigmas related to TB and HIV/AIDS diseases and the use of medication for their treatment. The patient’s realization of having to use medication for life and follow a recommended regimen also makes medication a symbol of dependence [8,20].

Most of the patients did not show any concerns regarding dependence on medications. Regarding generic, reference and similar drugs, the patients resorted to common sense to report on drug production in the country, pointing to social objects in this realm.

---

**Table. 4** Socially constructed aspects description.

---

Theme 3: Socially constructed aspects

---

*“I feel embarrassed to take [the medicines] in front of other people” (P51).*

---

*“It’s hard for me to take home so many medicines” (P68).*

---

*“I’m afraid of becoming dependent on medications, even though I have already become (drug cocktail)” (P76).*

---

Patient states that s/he is afraid of becoming dependent on any medication and that s/he is “*anti-drug*” (P34).

---

Patient was healthy before (...) and vented “*Now I’ll have to be dependent on medication.*” (P22)

---

Patient claims to be afraid or concerned that generic or similar drugs are not effective, because “*in Brazil [they] don’t believe in generic drugs; [they] always prefer the original*” (P40).

---

The analysis showed that non-pharmacological therapy is preferred by patients; however, in the face of a chronic disease that cannot be cured but can be controlled, the statements of some patients brought about aspects related to resolution. These are patients who accept the treatment in a practical and solution-oriented way:

---

**Table. 5** Resolution description.

---

Theme 4: Resolution

---

---

Patient states that s/he has no problems with using medications and states that s/he *“takes up to ten pills at once.”* Has observed adverse drug reactions in his/her spouse but reports no fear or concern. S/He prefers a change in lifestyle to taking medications but understands that antiretroviral treatment is of continuous use (P12).

---

Patient states, regarding antiretrovirals, that *“will never stop [taking them]; only when there is a cure”* (P10).

---

Drug regimen changes and new medication additions meant for most patients a necessary adjustment, and for others a worsening in their health status, as if it was *“a response from the body”* (P34).

The patients' accounts below reflect feelings of threat, imprisonment, and anticipatory anxiety related to the treatment, one that is recognized as necessary but to which they adhere with fear and concern. Patients' ambivalence towards medication use may contribute to the phenomenon of treatment abandonment.

**Table 6** Ambivalence description

---

Theme 4: Ambivalence

---

*“I find it strange to use this much medication, I feel hostage to using these medicines. I avoid getting drugs into my body as much as possible”* (P17).

---

Patient stated that the medications s/he uses are very strong and that s/he gets worried about getting worse with the use of these drugs (P23).

---

S/He also claimed that the medications bring benefits, but *“s/he doesn't like to take them very much”* (P5).

---

In relation to the medications, patient states that *“s/he takes them with fear indeed”* (P53).

---

S/He reported concern about using the medications, since s/he did not take any before being hospitalized and knows that when s/he is discharged s/he will have to use many (P20).

---

#### 4. Discussion

The thematic analysis allowed observing that the patients' statements noted in the medical records are consistent with findings of related studies describing patient experience with treatment abandonment, adversity, socially constructed aspects, resolution, and ambivalence [2,3,7,8].

Treatment abandonment is a widely explored topic in the literature, and understanding the reasons why patients abandon their treatments is paramount for the field of pharmaceutical care and for public policy making on TB/HIV coinfection [1,3]. This is an unfavorable outcome that can contribute to patient death. By definition, TB treatment abandonment occurs when the patient fails to attend the service appointments within a period of 30 consecutive days after the scheduled return date [21]. HIV/AIDS treatment abandonment therefore occurs when the patient, for more than 100 days, continues not going to the drug dispensing unit to withdraw antiretroviral drugs [22]. Issues such as social vulnerability, lack of family support, regret, and use of alcohol and other drugs emerged in the patients' statements regarding treatment abandonment. In the context of TB and HIV/AIDS coinfection, illness occurs in scenarios of extreme social vulnerability. Aspects related to low level of education and lack of formal employment permeate the individuals' perception of the health service and interfere in their adherence to drug treatment [23,24]. Because this study was conducted at a tertiary referral hospital, some patients are followed-up only during hospitalization and are then referred to services closer

to their homes, a fact that explains the high referral rate. However, it was also observed that a large proportion of the patients died, and that the TB cure rate is well below the national average of 53.4% in 2018 [25]. From these outcomes, it is noted that the pharmacotherapeutic monitoring of TB/HIV coinfecting patients is a major challenge, underlying several situations related to the medication use.

Adversity has also been described in qualitative studies addressing TB and HIV/AIDS co-infection and it comes into view when the actual adverse reactions or fear of them outweigh the perceived benefits of the medications themselves [7]. Drug-induced hepatitis is a common ADR among these patients [3]. From the patients' perspective, the fact of having the treatment suspended, being given alternative regimens, and then reintroduced to TB drugs one by one, as recommended by the protocol in the face of hepatotoxicity ADRs [21], gives them a feeling of being under an experiment. And the fact of not knowing the adverse reactions brings about a feeling of being submissive to the treatment, with no option, hence impairing their autonomy. This autonomy restriction is a risk factor for some major worsening in the patient's health [26]. The experience of adversity aroused negative feelings in the patients, therefore the practice of valuing the patients' autonomy regarding their therapeutic choices and procedures to be followed should be encouraged. This characterizes the model in which patients and health professionals are seen as co-responsible for the treatment [27].

The medication experience is shaped by shared and accepted social and cultural ideas that define individual realities [28]. These are historical, social, and cultural influences that can change over time, characterizing socially constructed aspects [8]. The feelings resulting from using medications in front of others can vary from individual to individual, and may involve feelings of embarrassment and personal failure. Drug dependence influences a person's sense of self and his/her independence and functioning. This reinforces the perception that they are no longer the person they used to be. The unremitting nature of a chronic illness then becomes a burden, placing the patient in a passive position that leads to a sense of dependence [6]. TB and HIV/AIDS are two diseases that are closely related in that they are chronic and therefore require specific and long-term care [12]. Some patients in this study had the perception of generic drugs as posing more risks than reference drugs, estimating that generic drugs may cause more side effects and may be less effective for this treatment in their country, disregarding the fact that the generic drug strategy represents an advancement in terms of access to medicines in Brazil [29]. Common sense models are idiosyncratic and are updated according to previous illness experiences, socio-cultural environment influences, namely mass communications, in addition to information exchanged with elements of the social support network or even with health professionals [29].

Resolution involves using medications sensibly and realistically, described as pragmatic and concrete decisions [8]. It is perceived by patients when the medication solves the problems caused by the disease and when it does not cause adverse reactions that may hinder their daily life [7]. There are patients who use up to ten medications without problems and others who recognize the chronicity of the disease in a positive feeling of continuity of life. In this concept, patients understand their medication experience as positive due to bodily experiences, since the medication brings relief and allows them to recover their healthy body [6]. In the pharmaceutical care practice, adherence to pharmacotherapy, when it is indicated, effective and safe, it is a part of a patient recovery or healing journey that involves struggle and requires the construction of skills in the face of a diagnosis of stigmatized diseases [8,30]. Some patients use faith as a source of strength, comfort and hope for personal empowerment, to fight the disease and use the medications [31].

Ambivalence is the state of a person who has simultaneous and contradictory attitudes or feelings towards something [8]. The ambivalence between the demand and the subject who adheres to a treatment and at the same time is uneasy with the use of the medication is a logic that must be taken into consideration. Despite some of the interviewed patients being assiduous to appointments and treatment, this study noted through their statements

the feeling of fear, anxiety, resistance, and the notion that they should avoid medication. In this case, medication is associated with something bad, and negative feelings occur even before that medication use [6]. This is a feeling of anticipatory anxiety in which the medication is administered with fear by the patient. The individual becomes anxious just at the remembrance of what generates his/her phobia. A phobic person constantly avoids contact with the element that causes his or her discomfort [32]. As the participants accounted their medication experience, it became more evident how fluid and dynamic such experiences can be [33]. So, the concept of ambivalence applied well to these patients with contradictory thoughts, since, given the complexity of TB and HIV/AIDS treatment, doubt and feelings of ambiguity arise. These feelings can interfere with the achievement of therapeutic goals.

When interviewed, these patients were not aware of everything that could be understood from their statements about their experience and that of their contemporaries in society [18]. Their accounts contributed to the understanding of how their subjective experience interferes with their health outcomes and can help health care professionals reflect on their situationality, increasing reflexivity and helping them look more critically at themselves as professionals and human beings. This makes room for greater awareness of how they relate to patients and other health professionals [34]. Ongoing reflection and documentation of the medication experience are crucial to continue advancing patient-centered pharmacy practice [33].

Having a positive influence on people's feelings about treatment so that they become aware and on their social situation is a great challenge for health professionals. The housing situation, violence, fear, anxiety and regret of abandoning the treatment previously raised in themes related to the medication experience. The directly observed treatment strategy (DOT) is an important way to help patients in the awareness process [21], since the multiprofessional action in this care can change the perceptions and attitudes of individuals in relation to the use of medicines. In addition to guaranteeing assistance in other obstacles in the treatment common in this population from a dialogic action. These patients were treated in a specialized care service in Brazil and the integration with primary care, through DOT, is essential to achieve the effectiveness of the treatment, especially in larger cities, such as the place where the study was developed. The expansion of DOT, which is already carried out in primary care, and of social protection programs can guarantee better results for TB indicators [35].

The use of the tool with open-ended and close-ended questions proved useful for patient-centered pharmaceutical care as it directs what one wants to know about patient's medication experience for the improvement of care as a guide for the appointment, hence not overlooking the worthy-of-analysis themes that emerge [33]. In this regard, research on the medication experience of TB/HIV coinfecting patients using the mixed method brings important contributions to increase knowledge about the use of medication experience in clinical practice.

The strength of this study is its proposal to evaluate medication experience of TB/HIV coinfecting patients, as this is an incipient research topic in the literature. However, there are limitations regarding data collection, given the fact that patient accounts and statements were taken from medical reports with pharmacists' notes. Because of this, it was not possible to obtain all the literal answers from the patients and the interviewer's report was added. Qualitative studies with in-depth interviews, with recording technique, are necessary for a better understanding of medication experience among the population coinfecting with TB and HIV/AIDS.

## 5. Conclusions

The findings of this study point to the need for professional action in a dialogical manner with patients in their therapeutic process, considering that their medication experience can be either positive or negative, however capable of being modified over time. Assessing patient medication experience can be a path to understanding and intervening in



the phenomenon of treatment abandonment, as it seems to lie at the root of TB and HIV/AIDS coinfection-related outcomes. From dialogical action, health professionals can act in the education and transformation of patients and the community. Strategies such as DOT are important in this process, as well as the interaction with the level of primary health care. Therefore, actions are needed to strengthen the increase in inclusion policies for the protection of rights, such as social programs and strategies aimed at fighting discrimination and prejudice in order to eliminate barriers and expand access to public goods and services, which many often do not reach those populations that drop out of treatment.

**Author Contributions:** N.H.R., U.C.M.M., S.A.M.M. and D.R.O. participated in the study design, analysis, and interpretation of data, and in the elaboration of the manuscript; D.I.S. and N.H.R. participated in the acquisition, and interpretation of the data. W.S.C., S.S.M. and A.M.M.R. participated in the study design, interpretation of data, and in the elaboration of the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001

**Acknowledgments:** The authors would like to thank Hospital Foundation of the State of Minas Gerais/Eduardo de Menezes Hospital, and the Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais for their support.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Author Contributions:** N.H.d.R., U.C.d.M.M., S.d.A.M.M. and D.R.-d.-O. participated in the study design, analysis, and interpretation of data, and in the elaboration of the manuscript; D.I.d.S. and N.H.d.R. participated in the acquisition, and interpretation of the data. W.d.S.C., S.S.d.M. and A.M.M.R. participated in the study design, interpretation of data, and in the elaboration of the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior—Brasil (CAPES)—Finance Code 001.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of Federal University of Minas Gerais (CAAE: 23692713.3.0000.5149) and Hospital Eduardo de Menezes of the Hospital Foundation of the State of Minas Gerais State (CAAE: 23692713.2.3001.5124) in 2014.

**Informed Consent Statement:** Written informed consent has been obtained from the patients to publish this paper.

**Data Availability Statement:** Data were obtained from the SUS of Belo Horizonte and are available from the coordinator researcher.

**Acknowledgments:** The authors would like to thank Hospital Foundation of the State of Minas Gerais/Eduardo de Menezes Hospital, and the Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais for their support.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES

- Rossetto, M.; Maffaccioli, R.; Rocha, C.M.F.; Oliveira, D.L.L.C.; Serrant, L. Tuberculosis/HIV/AIDS coinfection in Porto Alegre, RS/Brazil-invisibility and silencing of the most affected groups. *Rev. Gauch. Enferm.* **2019**, *40*, e20180033. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Picelli, I.; Díaz-Bermúdez, X.P. Will these drugs be worthwhile? An anthropological study of adherence to antiretroviral therapies among support groups for people living with HIV and AIDS. *Saúde Soc.* **2014**, *23*, 496–509.
- Rodrigues, I.L.; Monteiro, L.L.; Pacheco, R.H.; da Silva, S.E. Abandonment of tuberculosis treatment among patients co-infected with TB/HIV. *Rev. Esc. Enferm. USP* **2010**, *44*, 383–387. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lima, L.M.; Harter, J.; Tomberg, J.O.; Vieira, D.A.; Antunes, M.L.; Cardozo-Gonzales, R.I. Monitoring and assessment of outcome in cases of tuberculosis in a municipality of Southern Brazil. *Rev. Gauch. Enferm.* **2016**, *37*, e51467.
- Cipolle, R.J.; Strand, L.M.; Morley, P.C. *Pharmaceutical Care Practice: The Patient Centered to Medication Management*, 3rd ed.; McGraw-Hill: New York, NY, USA, 2012.
- Shoemaker, S.J.; Ramalho de Oliveira, D. Understanding the meaning of medications for patients: The medication experience. *Pharm. World Sci.* **2008**, *30*, 86–91. [[CrossRef](#)]
- Nascimento, Y.A.; Silva, L.D.; Ramalho-de-Oliveira, D. Experiences with the daily use of medications among chronic hepatitis C patients. *Res. Soc. Adm. Pharm.* **2020**, *16*, 33–40. [[CrossRef](#)]
- Hillman, L.A.; Peden-McAlpine, C.; Ramalho-de-Oliveira, D.; Schommer, J.C. The Medication Experience: A Concept Analysis. *Pharmacy* **2020**, *9*, 7. [[CrossRef](#)]
- Freire, P. *Educação e Mudança*, 48th ed.; Paz & Terra: São Paulo, Brazil, 2020.
- Shoemaker, S.J.; Ramalho de Oliveira, D.; Alves, M.; Ekstrand, M. The medication experience: Preliminary evidence of its value for patient education and counseling on chronic medications. *Patient Educ. Couns.* **2011**, *83*, 443–450. [[CrossRef](#)]
- Mohammed, M.A.; Moles, R.J.; Chen, T.F. Medication-related burden and patients' lived experience with medicine: A systematic review and metasynthesis of qualitative studies. *BMJ Open* **2016**, *6*, e010035. [[CrossRef](#)]
- Silva, J.B.; Cardoso, G.C.P.; Netto, A.R.; Kritski, A.L. The meanings of comorbidity for patients living with TB / HIV: Implications in the treatment. *Physis* **2015**, *25*, 209–229. [[CrossRef](#)]
- O'Brien, B.C.; Harris, I.B.; Beckman, T.J.; Reed, D.A.; Cook, D.A. Standards for reporting qualitative

- research: A synthesis of recommendations. *Acad. Med. Sep.* **2014**, 89, 1245–1251. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Resende, N.H.; Miranda, S.S.; Ceccato, M.G.B.; Haddad, J.P.A.; Reis, A.M.M.; Silva, D.I.; Carvalho, W.S. Drug therapy problems for patients with tuberculosis and HIV/AIDS at a reference hospital. *Einstein* **2019**, 17, eAO4696. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
  15. Resende, N.H.; Souza, J.A.; Martins, U.C.; Reis, A.M.; Miranda, S.S.; Carvalho, W.S. Medication therapy management in patients with tuberculosis and HIV/AIDS: Case series. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saude* **2021**, 12, 0681. [[CrossRef](#)]
  16. Minayo, M.C.S. O Desafio do conhecimento. In *Pesquisa Qualitativa em Saúde*, 14th ed.; Rucitec: São Paulo, Brazil, 2014.
  17. Braun, V.; Clarke, V. Using thematic analysis in psychology. *Qual. Res. Psych.* **2006**, 3, 77–101. [[CrossRef](#)]
  18. Minayo, M.C.S. Qualitative analysis: Theory, steps and reliability. *Cienc. Saude Coletiva* **2012**, 17, 621–626. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
  19. Nascimento, Y.A.; Ramalho-de-Oliveira, D. The Subjective Experience of Using Medications: What We Know and the Paths Forward. *Pharmacy* **2021**, 9, 50. [[CrossRef](#)]
  20. Nascimento, Y.A.; Filard, A.F.R.; Abath, A.J.; Silva, L.D.; Ramalho-de-Oliveira, D. The phenomenology of Merleau-Ponty in investigations about medication use: Constructing a methodological cascade. *Rev. Esc. Enferm. USP* **2017**, 51, e03296. [[CrossRef](#)]
  21. Brasil. *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose No Brasil*, 2nd ed.; Ministério da Saúde: Térreo, Brazil, 2019.
  22. Brasil. Agenda Estratégica para Ampliação do Acesso e Cuidado Integral das Populações-Chave em HIV. In *Hepatites Virais e outras Infecções Sexualmente Transmissíveis*; Ministério da Saúde: Térreo, Brazil, 2018.
  23. Shah, G.H.; Ewetola, R.; Etheredge, R.; Maluantes, L.; Waterfield, K.; Engetele, E.; Kilundu, A. Risk factors for TB/HIV coinfection and consequences for patients outcomes: Evidence from 241 clinics in the Democratic Republic of Congo. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, 18, 5165. [[CrossRef](#)]
  24. Ewetola, R.; Shah, G.H.; Maluantes, L.; Etheredge, G.; Waterfield, K.; Mulenga, A.; Kilundu, A. Disparities in HIV Clinical Stage progression of patients at outpatients clinics in Democratic Republic of Congo. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, 18, 5341. [[CrossRef](#)]
  25. Brasil. *Panorama Epidemiológico da Coinfecção TB-HIV No Brasil 2020*; Ministério da Saúde: Térreo, Brazil, 2021.
  26. Fleury-Teixeira, P.; Vaz, F.A.C.; Campos, F.C.C.; Álvares, J.; Aguiar, R.A.T.; Oliveira, V.A. Autonomy as a central criterion in the concept of health promotion. *Ciência Saúde Coletiva* **2008**, 3, 2115–2122. [[CrossRef](#)]
  27. Soares, J.C.R.S.; Camargo Junior, K.R. Patient autonomy in the therapeutic process as a value for health. *Interface* **2007**, 11, 1165–1178.
  28. Conrad, P. The meaning of medications. Another look at compliance. *Soc. Sci. Med.* **1985**, 20, 29–37.
  29. Figueiras, M.J.; Marcelino, D.; Cortes, M.A.; Horne, R.; Weinman, J. Crenças do Senso Comum sobre medicamento genérico vs. medicamentos de marca: Um estudo piloto sobre diferenças de género. *Análise Psicológica* **2007**, 25, 427–437. [[CrossRef](#)]
  30. Fauk, N.K.; Hawke, K.; Mwanri, L.; Ward, P.R. Stigma and discrimination towards people living with HIV in the context of families, communities, and healthcare settings: A qualitative study in Indonesia. *Int. J. Environ. Public Health* **2021**, 18, 5424. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
  31. Pinho, C.M.; Dâmaso, B.F.R.; Gomes, E.T.; Trajano, M.F.C.; Andrade, M.S.; Valença, M.P. Religious and spiritual coping in people living with HIV/AIDS. *Rev. Bras. Enferm.* **2017**, 70, 392–399. [[CrossRef](#)]
  32. Guimarães, A.M.V.; Neto, A.C.S.; Vilar, A.T.S.; Almeida, B.G.C.; Albuquerque, C.M.F.; Fermoseli, A.F.O. Transtornos de ansiedade: Um estudo de prevalência sobre as fobias específicas e a importância da ajuda psicológica. *Cad. Grad.-Ciências Biológicas Saúde* **2015**, 3, 115–128.
  33. Redmond, S.; Paterson, N.; Shoemaker-Hunt, S.J.; Ramalho-de-Oliveira, D. Development, Testing and Results of a Patient Medication Experience Documentation Tool for Use in Comprehensive Medication Management Services. *Pharmacy* **2019**, 7, 71. [[CrossRef](#)]
  34. Ramalho-de-Oliveira, D. Overview and Prospect of Autoethnography in Pharmacy Education and Practice. *Am. J. Pharm. Educ.* **2020**, 84, 7127. [[CrossRef](#)]
  35. Pinto, P.F.P.S.; Santos, B.P.S.D.; Teixeira, C.S.S.; Nery, J.S.; Amorim, L.D.A.F.; Sanchez, M.N.; Barreto, M.L.; Pescarini, J.M. Performance evaluation of tuberculosis control in Brazilian municipalities. *Rev. Saude Publica* **2022**, 56, 53. [[CrossRef](#)]

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TB é a doença infecciosa que causa a maior proporção de óbitos depois da COVID-19 e são vários os fatores associados à efetividade no tratamento da TB, que são complicados pela infecção pelo HIV/aids (WHO, 2021).

O medicamento é uma das principais tecnologias para o controle das doenças e aumento da sobrevivência das pessoas. O SUS provê tratamento gratuito para TB e HIV/aids no Brasil, mas está entre os 20 países com mais alta carga de coinfeção.

A CONITEC incorporou recentemente o uso dos INI para tratar o HIV/aids como medicamentos de primeira linha devido à sua maior tolerabilidade, barreira genética e rapidez na supressão virológica. São medicamentos novos no sistema de saúde global que ainda necessitam de monitoramento. Na revisão sistemática com metanálise realizada identificou-se que não houve diferença significativa na eficácia, efetividade e segurança quando comparamos os INI com o EFV. Em um ensaio clínico realizado concluiu-se que o RAL pode ser usado na coinfeção, entretanto o seu uso é prejudicado quando se avalia a adesão ao tratamento, uma vez que é necessário utilizar duas vezes ao dia. O DTG na coinfeção por TB também necessita dessa posologia devido à interação do fármaco com a R. Concluiu-se nessa revisão da necessidade de realização de mais estudos de qualidade e de vida real que avaliem a utilização desses medicamentos.

Foi realizado, então, um estudo de vida real em um Hospital Referência que acompanhou os pacientes coinfectados com TB e HIV/aids no período em que houve a transição dos protocolos clínicos para manejo da coinfeção e incorporação dos INI no SUS como medicamentos de primeira linha. Não foi identificada a associação quando avaliou-se a comparação dos tratamentos com INI e EFV na análise de sobrevivência. A utilização desse método permitiu investigar a influência de vários fatores na resposta ao tratamento da coinfeção. A supressão virológica, o uso de TARV prévio ao início do tratamento da TB, o uso do esquema básico da TB, não utilizar drogas ilícitas e serem casos novos da doença foram variáveis significativas e independentemente associadas à cura segundo a análise multivariada de regressão de Cox. São aspectos que podem ser controlados e melhor manejados se houver um acompanhamento farmacoterapêutico do paciente. Esses achados nos levam a concluir que o diagnóstico tardio do HIV/aids é um fator importante porque impede o tratamento oportuno e interfere na supressão virológica, levando a infecções oportunistas como a TB.

Os pacientes têm um papel fundamental no seu tratamento, uma vez que são eles que vivenciam essas doenças e eles são responsáveis por tomar decisões durante todo o seu processo de acompanhamento. O seu comportamento em relação à farmacoterapia interfere nos desfechos e a experiência negativa com o uso de medicamentos favorece o abandono do tratamento. Entender os relatos apresentados por esses pacientes e ter a oportunidade de acompanhá-los traz uma emoção enorme enquanto profissional de saúde diante de um desafio que não depende somente do sistema de saúde e dos profissionais. Está além das tecnologias existentes ou dos procedimentos médico-hospitalares. Envolve mais aspectos que estão relacionados com as mazelas da sociedade. Na análise estatística não foi possível identificar a associação de fatores sociais com o desfecho, além da drogadicção, mas a partir da abordagem com métodos mistos, qualitativo e quantitativo, ao acompanhar cada história, foi possível verificar que muitos indivíduos que abandonam o tratamento estão em extrema vulnerabilidade social. A situação de moradia, a violência, o medo, a ansiedade e o arrependimento de abandonar o tratamento previamente suscitaram em temas relacionados à experiência subjetiva com o uso de medicamentos. São eles: adversidade, aspectos construídos socialmente, resolutividade e ambivalência. Esses temas estão relacionados com o abandono. Diante da adversidade de um tratamento muitos pacientes optam por desistir. Quando situações enraizadas em uma sociedade excludente surgem, os conceitos do próprio indivíduo, que são construídos socialmente, interferem na percepção sobre a utilização dos medicamentos. E em alguns momentos os pacientes podem ser práticos e resolutivos em relação ao seu tratamento, mas em outros surge a ambivalência. São temas que se relacionam e podem mudar com o passar do tempo e as influências que os indivíduos recebem do sistema de saúde. Ter uma influência positiva nos sentimentos das pessoas em relação ao tratamento para que elas se conscientizem é o grande desafio.

Há aspectos que dependem diretamente da conscientização dos indivíduos, outros dependem da sociedade. Espera-se que os resultados encontrados nessa tese forneçam subsídios para o desenvolvimento de mais estudos, que abordem principalmente aquela população que mais precisa de acompanhamento e de se conscientizar da necessidade do tratamento. Políticas voltadas a essas populações são necessárias de modo a mitigar os desfechos desfavoráveis.

Mais estudos qualitativos e quantitativos envolvendo a população de coinfectados são necessários, de modo que os resultados encontrados possam direcionar ações para fortalecer o incremento de políticas de inclusão de proteção de direitos, como os programas sociais e

estratégias voltadas para o enfrentamento de discriminação e o preconceito a fim de eliminar barreiras e ampliar o acesso a bens e serviços públicos, que muitas vezes não chegam a essas populações que abandonam o tratamento.

Então, após a realização desse estudo e ao avaliar as perspectivas futuras, considero que as principais ações que devem ser realizadas para melhorar a efetividade do tratamento da TB em coinfectados com HIV/aids são relacionadas à política, à sociedade e à educação em saúde, para que os indivíduos se conscientizem da prevenção das doenças infecciosas. Além da realização de testes para identificá-las, uma vez que quanto mais cedo ocorrer o diagnóstico do HIV/aids, menor o risco para se desenvolver TB. Uma vez diagnosticado com TB, o tratamento oportuno e sem interrupções, independentemente da TARV utilizada proporciona o desfecho favorável. Ter tecnologias eficazes, efetivas e seguras é muito importante para a sociedade, mas é necessário a conscientização para utilizá-las.

## **9 CONCLUSÃO**

Não houve diferença significativa na análise de sobrevivência a na revisão sistemática com metanálise quando comparados os diferentes tratamentos antirretrovirais e na avaliação da comparação entre os INI e o EFV. O diagnóstico precoce, o tratamento oportuno do HIV/aids e a influência dos fatores comportamentais favoreceram a maior sobrevivência dos coinfectados. Assim, essas medidas devem ser encorajadas em todos os níveis de atenção no Sistema de Saúde. No processo de acompanhamento deve-se ter atenção especial às especificidades dos indivíduos para a detecção precoce de RAM e fatores que interferem na efetividade. A adesão ao tratamento e a perda de acompanhamento são fatores importantes relatados nos ensaios clínicos da revisão sistemática e interferiram na eficácia do tratamento.

Os principais PRM identificados nos estudos da revisão integrativa com esses pacientes foram relacionados à segurança do medicamento, seguido de indicação. Com o monitoramento das RAM e a garantia de que os tratamentos sejam bem indicados, os pacientes passam a confiar mais nas terapias medicamentosas, além de estabelecer uma relação de confiança com os profissionais, diminuindo a taxa de abandono e aumentando a adesão ao tratamento.

A avaliação da experiência subjetiva com o uso de medicamentos é importante nesse processo de cuidado e requer uma atuação profissional de forma dialógica a fim de que os próprios pacientes se conscientizem da necessidade de tratar a TB e o HIV/aids.

## REFERÊNCIAS

AJAGBE, O.B.; KABAIR, Z.; O'CONNOR, T. Survival Analysis of Adult Tuberculosis Disease. *PLOS One*, Cork, v.9, n. 11, 2014.

ALMEIDA, R. D. M. **Diagnóstico de HIV e fatores associados à sua positividade e vulnerabilidade social entre pacientes com tuberculose de centros de referência de um município prioritário no Brasil**. 2015. 130 f. Dissertação (Mestrado em saúde coletiva) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais. 2015.

ANGONESI, D; SEVALHO,G. Atenção Farmacêutica: fundamentação conceitual e crítica para um modelo brasileiro. **Ciência & Saúde Coletiva**, Belo Horizonte, n. 15, v. 3, 2010.

ARBEX M.A.; VARELLA M. C. L.; SIQUEIRA H. R.; MELLO F. A. F.; Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, SP, v. 36, n.5, p. 626-640, Set./Out. 2010.

ARBEX M.A.; VARELLA M. C. L.; SIQUEIRA H. R.; MELLO F. A. F.; Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second line drugs. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, SP, v. 36, n.5, p. 641-656, Set./Out. 2010.

BALSHEM et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **J Clin Epidemiol**, v. 64, n.4, p. 01-406, 2011

BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para manejo da infecção em adultos. Brasília, 2013. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_manejo\\_hiv\\_adultos.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_manejo_hiv_adultos.pdf)> Acesso em: 11 nov. 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília, 2011 Disponível em: <[https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/manual\\_recomenda%C3%A7oes\\_controle\\_tuberculose.pdf](https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/manual_recomenda%C3%A7oes_controle_tuberculose.pdf)> Acesso em: 11 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília, 2018. Portal saúde. Disponível em: <<http://nhe.fmrp.usp.br/wp-content/uploads/2019/08/2018-PCDT-MANEJO-DA-INFECCAO-PELO-HIV-EM-ADULTOS.pdf>> Acesso em: 11 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Substituição do ofício circular nº 46/2019/CGAHV/DCCI/SVS/MS - Ampliação do uso de dolutegravir (DTG) 50mg 2X/dia para paciente com coinfeção tuberculose e HIV em uso de rifampicina. Brasília, 2019. Disponível em: <[https://siclom.aids.gov.br/informativo/Informe%20n%C2%BA%2001\\_20%20-%20Of%C3%ADcio%20circular%2047\\_19%20-%20DTG%20para%20coinfec%20TB.HIV.pdf](https://siclom.aids.gov.br/informativo/Informe%20n%C2%BA%2001_20%20-%20Of%C3%ADcio%20circular%2047_19%20-%20DTG%20para%20coinfec%20TB.HIV.pdf)> Acesso em: 11 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde. 2. ed. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Brasília, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Panorama da coinfeção TB-HIV no Brasil 2020. Brasília – DF. 2020.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M.R.; Técnicas de análise de sobrevivência. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 18, n 3, p. 579-594, mai-jun, 2002.

CONITEC- Comissão Nacional de incorporação de tecnologias. Raltegravir em primeira linha de tratamento de pessoas vivendo com HIV/aids. Brasília, 2017. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/biblio-908693> Acesso em: 11 nov. 2022.

CONITEC- Comissão Nacional de incorporação de tecnologias. Dolutegravir para pacientes coinfectados com HIV e tuberculose. Brasília, 2017. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatorio\\_dolutegravir\\_hiv\\_tb\\_cp\\_49\\_2019.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatorio_dolutegravir_hiv_tb_cp_49_2019.pdf) Acesso



em: 11 nov. 2022.

Braun, V.; Clarke, V. Using thematic analysis in psychology. **Qual. Res. Psych.** v.3, p. 77–101, 2006.

BRITES C. 100 perguntas-chave em envelhecimento e comorbidades em pacientes HIV. **Permanyer**. Brasil, São Paulo, 2016.

BRITES, C. Estratégias de troca (switch) na terapia antirretroviral atual. **Brazilian Journal of infectious disease**. São Paulo, SP, v.2, n.1, p. 24-32, Fev. 2016.

CARVALHO, M. S.; ANDREOZZI, V.L.; CODEÇO, C.T. et al. **Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde**. 2ª ed Editora FioCruz. Rio de Janeiro, RJ., 2011.

CIPOLLE RJ, STRAND LM, MORLEY PC. **El ejercicio de la atención farmacéutica**. 1. ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2000. p. 1-35.

CIPOLLE, R.J; STRAND, L.M; MORLEY, P.C. **Pharmaceutical care practice: the patient centered approach to medication management**. 3rd ed. New York: McGraw - Hill, 2012. 697 p.

COHEN, D. et al. Medications as social phenomena. **SAGE Journals. Health**, London, v. 5, n. 4, p. 441-69, out. 2001.

COUTINHO, E. S. F.; HUF G.; BLOCH K. V. Ensaio clínico pragmático: uma opção na construção de evidências em saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.19, n.4, p.1189-1193, 2003.

CUSTODIO J.M. *et al.*; Pharmacokinetics of bicitegravir administered twice daily in combination with rifampin. In: **Conference on retroviruses and Opportunistic Infections Anais**. March 4-7, 2018 | Boston, Massachusetts. Disponível em: <<https://www.croiconference.org/abstract/pharmacokinetics-bicitegravir-administered-twice-daily-combination-rifampin/>> Acesso em: 11 nov. 2022.

DALCOLMO M.P. *et al.*; Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. São Paulo, SP, v.25, n.2, p. 70-77, Mar-Abr.1999;

DAYAM R.; AL-MAWSAWI L.Q.; NEAMATI N. HIV-1 integrase inhibitors: an emerging clinical reality. **Drugs in R&D**. Los Angeles, Califórnia, v.8, n. 3, p. 155-168, 2007.

DENZIN, N. K. **The values of social sciences**. 2<sup>nd</sup> ed. Nueva York: Aldine, 1970.

DIETRICH C.R.; FLYNN J.A. HIV-1/Mycobacterium tuberculosis co-infection immunology: how does HIV-1 exacerbate TB? **Infection and Immunity**. v. 79, n.8, p. 1407-1417, 2011.

FDA- Food Drug Administration. Real-world data (RWD) and real-world evidence (RWE) are playing an increasing role in health care decisions. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence> Acesso em: 11 nov. 2022.

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, p. 207-214, 2016.

FREEMANTLE N.; STRACK T. Real-world effectiveness of new medicines should be evaluated by appropriately designed clinical trials. **Journal Clinical Epidemiology**, [s. l.], v. 63, 1053–10588, 2010.

FREIRE, P. **Educação e mudança**. 26. ed. Rio de Janeiro: Paz e Terra, 1979. 79 p.

FREIRE, P. **Conscientização, teoria e prática da libertação: uma introdução ao pensamento de Paulo Freire**. 17. Ed. São Paulo: Moraes, 1980.

GIRARDI, E. *et al.* Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. **Aids**, [s. l.], v. 14, n.13, p. 1985-1991, 2000.

GOLDGUR, Y.; *et al.* Structure of the HIV-1 integrase catalytic domain complexed with an inhibitor: a platform for antiviral drug design. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Osaka, v. 96, n. 23, 13040-13043, 1999.

HAIR J.F.; BLACK W. C.; BABIN B. J. *et al.* **Análise multivariada de dados**. Bookman. 6ªed., 2009, 688p.

HEPLER, C.D. e L.M. STRAND. Opportunites and responsibilities in pharmaceutical care. **American Journal of Hospital Pharmacy**. Flórida, USA, v. 47, p. 533-543. 1990.

HILLMAN, *et al.* The Medication Experience: A Concept Analysis. **Pharmacy (Basel)**. Minnesota, USA, v.9, n. 17. 2020.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S.; MAY, S. Other models and topics. *In: Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time-to-Event Data*. Wiley. 2<sup>nd</sup> ed., 2008, 340-346.

KOLAKOWSKA M.D.A.; MARESCA A.F.; COLLINS I.J.; CAILHOL J. Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. **Curr Treat Options Infect Dis**. v. 4, p. 372-387, 2019.

LAWN, S. D.; *et al.* Management of HIV-associated tuberculosis in resource limited settings: a state of the art review. **BMC medicine**, v. 11, n. 253, 2013.

LIMA, D.G.L. *et al.* Fatores determinantes para a modificação da terapia antirretroviral inicial. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.58, n. 2, p. 222-228, 2012.

LUO *et al.* Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. **Stat Methods Med Res** v. 27, n. 6, 1785-1805, 2018

MAKHIJA, M. T.; KULKARNI, V. M.; Eigen value analysis of HIV-1 integrase inhibitors **J. Chem. Inf. Comput. Sci**. v. 41, p 1569, 2001.

MARTINEZ-SILVEIRA MS. **Revisões sistemáticas como fontes de evidências científicas em saúde**. Tese (Doutorado) –Instituto de Comunicação e Informação Científica e

Tecnológica em Saúde. Pós-Graduação em Informação e Comunicação em Saúde, p. 185; 2015.

METHLEY *et al.* PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. **BMC Health Services Research**, v. 14, n. 579, 2014.

MCILLERON H.; MEINTJES G.; BURMAN W.J.; MAARTENS G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. **Journal of Infectious Diseases**. v. 196, n.63, 2007.

MELO E.B.; BRUNI E.T.; FERREIRA M.M.C. Inibidores da HIV-integrase: potencial abordagem farmacológica para o tratamento da aids. **Quimica Nova**, v. 29, n. 3, p. 555-562, 2006.

MENDES K.D.S.; SILVEIRA R.C.C.P.; GALVÃO CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências da saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enferm**, v. 17, n. 4, p. 758-64, 2008.

MINAYO, M.C.S. **O Desafio do conhecimento**. In Pesquisa Qualitativa em Saúde, 14th ed.; Rucitec: São Paulo, Brazil, 2014.

MURAD M.H. *et al.* New evidence pyramid. **BMJ Evidence-Based Medicine**, v. 21, p. 125-127, 2016. <<https://ebm.bmj.com/content/21/4/125>> Acesso em: 11 nov. 2022.

NASCIMENTO, Y.A., SILVA, L.D., RAMALHO-DE-OLIVEIRA, D. Experiences with the daily use of medications among chronic hepatitis C patients. **Res Social Adm Pharm.**, v. 16, p. 33-40, 2019.

NASCIMENTO, Y.A.; RAMALHO-DE-OLIVEIRA, D. The Subjective Experience of Using Medications: What We Know and the Paths Forward. **Pharmacy (Basel)**. v. 9, n. 50, 2021.

OUZZANI *et al.* Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*, n.5, v.1, 2016.

PAGE et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, v. 372, n71, 2021.

PARANHOS, R.; FIGUEIREDO-FILHO, D.B; ROCHA, E.C.; SILVA-JÚNIOR, J.A.; FREITAS, D. Uma introdução aos métodos mistos. **Sociologias**, Porto Alegre, v. 18, n. 42, p. 384-411

PEREIRA A.C.G.; *et al.* Efetividade do tratamento antirretroviral nas primeiras 48 semanas após seu início, Belo Horizonte, Minas Gerais – 2010 a 2013. **Rev Med Minas Gerais**, v. 27, p. 18712017; 27: e- 1871, 2017.

RAMALHO DE OLIVEIRA, D. **Atenção Farmacêutica: da filosofia ao gerenciamento da terapia medicamentosa**. São Paulo, 2011.

ROSSETTO, M.; *et al.* Tuberculosis/HIV/AIDS coinfection in Porto Alegre, RS/Brazil - invisibility and silencing of the most affected groups. **Rev Gaúcha Enferm**, v. 40:e20180033. 2019.

SCHWARTZ, D.; LELLOUCH, J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. **Journal of Chronic Diseases**, v. 20, p. 637-648, 1967.

SHOEMAKER, S.J., RAMALHO-DE-OLIVEIRA, D. Understanding the meaning of medications for patients: the medication experience. **Pharm World Sci**. v.30, n. 1, p. 86-91. Jan 2008

SHORTEN, A; SMITH J. Mixed methods research: expanding the evidence base. **Evid Based Nurs**. July 2017, v. 20, n. 3. Jan 2008

SPRINZ E. Uso de inibidores da integrase como agentes de primeira linha no tratamento da infecção pelo HIV. **Brazilian Journal of infectious disease**, v. 2; n.4, p. 99-106, 2016.

STERNE, *et al.*. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 366, l:14898, 2019.

SWINDELLS, S. *et al.* Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. **New England Journal of Medicine**, v. 382, p. 1112–1123, 2020.

VELOSO, A. C. R.; FINK, H. T. K.; LIMA, L. M. P.; Resistência genotípica do Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 aos antirretrovirais. **Com. Ciências Saúde**, v. 21, n.1, p. 49-60, 2010.

WAN *et al.* Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. **BMC Med. Res. Methodol.** v. 14, n.135, 2014.

WELLS, *et al.* The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute, 2014. [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) Accessed 12 nov. 2022.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019. Global Tuberculosis Report. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf> Acesso em: 11 nov. 2022..

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020. Global Tuberculosis Report. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> Acesso em 15 out 2022.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021. Global Tuberculosis Report. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240037021> Acesso em 15 out 2022.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022. Global Tuberculosis Report. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> Acesso em 11 nov 2022.

WHITTEMORE, R; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **J AdvNurs**, v.52, p. 546-53, 2005.

## APÊNDICE A: ARTIGOS RELACIONADOS AOS RESULTADOS DA TESE PUBLICADOS DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO

einstein

Publicação Oficial do Instituto Israelita  
de Ensino e Pesquisa Albert Einstein

ISSN: 1679-4508 | e-ISSN: 2317-6385

### ARTIGO ORIGINAL

## Problemas relacionados ao uso de medicamentos em pacientes com tuberculose e HIV/AIDS em hospital referência

Drug therapy problems for patients with tuberculosis  
and HIV/AIDS at a reference hospital

Natália Helena de Resende<sup>1</sup>, Silvana Spíndola de Miranda<sup>1</sup>, Maria das Graças Braga Ceccato<sup>1</sup>,  
João Paulo Amaral Haddad<sup>1</sup>, Adriano Max Moreira Reis<sup>1</sup>, Dirce Inês da Silva<sup>1,2</sup>,  
Wânia da Silva Carvalho<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Hospital Eduardo de Menezes, Belo Horizonte, MG, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein\_journal/2019AO4696

### RESUMO

**Objetivo:** Determinar a frequência de problemas relacionados ao uso de medicamentos no tratamento de pacientes com tuberculose e HIV/AIDS. **Métodos:** Os dados foram obtidos por estudo transversal realizado entre setembro de 2015 e dezembro de 2016 em hospital referência em doenças infectocontagiosas de Belo Horizonte (MG), Brasil. As variáveis sociodemográficas, clínicas, comportamentais e farmacoterapêuticas foram avaliadas por questionário semiestruturado. Classificaram-se os problemas relacionados ao uso de medicamento empregando o método *PharmacoTherapy Workup* de atenção farmacêutica. Os fatores associados aos problemas relacionados ao uso de medicamentos de indicação, efetividade, segurança e adesão foram avaliados pela regressão logística múltipla. **Resultados:** Foram avaliados 81 pacientes, e 80% apresentaram pelo menos um problema relacionado ao uso de medicamentos, sendo os mais frequentes ligados à problemas relacionados ao uso de medicamentos de indicação e adesão. Os fatores associados aos problemas relacionados ao uso de medicamentos foram idade, estado civil, caso novo, etnia, tempo de diagnóstico do HIV e tempo de tratamento da tuberculose. **Conclusão:** A frequência de problemas relacionados ao uso de medicamentos em pacientes coinfectados foi alta, e a identificação dos principais problemas relacionados ao uso de medicamentos e dos fatores associados aos mesmos pode direcionar a equipe multiprofissional de saúde, para garantir o uso dos medicamentos mais indicados, efetivos, seguros e convenientes para a condição clínica dos pacientes. Os indivíduos coinfectados com tuberculose e HIV/AIDS maiores de 40 anos possuem maior chance de apresentarem problemas relacionados ao uso de medicamentos durante o tratamento, sendo os mais frequentes os que indicam a necessidade de medicamento para condição de saúde não tratada e não adesão ao tratamento. Pacientes mais idosos, solteiros ou não, que já trataram a tuberculose antes, com menor tempo de tratamento de tuberculose e maior tempo de diagnóstico de HIV/AIDS devem ter atenção especial no acompanhamento por uma equipe multiprofissional de saúde por indicarem maior chance de apresentar Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos de não adesão à terapia.

**Descritores:** HIV; Síndrome da imunodeficiência adquirida; Tuberculose; Preparações farmacêuticas

### ABSTRACT

**Objective:** To determine the frequency of drug therapy problem in the treatment of patients with tuberculosis and HIV/AIDS. **Methods:** Data were obtained through a cross-sectional study

#### Como citar este artigo:

Resende NH, Miranda SS, Ceccato MG, Haddad JP, Reis AM, Silva DI, et al. Problemas relacionados ao uso de medicamentos em pacientes com tuberculose e HIV/AIDS em hospital referência. *einstein* (São Paulo). 2019;17(4):eAO4696. [http://dx.doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2019AO4696](http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO4696)

#### Autor correspondente:

Natália Helena de Resende  
Avenida Antônio Carlos, 6.627 – Pampulha  
CEP: 31270-901 – Belo Horizonte, MG, Brasil  
Tel.: (31) 2510-6390  
E-mail: nataliaresende@yahoo.com.br

#### Data de submissão:

13/7/2018

#### Data de aceite:

27/2/2019

#### Conflitos de interesse:

não há.

#### Copyright 2019



Esta obra está licenciada sob  
uma Licença Creative Commons  
Atribuição 4.0 Internacional.



## Major Article

# Assessment of factors associated with potential drug-drug interactions in patients with tuberculosis and HIV/AIDS

Natália Helena de Resende<sup>[1]</sup>, Silvana Spíndola de Miranda<sup>[2]</sup>,  
 Maria das Graças Braga Ceccato<sup>[1]</sup>, Adriano Max Moreira Reis<sup>[1]</sup>,  
 João Paulo Amaral Haddad<sup>[3]</sup>, Dirce Inês da Silva<sup>[1], [4]</sup>  
 and Wânia da Silva Carvalho<sup>[1]</sup>

[1]. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Departamento de Farmácia Social, Belo Horizonte, MG, Brasil.

[2]. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, MG, Brasil.

[3]. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária, Belo Horizonte, MG, Brasil.

[4]. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Hospital Eduardo de Menezes, Belo Horizonte, MG, Brasil.

### Abstract

**Introduction:** The concomitant use of antituberculosis and antiretroviral drugs, as well as drugs to treat other diseases, can cause drug-drug interactions. This study aimed to describe potential drug-drug interactions (pDDI) in patients with TB and HIV/AIDS co-infection, as well as to analyze possible associated factors. **Methods:** This study was performed in a reference hospital for infectious and contagious diseases in the southeastern region of Brazil and evaluated adult patients co-infected with tuberculosis and HIV/AIDS. A cross-sectional study was conducted in which sociodemographic, clinical, and pharmacotherapeutic characteristics were assessed. The pDDI were identified using the Drug-Reax software. Association analysis was performed using either a chi-squared test or a Fisher's exact test. Correlation analysis was performed using the Spearman's coefficient. **Results:** The study included 81 patients, of whom 77 (95.1%) were exposed to pDDI. The most frequent interactions were between antituberculosis and antiretroviral drugs, which can cause therapeutic ineffectiveness and major adverse reactions. A positive correlation was established between the number of associated diseases, the number of drugs used, and the number of pDDI. An association was identified between contraindicated and moderate pDDI with excessive polypharmacy and hospitalization. **Conclusions:** We found a high frequency of pDDI, especially among those hospitalized and those with excessive polypharmacy. These findings highlight the importance of pharmacists in the pharmacotherapeutic monitoring in these patients.

**Keywords:** Drug interaction. Antiretroviral therapy. Antitubercular agents. Tuberculosis. HIV.

### INTRODUCTION

Brazil is among the 20 countries with the highest tuberculosis (TB) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) rates in the world<sup>1</sup>. Coinfected patients who are undergoing treatment have a greater potential to develop drug-drug interactions (DDI) that can lead to unfavorable clinical outcomes<sup>2</sup>.

According to the Brazilian guidelines for TB, treatments of new TB cases are based on the combination of four drugs, namely

rifampicin (RMP), isoniazid (INH), pyrazinamide (PZA), and ethambutol (ETH), for two months during the intensive phase, and RMP and INH for four months during the maintenance phase<sup>3</sup>. RMP is an enzymatic inducer of cytochrome P450 and thus has the potential to induce pharmacokinetic DDI. INH is an enzymatic inhibitor that may interfere with the hepatic metabolism of other drugs<sup>4</sup>. During the study period, the first-line therapy for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) was tenofovir disoproxil fumarate (TDF), lamivudine (3TC), and efavirenz (EFV) or nevirapine (NVP). Second-line therapy could be used in situations in which the use of EFV or NVP was not possible, thus opting for the use of protease inhibitors<sup>5</sup>. The concomitant use of antiretroviral and other drugs can possibly induce DDI, as many of these induce or inhibit different cytochrome P450 isoenzymes and interfere with several membrane transport proteins, thus influencing the drug absorption and distribution processes<sup>6</sup>.

Corresponding author: Silvana Spíndola de Miranda.

e-mail: silvanaspindola@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7245-4472>

Received 17 March 2021

Accepted 17 June 2021





Original Paper

Open Access

## Medication therapy management in patients with tuberculosis and HIV/AIDS: case series

Natália Helena de RESENDE<sup>1</sup>, Jonathan Augusto de SOUZA<sup>1</sup>, Úrsula Carolina MARTINS<sup>1</sup>, Adriano Moreira REIS<sup>1</sup>,  
Sílvia Spíndola de MIRANDA<sup>2</sup>, Wânia da Silva CARVALHO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, <sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Corresponding author: Resende NH, nataliaresende@yahoo.com.br

Submitted: 09-09-2021 Resubmitted: 26-11-2021 Accepted: 26-11-2021

Peer review: blind reviewer and Maria Rita Novaes

### Abstract

**Objectives:** To describe cases of patients with tuberculosis (TB) and HIV/AIDS coinfection followed up at a Reference Hospital in infectious diseases. Identify, classify, and resolve the Drug Related Problems (DRP). And classify the clinical and pharmacotherapeutic situation. **Methods:** For the identification, classification, and resolution of the DRP outcome as well as the clinical and pharmacotherapeutic situation, the Pharmacotherapy Workup methodology was used. This is an observational, descriptive, longitudinal, case series study carried out in a tertiary referral hospital in Belo Horizonte, following CARE guidelines endorsed by Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR) Network. Patients coinfecting with TB and HIV/AIDS, exposed to the treatment recommended by the Ministry of Health, aged 18 years or older, of both genders, followed for a minimum period of six months, were included. **Results:** Six cases of patients co-infected with TB and HIV/AIDS were described. The average number of meetings with the pharmacist was 6.33 (standard deviation=0.82). A total of 69 DRPs were identified, of which 40/69 (58.0%) were related to adherence, 17/69 (24.6%) to the indication, 8/69 (11.6%) to safety and 4/69 (5.8%) to effectiveness. Of the total number of patients 4/6 (66.6%) had hepatotoxicity during follow-up. The clinical and pharmacotherapeutic situation was classified as positive for all patients. **Conclusion:** There was a high number of adherence and indication DRP in coinfecting patients. Monitoring the effectiveness and safety of treatments must be carried out, due to the greater susceptibility to adverse reactions, such as hepatotoxicity.

**Keywords:** medication therapy management; tuberculosis; HIV; effectiveness; medication adherence; drug related side effects and adverse reactions.

### Gerenciamento da terapia medicamentosa em pacientes com tuberculose e HIV/aids: série de casos

### Resumo

**Objetivos:** Descrever casos de pacientes com coinfeção tuberculose (TB) e HIV/aids acompanhados em um Hospital Referência em doenças infecciosas. Identificar, classificar e resolver os Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos (PRM). E classificar a situação clínica e farmacoterapêutica. **Métodos:** Para a identificação, classificação e resolução do desfecho de PRM bem como a classificação da situação clínica e farmacoterapêutica, utilizou-se a metodologia *Pharmacotherapy Workup*. Trata-se um estudo observacional, descritivo, longitudinal, do tipo série de casos realizado em Hospital de Referência terciária em Belo Horizonte, seguindo as diretrizes CARE da *Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research* (EQUATOR). Foram incluídos pacientes coinfectados com TB e HIV/aids, expostos ao tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde, com 18 anos ou mais, de ambos os sexos, acompanhados por um período mínimo de seis meses. **Resultados:** Foram descritos seis casos de pacientes coinfectados com tuberculose e HIV/aids. A média de encontros com o farmacêutico foi de 6,33 (desvio padrão=0,82). Foram identificados 69 PRM, dos quais 40/69 (58,0%) relacionados à adesão, 17/69 (24,6%) à indicação, 8/69 (11,6%) à segurança e 4/69 (5,8%) à efetividade. Do total de pacientes 4/6 (66,6%) apresentaram hepatotoxicidade durante o acompanhamento. A situação clínica e farmacoterapêutica foi classificada como positiva para todos os pacientes. **Conclusão:** Houve alto número de PRM de adesão e indicação nos pacientes coinfectados. O monitoramento da efetividade e segurança dos tratamentos deve ser realizado, devido à maior susceptibilidade de reações adversas, como a hepatotoxicidade.

**Palavras-chave:** conduta do tratamento medicamentoso; tuberculose; HIV; efetividade; adesão à medicação; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.



## APÊNDICE B: QUESTIONÁRIOS PARA COLETA DE DADOS EM PRONTUÁRIOS

AVALIAÇÃO INICIAL	
Nº Formulário	Prontuário
Data de Coleta	__/__/__
Responsável pela coleta de dados	
Houve entrevista? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Período avaliado: __/__/__ a __/__/__	Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Origem do prontuário: <input type="checkbox"/> Físico <input type="checkbox"/> Eletrônico	Origem do participante: <input type="checkbox"/> Ambulatório <input type="checkbox"/> Internação <input type="checkbox"/> Hospital dia

DADOS DO PACIENTE						
Paciente						
Nome da mãe:						
Endereço (rua, número, complemento, Estado, Cep, Telefone):						
Data de Nascimento __/__/__			Sexo <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M			
Cor da pele	1. <input type="checkbox"/> Branca	2. <input type="checkbox"/> Preta	3. <input type="checkbox"/> Amarela	4. <input type="checkbox"/> Parda	5. <input type="checkbox"/> Indígena	99. <input type="checkbox"/> Ignorado
Estado Civil	1. <input type="checkbox"/> Solteiro(a)	2. <input type="checkbox"/> Casado(a)	3. <input type="checkbox"/> Separado(a)	4. <input type="checkbox"/> Viúvo(a)	99. <input type="checkbox"/> Ignorado	
Possui filhos?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Quantos? _____	Gravidez:	Amamentação:		
Escolaridade	1. <input type="checkbox"/> Nenhuma	2. <input type="checkbox"/> Fundamental	3. <input type="checkbox"/> Médio	5. <input type="checkbox"/> Superior	99. <input type="checkbox"/> Ignorado	
Profissão do participante			Orientação sexual			
Portador de necessidade especial	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Se sim, qual?				
Alergias	Medicamentos: Quais?	Alimentos Quais?	Outras alergias:			

HISTÓRICO DE USO DE SUBSTÂNCIAS	
Faz uso de tabaco?	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 99. <input type="checkbox"/> Ignorado
Faz uso de álcool?	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 99. <input type="checkbox"/> Ignorado
Faz uso de outras drogas recreativas?	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 99. <input type="checkbox"/> Ignorado
Quais outras drogas faz uso?	
Medicamentos de uso contínuo (antes da TB)	Comorbidades pré-existentes (antes da TB)

COINFEÇÃO TB E HIV/AIDS		
1. Diagnóstico HIV+ prévio ao diagnóstico de TB <input type="checkbox"/> Data do diagnóstico HIV: _____		
2. Diagnóstico HIV+ posterior ao diagnóstico de TB <input type="checkbox"/>		
Tratamento para HIV/AIDS	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	Data de Início __/__/__ 99. <input type="checkbox"/> Ignorado
Tratamento para TB	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	Data de Início __/__/__ Data de Término __/__/__ 99. <input type="checkbox"/> Ignorado
Há relatos de não adesão aos tratamentos?	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	Observações:

TUBERCULOSE		
Tipo de caso da TB	1. <input type="checkbox"/> Novo 2. <input type="checkbox"/> Retratamento 3. <input type="checkbox"/> Recidiva Quando tratou? _____	
Há registro do uso de medicamentos antiTB?	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 99. <input type="checkbox"/> Ignorado	
Qual o sítio de diagnóstico da TB	Se sim, qual(is) esquema(s) utilizado(s)? 99. <input type="checkbox"/> Ignorado	
	1. <input type="checkbox"/> Pulmonar 2. <input type="checkbox"/> Pleural 3. <input type="checkbox"/> Ganglionar	4. <input type="checkbox"/> Meníngea 5. <input type="checkbox"/> Disseminado 6. <input type="checkbox"/> Outros _____
Houve confirmação de diagnóstico para TB?	1. <input type="checkbox"/> Não 2. <input type="checkbox"/> Sim por baciloscopia 3. <input type="checkbox"/> Sim, por cultura 4. <input type="checkbox"/> Sim por baciloscopia e cultura	
	5. <input type="checkbox"/> Sim por histopatológico 6. <input type="checkbox"/> Sim por citologia 99. <input type="checkbox"/> Ignorado	
O tratamento para TB foi iniciado	1. <input type="checkbox"/> Após confirmação do diagnóstico 2. <input type="checkbox"/> Sem confirmação inicial do diagnóstico, mas com confirmação posterior 3. <input type="checkbox"/> Com base em dados clínicos e/ou radiológicos 99. <input type="checkbox"/> Ignorado	
Quando o tratamento da TB foi iniciado o paciente encontrava-se:	1. <input type="checkbox"/> Ambulatório 2. <input type="checkbox"/> Internação 3. <input type="checkbox"/> Hospital dia	
Motivo da consulta inicial: Data: _____	1. <input type="checkbox"/> Tosse 2. <input type="checkbox"/> Expectoração 3. <input type="checkbox"/> Hemoptise/ hemoptoico 4. <input type="checkbox"/> Dor no peito/ costas 5. <input type="checkbox"/> Chiado no peito 6. <input type="checkbox"/> Dispneia (falta de ar) 7. <input type="checkbox"/> Febre 8. <input type="checkbox"/> Perda de peso (anorexia) 9. <input type="checkbox"/> Fraqueza (astenia) 10. <input type="checkbox"/> Sudorese noturna	
Queixas do participante no dia da consulta em que recebeu o diagnóstico da TB	11. <input type="checkbox"/> Outros:	

Acompanhamento no período de 12 meses após o início do tratamento da TB e TARV		
O paciente foi internado?	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	Se sim, quantas vezes? ____ 99. <input type="checkbox"/> Ignorado
Se a resposta anterior for SIM, responda as questões seguintes:		
Período da internação ____	____/____/____ a ____/____/____	
Queixa principal ____		
Diagnóstico inicial internação ____		
Diagnóstico durante a internação ____		
Diagnóstico Final ____		
Medicamentos utilizados durante a internação ____		
Medicamentos prescritos após a alta ____		

Quantas consultas (além das internações) foram realizadas no hospital no período?	
Data da consulta ____: ____/____/____	Observações:
Data da consulta ____: ____/____/____	Observações:
Data da consulta ____: ____/____/____	Observações:
Data da consulta ____: ____/____/____	Observações:
Data da consulta ____: ____/____/____	Observações:
Data da consulta ____: ____/____/____	Observações:
Data da consulta ____: ____/____/____	Observações:
Data da consulta ____: ____/____/____	Observações:
Data da consulta ____: ____/____/____	Observações:
Data da consulta ____: ____/____/____	Observações:
Data da consulta ____: ____/____/____	Observações:
Assiduidade às consultas	Quantas faltas? _____
Quais profissionais acompanharam o paciente no período? Data da última consulta registrada em prontuário: ____/____/____	1. <input type="checkbox"/> Médico 2. <input type="checkbox"/> Dentista 3. <input type="checkbox"/> Psicólogo 4. <input type="checkbox"/> Assistente Social 5. <input type="checkbox"/> Farmacêutico Clínico 6. <input type="checkbox"/> Enfermeiro 7. <input type="checkbox"/> Fisioterapeuta 8. <input type="checkbox"/> Outros Quais? _____
Houve descrição no prontuário de suspeita de RAM?	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não Quais?

Se a resposta anterior for SIM, responda as questões seguintes:	
Quantas reações adversas?	
Reação adversa _____	
Medicamentos suspeitos RAM	
Período da RAM	
Houve ajuste de dose de medicamentos? Quais?	
Parâmetros clínicos e laboratoriais analisados	
Reação adversa _____	
Medicamentos suspeitos RAM	
Período da RAM	
Houve ajuste de dose de medicamentos? Quais?	
Parâmetros clínicos e laboratoriais analisados	
Reação adversa _____	
Medicamentos suspeitos RAM	
Período da RAM	
Houve ajuste de dose de medicamentos? Quais?	
Parâmetros clínicos e laboratoriais analisados	
Reação adversa _____	
Medicamentos suspeitos RAM	
Período da RAM	
Houve ajuste de dose de medicamentos? Quais?	
Parâmetros clínicos e laboratoriais analisados	

Houve mudança de tratamento da TB?	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	O esquema RHZE foi utilizado inicialmente para tratar a TB? 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não
<b>Quantas mudanças (além da troca para a fase de manutenção)?</b>		
Esquema de tratamento 1		
Motivo da troca 1		
Período de utilização do esquema 1		
Esquema de tratamento 2		
Motivo da troca 2		
Período de utilização do esquema 2		
Esquema de tratamento 3		
Motivo da troca 3		
Período de utilização do esquema 3		
Esquema de tratamento 4		
Motivo da troca 4		
Período de utilização do esquema 4		
Esquema de tratamento 5		
Motivo da troca 5		
Período de utilização do esquema 5		
Há relatos de não adesão ao tratamento? 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	Observações:	
O participante concluiu o tratamento para TB? 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não Data da última dose do medicamento: ____/____/____	1. <input type="checkbox"/> Falta de dinheiro para os custos do tratamento. 2. <input type="checkbox"/> Efeitos adversos aos medicamentos 3. <input type="checkbox"/> Mudança de endereço	4. <input type="checkbox"/> Dificuldade de acesso ao serviço de saúde 5. <input type="checkbox"/> Transferência para tratar em outro local 6. <input type="checkbox"/> Não há informações
Qual o desfecho do caso?	1. <input type="checkbox"/> Cura 2. <input type="checkbox"/> Abandono 3. <input type="checkbox"/> Falência	4. <input type="checkbox"/> Óbito 5. <input type="checkbox"/> Mudança de diagnóstico 6. <input type="checkbox"/> Transferência

HISTÓRIA CLÍNICA RELACIONADA AO HIV		
Há registro do uso de medicamentos antirretrovirais antes do início do tratamento para tuberculose?	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 99. <input type="checkbox"/> Ignorado	Se sim, qual(is) esquema(s) utilizado(s)?  99. <input type="checkbox"/> Ignorado
Quando o tratamento do HIV foi iniciado o paciente encontrava-se:	1. <input type="checkbox"/> Ambulatório 2. <input type="checkbox"/> Internação 3. <input type="checkbox"/> Hospital dia	
Houve mudança de tratamento antirretroviral?	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não	Data de início do tratamento do HIV: __/__/____ Esquema utilizado:
Quantas mudanças?		
Esquema de tratamento 1		
Motivo da troca 1		
Período de utilização do esquema 1		
Esquema de tratamento 2		
Motivo da troca 2		
Período de utilização do esquema 2		
Esquema de tratamento 3		
Motivo da troca 3		
Período de utilização do esquema 3		
Esquema de tratamento 4		
Motivo da troca 4		
Período de utilização do esquema 4		
Quantificação de carga viral na época de diagnóstico de TB	_____ células por mm <sup>3</sup> Data: __/__/____ 99. <input type="checkbox"/> Ignorado	
Contagem de CD4 na época do diagnóstico de TB	_____ células por mm <sup>3</sup> Data: __/__/____ 99. <input type="checkbox"/> Ignorado	
Contagem de CD8 na época do diagnóstico de TB	_____ células por mm <sup>3</sup> Data: __/__/____ 99. <input type="checkbox"/> Ignorado	
Quantificação de carga viral 6 meses após o de diagnóstico de TB	_____ células por mm <sup>3</sup> Data: __/__/____ 99. <input type="checkbox"/> Ignorado	
Contagem de CD4 6 meses após o diagnóstico de TB	_____ células por mm <sup>3</sup> Data: __/__/____ 99. <input type="checkbox"/> Ignorado	
Contagem de CD8 6 meses após o diagnóstico de TB	_____ células por mm <sup>3</sup> Data: __/__/____ 99. <input type="checkbox"/> Ignorado	
Quantificação de carga viral 12 meses após diagnóstico de TB	_____ células por mm <sup>3</sup> Data: __/__/____ 99. <input type="checkbox"/> Ignorado	
Contagem de CD4 12 meses após diagnóstico de TB	_____ células por mm <sup>3</sup> Data: __/__/____ 99. <input type="checkbox"/> Ignorado	
Contagem de CD8 12 meses após diagnóstico de TB	_____ células por mm <sup>3</sup> Data: __/__/____ 99. <input type="checkbox"/> Ignorado	
Data do último exame registrado	__/__/____ CV _____ CD4 _____ CD8 _____	



OUTRAS INFECÇÕES OPORTUNISTAS	
Há registro de outras doenças oportunistas, exceto TB?	1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não 9. <input type="checkbox"/> Ignorado
Se a resposta anterior for afirmativa, qual ou quais doenças oportunistas?	
1. <input type="checkbox"/> Pneumonia por <i>P. carinii</i>	6. <input type="checkbox"/> Retinite por citomegalovírus
2. <input type="checkbox"/> Neurotoxoplasmose	7. <input type="checkbox"/> Esofagite por citomegalovírus
3. <input type="checkbox"/> Candidiase oral	8. <input type="checkbox"/> Herpes zoster
4. <input type="checkbox"/> Candidiase esofágica	9. Outras _____
5. <input type="checkbox"/> Meningite por <i>criptococcus</i>	

ÍNDICE DE COMORBIDADE DE CHARLSON		
Qual a idade do paciente?		
<input type="checkbox"/> <49 (0) <input type="checkbox"/> 50-59 (1) <input type="checkbox"/> 60-69 (2) <input type="checkbox"/> 70-79 (3) <input type="checkbox"/> 80-89 (4) <input type="checkbox"/> 90-99 (5) <input type="checkbox"/> 100-109 (6)		
O paciente apresenta:	Assinalar a resposta para cada condição:	Comorbidades descritas no prontuário e data de surgimento:
1. <input type="checkbox"/> AIDS (6)	13. Diabetes Mellitus	_____
2. <input type="checkbox"/> Doença cerebrovascular (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)	_____
3. <input type="checkbox"/> Doença crônica pulmonar (1)	<input type="checkbox"/> Sem complicações crônicas (1)	_____
4. <input type="checkbox"/> Insuficiência cardíaca congestiva (1)	<input type="checkbox"/> Com complicações crônicas (2)	_____
5. <input type="checkbox"/> Doença do tecido conectivo (1)	14. Doença hepática	_____
6. <input type="checkbox"/> Demência (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)	_____
7. <input type="checkbox"/> Paralisia (2)	<input type="checkbox"/> Leve (1)	_____
8. <input type="checkbox"/> Leucemia (2)	<input type="checkbox"/> Moderada ou grave (3)	_____
9. <input type="checkbox"/> Linfoma maligno (2)	15. Doença renal	_____
10. <input type="checkbox"/> Infarto do miocárdio (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)	_____
11. <input type="checkbox"/> Doença vascular periférica (1)	<input type="checkbox"/> Leve (0)	_____
12. <input type="checkbox"/> Úlcera gástrica ou duodenal (1)	<input type="checkbox"/> Moderada ou grave (2)	_____
SOMA DOS PONTOS:	16. Tumor maligno sólido	_____
_____	<input type="checkbox"/> Não (0)	_____
	<input type="checkbox"/> Sem metástase (3)	_____
	<input type="checkbox"/> Com metástase (6)	_____

## APÊNDICE C: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós estamos convidando o senhor (a) para participar de um projeto de pesquisa intitulado: **Cuidado Farmacêutico aplicado aos pacientes que vivem com tuberculose e HIV/aids em um hospital referência, Belo Horizonte.**

Leia com atenção as informações a seguir e esclareça qualquer dúvida com os pesquisadores antes de confirmar e assinar seu consentimento.

- 1- **Justificativa do projeto:** Melhorar o conhecimento da utilização de medicamentos pelos pacientes que vivem com tuberculose e HIV/aids promovendo o uso racional de medicamentos pelos profissionais de saúde, além de colaborar com a redução da mortalidade e morbidade por tuberculose associada ao HIV/aids.
- 2- **Objetivos da pesquisa:** Realizar o Cuidado Farmacêutico aos pacientes com tuberculose e HIV/aids no Hospital Eduardo de Menezes, Belo Horizonte com o intuito de prevenir, identificar e resolver Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos, bem como esclarecer sobre o uso dos medicamentos, a sua efetividade, efeitos indesejáveis e dificuldades de compreender o tratamento.
- 3- **Metodologia:** Caso o Sr (a) participe da pesquisa, será necessário responder ao questionário da entrevista, no dia da sua consulta ou enquanto estiver internado no Hospital Eduardo de Menezes (local da entrevista). Na entrevista, de duração aproximada de 20 minutos, perguntaremos sobre o uso de seus remédios para o tratamento da tuberculose e do HIV, características do seu tratamento, problemas relacionados ao uso de medicamentos, hábitos de vida, condições sociais e econômicas, uso de álcool e outras drogas.
- 4- **Benefícios:** O acompanhamento farmacoterapêutico implicará em benefícios diretos ao Sr (a) possibilitando a resolução de problemas relacionados a reações adversas, interações medicamentosas e dificuldade de compreensão relativa ao uso dos medicamentos, dentre outros. Por meio desse estudo será possível obter maior conhecimento da utilização de medicamentos pelo Sr (a) e colaborar com a redução da mortalidade e morbidade por tuberculose associada ao HIV/aids.
- 5- **Riscos e desconfortos:** Os riscos ou desconfortos que podem ser provocados pela pesquisa são aqueles decorrentes da necessidade de responder ao questionário ou de algum constrangimento referente a algumas perguntas de cunho pessoal.
- 6- **Direito de recusa:** o Sr (a) tem todo o direito de recusar a participar, em qualquer momento da pesquisa, sem nenhum prejuízo em seu atendimento.
- 7- **Garantia de esclarecimento:** em qualquer momento da pesquisa, o Sr (a) tem direito de receber todas as informações sobre a pesquisa.
- 8- **Garantia de sigilo:** toda a informação pessoal obtida nessa pesquisa é confidencial. Os resultados da pesquisa serão apresentados em palestras, simpósios ou congressos e poderão ser publicados em revistas médicas, sem nenhuma forma de identificação individual dos participantes.
- 9- **Ressarcimento e indenização:** os participantes não receberão compensações financeiras para sua inclusão nesse estudo, caracterizando o seu envolvimento como participação voluntária.
- 10- **Contato com os pesquisadores e comitê de ética:** para esclarecimento de qualquer dúvida durante ou após a entrevista, o Sr (a) ou seu responsável legal, poderá entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis ou pelos comitês de ética, no horário das 8 às 12h ou de 14 às 18 h de segunda a sexta feira.

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG): Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha - Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP: 31270-901. Telefone: (31) 3409-4592  
Email: coep@prpq.ufmg.br

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Eduardo de Menezes/ HEM/ FHEMIG: Av. Dr Cristiano Rezende, 2213, Bonsucesso, Belo Horizonte, MG- Brasil CEP: 30622-020 Telefone: (31) 33285084. Email: hem.cep@fhemig.mg.gov.br

**Pesquisador principal:** Profa. Wânia da Silva Carvalho, professora do Departamento de Farmácia Social da Universidade Federal de Minas Gerais. Telefone de contato: (31) 99208-4821 e (31)3409-6860

**Outros pesquisadores:** Profa. Silvana Spíndola de Miranda, professora do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais. Telefone de contato: (31) 3409-9599

Prof. Adriano Moreira Reis, professor do Departamento de Produtos Farmacêuticos da Universidade Federal de Minas Gerais. Telefone de contato: (31) 3409-6943.

Dirce Inês da Silva, Doutora em Medicamento e Assistência Farmacêutica, Farmacêutica do Hospital Eduardo de Menezes. Telefone de contato: (31) 99941-1770.

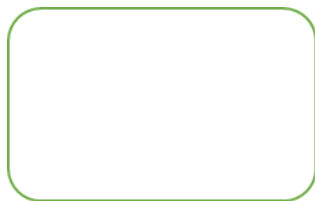
Natália Helena de Resende, Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica na UFMG. Telefone de contato: (31) 98316-5513.

**11- Destino das entrevistas:** os questionários serão mantidos em arquivo fechado e estarão sob a responsabilidade da pesquisadora principal.

**12- Consentimento:**

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios do presente estudo. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.



Impressão dactiloscópica

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante ou responsável legal

---

Assinatura do pesquisador

## APÊNDICE D: QUESTIONÁRIOS PARA COLETA DE DADOS EM ENTREVISTA

(Adaptado de Cipolle, Strand, Morley. *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide*, McGraw Hill, 2004. Ramalho de Oliveira, Paterson, Smith. *The Fairview Medication Experience Assessment<sup>SM</sup> Tool*).

Prontuário \_\_\_\_\_

AVALIAÇÃO INICIAL			
INFORMAÇÕES P / CONTATO	Nome		Nome da mãe
	Endereço		CEP
	Telefone (residência)	(trabalho)	(celular)
	Estado Civil:		Data do encontro:
	Médico (a):		Farmacêutico (a) / Acadêmico (a) de Farmácia:
	Acompanhante ou cuidador:		Telefone:
DADOS DEMOGRÁFICOS	Idade:	Data de Nascimento	Sexo: ___F ___M
	Peso (kg)	Altura (m):	Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> ):
	Gravidez: ___S ___N	Amamentação: ___S ___N	Data provável de parto:
	Ocupação atual:	Renda Familiar:	
	Escolaridade:	Raça/cor:	
	Número de pessoas com quem reside (últimos 6 meses)/ Condições de moradia		
	Plano de Saúde complementar (?) e onde adquire os medicamentos que não têm no Centro de Saúde:		

### RAZÃO DO ENCONTRO

EXPERIÊNCIA COM O MEDICAMENTOS	O paciente tem alguma objeção ao utilizar medicamentos? Por que? <input type="checkbox"/> Não gosta de tomar por relação cultural. (religião, outros) <input type="checkbox"/> Tem dúvidas quanto ao uso. <input type="checkbox"/> Não sente que traz benefícios para a sua saúde <input type="checkbox"/> Não foi possível conseguir o medicamento devido ao preço do mesmo. <input type="checkbox"/> Associa-se com estigma ou vergonha em utilizar os medicamentos. <input type="checkbox"/> Não se sente bem com o modo de como é administrado (via de administração) <input type="checkbox"/> Outros.
	O paciente tem medo ou alguma preocupação quanto aos efeitos adversos? <input type="checkbox"/> Efeitos adversos pessoais atuais. <input type="checkbox"/> Efeitos adversos no passado. <input type="checkbox"/> Observou um amigo ou membro da família no passado com reações adversas.
	O paciente tem algum medo ou preocupação de: <input type="checkbox"/> Tomar-se dependente de algum medicamento. <input type="checkbox"/> Que um medicamento genérico ou similar não seja efetivo.
	Se pudesse escolher, qual o tipo de farmacoterapia de preferência do paciente? <input type="checkbox"/> Farmacológica <input type="checkbox"/> Não farmacológica - mudança no estilo de vida
	O que significa para o ajuste de dose ou a inclusão de um novo medicamento na terapia para o paciente? <input type="checkbox"/> Fracasso pessoal. <input type="checkbox"/> Piora no estado de saúde. <input type="checkbox"/> Ajuste necessário.
	O paciente costuma fazer uso da automedicação? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

Prontuário \_\_\_\_\_

<b>ALERGIAS &amp; ALERTAS</b>	Alergia a Medicamento/ ou alimentares (medicamento, data, tempo, reação— rash, choque, asma, náusea, anemia)			
	Reações adversas a medicamentos no passado			
	Outros Alertas/Necessidades Especiais (visão, audição, mobilidade, alfabetização, deficiência física ou mental)			
	Utilização de suplementos alimentares e produtos à base de plantas com as respectivas indicações:			
<b>OUTRAS SUBSTÂNCIAS</b>	<b>Outras patologias e condições médicas :</b>			
	<input type="checkbox"/> Hipertensão Arterial <input type="checkbox"/> Transtornos psiquiátricos <input type="checkbox"/> Distúrbios da tireóide <input type="checkbox"/> Diabetes II <input type="checkbox"/> Alterações neurocognitivas <input type="checkbox"/> Asma/ Bronquite <input type="checkbox"/> Transplante de órgãos <input type="checkbox"/> Sofreu amputação <input type="checkbox"/> Pé diabético <input type="checkbox"/> Dislipidemia <input type="checkbox"/> Derrame/AVC <input type="checkbox"/> Sarcoidose <input type="checkbox"/> Cardiopatias <input type="checkbox"/> Infarto (IAM) <input type="checkbox"/> Candidíase <input type="checkbox"/> Doença renal/ nefropatias <input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Herpes <input type="checkbox"/> Neoplasias <input type="checkbox"/> Silicose <input type="checkbox"/> Toxoplasmose <input type="checkbox"/> Doenças hepáticas <input type="checkbox"/> DPOC <input type="checkbox"/> Citomegalovírus <input type="checkbox"/> Micobacteriose <input type="checkbox"/> Criptosporidiose <input type="checkbox"/> Salmonelose <input type="checkbox"/> Criptococose <input type="checkbox"/> Histoplasmose <input type="checkbox"/> Gripe aviária <input type="checkbox"/> Isosporidiose <input type="checkbox"/> Monilíase <input type="checkbox"/> Paracoccidiodomicose <input type="checkbox"/> Leishmaniose <input type="checkbox"/> Hanseníase <input type="checkbox"/> Sífilis <input type="checkbox"/> Outras _____ _____ _____			
	<b>Substância</b>		<b>História de Uso</b>	
	Tabaco <input type="checkbox"/> Não faz uso	<input type="checkbox"/> 0-1 maços por dia <input type="checkbox"/> >1 maço por dia <input type="checkbox"/> história anterior de uso <input type="checkbox"/> tentativa de parar		Álcool <input type="checkbox"/> Não faz uso
	Café <input type="checkbox"/> Não faz uso	<input type="checkbox"/> < 2 xícaras por dia <input type="checkbox"/> 2-6 xícaras por dia <input type="checkbox"/> > 6 xícaras por dia <input type="checkbox"/> história anterior de uso		Uso de outras drogas recreativas Aplicação do teste CAGE? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo

**Sinais vitais:** PA \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_      FC \_\_\_\_\_ bpm      FR \_\_\_\_\_      Temp \_\_\_\_\_

Adaptado de Cipolle, Strand, Morley. *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide*, McGraw Hill, 2004. Ramalho de Oliveira, Paterson, Smith. The Fairview Medication Experience Assessment<sup>SM</sup> Tool.

## REVISÃO DE SISTEMAS

	S/N		Data
<b>SISTEMA GERAL</b>		Perda de apetite	
		Alteração do peso	
		Dor	
		Tonteira/Vertigem	
		Edema	
<b>OLHOS, OUVIDO, NARIZ E BOCA</b>		Alterações visuais	
		Diminuição de audição	
		Zumbido no ouvido	
		Epistaxe	
		Rinite alérgica	
		Glaucoma	
		Hemoptise	
<b>CARDIOVASCULAR</b>		Dor no peito	
		Hiperlipidemia	
		Hipertensão	
		Infarto do miocárdio	
<b>PULMONAR</b>		Asma	
		Falta de ar	
		Chiado	
<b>TGI</b>		Queimação	
		Dor abdominal	
		Diarreia	
		Náusea	
<b>SISTEMA ENDÓCRINO</b>		Constipação	
		Diabetes	
		Hipotireoidismo	
<b>URINÁRIO</b>		Sintomas da Menopausa	
		Frequência urinária	
<b>GENITURINÁRIO REPRODUTIVO</b>		Dismenorreia	
		Incontinência	
		Impotência	
		Diminuição do desejo sexual	
		Corrimento vaginal/ coceira	
		Ondas de calor	
<b>SINTOMAS HEMATOPOIÉTICOS</b>		Formação excessiva de hematomas	
		Hemorragias	
		Anemias	
<b>MÚSCULO ESQUELÉTICO</b>		Dor nas costas	
		Artrite (ósteo/reumatoide)	
		Tendinites	
		Dor muscular	
<b>SISTEMA NERVOSO</b>		Parestesia	
		Tremor	
		Perda de equilíbrio	
		Depressão	
		Suicídio	
		Ansiedade/nervosismo	
<b>PELE</b>		Perda de memória	
		Eczema/psoríase	
		Prurido	
<b>DOENÇAS INFECCIOSAS</b>		Rach	
		Malária	
		Sífilis	
		HPV	
		Gonorreia	
	Herpes		

Adaptado de Cipocle, Strand, Morley, Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide, McGraw Hill, 2004.

Prontuário \_\_\_\_\_

CONDIÇÕES MÉDICAS E MEDICAMENTOS ATUAIS	INDICAÇÃO	MEDICAMENTO (dose, via)	REGIME POSOLÓGICO (frequência, horário de uso)	DIA Início	RESPOSTA efetividade/segurança

MEDICAMENTOS NO PASSADO	INDICAÇÃO	MEDICAMENTO	RESPOSTA	DATA

**HISTÓRIA MÉDICA PREGRESSA (PATOLOGIA GRAVE, HOSPITALIZAÇÕES, CIRURGIAS, GRAVIDEZ, PARTO)**

--

**HISTÓRIA FAMILIAR (CONTATO COM TB)**

--

**RESTRIÇÕES DIETÉTICAS/NECESSIDADES**

--

Prontuário \_\_\_\_\_

**PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS A SEREM RESOLVIDOS**

<b>PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS</b>	<b>PROBLEMA DE SAÚDE E FARMACOTERAPIA ENVOLVIDA</b>	<b>INDICAÇÃO</b>
		<b>1. Medicamento Desnecessário</b> ___ Não há indicação ___ Terapia dupla ___ Terapia não-farmacológica indicada ___ RAM previsível e prevenível ADR ___ Uso recreativo de droga  <b>2. Necessita Farmacoterapia Adicional</b> ___ Condição não tratada ___ preventiva / profilática ___ Sinergismo / potenciação
	<b>PROBLEMA DE SAÚDE E FARMACOTERAPIA ENVOLVIDA</b>	<b>EFETIVIDADE</b>
		<b>3. Necessita Medicamento/Produto Diferente</b> ___ Med. mais efetivo disponível ___ Condição refrataria ao med. ___ Forma farmacêutica inapropriada ___ Não efetivo para a condição  <b>4. Dose Muito Baixa</b> ___ Dose errada ___ Frequência inapropriada ___ Interação medicamentosa ___ Duração inapropriada
<b>PROBLEMA DE SAÚDE E FARMACOTERAPIA ENVOLVIDA</b>	<b>SEGURANÇA</b>	
	<b>5. Reação Adversa a Medicamento</b> ___ Efeito indesejável ___ Med. inseguro para o paciente ___ Interação medicamentosa ___ Administração muito rápida ___ Reação alérgica ___ Contraindicação presente  <b>6. Dose Muito Alta</b> ___ Dose incorreta ___ Frequência inapropriada ___ Duração inapropriada ___ Interação ___ Administração incorreta	
<b>PROBLEMA DE SAÚDE E FARMACOTERAPIA ENVOLVIDA</b>	<b>CUMPRIMENTO</b>	
	<b>7. Não Segue as Instruções</b> ___ Não entende as instruções ___ Paciente prefere não tomar ___ Paciente esquece de tomar ___ Produto muito caro ___ Não consegue engolir ou administrar ___ Produto não disponível no mercado	

 **Não apresenta Problema Relacionado ao uso de medicamento(s) no momento.**

Adaptado de Cipolle, Strand, Morley. *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide*, McGraw Hill, 2004. Ramalho de Oliveira, Paterson, Smith. The Fairview Medication Experience Assessment<sup>SM</sup> Tool.



Exames laboratoriais	Valores de Referência	/ /	/ /	/ /	/ /
CD4 Absoluto					
CD4 Relativo					
CD8 Absoluto					
CD8 Relativo					
Carga Viral Absoluta					
Carga Viral Log					
Hemácias					
Hemoglobina					
Hematócrito					
Plaquetas					
Leucócitos Totais					
Neutrófilos (%)					
Linfócitos (%)					
Monócitos (%)					
Eosinófilos (%)					
Basófilos (%)					
HDL					
LDL					
VLDL					
Colesterol Total					
Triglicérides					
ASAT (TGO)					
ALAT (TGP)					
Ácido Úrico					
Ureia					
Creatinina					
Glicose					
Amilase					
HBsAg					
Anti-HBs					
Anti-HBc					
HCV					
VDRL					
Teste Tuberculínico					
Baciloscopia					
Cultura					
Teste de sensibilidade					
Raio X de Tórax					
Pressão Arterial					



## ANEXO A: DECISÃO DE APROVAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA NO COEP – UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**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:** 7

**CAAE:** 23692713.3.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal de Minas Gerais

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.568.122

#### Apresentação do Projeto:

Conforme informado pela pesquisadora responsável, no formulário de informações básicas, esta emenda tem como objetivo incluir instituição coparticipante (Hospital Eduardo de Menezes).

#### Objetivo da Pesquisa:

Conforme formulário de informações básicas atual:

"Objetivo Primário:

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

Objetivo Secundário:

Avaliar as características sociais, demográficas, a experiência com medicamentos e as condição clínica 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 e os resultados do Cuidado Farmacêutico".

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Inalterados em relação à última versão do protocolo aprovado.

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II

**CEP:** 31.270-901

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.568.122

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Sem comentários adicionais em relação à última versão do protocolo aprovado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos adequados.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprova-se a emenda para inclusão de instituição coparticipante. Cabe aos pesquisadores atender às determinações do CEP da coparticipante para realização da pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_143279_5_E4.pdf	10/09/2019 15:23:04		Aceito
Outros	Cartaemenda14062019.pdf	14/06/2019 16:49:25	Wania da Silva Carvalho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD.pdf	14/06/2019 16:37:28	Wania da Silva Carvalho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE14062019.doc	14/06/2019 16:36:58	Wania da Silva Carvalho	Aceito
Outros	cartaemenda.PDF	07/05/2019 13:12:19	Wania da Silva Carvalho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	DispensaTCLEretrospectivo.PDF	07/05/2019 13:11:59	Wania da Silva Carvalho	Aceito

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.568.122

Ausência	DispensaTCLEretrospectivo.PDF	07/05/2019 13:11:59	Wania da Silva Carvalho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE07052019.pdf	07/05/2019 12:44:49	Wania da Silva Carvalho	Aceito
Outros	carta diligência_12_02_14.docx	12/02/2014 09:52:41		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto 07_02_2014.docx	12/02/2014 09:27:32		Aceito
Outros	camara2.pdf	19/12/2013 17:29:27		Aceito
Outros	camara1.pdf	19/12/2013 17:29:08		Aceito
Outros	termo resolução nº 466.pdf	12/12/2013 11:12:37		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto_12_12_13.pdf	12/12/2013 11:10:44		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 11 de Setembro de 2019

Assinado por:

**Eliane Cristina de Freitas Rocha**  
(Coordenador(a))

## 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:** 1

**CAAE:** 23692713.3.3001.5124

**Instituição Proponente:** FUNDACAO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal de Minas Gerais

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.686.938

#### Apresentação do Projeto:

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) apresenta um grande desafio para o controle da tuberculose (TB) em todo o mundo. A partir de 1980, a infecção pelo HIV levou a um grande aumento dos casos de TB e de mortalidade, principalmente na África. Em 2012, 1,1 milhões (13 %) dos 8,6 milhões de pessoas que desenvolveram TB também tinham HIV no mundo. Na região das Américas, a porcentagem de pacientes com TB que tiveram um resultado positivo no teste de HIV foi de 56%. No Brasil, essa porcentagem foi de 55% e representa mais do que um terço de todos os casos testados na região das Américas.

O tratamento da TB é uma das principais causas evitáveis de morte em pessoas com HIV. Para atenuar a dupla carga de TB e HIV em populações em risco ou afetadas por ambas as doenças, o Plano Stop TB e o departamento que trata de HIV/aids da Organização Mundial da Saúde (OMS) publicaram a Política Provisória sobre atividades de colaboração TB/HIV em 2004, que vem sendo implementada até os dias atuais. O objetivo é reduzir a mortalidade e morbidade por TB associada ao HIV de acordo com as características epidemiológicas de ambas as doenças, adotando estratégias como o diagnóstico de alta qualidade e o tratamento centrado no paciente.

O tratamento da coinfeção TB/HIV envolve dois esquemas: o tratamento da TB que se baseia na combinação de quatro fármacos durante o período de seis meses, podendo em casos especiais ser mais longo e o tratamento da aids que é baseado também na associação de medicamentos de diferentes classes.

**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: 3.686.938

Devido à situação clínica que esses pacientes apresentam e o elevado número de medicamentos que utilizam, é importante o Cuidado Farmacêutico. Esta é uma prática centrada no paciente na qual o farmacêutico assume a responsabilidade pelas necessidades farmacoterapêuticas do paciente e responde por esse compromisso. Tem como objetivo prevenir, identificar e resolver Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos (PRMs), que serão classificados nesse estudo de acordo com a metodologia Pharmacist's Workup of Drug Therapy (PWDT). Essa se baseia na avaliação de cada medicamento utilizado pelo paciente. Durante o acompanhamento é verificada a indicação, a efetividade, a segurança e a adesão ao tratamento. A partir dessa avaliação discute-se com a equipe multiprofissional de saúde as soluções possíveis e/ou intervenções na farmacoterapia.

Essa pesquisa justifica-se pelo fato de propor o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes que vivem com TB e HIV/aids no Hospital Eduardo de Menezes (HEM) com o objetivo de identificar, resolver e prevenir os PRMs tais como reações adversas, interações medicamentosas, dificuldade de compreensão relativa ao uso dos medicamentos, dentre outros.

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.

### 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 condição clínica 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.

**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@hemig.mg.gov.br

HOSPITAL EDUARDO DE  
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 3.686.938

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos ou desconfortos que podem ser provocados pela pesquisa são aqueles decorrentes da necessidade de responder ao questionário ou de algum constrangimento referente a algumas perguntas de cunho pessoal. Os pacientes serão informados de que poderão retirar o seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo em seu tratamento. Os resultados da pesquisa serão apresentados em palestras, simpósios ou congressos e poderão ser publicados em revistas médicas, sem nenhuma forma de identificação individual dos participantes.

O indivíduo será informado que o acompanhamento farmacoterapêutico poderá implicar em benefícios diretos a ele possibilitando a resolução de problemas relacionados a reações adversas, interações medicamentosas e dificuldade de compreensão relativa ao uso dos medicamentos, dentre outros. Além disso, por meio desse estudo será possível obter maior conhecimento da utilização de medicamentos e colaborar para a redução da mortalidade e morbidade por tuberculose associada ao HIV/aids.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O serviço de cuidado farmacêutico contribui 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.

Trata-se de um projeto relevante, pois a coinfeção TB/HIV é um problema de saúde pública no Brasil e no mundo e o abandono do tratamento é frequente.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresenta TCLE elaborado de acordo com a Resolução CNS 466/2012.

Neste Termo não consta os contatos do CEP/HEM.

Os pesquisadores assumem o compromisso de cumprir a Resolução CNS N° 466, de 12 de dezembro de 2012.

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.

Expõe os riscos da pesquisa que são apresentados sob a forma de desconforto ou constrangimento, em função da participação da entrevista.

**Recomendações:**

Colocar no TCLE os dados referentes ao CEP/HEM.

**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: 3.686.938

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	carta diligência_12_02_14.docx	12/02/2014 09:52:41		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto 07_02_2014.docx	12/02/2014 09:27:32		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE 07_02_2014.doc	12/02/2014 09:25:11		Aceito
Outros	camara2.pdf	19/12/2013 17:29:27		Aceito
Outros	camara1.pdf	19/12/2013 17:29:08		Aceito
Outros	termo resolução nº 466.pdf	12/12/2013 11:12:37		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 06 de Novembro de 2019

---

**Assinado por:**  
**JADER BERNARDO CAMPOMIZZI**  
**(Coordenador(a))**

**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@themig.mg.gov.br

## ANEXO C: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO AO PERIÓDICO

### Manuscript Information Overview

Manuscript ID	<b>diagnostics-2058413</b>
Status	Under review
Article type	Article
Title	Factors associated with the effectiveness of regimens for the treatment of tuberculosis in patients coinfecting with HIV/AIDS: cohort 2015 to 2019
Journal	<i>Diagnostics</i>
Section	Diagnostic Microbiology and Infectious Disease
Special Issue	Detection and Surveillance of Tuberculosis
Abstract	<p>(1) Background: Infection with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a significant challenge for tuberculosis (TB) control, with increasing mortality rates worldwide. Moreover, the loss to follow-up is very high, with low adherence to treatment, resulting in unfavorable endpoints. This study aimed to analyze the effectiveness of TB treatment in patients coinfecting with HIV/AIDS and its associated factors. (2) Methods: Patients coinfecting with TB and HIV/AIDS at a Reference Hospital for infectious diseases were followed up for a maximum of one year from the start of TB treatment until cure or censorship (death, abandonment, and transfer) from 2015 to 2019. Cox proportional model was used to identify risk factors for effectiveness. (3) Results: Of the 244 patients included in the cohort, 55.7% (136/244) had no treatment effectiveness, 12.3% (30/244) died, and 11.1% (27/244) abandoned treatment. Viral suppression at the onset of TB treatment (HR=2.047, CI=1.197-3.501), previous use of Antiretroviral Therapy (HR=1.676, CI=1.060-2.651), new cases (HR=1.961, CI=1.123-3.422), not using illicit drugs (HR=1.773, CI=1.141-2.723) and using the basic TB regimen (HR=1.864, CI=1.084-3.205) were significant variables per the multivariate Cox regression analysis. (4) Conclusion: Most TB and HIV/AIDS patients did not cure. However, timely treatment, early diagnosis of HIV/AIDS, and the influence of behavioral factors favor the greater survival of these individuals of those who were cured.</p>
Keywords	tuberculosis; HIV; aids; coinfection; effectiveness; drug therapy.
Manuscript File	<a href="#">manuscript.docx</a>
PDF File	<a href="#">manuscript.pdf</a>