

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

NATÁLIA HELENA DE RESENDE

**PROBLEMAS RELACIONADOS AO USO DE
MEDICAMENTOS EM PACIENTES COINFECTADOS
COM TUBERCULOSE E HIV/AIDS**

Belo Horizonte

2017

NATÁLIA HELENA DE RESENDE

**PROBLEMAS RELACIONADOS AO USO DE
MEDICAMENTOS EM PACIENTES COINFECTADOS
COM TUBERCULOSE E HIV/AIDS**

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

Linha de pesquisa: Assistência Farmacêutica

Orientadora: Prof^a. Wânia da Silva Carvalho

Coorientadoras: Prof^a. Silvana Spíndola de Miranda

Prof^a. Maria das Graças Braga Ceccato

Belo Horizonte

2017

R433p Resende, Natália Helena de.
Problemas relacionados ao uso de medicamentos em pacientes
coinfetados com tuberculose e HIV/AIDS / Natália Helena de
Resende. – 2017.

103 f. : il.

Orientadora: Wânia da Silva Carvalho.
Coorientadoras: Silvana Spindola de Miranda.

Maria das Graças Braga Ceccato.

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

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

CDD: 615.7045

Reitor

Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitoria de Pós-Graduação

Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitor de Pesquisa

Ado Jório de Vasconcelos

FACULDADE DE FARMÁCIA**Diretor**

Prof^a. Leiliane Coelho André

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

Francisco de Assis Acúrcio

Sub-Coordenador

Augusto Afonso Guerra Júnior

Colegiado

Prof^a. Djenane Ramalho de Oliveira

Prof. Francisco de Assis Acúrcio

Prof^a. Maria das Graças Braga Ceccato

Prof^a. Cristiane Aparecida Menezes de Paula

Discente: Gabriela de Araújo Brum



FOLHA DE APROVAÇÃO

Problemas relacionados ao uso de medicamentos em pacientes coinfectados com tuberculose e HIV/aids.

NATÁLIA HELENA DE RESENDE

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

Aprovada em 03 de julho de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Profª. Wânia da Silva Carvalho - Orientadora
UFMG


Profª. Maria das Graças Braga Ceccato - Coorientadora
UFMG


Profª. Silvana Spindola de Miranda - Coorientadora
UFMG


Profª. Marise Oliveira Fonseca
UFMG


Profª. Djenane Ramalho de Oliveira
UFMG

Belo Horizonte, 3 de julho de 2017.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e aos meus pais por me influenciarem tanto a trilhar o caminho do estudo. Sou eternamente grata à minha mãe por toda dedicação e ao meu pai por sempre incentivar a leitura.

À professora orientadora Wânia e às professoras coorientadoras Silvana e Graça por todas as contribuições.

Ao grupo de pesquisa em Micobactérias e aos professores colaboradores que vem contribuindo desde o início do mestrado até a defesa da dissertação.

Ao Leonan e ao Rodrigo pelos momentos de apoio nessa jornada.

A todos os amigos e familiares pelo companheirismo nessa etapa.

E, finalmente, aos pacientes e trabalhadores do hospital Eduardo de Menezes da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais que ajudaram na concretização dessa pesquisa.

Sem o apoio de todos esses atores esse trabalho não seria possível.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Tereza de Calcutá

RESUMO

Problemas relacionados ao uso de medicamentos em pacientes coinfectados com tuberculose e HIV/aids

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana representa um grande desafio para o controle da tuberculose em todo o mundo. A terapia simultânea das duas infecções, com um número alto de medicamentos, ocasiona a possibilidade de presença de inefetividade terapêutica, reações adversas, interações medicamentosas e de não garantir boa adesão ao tratamento. Diante desse contexto, a abordagem multiprofissional contando com o farmacêutico nessa equipe é muito importante para esses pacientes a fim de prevenir, identificar e resolver problemas relacionados ao uso de medicamentos. O objetivo desse estudo foi descrever, classificar e quantificar os problemas relacionados ao uso de medicamentos e as interações medicamentosas potenciais em pacientes com tuberculose e HIV/aids. Foi realizado um estudo transversal em um hospital referência em doenças infectocontagiosas de Belo Horizonte. O método de classificação de problemas relacionados ao uso de medicamentos foi o *Pharmacotherapy Workup* e as variáveis foram investigadas por meio de questionário semi-estruturado. As interações medicamentosas potenciais foram identificadas empregando o software Drug-Reax. A análise de associação das variáveis categóricas foi realizada utilizando o teste qui-quadrado ou Fisher. O coeficiente de Spearman foi calculado para determinar a correlação entre o número de doenças associadas, fármacos e interações. Utilizou-se o modelo de regressão logística para identificar fatores associados à presença de PRM. No período estudado foram identificados 140 pacientes coinfectados no hospital, desses foram incluídos 81. Dos 81 pacientes entrevistados, 65/81 tinham pelo menos um PRM. Foram identificados um total de 110 problemas relacionados ao uso de medicamentos dos quais 56/110 eram relacionados à necessidade de terapia adicional e 39/110 à não adesão ao tratamento antirretroviral. Foram expostos a interações medicamentosas potenciais 77/81 pacientes, principalmente graves e moderadas. As interações mais frequentes foram entre fármacos anti-tuberculose e antirretrovirais com potencial de causar inefetividade terapêutica e reações adversas. A polifarmácia excessiva, as doenças associadas, o uso

da terapia antirretroviral e o fato dos pacientes estarem internados tiveram associação significativa com as interações. Os problemas relacionados ao uso de medicamentos mais frequentes encontrados foram relacionados a indicação e a adesão à farmacoterapia. A frequência de interações medicamentosas potenciais durante o tratamento foi alta com correlação positiva entre o número de fármacos e doenças associadas. As interações medicamentosas apresentam potencial de induzir falhas terapêuticas e reações adversas graves como hepatotoxicidade e elevação do intervalo QT.

Palavras chave: HIV. Tuberculose. Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos. Interações medicamentosas.

ABSTRACT

Drug Therapy Problem in patients coinfecting with tuberculosis and HIV/aids

Human immunodeficiency virus infection represents a major challenge for the control of tuberculosis worldwide. The simultaneous treatment of the two infections, with effect of therapeutic ineffectiveness, adverse reactions, drug interactions and possibility of not good adherence to the treatment. Given this context, a multiprofessional approach counting on the pharmaceutical product in this team is very important for these patients, to identify and solve Drug Therapy Problems. The aim of this study was to describe, classify and quantify Drug Therapy Problems and as potential drug interactions in patients with tuberculosis and HIV / aids. A Cross sectional study was carried out in a referral hospital in infectious disease in Belo Horizonte. Drug Therapy Problem classification method was Pharmacotherapy Workup and the variables were investigated using a semi-structured questionnaire. Potential drug interactions were identified using Drug-Reax software. The categorical variables association analysis was performed using the chi-square or Fisher test. The Spearman coefficient was calculated to determine the correlation between the number of associated diseases, drugs and interactions. The logistic regression model was used to identify factors associated with the presence of Drug Therapy Problems. During the study period, 140 patients coinfecting in the hospital were identified, 81 of them were included. Of the 81 interviewed, 65/81 patients had Drug Therapy Problems. A total of 110 Drug Therapy Problems were identified. 56/110 were related to the need for additional therapy and 39/110 for nonadherence to antiretroviral treatment. Patients were exposed to potential drug interactions 77/81, mainly severe and moderate. The most frequent interactions were between antituberculosis and antiretroviral drugs with potential to cause therapeutic ineffectiveness and adverse reactions. Excessive polypharmacy, such as associated diseases, the use of antiretroviral therapy, and the fact that patients were hospitalized had significant associations as interactions. The most frequent were related to indication and adherence to pharmacotherapy. The frequency of potential drug interactions during treatment

was a high positive correlation between the number of drugs and associated diseases. As drug interactions, there is potential to induce therapeutic failures and serious adverse reactions such as hepatotoxicity and elevation of the QT interval.

Keywords: HIV. Tuberculosis. Drug Therapy Problems, Drug Interactions.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Esquemas especiais para substituição dos medicamentos de primeira linha.....	20
Quadro 2 - Classe, farmacodinâmica e representante de medicamentos antirretrovirais.....	22
Quadro 3 - Parâmetros para classificação de cada Problema Relacionado ao uso de medicamentos	27
Quadro 4 - Classificação de PRM de acordo com o método Pharmacist's Work up of Drug Therapy	37

ARTIGO II

Quadro 1 - Parâmetros para classificação de cada Problema Relacionado ao uso de Medicamentos	64
Figura 1 - População do estudo de pacientes coinfetados com TB e HIV/aids para inclusão no estudo.	76

LISTA DE TABELAS

ARTIGO I

Table 1 - Descriptive review of sociodemographic, clinical, and pharmacotherapeutic characteristics (n=81).	56
Table 2 - Analysis of the selected characteristics' association with the presence of contraindicated, major, and moderate interactions (n=81).	57
Table 3 - Description of the most frequent drug interactions involving antituberculosis and antiretroviral drugs.	58
Table 4 - Description of the most frequent major and moderate drug interaction characteristics.	59
Table 5 - Description of the most frequent contraindicated interactions (n=81).	60

ARTIGO II

Tabela 1 - Características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e farmacoterapêutica dos pacientes coinfectados com TB e HIV/aids (n=81). ...	77
Tabela 2 - Distribuição de frequência e OddsRatio da análise bivariada segundo a classificação de PRM.	78
Tabela 3 - Modelo final da análise multivariada das características associadas com PRM de efetividade, segurança e adesão.	80

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AZT	Zidovudina
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
E	Etambutol
EFV	Efavirenz
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
H	Isoniazida
HEM	Hospital Eduardo de Menezes
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ITRN	Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos
ITRNt	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleotídeos
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NHE	Núcleo Hospitalar de Epidemiologia
O	Ofloxacino
OMS	Organização Mundial de Saúde
PW	Pharmacotherapy Workup
PRM	Problema Relacionado ao uso do Medicamento
R	Rifampicina
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
S	Streptomina
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

SICLOM	Sistema Logístico de Medicamentos
SIGH	Sistema Integrado de Gestão Hospitalar
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDF	Tenofovir
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
Z	Pirazinamida

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	17
1.1	Epidemiologia da coinfeção tuberculose e HIV/aids	17
1.2	A patogenia da coinfeção	18
1.3	O tratamento da coinfeção.....	20
1.4	A polifarmácia em pacientes coinfectados	23
1.5	O uso racional de medicamentos na coinfeção	24
2	OBJETIVOS	33
2.1	Objetivo Geral	33
2.2	Objetivos Específicos	33
3	METODOLOGIA.....	34
3.1	Delineamento do estudo.....	34
3.2	Período e local	34
3.3	População e critérios de elegibilidade	34
3.4	Coleta de dados	35
3.5	Procedimentos éticos	35
3.6	Variáveis explicativas	36
3.7	Variável de medida de resultado	36
3.8	Análise estatística	38
4	NOTA EXPLICATIVA	39
4.1	ARTIGO I.....	40
4.2	ARTIGO II.....	61
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
6	CONCLUSÃO.....	82
	REFERÊNCIAS.....	83
	ANEXO A: Decisão de aprovação de projeto de pesquisa no COEP - UFMG .	90

ANEXO B- Decisão de aprovação de projeto de pesquisa no HEM - FHEMIG	91
ANEXO C: ESCALA DE ADESÃO TERAPÊUTICA DE MORISKY	94
ANEXO D: Comprovante de submissão do artigo à revista International Journal of Clinical Pharmacy.....	95

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 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) em todo o mundo. Pessoas vivendo com aids são 26 vezes mais susceptíveis a desenvolver TB quando comparadas a pessoas imunocompetentes (WHO, 2015).

Em 2014, 1,2 milhões (12 %) das 9,6 milhões de pessoas que desenvolveram TB também tinham HIV no mundo. No Brasil, a incidência estimada de casos de TB e HIV positivo foi de 16% (WHO, 2015).

A OMS definiu três listas com os 30 países com mais alta taxa de TB, TB/HIV e TBMDR, sendo que o Brasil está entre os 20 países com mais alta taxa de TB e TB/HIV no mundo (WHO, 2016).

Desde 1980, a infecção pelo HIV levou a um grande aumento dos casos de TB e de mortalidade, principalmente na África (WHO, 2015). Estima-se que morrem 0,5 milhão de pessoas coinfectadas com TB e HIV/aids em cada ano (WHO, 2016). Em 2014 havia uma estimativa de 1,5 milhão de mortes por TB e 1,2 milhão de mortes por HIV, sendo que 390.000 pacientes que foram a óbito eram coinfectados (WHO, 2015).

A proporção de pessoas com TB que morrem por essa doença no Brasil é de, aproximadamente, 8,3%, sendo maior no estado de Alagoas (11,3%) e menor no Acre (5,7%). A estimativa de mortalidade por TB em Minas Gerais se aproxima de 8,3% (WHO, 2016).

Globalmente, 55% dos pacientes notificados com TB tinham resultados de teste para HIV. E a proporção de pacientes HIV positivo recebendo a terapia antirretroviral (TARV) foi de 78%. No Brasil, o teste do HIV foi realizado em 82% dos pacientes notificados com TB em 2015. E a proporção de pacientes HIV positivo recebendo TARV foi de 31% (WHO, 2016).

A incidência de TB em pacientes infectados pelo HIV varia muito de acordo com a extensão da progressão do HIV. Os estudos mostram que os pacientes com contagem inicial de linfócitos T CD4 + abaixo de 200 células/mL têm cerca de duas vezes maior risco de estarem infectados com TB do que aqueles com contagens de linfócitos T CD4 + acima de 200 células/mL (HWANG *et al.*, 2013).

A TB, em pacientes infectados pelo HIV, muitas vezes não é identificada até a morte. Isso pode ser explicado pela falha do sistema de saúde para detectar ambas as doenças (PRADO *et al.*, 2014).

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 Programa Conjunto da Nações Unidas para AIDS (UNAIDS) 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 (WHO, 2012).

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

1.2 A patogenia da coinfeção

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

O HIV é um retrovírus da família *Lentiviridae*, sendo conhecidos dois tipos: o HIV-1 que é prevalente no Brasil e no mundo, e o HIV-2 com maior prevalência na África (SANTOS *et al.*, 2009).

O HIV pode ser transmitido por via sexual (esperma e secreção vaginal), pelo sangue (via parenteral e transmissão vertical) e pelo leite materno (BRASIL, 2014).

A infecção pelo HIV-1, desde a fase aguda até a fase avançada da doença, tem várias apresentações clínicas, sendo que a infecção aguda é definida como as primeiras semanas da infecção até a quarta semana, que se caracteriza pelo aparecimento de anticorpos anti-HIV (soroconversão). O aparecimento de doenças oportunistas, como a TB atípica ou disseminada e neoplasias define a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (BRASIL, 2013).

A TB é considerada uma doença infectocontagiosa causada pelo agente etiológico *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), identificado por Robert Koch em 1882, e por isso também conhecido como bacilo de Koch. A via de transmissão principal do bacilo é a respiratória (BRASIL, 2011).

O *M. tuberculosis* e o HIV, atuando de modo sinérgico, podem levar o sistema imunológico à exaustão. A imunidade celular, alvo da ação deletéria do HIV, é essencial para o controle da infecção pelo *M. tuberculosis*. A resposta imune celular, que ocorre predominantemente por meio da ativação de macrófagos e linfócitos, está prejudicada na pessoa vivendo com HIV/aids. Além disso, a depleção de linfócitos T-CD4+, característica da infecção pelo HIV, aumenta a suscetibilidade de reativação de focos latentes de *M. tuberculosis* (DIETRICH e FLYNN, 2011).

A TB pode acometer uma série de órgãos e/ou sistemas. A apresentação na forma pulmonar é a mais frequente e também a mais relevante para a saúde pública, principalmente a bacilífera, pois é a responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença. As apresentações extrapulmonares têm seus sinais e sintomas dependentes dos órgãos e/ou sistemas acometidos (BRASIL, 2011).

A epidemia do HIV/aids nos países endêmicos para TB tem aumento significativo para TB pulmonar com baciloscopia negativa e forma extrapulmonar. Apesar de menos infectantes, quando comparados com os pacientes com baciloscopia positiva, estes pacientes são mais imunocomprometidos, apresentam mais reações adversas aos medicamentos e tem maiores taxas de mortalidade. O diagnóstico tardio dessas formas agrava ainda mais o quadro clínico desses pacientes (BRASIL, 2011).

A limitação na capacidade do diagnóstico da TB com HIV/aids avançada requer soluções alternativas, como a utilização empírica do tratamento da TB. A justificativa para tal abordagem seria o tratamento adequado sem qualquer atraso no

diagnóstico, mas a racionalidade da utilização do tratamento empírico deve ser considerada. De acordo com o algoritmo preconizado pela OMS (2007), esse tratamento é indicado para aqueles pacientes que apresentam sinais e sintomas relacionados à TB com baciloscopia negativa e não responderam ao tratamento com outros antibióticos para infecção bacteriana (LAWN *et al.*, 2011).

1.3 O tratamento da coinfeção

O tratamento da coinfeção TB e HIV/aids envolve dois esquemas: o 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, de 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 especiais, como hepatopatias, reações adversas maiores, HIV/aids e uso de imunossupressores é indicado o uso de esquemas especiais. No caso do esquema básico não puder ser reintroduzido após a resolução da reação adversa e com o medicamento causador bem definido, o paciente deverá utilizar o esquema do quadro 1 (BRASIL, 2011).

Quadro 1 - Esquemas especiais para substituição dos medicamentos de primeira linha

Intolerância medicamentosa	Esquema
Rifampicina	2HZES/10HE
Isoniazida	2RZES/4RE
Pirazinamida	2RHE/7RH
Etambutol	2RHZ/4RH

Fonte: (BRASIL, 2011) Rifampicina (R), isoniazida (H), Pirazinamida (Z), etambutol (E) e estreptomicina (S).

Para as hepatopatias recomenda-se que só se deve interromper o tratamento se os valores das enzimas atingirem três vezes os valores normais, como início de sintomas 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 do fármaco com intervalo de três a sete 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 aminoglicosídeos (estreptomicina) e quinolonas (ofloxacino ou levofloxacino).

A terapia inicial da aids em pacientes com TB deve sempre 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 de primeira linha para pacientes coinfectados deve ser Tenofovir (TDF), Lamivudina (3TC) e Efavirenz (EFV), em casos em que o uso do efavirenz estiver impossibilitado pode-se utilizar a nevirapina ou 3 ITRN, como a combinação zidovudina + lamivudina + tenofovir (AZT + 3TC + TDF) ou zidovudina + lamivudina + abacavir (AZT + 3TC + ABC). A combinação de três ITRN tem capacidade de supressão viral menos duradoura, devendo ser substituída ao término da terapia antituberculose (anti-TB). A segunda linha do tratamento deve ser usada em situações em que o uso de EFV ou a nevirapina esteja impossibilitado e inclui os inibidores da protease. Nesse caso, deve-se trocar a rifampicina por rifabutina devido à interação medicamentosa com inibidores da protease. Com isso, aumenta-se o número de comprimidos que deverão ser ingeridos pelos pacientes, pois este esquema com rifabutina não está disponível em dose fixa combinada (BRASIL, 2013).

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

O raltegravir é alternativa ao EFV e seu uso está indicado, inclusive concomitantemente com a rifampicina (SPRINZ, 2016). Atualmente é considerado a terceira linha do tratamento em pacientes coinfectados, mas está em consulta pública na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) para a

incorporação do raltegravir no SUS em casos nos quais o dolutegravir não possa ser utilizado, como em populações de crianças entre dois e 12 anos, gestantes e pacientes com TB (CONITEC, 2017).

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

Quadro 2 - Classe, farmacodinâmica e representante de medicamentos antirretrovirais

Classe	Farmacodinâmica	Representante da classe
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN) e Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleotídeos (ITRNT)	atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria. Tornam essa cadeia defeituosa, impedindo que o vírus se reproduza.	Abacavir, Didanosina, Estavudina, Lamivudina, Tenofovir, Zidovudina e a combinação Lamivudina/Zidovudina.
Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNN)	bloqueiam diretamente a ação da enzima e a multiplicação do vírus.	Efavirenz, Nevirapina e Etravirina.
Inibidores da Protease	atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV.	Atazanavir, Darunavir, Indinavir, Fosamprenavir, Lopinavir/r, Ritonavir, Saquinavir e Tipranavir.
Inibidores da Integrase	bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano (código	Raltegravir e dolutegravir

Classe	Farmacodinâmica	Representante da classe
Inibidores da Integrase	genético da célula). Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células.	
Inibidores de fusão	impedem a entrada do vírus na célula e, por isso, ele não pode se reproduzir.	Enfuvirtida
Inibidores de entrada	atua impedindo a ligação do HIV com o receptor quimoquina CCR5, também necessário para a entrada do vírus no interior da célula.	Maraviroque

Fonte: BRASIL, 2017.

1.4 A polifarmácia em pacientes coinfectados

Além da combinação da TARV, que geralmente consiste em pelo menos três fármacos, o uso de antibióticos anti-TB, que envolvem pelo menos quatro fármacos, os paciente coinfectados estão utilizando cada vez mais medicamentos para tratar outras doenças, o que aumenta ainda mais a complexidade da terapia (SANTOS *et al.*, 2009).

A polifarmácia é bem descrita para idosos, mas recentemente se tornou uma preocupação entre os cuidadores de pacientes com HIV (TSENG *et al.*, 2013). A definição de polifarmácia é variada, mas dados sugerem que pelo menos cinco ou mais fármacos prescritos estão associados com pior resultados em saúde em

pacientes idosos. Ocorre polifarmácia excessiva quando se utiliza dez fármacos ou mais (JYRKKA *et al.*, 2009).

O risco de doenças relacionadas à idade, as neoplasias e infecções oportunistas aumenta em pessoas que vivem com HIV. O risco de interações medicamentosas clinicamente relevantes aumenta junto com a polifarmácia e o envelhecimento dessa população (SMITH *et al.*, 2017).

Para evitar interações medicamentosas em pacientes coinfectados, a seleção da farmacoterapia deve ser realizada de modo que os prescritores lidem com regimes simplificados no envelhecimento da população de HIV, que inclui um ou dois comprimidos diariamente para reduzir a quantidade de comprimidos em uma população já em alto risco de polifarmácia (SMITH *et al.*, 2017).

1.5 O uso racional de medicamentos na coinfeção

Entende-se que há uso racional de medicamentos quando pacientes recebem medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade (OMS, 1985).

Os medicamentos anti-TB e antirretrovirais possuem perfis de toxicidade que se sobrepõem e incluem lesão hepática induzida por fármacos, reações cutâneas, insuficiência renal, neuropatia e efeitos adversos neuropsiquiátricos (LAWN *et al.*, 2013).

Com isso, pode ocorrer uma menor adesão às terapias que de acordo com a OMS, é um problema multidimensional determinado pela interação de vários fatores que se associam: às condições socioeconômicas, ao paciente, à complexidade do esquema terapêutico e aos serviços de saúde (OMS, 2003).

No estudo de Rodrigues *et al.* (2010), os fatores relacionados à não adesão eram o uso de tabaco e álcool, baixas condições socioeconômicas, reações adversas, a quantidade de comprimidos e falta de motivação. Os relacionados ao serviço de saúde eram pouca ou nenhuma informação por parte dos profissionais para o

paciente sobre o tratamento da TB, considerando que a prioridade é o tratamento para o HIV, estrutura física que não garante a privacidade, ausência de trabalho em equipe e dificuldades de acesso ao serviço.

Além disso, pode-se observar interações medicamentosas entre medicamentos anti-TB e antirretrovirais que podem aumentar o risco de reações adversas ou de inefetividade terapêutica, contribuindo para o aumento de custos assistenciais e do risco de resistência às terapias (RATHBUM e LIEDIKE, 2011).

De acordo com Kohn *et al.* (1998) mais pessoas morrem devido ao tratamento medicamentoso inadequado do que o câncer de mama, a aids e os acidentes de trânsito juntos, justificando a necessidade de se monitorar reações adversas, interações medicamentosas e indicações dos tratamentos.

Os resultados de uma revisão sistemática de estudos observacionais sobre mortalidade e morbidade relacionada a medicamentos demonstraram que a morbimortalidade relacionadas a medicamentos constitui um problema de saúde pública no Brasil, com grande impacto sobre a sociedade e sobre os sistemas de saúde. Os principais fatores de risco para a ocorrência de morbimortalidade relacionada ao uso de medicamentos foram a idade, a presença de comorbidades e o uso de mais de cinco medicamentos concomitantemente. No entanto, existem ainda diversas lacunas do conhecimento no Brasil referente a esse assunto. É necessário realizar estudos que avaliem a relação entre erros de medicação, interações medicamentosas, uso de medicamentos desnecessários e a não adesão ao tratamento com a ocorrência de desfechos em saúde (SOUZA *et al.*, 2014).

O estudo das causas relacionadas a problemas relacionados ao uso de medicamentos (PRM) aplicado aos pacientes coinfectados deve ser realizado a fim de preencher essas lacunas do conhecimento e melhorar o conhecimento clínico sobre esses pacientes.

Também é necessário ampliar a documentação sobre essas interações e o conhecimento sobre seus mecanismos e efeitos a fim de escolher o manejo clínico mais adequado para cada caso, contribuindo para o uso racional de medicamentos.

1.5 O cuidado farmacêutico a pacientes coinfectados com TB e HIV/aids

Diante desse cenário, é necessário um profissional que se responsabilize pelos problemas farmacoterapêuticos apresentados por esses pacientes. O Cuidado Farmacêutico surgiu da necessidade de 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 (PRM), que serão classificados nesse estudo de acordo com a metodologia *Pharmacotherapy Workup* (PW). Essa se baseia na avaliação de cada medicamento utilizado pelo paciente e 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 (CIPOLLE *et al*, 2004).

Os medicamentos são propostos para definir objetivos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes por meio da cura da doença, redução ou eliminação dos sintomas, parando ou retardando os sinais e sintomas e prevenindo as doenças e sintomas. No entanto, observou-se que a diminuição da qualidade de vida relacionada ao uso de medicamentos está sempre presente. As principais causas para a diminuição do alcance dos objetivos terapêuticos estavam na inadequação da prescrição, dispensação, cumprimento pelo paciente, reações adversas e monitoramento terapêutico inadequado. Diante dessas constatações chegou-se à conclusão de que seria necessário um profissional que se responsabilizasse pela farmacoterapia dos pacientes e os colocassem em primeiro plano (HEPLER e STRAND, 1990).

A prevenção, a identificação e a resolução de PRM é o principal domínio da prática em cuidado farmacêutico e foi definido por Cipole, Strand e Morley (1998) como: “Qualquer evento indesejado vivenciado pelo paciente que envolve o tratamento medicamentoso, e que interfere com o alcance dos objetivos terapêuticos desejados.” A identificação de PRM representa o principal domínio no processo de

cuidado do paciente. Se não forem resolvidos podem trazer consequências clínicas importantes.

Existem outras propostas de classificação de PRM na literatura, mas todos, com poucas exceções, classificam de acordo com a proposta descrita pela primeira vez por Strand *et al.* (1990).

A primeira classificação de PRM publicada por Strand *et al.* (1990) contava com oito categorias. Em 1998, publicaram uma atualização de classificação de PRM com sete categorias que é utilizada até os dias atuais e são agrupadas em quatro categorias, mostradas no quadro 3, de acordo com as necessidades relacionadas à farmacoterapia dos pacientes (indicação, efetividade, segurança e adesão).

Quadro 3 - Parâmetros para classificação de cada Problema Relacionado ao uso de medicamentos

Parâmetro	Classificação de PRM
Necessidade	PRM 1 – Medicamento desnecessário A- não há indicação B- terapia dupla C- terapia não farmacológica indicada D- Reação adversa a medicamento previsível e prevenível E- uso recreativo de fármacos PRM 2 – Necessita Farmacoterapia adicional A- condição não tratada B- preventiva – profilática C- sinergismo – potenciação
Efetividade	PRM 3 – Necessita medicamento diferente A- medicamento mais efetivo disponível B- condição refratária ao medicamento C- forma farmacêutica inapropriada D- não efetivo para a condição PRM 4 – Dose muito baixa A- dose errada B- frequência inapropriada C- interação medicamentosa D- duração inapropriada
Segurança	PRM 5 – Reação adversa a medicamento A- efeito indesejável B- medicamento inseguro para o paciente

Parâmetro	Classificação de PRM
	C- administração muito rápida D- reação alérgica E- contra-indicação presente PRM 6 – Dose muito alta A- dose incorreta B- frequência inapropriada C- duração inapropriada D- interação medicamentosa E- administração incorreta
Cumprimento	PRM 7 – Não segue as instruções A- não entende as instruções B- paciente prefere não tomar C- paciente esquece de tomar D- produto muito caro E- não consegue engolir ou administrar F- produtos não disponível

Fonte: Adaptado de Cipolle, Strand, Morley. *Pharmaceutical Care Practice: The clinician's guide*, McGraw Hill, 2004

No Brasil, os estudos sobre morbidade e mortalidade associados ao uso de medicamentos são incipientes e observa-se ainda uma grande diversidade nas definições utilizadas no que se diz respeito ao cuidado farmacêutico e à segurança do paciente. Ainda se utiliza os termos PRM, reação adversa a medicamentos, erros de medicação e eventos adversos a medicamentos como sinônimos (SOUZA *et al.*, 2014; AIZENSTEIN e TOMASSI, 2011; VAN MIL *et al.*, 2016).

Reação adversa a medicamentos é definida como qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses terapêuticas para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas (WHO, 2002).

Os erros de medicação são erros não intencionais na prescrição, rotulagem, nomenclatura, preparação, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e utilização que estão sob o controle de profissionais de saúde, pacientes ou consumidores e pode causar dano ou não ao paciente (NCCMERP, 2016).

O evento adverso a medicamento é qualquer dano que ocorre durante a farmacoterapia do paciente e inclui as reações adversas a medicamentos e os danos causados por erros de medicação (SP-SQS, 2015).

Todos os profissionais de saúde podem se deparar com PRM, que podem ser originados de um erro ou não. Existem publicações que tentam relacionar erros de medicação a PRM no paciente, mas essa relação é difícil de estudar porque não se sabe se eles vão se desenvolver, pois são potenciais. Os PRM reais são as principais razões para a intervenção (VAN MIL *et al.*, 2016).

A uniformização da terminologia é muito importante para garantir que todos os profissionais utilizem os mesmos termos quando forem se referir ao cuidado aos pacientes e por mais de duas décadas os farmacêuticos desenvolveram sistemas para detectar, resolver e prevenir PRM demonstrando o seu impacto no cuidado aos pacientes (VAN MIL *et al.* 2016).

Internacionalmente, existem vários estudos que utilizam outras classificações de medidas do tratamento medicamentoso, mas não avaliam a qualidade da farmacoterapia ou os seus resultados focando na identificação de PRM (COSTA *et al.*, 2016).

É importante considerar a qualidade da farmacoterapia em pacientes coinfectados, já que é considerada um problema de saúde pública no Brasil e no mundo e o tratamento é complexo. Muitos estudos relatam os benefícios do farmacêutico na melhoria dos resultados clínicos a pacientes com HIV no que se refere a interações medicamentosas, contra-indicações e reações adversas (SABERI *et al.* 2012).

Os estudos das interações nessa coinfeção são escassos e limitados no que se refere ao valor clínico, gravidade e nível de evidência da documentação. Dessa forma, avaliar a frequência e a significância clínica das interações medicamentosas potenciais nesses pacientes é importante para subsidiar a elaboração de diretrizes que contribuam para garantir um tratamento adequado que minimize as chances de falhas terapêuticas, multirresistência e reações adversas.

A presença do farmacêutico como membro da equipe multidisciplinar para o acompanhamento de pacientes com TB e HIV é muito importante para os desfechos clínicos favoráveis desses pacientes (MKELE, 2010; SABERI *et al.*, 2012).

Esse é um dos primeiros estudos que avaliam as interações medicamentosas potenciais e os problemas relacionados ao uso de medicamentos em pacientes coinfectados com TB e HIV/aids. A maioria dos estudos descreve PRM ou erros de medicação identificados por farmacêuticos em pacientes com uma das doenças, sem considerar apenas pacientes coinfectados.

No Brasil existem algumas iniciativas para o desenvolvimento de atenção farmacêutica a pacientes que vivem com HIV, mas não sistematizada e com poucas publicações.

No estudo de Romeu, Paiva e Moura (2009) objetivou-se avaliar o perfil farmacoepidemiológico das gestantes portadoras do HIV, as ações de prevenção da transmissão vertical e avaliar o serviço quanto ao nível de satisfação das pacientes em um hospital público de Fortaleza. Os PRM mais frequentes encontrados foram relacionados à indicação e segurança. A maioria foi resolvida após as intervenções. Os usuários estavam satisfeitos com o serviço e foi possível concluir que o farmacêutico é essencial para a prevenção e resolução de PRM.

O estudo de Moriel *et al* (2011) foi realizado em um hospital universitário de São Paulo e demonstrou que o acompanhamento farmacoterapêutico pode ser capaz de reduzir os PRM encontrados, melhorar a qualidade de vida, diminuir os custos assistenciais e ainda melhorar os índices de resposta ao tratamento dos pacientes envolvidos no grupo de intervenção.

O estudo de Molino *et al.* (2016), realizado em Campinas, concluiu que as consultas farmacêuticas permitiram identificar, prevenir e resolver PRM, especialmente aqueles relacionados à segurança. Além disso, as intervenções farmacêuticas melhoraram a adesão e aumentaram a contagem de CD4 observada no grupo de intervenção em comparação com o grupo controle.

Os resultados dos estudos de Loureiro *et al.* (2012) sugerem que o acompanhamento farmacoterapêutico pode contribuir para a melhora da qualidade de vida dos pacientes que vivem com HIV, principalmente aqueles com até um ano de diagnóstico que representam grupos importantes para esse serviço. O PRM mais frequente nesse estudo foi relacionado à segurança.

Os dados do estudo de Reis *et al.* (2014) indicaram que os pacientes com infecção pelo HIV acompanhados simultaneamente por uma equipe de farmácia clínica e seus médicos se beneficiaram de uma diminuição no número de PRM quando se compara antes e após o acompanhamento farmacoterapêutico. O PRM mais frequente nesse estudo foi relacionado a reações adversas aos medicamentos.

Reis *et al.* (2016) concluíram que a maioria dos pacientes submetidos ao acompanhamento farmacoterapêutico no Ceará melhorou os indicadores clínicos avaliados (nível de linfócitos T CD4 e carga viral) e que poderia ser o reflexo da maior taxa de adesão à farmacoterapia.

Em relação aos pacientes com TB, foi identificado um estudo no Brasil que propôs realizar o acompanhamento farmacoterapêutico e identificar PRM nesses pacientes. O PRM mais frequente foi relacionado reações adversas a medicamentos. Durante o acompanhamento observou-se um estreitamento e enriquecimento do relacionamento dos farmacêuticos com a equipe médica, uma maior qualidade na prestação da Atenção Farmacêutica e estabelecimento de vínculo com paciente (SANTOS *et al.*, 2006).

Internacionalmente as publicações são incipientes e bem recentes, ocorreram nos últimos 10 anos, o que reforça a importância de se conhecer quais são os principais PRM apresentados por esses pacientes (REIS, 2014).

Liedke *et al.* (2016) avaliaram o serviço farmacêutico aplicado a pacientes com HIV na redução de erros de medicação com medicamentos antirretrovirais em um grande hospital de ensino no sul dos EUA. Observou-se uma diminuição de 73,9% no número de erros entre os períodos pré-intervenção e intervenção. Os pacientes que recebem terapia baseada em inibidores de protease ou com insuficiência renal estavam em maior risco de erros de medicação após a admissão. Identificou-se a necessidade de avaliação dos erros de medicação, principalmente entre a transição de cuidados entre ambulatório e hospitalização.

No Chile, o estudo realizado por Moya *et al.* (2012) evidenciou que a hipertrigliceridemia foi a reação adversa mais frequente no hospital analisado e que o acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de TARV é necessário

para a identificação precoce de PRM e avaliação da efetividade e segurança da farmacoterapia.

No estudo de Abrogoa *et al.* (2016) investigou-se PRM em pacientes com TB. A maioria estava hospitalizada por complicações do tratamento e requeriam o uso de múltiplos medicamentos que interagem com os medicamentos anti-TB. A maioria dos PRM descritos nesse estudo eram relacionados às interações medicamentosas. O efeito da rifampicina como forte indutor do CYP 450 contribuiu fortemente para as interações medicamentosas identificadas.

Jen *et al.* (2016) avaliou a prevalência de erros de medicação em pacientes hospitalizados nos EUA com suspeita ou confirmação do diagnóstico de TB em um estudo retrospectivo analisando bancos de dados. Mais da metade dos pacientes avaliados apresentaram pelo menos um erro de medicação, sendo o mais prevalente relacionado à baixa dosagem. Os autores concluíram que a vigilância no momento da prescrição dos medicamentos anti-TB deve ser maior, considerando a dosagem, as interações medicamentosas, a omissão da terapia e a continuação inadequada da terapia na presença de toxicidade induzida por fármacos.

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 ainda há muito a se explorar quando há a coinfeção por HIV e outras doenças.

Dessa forma, essa pesquisa justifica-se pelo fato de propor a classificação, descrição e quantificação de PRM dos pacientes que iniciaram o tratamento da TB e vivem com HIV/aids e descrever as interações medicamentosas potenciais em coinfectados. É importante também em termos de saúde pública devido ao impacto que os PRM trazem em relação aos altos índices de morbimortalidade e na dificuldade em alcançar os objetivos terapêuticos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Descrever os Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos (PRM) em pacientes com HIV/aids e tuberculose em um hospital referência de Belo Horizonte.

2.2 Objetivos Específicos

Descrever as características sociodemográficas, comportamentais, a condição clínica e perfis farmacoterapêuticos dos pacientes;

Determinar a frequência de interações medicamentosas potenciais em pacientes coinfectados e analisar sua significância clínica;

Avaliar a associação entre as características selecionadas e a presença de interações contra-indicadas, graves, moderadas e leves;

Avaliar se os medicamentos utilizados pelos pacientes são adequados para a condição clínica apresentada, seguros, efetivos e se os pacientes aderem às terapias;

Avaliar a associação entre características sociodemográficas, dados clínicos, perfis farmacoterapêuticos com as interações medicamentosas potenciais.

Avaliar a associação entre características sociodemográficas, comportamentais, dados clínicos e perfis farmacoterapêuticos com os PRM;

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Estudo transversal do tipo analítico.

3.2 Período e local

O estudo foi realizado entre setembro de 2015 e dezembro de 2016 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 infectocontagiosas.

3.3 População e critérios de elegibilidade

3.3.1 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, entre setembro de 2015 e dezembro de 2016.

3.3.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de TB e HIV/aids (que iniciaram o tratamento da TB a partir de setembro de 2015) que aceitaram participar do estudo por meio da assinatura do TCLE, com idade igual ou superior a 18 anos.

Foram excluídos os pacientes coinfectados com TB e HIV/aids que iniciaram o tratamento da TB anteriormente a setembro de 2015, que abandonaram o

tratamento anteriormente a abordagem, tinham déficit de cognição, mudança de diagnóstico, foram a óbito anteriormente à abordagem, e foram transferidos anteriormente a abordagem.

A definição do tamanho amostral foi realizada a fim de garantir poder ao estudo considerando o erro amostral de 10% e nível de confiança de 95%, por meio da estimativa de que o percentual do PRM mais frequente corresponde a 50% e que a população de coinfectados atendidos no hospital em 2014 foi de 136 pacientes. A amostra mínima calculada foi de 57 indivíduos, considerando a taxa de recusa de 30%, o número mínimo de indivíduos foi de 74.

3.4 Coleta de dados

A coleta de dados foi feita por meio de entrevistas com questionários semi-estruturados aos pacientes com TB que vivem com HIV/aids (ambulatório, enfermaria e hospital dia do HEM), acesso aos prontuários médicos, ao Sistema Integrado de Gestão Hospitalar (SIGH/FHEMIG), às planilhas de dispensação de medicamentos da farmácia e Sistema Logístico de Medicamentos (SICLOM) do Ministério da Saúde do Programa IST/aids e Hepatites Virais.

Os pacientes infectados foram identificados por meio das notificações de TB enviadas ao Núcleo Hospitalar de Epidemiologia (NHE), da verificação das prescrições dos pacientes internados e da planilha de dispensação de medicamentos da farmácia ambulatorial. A coinfeção por HIV/aids foi avaliada por meio da verificação do prontuário dos pacientes e da consulta ao SICLOM.

3.5 Procedimentos éticos

Todos os pacientes entrevistados foram esclarecidos a respeito dos objetivos da pesquisa. Os pacientes que não concordaram em participar do estudo não sofreram prejuízo em seu acompanhamento.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (Anexo A) em 24 de fevereiro de 2014 e da FHEMIG em 25 de junho de 2014 sob o número CAAE: 23692713.2.3001.5124 (Anexo B).

3.6 Variáveis explicativas

As variáveis explicativas investigadas foram agrupadas em: características sociodemográficas e econômicas (sexo, idade, morar sozinho, local de residência, estado civil, escolaridade, etnia, renda e ocupação); características comportamentais (uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas); características clínicas (forma clínica da TB, tempo de diagnóstico HIV/aids, tempo de tratamento da TB, internação na data da entrevista, caso novo, doenças associadas, carga viral e linfócitos T CD4); características relacionadas ao tratamento medicamentoso (esquemas de tratamento para TB e HIV/aids, número de fármacos utilizados).

As variáveis foram investigadas por meio do questionário adaptado de Cipolle et al (2004) (Apêndice A)

Todos os questionários foram aplicados aos pacientes e as informações complementadas por meio de consulta a prontuários.

3.7 Variável de medida de resultado

Para a avaliação das interações medicamentosas potenciais foi utilizado o sistema Drug-Reax®(Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA) que classifica as interações quanto ao seu grau de gravidade e nível de documentação.

Grau de gravidade:

- Contra-indicadas: quando os medicamentos são contra-indicados para o uso concomitante.

- Graves: Quando a interação pode levar a risco a vida necessitando de intervenções para diminuir ou evitar efeitos adversos graves.
- Moderadas: A interação pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e requer uma alteração no tratamento.
- Leves: A interação resultaria em efeitos clínicos limitados. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais, mas geralmente não requerem uma alteração importante no tratamento.

Nível de documentação:

- Excelente: As interações foram comprovadas por estudos controlados.
- Bom: A documentação sugere com veemência a existência da interação, mas faltam estudos controlados realizados de modo adequado.
- Razoável: A documentação disponível é insatisfatória, mas as considerações farmacológicas levam os clínicos a suspeitar da existência da interação; ou a documentação é boa para um medicamento farmacologicamente similar.

As variáveis de medida de resultado, PRM, foram agrupadas de acordo com as causas para a classificação de cada PRM utilizando o Pharmacotherapy Work up of Drug Therapy (PWDT) preconizado por Cipolle et al., 2004 (quadro 4).

Quadro 4 - Classificação de PRM de acordo com o método Pharmacist's Work up of Drug Therapy

INDICAÇÃO	1- Medicamento desnecessário 2- Necessita de Medicamento adicional
EFETIVIDADE	3- Medicamento não efetivo 4- Dose baixa
SEGURANÇA	5- Reação adversa 6- Dose alta
ADESÃO	7- Não adesão

A adesão ao tratamento medicamentoso foi avaliada empregando a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens proposta por Morisky e colaboradores em 2008

(MMAS-8), que foi validada e adaptada para o uso no Brasil por Oliveira-Filho et al. (2012). O grau de adesão terapêutica foi determinado de acordo com a soma de todas as respostas, sendo considerada como alta adesão a obtenção de 8 pontos (Anexo C).

3.8 Análise estatística

Para as interações medicamentosas, a ocorrência de interação contra-indicada, grave, moderada ou leve foi definida como variável dependente. As variáveis independentes foram: idade (≤ 40 ; > 40), polifarmácia excessiva (< 10 fármacos ou ≥ 10 fármacos), uso da terapia antirretroviral (sim ou não), uso de R (sim ou não), internação no momento da entrevista (sim ou não), presença de outras doenças associadas (sim ou não). Para as variáveis quantitativas, a correlação entre a variável interações medicamentosas potenciais, doenças associadas e fármacos foi realizada empregando o teste de correlação de Pearson, levando-se em consideração a homogeneidade das variâncias, ou o teste não-paramétrico de Spearman quando a condição de normalidade não foi atendida. Os dados foram analisados pelo programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), na versão 21.

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva dos dados obtidos, que incluiu a descrição da população estudada, distribuições de frequências das variáveis categóricas e medidas de tendência central, como média, mediana e desvio padrão para as variáveis quantitativas.

A análise descritiva incluiu a determinação da proporção de PRM de acordo com as classificações preconizadas.

A associação entre características selecionadas (sociodemográficas, comportamentais, dados clínicos, perfil farmacoterapêutico) e a presença ou ausência dos PRM foi avaliada por meio da Regressão logística.

Na análise univariada utilizou-se a regressão logística apenas com a variável dependente associada à variável independente para verificar a existência de associações entre as variáveis.

A variáveis independentes com $p < 0,20$ foram incluídas no modelo multivariado. No modelo final permaneceram as variáveis explicativas que mantiveram o valor $p < 0,05$. A adequação do modelo final foi avaliada pelo teste de *Hosmer & Lemeshow*. Os dados foram analisados utilizando-se o programa Stata versão 12.0 (Stata Corporation, College Station, Estados Unidos).

Para todas as análises realizadas o nível de significância considerado foi de 5%, com intervalo de confiança igual a 95%.

4 NOTA EXPLICATIVA

Seguindo uma das orientações do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, a dissertação de mestrado deve conter um artigo submetido a uma revista indexada. Nessa dissertação está incluído um artigo submetido e outro a ser submetido.

O primeiro artigo foi submetido (Anexo D) à revista *International Journal of Clinical Pharmacy* (Fator de Impacto em 2015 = 1,339 – Qualis B2), o segundo será submetido ao *Jornal Brasileiro de Pneumologia* (Fator de Impacto em 2015 = 1,017 – Qualis B3).

Primeiro artigo: “Interações medicamentosas potenciais em pacientes com tuberculose e HIV/aids: significância clínica.”

Segundo artigo: “Problemas relacionados ao uso de medicamentos em pacientes com tuberculose e HIV/aids em um hospital referência.”

4.1 ARTIGO I

Potential drug interactions in tuberculosis and HIV/AIDS patients: clinical significance

Background: Coinfected patients (tuberculosis and HIV/AIDS) who are undergoing treatment have a greater potential to develop drug-drug interactions that can lead to therapeutic failures, multidrug resistance, and adverse drug reactions. **Objective:** To determine the frequency of patients with potential drug interactions and analyze their clinical significance. **Setting:** Hospital for the treatment of infectious and contagious diseases in Brazil. **Method:** Cross-sectional study, socio demographic, clinical, and pharmacotherapeutic characteristics were assessed. Potential drug interactions were identified using the Drug-Reax software. Association analysis was performed by means of chi-squared or Fisher's exact tests. Spearman's coefficient was calculated to determine the correlation between the number of associated diseases, drugs, and interactions. **Main outcome measure:** Frequency of patient with potential drug interactions. **Results:** The present study involved 81 patients, of which 77 (95.1%) were exposed to potential drug interactions. The most frequent interactions were those between antituberculosis and antiretroviral drugs that may potentially cause therapeutic ineffectiveness and adverse reactions. Excessive polypharmacy, associated diseases, the use of antiretroviral therapy and the fact that they were inpatients were significantly associated with drug interactions. A positive correlation was established with the number of associated diseases, the number of drugs used, and the number of interactions. **Conclusion:** The frequency of potential drug interactions during the treatment was high, and a positive correlation was established between the number of drugs and associated diseases. Drug interactions have the potential to induce therapeutic failures and major adverse drug reactions, such as hepatotoxicity and increased QT interval.

Keywords: Drug Interaction. Tuberculosis. AIDS. HIV. Brazil.

Impact on practice

The knowledge of drug interactions in coinfecting (TB and HIV/AIDS) patients, associated with multidrug use and the number of diseases, aids in handling these patients' medical care and may have an impact on the clinical outcome.

Identifying drug interactions is essential for developing guidelines that ensure appropriate treatment that minimizes the chances of therapeutic failures, multiple drug resistance, and adverse reactions.

Drug interactions in coinfecting patients have the potential to induce therapeutic failures and severe adverse reactions.

Introduction

Brazil is among the 20 countries with the highest tuberculosis (TB) and TB/HIV rates in the world [1]. TB and HIV/AIDS coinfection is a public health problem in Brazil and the world, and its treatment is complex. Coinfected patients who are undergoing treatment have a greater potential to develop drug-drug interactions (DDI) that can lead to unfavorable clinical outcomes [2].

According to Brazilian guidelines for TB, treatments of new TB cases is based on the combination of four drugs, namely rifampicin (R), isoniazid (H), pyrazinamide (Z), and ethambutol (E), during the intensive phase, for two months, and R and H during the maintenance phase, for four months [3]. R is an enzymatic inducer of cytochrome P450, and thus has the potential to induce pharmacokinetic DDI. H is an enzymatic inhibitor and may interfere in the hepatic metabolism of other drugs [4]. First-line therapy for AIDS is tenofovir disoproxil fumarate (TDF), lamivudine (3TC), and efavirenz (EFV) or nevirapine (NVP). Second-line therapy should be used in situations in which the use of EFV or NVP is not possible, thus opting for the use of protease inhibitors [5]. 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 process [6].

People infected with HIV are at a higher risk of polypharmacy when compared to those not infected with HIV, mainly due to the development of multiple health conditions with specific protocols that recommend more additional drugs for each disease [7,8]. In case of coinfection and/or concomitant diseases, the use of several drugs may lead to DDI and result in adverse reactions or subtherapeutic drug concentration, which may cause the treatment to be ineffective, thus contributing to the arising of viral resistance and increased health care costs [4,9].

Nevertheless, studies on DDI in coinfection are scarce, despite its severity, frequency, clinical risk, and evidence level in clinical and pharmacokinetic studies. Thus, evaluating the potential Drug-Drug Interactions (pDDI) in coinfected patients may subsidize the development of protocols that contribute to appropriate, safe

treatment with reduced chances of therapeutic failures, multidrug resistance, and adverse drug reactions.

Aim of the study

The purpose of this study is to determine the pDDI frequency rate in coinfecting patients and to analyze its clinical significance.

Ethics Approval

The Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais and the Minas Gerais State Hospital Foundation (FHEMIG) approved this study (CAAE:23692713.2.3001.5124).

Methods

Cross-sectional study conducted between September 2015 and December 2016 in a reference public hospital, for the treatment of TB, AIDS, and other infectious and contagious diseases, located in Belo Horizonte, southeastern Brazil.

Patients diagnosed with TB and HIV/AIDS, whose TB treatment started in or after September 2015, who accepted to participate in the study, and who are 18 years of age or older were included in the study.

The sample size was determined considering a 10% margin of error, 95% confidence interval (CI), and a 50% frequency rate, as well as by determining that the coinfecting population treated at the hospital in 2014 consisted of 136 patients. The calculated sample size was 57. Considering a 30% refusal rate, the minimum calculated sample size was 74 patients.

The data were collected by means of patient interviews and search in medical records about sociodemographic, clinical, and pharmacotherapeutic information.

Drugs

The information about the drugs used by the patients were collected from prescriptions and medical record.

Drug interactions

The pDDI were identified using the Drug-Reax® software (Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA). The pDDI correspond to the DDI that theoretically may occur during the patient's pharmacotherapy and may manifest itself clinically or not [10]. The Drug-Reax software provides information on the clinical consequences or adverse reaction to drugs resulting from the interaction, and rates the DDI regarding the severity and degree of documented evidence. The DDI are rated according to four severity categories: (i) Contraindicated: concurrent use of the drugs is contraindicated; (ii) Major: the interaction may be life threatening an/or require medical intervention to minimize or prevent serious adverse events; (iii) Moderate: the interaction may result in exacerbation of the patient's condition and/or require an alteration in therapy; (iv) Minor: the interaction would have limited clinical effects. The manifestations may include an increase in the frequency or severity of the side effects, but, in general, they would not require a major alteration in therapy; (v) unknown: No known interaction. As regards the degree of documented evidence, the DDI are rated as: (i) Excellent: the interactions have been proven by controlled studies; (ii) Good: the documentation vehemently suggests the interaction exists, but controlled studies performed in an appropriate manner are not sufficient. (iv) Fair: the documentation available is unsatisfactory, but pharmacological considerations lead physicians to suspect the existence of interaction, or the documentation is good for a pharmacologically similar drug [10].

Variables

The main dependent variable was the occurrence of pDDI, regardless of the severity. The other dependent variables were the occurrence of contraindicated, major and moderate pDDI.

The independent variables have been divided into sociodemographic, clinical and pharmacotherapeutic. Sociodemographic variables included gender and age (≤ 40 or > 40 – stratified by the median), clinical variables included TB clinical form (pulmonary, extrapulmonary, pulmonary + extrapulmonary), TB treatment time up to two month (yes or no), HIV diagnosis time up to one year (yes or no), associated

diseases (yes or no), detectable viral load (yes or no) , CD4+ >200 (yes or no), and inpatient treatment (yes or no); pharmacological variables included the number of drugs used, the TB therapy, antiretroviral therapy (yes or no), and excessive polypharmacy [44] (<10 drugs or ≥10 drugs).

Statistical analysis

The data were recorded in Excel 2007 worksheets. The descriptive analysis was done by means of the categorical variable frequency distribution and of central tendency (mean and median) and dispersion (standard deviation and interquartile range) measures for quantitative variables. The association between dependent and independent variables was assessed by means of the chi-squared or Fisher's exact test, if appropriate. The relation between the pDDI variable and the diseases associated with drugs was done with the Pearson correlation test, taking the variance homogeneity into account, or with the Spearman's non-parametric test, if the normality condition had not been met. For all analyses performed, the $p < 0.05$ value was considered to be significant. Statistical analyses were done by using the Windows Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 21.0.

Results

We interviewed 81 coinfecting patients, of which 62 (77%) were males, with an age median equal to 40 years (interquartile range - IQR: 33-48). The predominant clinical form of TB was pulmonary, 46/81 (57%). The most frequent disease was candidiasis, 19/81 (23%), followed by pneumonia, 10/81 (12%). In 18/81 (22%) of the cases, only the coinfection was detected. The number of drugs' median was 13 (IQR: 11.5-17.5), and 69/81 (85%) of the patients exhibited excessive polypharmacy. This study detected that the most frequently used TB therapy was RHZE and that 71/81 (88%) of the patients were in the intensive treatment phase. The first-line antiretroviral therapy was administered to 31/81 (38%) of the patients. Other patient characteristics are provided in table 1.

INSERT TABLE 1

This study detected that 77/81 (95.1%) of the patients exhibited pDDI. Considering their severity rating, major pDDI occurred in the prescriptions of 67/81 (82.7%) of the

patients, moderate pDDI occurred in 59/81 (72.8%), minor pDDI occurred in 44/81 (54.3%), and contraindicated pDDI occurred in 20/81 (24.7%).

The median for the number of pDDI per patient was 3 (IQR: 2-7.5). There was a positive correlation between the number of drugs used and the pDDI (Spearman's $\rho = 0.703$, $p < 0.0005$). A positive correlation was also detected between the pDDI and the associated diseases (Spearman's $\rho = 0.55$, $p < 0.0005$).

Patients who exhibited contraindicated pDDI were inpatients under excessive polypharmacy use. The use of antiretroviral therapy was associated with severe pDDI. The majority of patients with moderate pDDI were inpatients under excessive polypharmacy, and had associated diseases (table 2).

INSERT TABLE 2

We identified 423 pDDI, and antituberculosis drugs were involved in 205/423 (49%), antituberculosis and antiretroviral drugs were present in 51/423 (12%), while 154/423 (37%) involved antituberculosis drugs and drugs for treatment of other diseases.

As to their severity, 28/423 (6.6%) of the pDDI were contraindicated, 51/423 (12.1%) were minor, 163/423 (38.5%) were severe, and 181/423 (42.8%) were moderate. Considering the degree of documentation, 62/423 (14.7%) were excellent, 146/423 (34.5%) were good, and 215/423 (50.8%) were fair.

Table 3 provides the pDDI characteristics involving antituberculosis and antiretroviral drugs in relation to severity, frequency, clinical risk, and degree of documentation. The most frequent pDDI were EFV+R and R+ritonavir.

The most frequent severe pDDI were EFV+R, fluconazole+sulfamethoxazole/trimethoprim, and isoniazid+paracetamol, while the most frequent pDDI were prednisone+R, fluconazole+R, and omeprazole+R (Table 4).

Table 5 provides the characteristic of contraindicated pDDI, regarding their frequency, clinical risk, and degree of documentation. The most frequent pDDI were amitriptyline+metoclopramide, clarithromycin+sulfamethoxazole, and, haloperidol+metoclopramide.

INSERT TABLES 3, 4, and 5

Discussion

The pDDI were investigated considering the pharmacotherapy as a whole, that is, the drugs used to treat coinfection as well as the drugs used to treat other diseases. The comparison with results in other studies is not feasible, given that previous studies assessed only DDI with antiretroviral drugs [12-21] and a lower number identified interactions with antituberculosis drugs [22]. To the best of our knowledge, this is one of the first studies to research pDDI in coinfecting patients, considering all drugs used by the patients.

Multidrug use represents a challenge to pharmacotherapy management, especially among the patients that exhibit multiple diseases [7], as is the case with the patients of this study. In line with the previous DDI studies in HIV patients [23], we identified a positive association between the number of drugs, the number of associated diseases, and the number of pDDI. Multidrug use contributed to a higher number of DDI, leading to the increase in adverse drug reactions and reduced adherence to antiretroviral therapy [23].

The identification of DDI, using software and a transversal approach, detects the pDDI, which does not mean that possible adverse effects were clinically manifested in all of the patients. The software is an important tool to verify the pDDI, but commonly produces a high signal level that may indicate a high prevalence of pDDI [24]. Therefore, it is important to consider, in addition to global prevalence, the magnitude of the interaction in the clinical-assistance context of infectious and contagious diseases, in terms of severity and associated adverse drug events.

The most frequent interaction was between R and EFV, a major interaction, as it may reduce the EFV concentration in 20-25%. This happens because R is an inducer of CYP2B6 and CYP3A4, involved in the drug metabolism, which would lead to therapeutic failure and the selection of drug-resistant viral strains [25]. The increase in the EFV dose from 600 mg to 800 mg for patients weighing over 50 kg is a strategy used to reduce the clinical impact of this DDI [26, 27]. However, studies have demonstrated that individuals who received 600 mg of EFV would have an undetectable viral load at the end of the six months of treatment, or that the virologic failure was similar with or without the adjustment of the EFV dose [28-31]. Indian

researchers have demonstrated that the concomitant administration did not affect the EFV concentration or the clinical responses related to the treatment, whereas the polymorphism of the CYP2B6 gene positively influenced the plasmatic concentration of EFV [32]. In Brazil, to treat HIV in patients with TB, the use of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and EFV or NVP is recommended. However, the Brazilian Health Department, as well as the World Health Organization (WHO) and the American Center for Disease Control and Prevention (CDC) do not recommend the dose adjustment due to existing controversies [2, 5, 33].

Another potential clinical manifestation described for the R+EFV interaction is the increase in the 8-hydroxy efavirenz metabolite, which is associated with neurotoxicity, especially in women and individuals with CYP2B6*6 polymorphism [34]. The neurotoxic effect of the prolonged exposure to 8-hydroxy efavirenz during the joint treatment of EFV with R needs to be better explained; however, in clinical practice, the pharmacist should consider this potential adverse effect until its adverse drug reaction can be further studied.

A study conducted by pharmacists in sub-Saharan Africa has demonstrated the importance of monitoring the drug dose considering the DDI, the malabsorption of drugs, and the bad adherence to therapy that patients may exhibit during treatment [35]. The use of therapeutic monitoring for these patients may help in making clinical decisions, but there are important barriers to its clinical applicability [9, 35].

Given the controversy about the need to adjust the EFV dose and the need for studies that warn about the neurotoxic effect of 8-hydroxy efavirenz [36], in this investigation, we chose to include the interaction R+EFV as a pDDI, although the Brazilian Health Department does not acknowledge its clinical significance. However, it is important to point out that, among the 67 patients with major interaction, only four exhibited only this interaction; therefore, this strategy did not contribute to overestimating the prevalence of DDI. It should be noted that the concomitant use of inducer drugs other than R may occur, increasing the potential clinical manifestations, as the majority of patients with this pDDI underwent multidrug use.

Clinical relevance of interactions between R and protease inhibitors have a negative impact on the effectiveness of antiretroviral treatment, as it reduces the plasmatic

concentration of the antiretroviral drug in up to 75% [4]. Although this interaction is contraindicated and well documented in the Brazilian protocols for coinfection treatment [3], as well as in publications about DDI in HIV patients [4], this study has detected the prescription of protease inhibitors with R. The use of alternative therapy without R may have unfavorable outcomes, as this is the most powerful antituberculosis drug [37]. Therefore, the patients that exhibit this interaction should be assessed as to the feasibility of using rifabutin or an antiretroviral drug of a different therapeutic class.

The reduced therapeutic effectiveness due to the inclusion of R in the pharmacotherapy also occurs with fluconazole, which is used in treating candidiasis, a common opportunistic infection in HIV patients. However, other antifungal drugs may be used as appropriate therapeutic alternatives, thus illustrating the importance of identifying the clinically relevant DDI in the pharmacotherapy of coinfecting patients. A large part of the patients presented a low lymphocyte T CD4 count, which indicates severe immunodeficiency [5], which reinforces the importance of evaluating the pharmacotherapy's effectiveness.

The hepatotoxicity, adverse drug reaction that may occur in patients using antituberculosis drugs, may be enhanced due to DDI with antiretroviral drugs (saquinavir+R) or with drugs used to treat symptoms or associated diseases (paracetamol+R). In this case, the pharmacotherapy safety assessment by monitoring the hepatic enzymes should be encouraged to determine the most appropriate conduct [3].

Another major adverse drug reaction that may be induced by DDI is the increased QT interval. Drugs that have the property of prolonging the QT interval are important in clinical practice, due to the risk of cardiotoxicity with *torsades de pointes* and cardiac arrest [38]. These adverse drug reactions may be determined by pharmacokinetic pDDI that inhibit the metabolism of drugs with this property, or by pharmacodynamic synergism. The pDDI: EFV+ofloxacin, levofloxacin+ritonavir, fluconazole+sulfamethoxazole, azithromycin+EFV, clarithromycin+sulfamethoxazole, clarithromycin+fluconazole, fluconazole+haloperidol, dapsones+saquinavir, fluconazole+ondansetron, and fluconazole+ritonavir in this investigation may cause

the adverse drug reaction mentioned above. Therefore, in treating coinfecting patients, it is important to know the drugs that prolong the QT interval, as well as the other risk factors that contribute to this reaction, in order to adopt the most appropriate strategies for handling and monitoring pDDI effects.

The benefits of the pharmacist action in improving the clinical results for HIV patients has been described in different studies [39-42]. A systematic review assessed the impact of the clinical pharmacist in HIV patients to demonstrate progress and to understand the expertise required to minimize the DDI, contraindications, and adverse reactions. Given the growing complexity in HIV treatment, pharmacists trained in HIV pharmacotherapy are invaluable for the multidisciplinary care team [43]. Therefore, the pharmacist plays an important role in patient education, in monitoring effectiveness, in pharmacotherapy safety, and in promoting rational drug use [44].

This study's limitations included the non-analysis of the DDI's clinical consequences, the use of a single drug interaction software, and the research being conducted in a single reference treatment center for infectious and contagious diseases. Despite this study's limitations, knowledge of what the DDI are and of the clinical risk applied to these patients is essential for monitoring pharmacotherapy.

Conclusion

The frequency rates of pDDI in coinfecting patients were increased, especially among drugs used for TB and HIV/AIDS treatment, and there is a positive association between the number of drugs used by the patients, the number of comorbidities, and the number of pDDI. Drug interactions have the potential to induce therapeutic failures and severe adverse reactions, such as hepatotoxicity and increased QT interval.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors have no potential conflict of interest.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ Accessed 2 June 2017.
2. World Health Organization. Priority research questions for tuberculosis/human immunodeficiency virus (TB/HIV) in HIV-prevalent and resource-limited settings WHO 2010. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/tb/en/> Accessed 2 June 2017.
3. BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tuberculose. 2011. Portal saúde. Available at: <http://www.aids.gov.br/sites/> Accessed 2 June 2017.
4. Sahasrabudhe V, Zhu T, Vaz A, Tse S. Drug metabolism and Drug Interactions: Potential Application to Antituberculosis Drugs. *J Infect Dis.* 2015; 211: 107-14.
5. BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos vivendo com HIV/aids. 2013. Portal saúde. Available at: <http://www.aids.gov.br/sites/> Accessed 2 June 2017.
6. Smith J M and Flexner C. The challenge of polypharmacy in an aging population and implication for future antiretroviral therapy development. *AIDS.* 2017; 31(2): 173-84.
7. Edelman JE, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next Therapeutic Challenge in HIV: Polypharmacy. *Drugs Aging.* 2013; 30(8): 613-28.
8. Moore HN, Mao L, Oramasionwu CU. Factors associated with polypharmacy and the prescription of multiple medications among persons living with HIV (PLWH) compared to non-PLWH. *Aids Care.* 2015; 27(12): 1443-8.
9. Rathbun CR, Liedke MD. Antiretroviral Drug Interactions: Overview of Interactions Involving New and Investigational Agents and Role of Therapeutic Drug Monitoring for Management. *Pharmaceutics.* 2011; 3(4): 745-81.
10. DRUG-REAX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www->

micromedexsolutions-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/Accessed 2 June 2017.

11. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. *Drugs Aging*. 2009; 26(6): 493-503.
12. Iniesta-Navalón C, Franco-Miguel JJ, Gascón-Cánovas JJ, Rentero-Redondo L. Identification of potential clinically significant drug interactions in HIV-infected patients: a comprehensive therapeutic approach. *HIV medicine*. 2014; 16(5): 273-9.
13. Yiu P, Nguyen NN, Mark Holodniy MD. Clinically significant Drug interactions in younger and Older Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy*. 2011; 31(5): 480-89.
14. dos Santos WM, Secoli S R, Padoin S M M. Potential drug interactions in patients given antiretroviral therapy. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2016; doi: 10.1590/1518-8345.1193.2832.
15. Lewis JM, Stott KE, Monnery D, Seden K, Beeching NJ, Chaponda M et al. Managing potential drug-drug interactions between gastric acid-reducing agents and antiretroviral therapy: experience from a large HIV-positive cohort. *Int STD AIDS*. 2016; 27(2): 105-9.
16. Farhoud M, Khalili H, Karimzadeh I, Abbasian L. Associated factors of drug—drug interactions of highly active antiretroviral therapy: report from a referral center. *Drug MetabToxicol*. 2015; 11(4): 471-9.
17. Ramos G V, Guaraldo L, Japiassu A M, Bozza FA. Comparison of two databases to detect potential drug-drug interaction between prescriptions of HIV/AIDS patients in critical care. *Journal of clinical pharmacy and Therapeutics*. 2015; 40(1): 63-7.
18. Patel N, Abdelsayed S, Veve M, Miller CD. Predictors of Clinically Significant Drug-Drug Interactions Among Patients Treated with Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-, Protease Inhibitor-, and Raltegravir Based Antiretroviral Regimens. *Ann Pharmacoter*. 2011; 45(3): 317-24.

19. Miller C D, El Kholi R, Faragon J J, Lodise TP. Prevalence and Risk Factors for Clinically Significant Drug Interactions with Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy*. 2007; 27(10): 1379-86.
20. Jakeman B, Nasiri M, Ruth L, Morse C, Mahatme S, Patel N. Comparing the Frequencies of Contraindicated Drug-Drug Interactions Between Differing Antiretroviral Regimens in HIV-Infected Patients. *Ann Pharmacoter*. 2017; 51(5): 365-72.
21. Maat MMR, De Boer A, Koks CHW, Mulder JM, Meenhorst PL, vanGorp EC et al. Evaluation of clinical pharmacist interventions on drug interactions in outpatient pharmaceutical HIV-care. *J Clin Pharm Ther*. 2004; 29 (2): 121-30.
22. Abrogoua DP, Kamenan BA, Ahui BJM, Doffou E. Pharmaceutical interventions in the management of tuberculosis in a pneumophtisiology department, Ivory Coast. *Therapeutical and Clinical Management*. 2016; 12: 1749-56.
23. Martínez-Salazar MF, Oaxaca-Navarro J, Leija-Salas A, Garcia-Jimenez S, Sánchez-Alemán MA, Déciga-Campos Myrna. Analysis of self-reported adverse reactions to EFV and drug interactions in a population with HIV in Mexico. *Eur J Hosp Pharm*. 2017; doi: 10.1136/ejhpharm-2016-001106.
24. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 71(2): 131-42.
25. McIlleron H, Meintjes G, Burman WJ, Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis*. 2007; 196 (1): 63-75.
26. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciana P, Alarcon-González A, Gómez-Mateos J, León-Jimenez E, et al. Pharmacokinetic interactions between EFV and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clinical Pharmacokinetics*. 2002; 41(9): 681-90.
27. Stohr W, Back D, Dunn D et al. Factors influencing EFV and nevirapine plasma concentration: effect of ethnicity, weight and co-medication. *Antiviral Therapy*. 2008; 13(5): 675-85.

28. Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K, Hilderbrand K, Mathee S, Abrahams M, et al. Outcomes of nevirapine- and EFV-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA*. 2008; 300(5): 530-9.
29. Friedland G, Khoo S, Jack C, Laloo U. Administration of EFV (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58(6): 1299-302.
30. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Rattanasiri S, et al. EFV levels and 24-week efficacy in HIV infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS*. 2005; 19(14): 1481-6.
31. Pedral Sampaio BD, Alves CR, Netto EM, Brittes C, Oliveira AS, Badaro R. Efficacy and safety of EFV in HIV patients on Rifampin for tuberculosis. *Brazilian Journal of Infectious Disease*. 2004. 8(3) 211-6.
32. Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, Kumar P, Ramesh K, Anitha S et al. CYP2B6 G516T polymorphism but not rifampin coadministration influences steady-state pharmacokinetics of EFV in human immunodeficiency virus infected patients in South India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(3): 863-8.
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available at: https://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/tb_hiv_drugs/recommendations_02.htm/ Accessed 2 June 2017.
34. Habtewold A, Akalillu E, Makonnen E, Amogne W, Yimer G, Aderaye G et al. Long Term Effect of Rifampicin-Based Anti-TB Regimen Coadministration on the Pharmacokinetic Parameters of EFV and 8-Hydroxi-EFV in Ethiopian patients. *The journal of clinical pharmacology*. 2016; 56(12): 1538-49.
35. Newman M, Foisy MM, Ahmed RA. The use of therapeutic Drug Monitoring in Complex Antituberculous and Antiretroviral Drug Dosing in HIV /Tuberculosis-Coinfected Patients. *J int Association of providers of AIDS care*, 2015. 14(4) 295-299.

36. Tovar-y-Romo L B, Bumpus N N, Pomerantz D, Avery LB, Sacktor N, McArthur JC, et al. Dendritic spine injury induced by the 8-hydroxy metabolite of EFV. *J PharmacolExpTher*. 2012;343(3):696–703.
37. Orofino RL, Brasil PE, Trajman A, Schmaltz CA, Dalcomo M, Rolla VC. Predictors of tuberculosis treatment outcomes. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(1): 88-97.
38. Tisdale J E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J*. 2016, 149(3): 139-52.
39. Calderon Y, Cowan E, Rhee JY, Brusalis C, Leider J. Counselor-based rapid HIV testing in community pharmacies. *AIDS Patient Care STDs*. 2013; 27(8): 467–73.
40. March K, Mak M, Louie S. Effects of pharmacists' interventions on patient outcomes in an HIV primary care clinic. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64: 2574 - 8.
41. Murphy P, Cocohoba J, Tang A, Pietrandoni G, Hou J, Guglielmo B J. Impact of HIV specialized pharmacies on adherence and persistence with antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS*. 2012; 26(9): 526–31.
42. Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS ONE*. 2012; doi: 10.1371/journal.pone.0031591.
43. Saberi P, Dong B, Johnson MO, Greenblatt RM, Cocohoba JM. The impact of HIV clinical pharmacists on HIV treatment outcomes: A systematic review. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 297 -322.
44. Mkele G. The role of the pharmacist in TB management. *S Afr Pharm J*. 2010; 77(2): 18–21.

Table 1 - Descriptive review of sociodemographic, clinical, and pharmacotherapeutic characteristics (n=81).

Characteristics	Number of patients (%)
Sociodemographic	
Male	62(77)
≤ 40 years old	42 (52)
Clinical form of tuberculosis	
Pulmonary	46 (57)
Extrapulmonary	27 (33)
Pulmonary + extrapulmonary	8 (10)
TB treatment time	
Up to two months	71 (88)
HIV diagnosis time	
Up to one year	44 (54)
Associated diseases	
None	18 (22)
Candidiasis	19 (23)
Pneumonia	10 (12)
Cytomegalovirus infection	8 (10)
Thyroid disorders	6 (7)
Hepatitis	6 (7)
Syphilis	6 (7)
Viral Load	
Detectable	71 (88)
CD4 lymphocyte-T	
<200	59 (73)
TB therapy	
Basic (RHZE)	69 (85)
Special (Rifabutin, SOE, Levofloxacin)	or 12 (15)
Antiretroviral therapy	
None	40 (49)
TDF+3TC+EFV or nevirapine	31 (38)
TDF+3TC+ IP/r	4 (5)
Others	6 (7)
Number of drugs	
5-9	12 (15)
≥10	69 (85)

TB: tuberculosis; R: Rifampicin; H: Isoniazid; Z: Pyrazinamide; E: Ethambutol; S: Streptomycin; O: Ofloxacin; TDF: Tenofovir; 3TC: Lamivudine; EFV: EFV.

Table 2 - Analysis of the selected characteristics' association with the presence of contraindicated, major, and moderate interactions (n=81).

Characteristics		All interactions		Contraindicated		Major		Moderate	
		Yes (%)	No (%)	Yes (%)	No (%)	Yes (%)	No (%)	Yes (%)	No (%)
Age	≤40	38 (90) ^a	4 (10)	8 (19) ^a	34 (81)	34 (81) ^a	8 (19)	30 (71) ^a	12 (29)
	>40	39 (100)	0 (0)	12 (31)	27 (69)	33 (85)	6 (15)	29 (74)	10 (26)
Excessive polypharmacy	Yes	67 (97)	2 (3)	20 (29)*	49 (71)	58 (84)	11 (16)	57 (83)*	12 (17)
	No	10 (83)	2 (17)	0 (0)	12 (100)	9 (75)	3 (25)	2 (17)	10 (83)
Use of ART	Yes	40 (98) ^a	1 (2)	13 (32) ^a	28 (68)	38 (93)*	3 (7)	29 (71) ^a	12 (29)
	No	37 (46)	3 (4)	7 (18)	33 (83)	29 (73)	11 (27)	30 (75)	10 (25)
Use of Rifampicin	Yes	66 (94)	4 (6)	18 (26)	51 (74)	57 (83)	12 (17)	51 (74)	18 (26)
	No	11 (100)	0 (0)	2 (17)	10 (83)	10 (83)	2 (17)	8 (67)	4 (33)
Inpatient treatment	Yes	68 (99)	1 (1)	20 (29)*	49 (71)	58 (84)	11 (16)	56 (81)*	13 (19)
	No	9 (75)	3 (25)	0 (0)	12 (100)	9 (75)	3 (25)	3 (25)	9 (75)
Associated diseases	Yes	62 (98)*	1 (2)	17 (27)	46 (73)	53 (84)	10 (16)	53 (84)*	10 (16)
	No	15 (83)	3 (17)	3 (17)	15 (83)	14 (78)	4 (22)	6 (33)	12 (67)

* p<0.05 value presence of interaction as compared to absence of interaction.

^a The comparisons were made by using the chi-squared test.

Other comparisons were made by using Fisher's exact test. ART: Antiretroviral therapy.

Table 3 - Description of the most frequent drug interactions involving antituberculosis and antiretroviral drugs.

Interactions	Severity	n (%)	Risk	Degree of documentation
Rifampicin + Antiretroviral drugs				
Rifampicin +Efavirenz	Major	33 (41)	Decreased EFV effectiveness	Regular
Rifampicin+ritonavir	Contraindicated	3 (4)	Decreased ritonavir concentration	Good
Rifampicin +Atazanavir	Contraindicated	2 (2)	Decreased atazanavir concentration	Excellent
Rifampicin+Nevirapine	Major	1 (1)	Decreased nevirapine concentration	Excellent
Rifampicin+saquinavir	Contraindicated	1 (1)	Decreased saquinavir effectiveness and increased hepatotoxicity	Excellent
Rifampicin+zidovudine	Moderate	1 (1)	Decreased zidovudine concentration	Good
Rifabutin + Antiretroviral drugs				
Rifabutin +ritonavir	Major	2 (2)	Increased rifabutin concentration	Excellent
Rifabutin+atazanavir	Major	1 (1)	Increased rifabutin concentration	Good
Rifabutin+fosamprenavir	Major	1 (1)	Increased rifabutin concentration	Excellent
Quinolones + Antiretroviral drugs				
Levofloxacin +ritonavir	Major	1 (1)	Increased risk of QT interval alteration	Regular
Ofloxacin+Efavirenz	Major	2 (2)	Increased risk of QT interval alteration	Regular

Table 4 - Description of the most frequent major and moderate drug interaction characteristics.

Interactions	Severity	n (%)	Risk	Degree of documentation
Severe				
Efavirenz+Rifampicin	Major	33 (41)	Decreased EFV effectiveness	Excellent
Fluconazole+Sulfamethoxazole	Major	13 (16)	Increased risk of QT interval alteration	Regular
Isoniazid+Paracetamol	Major	10 (12)	Increased hepatotoxicity risk	Excellent
Azithromycin+Efavirenz	Major	7 (9)	Increased risk of QT interval alteration	Regular
Moderate				
Prednisone +Rifampicin	Moderate	21 (26)	Decreased effectiveness	prednisone Good
Fluconazole+Rifampicin	Moderate	16 (20)	Decreased effectiveness	fluconazole Excellent
omeprazole+Rifampicin	Moderate	15 (19)	Decreased effectiveness	omeprazole Regular
Fluconazole +Prednisone	Moderate	9 (11)	Increased effectiveness	prednisone Good
Diazepam+Rifampicin	Moderate	8 (10)	Decreased effectiveness	diazepam Good
Diazepam +Isoniazid	Moderate	7 (9)	Increased risk of toxicity	diazepam Good

Table 5 - Description of the most frequent contraindicated interactions (n=81).

Interactions	Severity	n (%)	Risk	Degree of documentation
Amitriptyline+metoclopramide	contraindicated	5 (6)	Extrapyramidal reactions and neuroleptic malignant syndrome	Regular
Clarithromycin+sulfamethoxazole	contraindicated	4 (5)	Increased risk of QT interval alteration	Good
Haloperidol+metoclopramide	contraindicated	4 (5)	Extrapyramidal reactions and neuroleptic malignant syndrome	Regular
Clarithromycin+fluconazole	contraindicated	3 (4)	Increased risk of QT interval alteration	Good
Fluconazole+haloperidol	contraindicated	3 (4)	Increased risk of QT interval alteration	Regular
Rifampicin+ritonavir	contraindicated	3 (4)	Decreased concentration ritonavir	Good
Atazanavir+rifampicin	contraindicated	2 (2)	Decreased concentration atazanavir	Excellent
Metoclopramide+risperidone	contraindicated	2 (2)	Extrapyramidal reactions and neuroleptic malignant syndrome	Regular
Carbamazepine+Efavirenz	contraindicated	1 (1)	Reduced EFV plasmatic concentration	Excellent
Dapsone+Saquinavir	contraindicated	1 (1)	Increased risk of QT interval alteration	Regular
Fluconazole+Ondansetron	contraindicated	1 (1)	Increased risk of QT interval alteration	Regular
Fluconazole+ritonavir	contraindicated	1 (1)	Increased risk of QT interval alteration	Regular
Fluoxetine +metoclopramide	contraindicated	1 (1)	Extrapyramidal reactions and neuroleptic malignant syndrome	Excellent
Rifampicin+saquinavir	contraindicated	1 (1)	Decreased effectiveness and increased hepatotoxicity saquinavir	Excellent

4.2 ARTIGO II

Problemas relacionados ao uso de medicamentos em pacientes com tuberculose e HIV/aids em um hospital referência

RESUMO

Objetivo: Determinar a frequência de Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos no tratamento de pacientes com TB e HIV/aids. **Métodos:** Estudo transversal realizado entre setembro de 2015 e dezembro de 2016 em um hospital referência em doenças infectocontagiosas de Belo Horizonte. Foi utilizado o método *Pharmacotherapy Workup* de atenção farmacêutica para classificar os problemas relacionados ao uso de medicamentos e as variáveis sociodemográficas, clínicas, comportamentais e farmacoterapêuticas foram avaliadas por meio de um questionário semi-estruturado. A associação entre as características selecionadas e os PRM de indicação, efetividade, segurança e adesão foi avaliada por meio da regressão logística múltipla. **Resultados:** Foram avaliados 81 pacientes e 80% apresentou pelo menos um PRM, sendo de indicação e adesão os mais frequentes. Os fatores associados a PRM foram idade, estado civil, caso novo, etnia, tempo de diagnóstico do HIV e tempo de tratamento da TB. **Conclusão:** Observa-se uma alta frequência de PRM em pacientes coinfectados, sendo os mais frequentes relacionados à indicação e não adesão ao tratamento. Pacientes mais idosos, solteiros ou não, que já trataram a TB antes, com menor tempo de tratamento de TB e maior tempo de diagnóstico de HIV/aids devem ter atenção especial e ser melhor acompanhados por uma equipe multiprofissional de saúde, para garantir que eles recebam os medicamentos indicados, efetivos e seguros para a sua condição clínica e tenham consciência da necessidade de aderir às terapias propostas.

Descritores: HIV. Aids. Tuberculose. Problemas Relacionados ao uso do Medicamento. Interações medicamentosas.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) representa um grande desafio para o controle da tuberculose (TB) em todo o mundo. A maior susceptibilidade de desenvolver TB em pacientes com HIV/aids é explicada pela menor resposta imunológica ao *Mycobacterium tuberculosis*. Com isso ocorre uma rápida progressão do HIV.⁽¹⁾

No ano de 2014 estimou-se que houve 9,6 milhões de casos novos de TB no mundo, e que 1,2 milhão também era infectado pelo HIV. A coinfeção TB/HIV-aids é responsável pelo aumento dos índices de mortalidade em todo o mundo. Em 2014 estimou-se 1,5 milhão de mortes por TB e 1,2 milhão de mortes por HIV, sendo que 390.000 pacientes que foram a óbito eram coinfectados.⁽²⁾

O tratamento conjunto de TB e HIV/aids diminui a mortalidade, a recidiva de TB e a transmissão das duas doenças na comunidade.⁽³⁾ Para os casos novos de TB o tratamento se baseia na combinação de quatro fármacos, sendo rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E) na fase intensiva, de duração de dois meses. Os fármacos R e H são utilizados por quatro meses na fase de manutenção.⁽⁴⁾ No Brasil, a terapia inicial da aids recomendada é 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). O esquema de primeira linha no momento do estudo era composto por Tenofovir (TDF), Lamivudina (3TC) e Efavirenz (EFV). A apresentação desse esquema é em dose fixa combinada dos três fármacos. Recomenda-se a utilização da segunda linha do tratamento em situações em que o uso de efavirenz e nevirapina esteja impossibilitado, nesse caso, deve-se proceder sua substituição por um Inibidor de Protease (IP).⁽⁵⁾

A terapia simultânea das duas infecções, com um número alto de medicamentos, predispõe a presença de reações adversas, interações medicamentosas e a possibilidade de não garantir boa adesão ao tratamento.⁽⁷⁾ Diante desse contexto, a abordagem multiprofissional é muito importante para esses pacientes a fim de prevenir, identificar e resolver Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos (PRM).

O objetivo do presente estudo foi determinar a frequência de PRM no tratamento de pacientes com TB e HIV/aids e avaliar os fatores associados em um hospital referência em doenças infectocontagiosas.

MÉTODOS

Estudo transversal do tipo analítico realizado entre setembro de 2015 e dezembro de 2016 no Hospital Eduardo de Menezes (HEM) da Fundação Hospital do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) em Belo Horizonte, hospital referência para TB, HIV/aids e outras doenças infectocontagiosas.

Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de TB e HIV/aids, com início do tratamento da TB a partir de setembro de 2015 e concomitantemente com o diagnóstico de HIV/aids, com idade igual ou superior a 18 anos e que aceitaram participar do estudo.

Foram excluídos os pacientes coinfectados com TB e HIV/aids que tiveram abandono anterior a abordagem, óbito anterior a abordagem, transferência anterior a abordagem, déficit de cognição e mudança de diagnóstico anterior a abordagem.

O cálculo do tamanho amostral foi realizado considerando o erro amostral de 10%, o nível de confiança de 95%, a frequência de 50% de PRM e a população de coinfectados atendidos no hospital em 2014, que foi de 136 pacientes. Dessa forma, obteve-se uma amostra de 57 e considerando uma provável taxa de recusa de 30%, a amostra mínima calculada foi de 74 pacientes.

Os pacientes foram identificados por meio da avaliação do uso de medicamentos anti-TB nas prescrições e nas planilhas de dispensação de medicamentos da farmácia. Depois era verificado o diagnóstico do HIV em consulta aos prontuários médicos, Sistema Integrado de Gestão Hospitalar (SIGH/FHEMIG) e Sistema Logístico de Medicamentos (SICLOM) do Ministério da Saúde do Programa IST/aids e Hepatites Virais. Os dados foram coletados por meio de entrevistas aos pacientes utilizando questionário semi-estruturado no ambulatório, enfermaria e hospital dia do HEM.

As variáveis explicativas investigadas foram agrupadas em: características sociodemográficas e econômicas (sexo, idade, morar sozinho, local de residência,

estado civil, escolaridade, etnia, renda e ocupação); características comportamentais (uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas); características clínicas (forma clínica da TB, tempo de diagnóstico HIV/aids, tempo de tratamento da TB, internação na data da entrevista, caso novo, doenças associadas, carga viral e linfócitos T CD4); características relacionadas ao tratamento medicamentoso (esquemas de tratamento para TB e HIV/aids, número de fármacos utilizados).

A adesão ao tratamento medicamentoso foi avaliada empregando a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens proposta por Morisky *et al.* (2008) que foi validada e adaptada para o uso no Brasil por Oliveira-Filho *et al.* (2012). O grau de adesão terapêutica foi determinado de acordo com a soma de todas as respostas, sendo considerada como alta adesão a obtenção de oito pontos.

Os PRM foram investigadas por meio do questionário adaptado de Cipolle *et al.* (2004) e classificados por meio do método *Pharmacotherapy Workup* de atenção farmacêutica descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Parâmetros para classificação de cada Problema Relacionado ao uso de Medicamentos

Parâmetro	Classificação de PRM
Necessidade	<p>PRM 1 – Medicamento desnecessário</p> <p>A- não há indicação</p> <p>B- terapia dupla</p> <p>C- terapia não farmacológica indicada</p> <p>D- Reação adversa a medicamento previsível e prevenível</p> <p>E- uso recreativo de fármacos</p> <p>PRM 2 – Necessita Farmacoterapia adicional</p> <p>A- condição não tratada</p> <p>B- preventiva – profilática</p> <p>C- sinergismo – potenciação</p>
Efetividade	<p>PRM 3 – Necessita medicamento diferente</p> <p>A- medicamento mais efetivo disponível</p> <p>B- condição refratária ao medicamento</p> <p>C- forma farmacêutica inapropriada</p> <p>D- não efetivo para a condição</p> <p>PRM 4 – Dose muito baixa</p> <p>A- dose errada</p> <p>B- frequência inapropriada</p> <p>C- interação medicamentosa</p> <p>D- duração inapropriada</p>
Segurança	<p>PRM 5 – Reação adversa a medicamento</p> <p>A- efeito indesejável</p> <p>B- medicamento inseguro para o paciente</p> <p>C- administração muito rápida</p> <p>D- reação alérgica</p> <p>E- contra-indicação presente</p>

Parâmetro	Classificação de PRM
Segurança	PRM 6 – Dose muito alta A- dose incorreta B- frequência inapropriada C- duração inapropriada D- interação medicamentosa E- administração incorreta
Cumprimento	PRM 7 – Não segue as instruções A- não entende as instruções B- paciente prefere não tomar C- paciente esquece de tomar D- produto muito caro E- não consegue engolir ou administrar F- produtos não disponível

Fonte: Adaptado de Cipolle, Strand, Morley. Pharmaceutical Care Practice: The clinician's guide, McGraw Hill, 2004

Análise estatística

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva dos dados obtidos, que incluiu a descrição da população estudada, distribuições de frequências das variáveis categóricas e medidas de tendência central, como média, mediana e desvio padrão para as variáveis quantitativas.

A análise descritiva incluiu a determinação da proporção de PRM de acordo com as classificações preconizadas.

A associação entre as características selecionadas (sociodemográficas, comportamentais, dados clínicos, perfil farmacoterapêutico) e os PRM de indicação, efetividade, segurança e adesão foi avaliada por meio da regressão logística múltipla.

Na análise univariada utilizou-se a regressão logística apenas com a variável dependente associada a variável independente para verificar a existência de associações entre as variáveis.

As variáveis independentes com $p < 0,20$ foram incluídas no modelo multivariado. Foi realizado o teste de ajuste do modelo de Hosmer & Lemeshow. Os dados foram analisados utilizando-se o programa Stata versão 12.0 (Stata Corporation, College Station, Estados Unidos).

RESULTADOS

Dos 140 pacientes coinfectedados no período do estudo foram excluídos 59 pacientes, por diferentes motivos (Figura 1). A amostra final para a análise foi composta por 81 pacientes.

Inserir figura 1

Observa-se na Tabela 1 que 62/81 (77%) pacientes eram do sexo masculino e a média de idade era de 40 anos. Desses, 63/81 (78%) eram solteiros e 67/81 (83%) se declararam pardos ou negros. Em 59/81 coinfectedados (73%) tinham até oito anos de estudo. A maioria tinha renda (70/81) e ocupação (58/81).

A forma clínica da TB mais frequente foi a pulmonar 46/81 (57%), seguida da extrapulmonar 27/81 (33%). Das apresentações clínicas extrapulmonares, a TB meningoencefálica foi a mais frequente, representando 9/27 (33%) pacientes, seguida da ganglionar 7/27 (26%) e miliar 7/27 (26%). Dos 81 pacientes 62 (77%) apresentaram outras doenças associadas além da coinfecção, tais como: candidíase 19/81 (23%), pneumonia 10/81 (12%) e infecção por citomegalovirus 8/81 (10%). Além disso, observou-se a presença de alcoolismo em 39/81 (48%), tabagismo em 33/81 (41%) e uso de drogas ilícitas em 18/81 (22%). Das variáveis relacionadas ao tratamento medicamentoso verificou-se que, 69/81 (85%) utilizaram o esquema básico composto por R, H, Z e E para TB e 40/81 (49%) não utilizou qualquer esquema antirretroviral. Alguns pacientes estavam utilizando o esquema especial para tratar a TB devido a reações adversas que já estavam sendo tratadas no momento da coleta de dados (Tabela 1).

No momento da entrevista 71/81 (88%) pacientes estavam tratando a TB por até dois meses. O diagnóstico do HIV ocorreu em até um ano antes da data da entrevista em 44/81 (54%) pacientes. Os pacientes sem terapia antirretroviral estavam na fase intensiva do tratamento da TB (38/40) (Tabela 1).

Inserir tabela 1

Dos 81 pacientes entrevistados, 65/81 (80,0%) tinham pelo menos um PRM, sendo 46/81 (57%) de necessidade, 39/81 (48%) de adesão ao tratamento, 5/81 (6%) de efetividade e 3/81 (4%) de segurança.

Foram identificados um total de 110 PRM dos quais 57/110 (52%) eram relacionados à necessidade de farmacoterapia adicional. Desses, 20/57 (35%) era devido a condições não tratadas e 37/57 (65%) a necessidade de profilaxia. A necessidade de suplementação da piridoxina devido ao risco de neuropatia periférica foi classificado como PRM de necessidade de profilaxia.

A não adesão ao tratamento ocorreu em 39/110 (35%) PRM. As causas para a não adesão foram: preferir não tomar os medicamentos 21/39 (53,8%), esquecer de tomar os medicamentos 13/39 (33%), medicamento não disponível 3/39 (8%) e não entender as instruções 2/39 (5%).

Na análise univariada das variáveis categóricas segundo a presença ou ausência de qualquer tipo de PRM (Tabela 2), a variável que apresentou significância foi a idade (valor $p=0,046$).

Na Tabela 2 estão apresentados os resultados da análise univariada com as variáveis que apresentaram valor $p < 0,20$ e entraram no modelo multivariado das características associadas aos PRM.

INSERIR TABELA 2

No modelo final completo (Tabela 3), as variáveis estado civil solteiro e caso novo estavam associados a menor chance de PRM de efetividade; etnia branca maior chance de PRM de segurança; caso novo, tempo de diagnóstico HIV menor que um ano, estado civil casado ou união e tempo de tratamento de TB mais de dois meses tiveram menor chance de PRM de adesão e permaneceram no modelo. As variáveis estado civil e tempo do tratamento do HIV continuaram no modelo apesar do valor $p > 0,05$ porque apresentaram colinearidade na análise com os PRM de adesão.

INSERIR TABELA 3

DISCUSSÃO

Atualmente existe uma grande diversidade nas definições utilizadas no que se refere ao cuidado e a segurança do paciente. A uniformização das terminologias é importante a fim de que médicos e farmacêuticos utilizem os mesmos termos para o benefício do paciente.^(10 -11) As publicações que avaliam PRM em pacientes com TB e HIV/aids são incipientes no Brasil e no mundo e as metodologias de classificação são distintas, o que dificulta a comparabilidade dos estudos. Na avaliação desses estudos, observa-se que os farmacêuticos são importantes como membros da equipe multiprofissional no aumento da vigilância quanto aos aspectos relacionados a dose dos medicamentos, interações medicamentosas, omissão e continuidade inadequada da terapia. E o enriquecimento do relacionamento dos farmacêuticos com a equipe médica poderia ocasionar em uma melhor assistência ao paciente. A maioria dos estudos descreve PRM ou erros de medicação identificados por farmacêuticos e suas intervenções em pacientes com TB^(12 -14) ou HIV/aids.^(15 -17) Do nosso conhecimento, esse é um dos primeiros estudos a avaliar PRM em pacientes coinfectados com TB e HIV/aids.

Essa coinfeção é um problema de saúde pública no mundo e a TB, doença tratável e curável, é a maior causa de hospitalização e mortes entre os pacientes com HIV.⁽¹⁸⁾ Os desfechos do tratamento da TB em pacientes com HIV não são satisfatórios.⁽¹⁹⁾ Em nosso estudo, grande parte dos pacientes foram a óbito, abandonaram o tratamento ou foram transferidos antes mesmo da abordagem para a participação da pesquisa, o que mostra a necessidade de avaliar a farmacoterapia de pacientes coinfectados e os fatores associados aos PRM, além de direcionar políticas públicas para os coinfectados. Então, garantir que os medicamentos sejam apropriados para as condições clínicas apresentadas pelos pacientes, que esses sejam efetivos, seguros e que haja adesão aos tratamentos poderá ter grande impacto nos desfechos.

Observou-se uma alta frequência de pacientes com PRM, assim como em outros estudos que avaliaram o impacto do gerenciamento da terapia medicamentosa no cuidado a pacientes e que utilizaram a mesma metodologia de classificação de PRM.⁽²⁰⁻²²⁾ A maioria dos PRM encontrados foram relacionados à indicação, requerendo a inclusão de novos medicamentos, assim como no estudo de Ramalho de Oliveira et al

(2010) e Strand et al. (2004). Em nosso estudo, observou-se que grande parte dos médicos deixou de prescrever piridoxina, que é indicada para a profilaxia de neuropatia periférica. A neuropatia periférica pode ocorrer em cerca de 20% dos casos de TB e esse risco aumenta em pacientes infectados pelo HIV. ⁽²³⁾ Estudos sugerem que quando farmacêuticos atuam em colaboração com o pacientes e outros profissionais de saúde para o alcance dos objetivos terapêuticos, aumenta-se a utilização de medicamentos devido a condições clínicas que não foram identificadas previamente. ⁽²¹⁾ Em relação ao uso da terapia antirretroviral, observou-se que grande parte dos pacientes estavam sem qualquer esquema terapêutico e, entre os que estavam, a maioria usava o tratamento de primeira linha preconizado no Brasil no momento do estudo. Muitos pacientes receberam o diagnóstico próximo da entrevista, no entanto observou-se que eram pacientes graves, internados, com imunossupressão acentuada, indicando possível diagnóstico tardio da aids.

Apesar da terapia antirretroviral e os medicamentos anti-tuberculose estarem disponíveis no Sistema Único de Saúde, observa-se que os pacientes não aderem às terapias, como mostrado em nosso estudo. As causas para a não adesão a farmacoterapia são multifatoriais e podem estar relacionadas a diversos fatores, como o paciente, a deficiência no sistema de saúde, a equipe de saúde, os fatores socioeconômicos, a doença e o tratamento medicamentoso. ⁽²⁴⁾ Quando se avaliou as causas da não adesão ao tratamento de acordo com o relato do paciente, observou-se que a maioria dos pacientes não aderiu por preferir não utilizar os medicamentos, dessa forma é sempre importante entender a experiência com o uso de medicamentos, pois essas experiências influenciam o paciente a diminuir ou aumentar a dose ou a fazer modificações em seu regime terapêutico. ⁽²¹⁾ Foi observado em outros estudos que a depressão, os sentimentos negativos e a perda de esperança podem reduzir a motivação do indivíduo em tratar. ⁽²⁵⁾ No estudo de Rodrigues *et al.* (2010) os fatores relacionados à não adesão eram o uso de tabaco e álcool, baixas condições socioeconômicas, reações adversas, a quantidade de comprimidos e falta de motivação. Os relacionados ao serviço de saúde eram pouca ou nenhuma informação por parte dos profissionais para o paciente sobre o tratamento da TB, considerando que a prioridade é o tratamento para o HIV, estrutura física que não garante a privacidade, ausência de trabalho em equipe e dificuldades de acesso ao serviço. ⁽²⁶⁾

Em nosso estudo houve associação da não adesão com o tempo de tratamento da TB. Os pacientes com menos de dois meses de tratamento da TB têm mais PRM de adesão quando comparados àqueles que estão na fase de manutenção. Normalmente, com a ocorrência da remissão dos sintomas após o início do tratamento da TB os pacientes preferem abandonar com a crença de que já estão curados.⁽²⁷⁾ O tempo de diagnóstico do HIV maior que 12 meses também teve associação com a não adesão ao tratamento. Estudos demonstram que essa dificuldade de adesão pode estar associada ao caráter crônico da doença, causando estresse psicológico e a descrença nos resultados da farmacoterapia, levando ao abandono.⁽²⁷⁾

Houve associação da idade com a presença de PRM. Com o aumento da idade observa-se a presença de mais doenças e utilização de um grande número de medicamentos, principalmente em pacientes com o perfil do nosso estudo, a maioria internados, com imunodeficiência grave (linfócitos T CD4<200) que pode ocasionar o aparecimento de infecções oportunistas, com necessidade de profilaxias. A polifarmácia associada a idade em pacientes com HIV já é descrita na literatura⁽²⁸⁾ e a presença de PRM em pacientes com idade maior que 40 anos foi prevalente em nosso trabalho. Dessa forma, pacientes que são mais idosos, utilizam mais medicamentos e apresentam mais PRM.

O estado civil solteiro esteve associado com maior chance de PRM de adesão e menor para PRM de efetividade. Em estudos que abordam a falta de suporte social é descrito que pacientes solteiros são mais vulneráveis a não aderir a terapia, entretanto existem estudos que relatam que agentes estressores como os problemas afetivos podem comprometer a qualidade de vida dos indivíduos e a utilização dos medicamentos,⁽²⁹⁾ o que poderia levar à inefetividade terapêutica.

O fato do paciente ser caso novo, ou seja, nunca ter se submetido ao tratamento anti-TB ou ter realizado por menos de 30 dias,⁽⁵⁾ teve menor chance para PRM de efetividade e adesão. Pacientes com história de abandono ao tratamento têm maior probabilidade de interromper novamente ou aderir em níveis insatisfatórios,⁽³⁰⁾ causando PRM de efetividade.

Na população desse estudo, os pacientes de etnia negra ou parda foram mais frequentes, sendo que pacientes brancos apresentaram maior chance de PRM de

segurança, resultado não consonante com outros estudos (30), em que resultados apontam que a etnia parda está mais associada a coinfeção e dessa forma, também deveria estar mais associada a PRM.

A limitação desse estudo é a realização em apenas um hospital referência para doenças infecto-contagiosas, não podendo generalizar os resultados para todos os pacientes coinfectados com TB e HIV/aids em Belo Horizonte. Outro fator limitante é não ter realizado o seguimento farmacoterapêutico dos pacientes. No entanto, conhecer quais são os principais PRM apresentados por esses pacientes e os fatores associados é muito importante para definir quais os pacientes prioritários no acompanhamento da farmacoterapia.

Em conclusão, observa-se nesses pacientes coinfectados que os PRM mais frequentes são relacionados à indicação e não adesão ao tratamento. Pacientes mais idosos, solteiros ou não, que já trataram a TB antes, com menor tempo de tratamento de TB e maior tempo de diagnóstico de HIV/aids devem ter atenção especial e ser melhor acompanhados por uma equipe multiprofissional de saúde, para garantir que eles recebam os medicamentos indicados, efetivos e seguros para a sua condição clínica e tenham consciência da necessidade de aderir às terapias propostas. O farmacêutico, em colaboração com o médico, é importante no cuidado aos pacientes coinfectados devido ao perfil de gravidade desses pacientes com imunodeficiência importante, que necessitam de internação e utilizam muitos medicamentos para profilaxias, tratar a coinfeção e outras doenças associadas.

REFERENCIAS

- 1- Dietrich CR, Flynn JA. HIV-1/Mycobacterium tuberculosis co-infection immunology: how does HIV-1 exacerbate TB? *Infect Immun.* 2011; 79(4):1407- 17.
- 2- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015. Global Tuberculosis Report. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ acesso em 17/04/2016.
- 3- 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(13):1985-91. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997404/> acesso em: 09/06/2017
- 4- Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): A multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14(6):459-67.
- 5- BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tuberculose. 2011. Portal saúde. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/sites/>>
- 6- BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos vivendo com HIV/aids. 2013. Portal saúde. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/sites/>>.
- 7- Lawn, S. D.; Meintjes G.; Mclleron H. et al. Management of HIV-associated tuberculosis in resource limited settings: a state of the art review. *BMC medicine.* 2013;11:253.
- 8- Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Pharmaceutical care practice: The clinician's guide. 2nd ed. New York: McGraw - Hill, 2004. 394 p.
- 9- Oliveira-Filho AD, Barreto-filho JA, Neves SJF et al. Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morinsky (MMAS-8) e o Controle da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2012; Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/2012nahead/aop05012.pdf>

- 10-Van Mil J W F, Henman M. Terminology, the importance of defining. *Int J ClinPharm.* 2016; 38: 709 -713.
- 11-Van Mil J W F, Westerlund T, Brown L, Chen T F, Henman M, Hersberger K, McElnay J. Medical care and drug related problems: Do doctors and pharmacists speak the same language? *Int J ClinPharm.* 2016; 38: 191 -194.
- 12-Jen S. P.; Zucker M.D.; Buczynski M.D. Medication error with antituberculosis therapy in an inpatient, academic setting: forgotten but not gone. *JournalofClinicalPharmacyandTherapeutics.* 2016; 41:54-58.
- 13-Abrogoua D. P.; Kamenan B. A. T.; Ahui B. J. M.; et al. Pharmaceutical interventions in the management of tuberculosis in a pneumophtisiology department, Ivory Coast. *Therapeutical and Clinical Management.* 2016; 12: 1749-1756.
- 14-Santos AC, Pereira DA, Silva AO, Lopes LC. Seguimento Farmacoterapêutico em pacientes em tuberculose pulmonar através da metodologia Dáder. *Revista brasileira de ciências farmacêuticas básica e aplicada.* 2006, 27 (3): 269273.
- 15-Liedke M.D.; Tomlin C.R.; Skrepnk G.H. et al. HIV Pharmacist's Impact on Inpatient Antiretroviral Errors. *HIV medicine.* 2016; 1-7.
- 16-Molino CGRC, Carnevale RC, Rodrigues AT et al. HIV pharmaceutical care in primary healthcare: improvement in CD4 count and reduction in drug related problems. *Saudi Pharmaceutica Journal.* 2016; 1:004.
- 17-Romeu G. A., Paiva L. V. e Moura Fé. Pharmaceutical care to pregnant women carryng human immunodeficiency virus. *Brazilian Journal of pharmaceutical Sciences.* 2010; 45 (3): 593-602.
- 18-Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grisztejn B 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.* 2016; 19:207-14.
- 19-Kefale A T, Anagaw Y K. Outcome of tuberculosis treatment and its predictors among HIV infected patients in southwest Ethiopia. *InternationalJournalof General Medicine.* 2017; 10:161-169.

- 20- Detoni KB, Oliveira IV, Nascimento MMG, Caux TR, Alves MR, Ramalho de Oliveira D. Impact of medication therapy management service on the clinical status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pharm.* 2016; doi: 10.1007/s11096-016-0402-6.
- 21- Ramalho de Oliveira D, Brummel AR, Miller DB. Medication therapy management: 10 years of experience in a large integrated health care system. *J manag Care Pharm.* 2010; 16(3):185-195.
- 22- Strand LM, Cipolle RJ, Morley PC, Frakes MJ. The impact of pharmaceutical care practice on the practitioner and the patient in the ambulatory practice setting: twenty-five years of experience. *Curr Pharm Des.* 2004;10(31): 3987-4001.
- 23- Arbex MA, Varella M C L, Siqueira H R, Mello FAF. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: Fármacos de primeira linha. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(5): 626-640.
- 24- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>. Acesso em: 06/05/2017.
- 25- Neves LAS, Reis RK, Gir E. Adesão ao tratamento por indivíduos com a coinfeção HIV/tuberculose: revisão integrativa da literatura. *Rev. Esc Enferm USP.* 2010. 44(4): 1135-41.
- 26- Rodrigues ILA, Monteiro LL, Pacheco RHB, Silva SED. Abandono do tratamento de tuberculose em coinfectados TB/HIV. *Revista da Escola de Enfermagem.* v.44 n. 2, p. 383–387. 2010.
- 27- Damásio GS, França HM, Oliveira ICM, Araújo ARA, Feijão AR. Social, clinical and adherence factors in patients co-infected with HIV/tuberculosis: a descriptive study. *Online Braz Nurs.* 2016. Disponível em: <http://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/5397>.

- 28-Tseng A.; Szadkowski L.; Walmsley S. W.; et al. Association of age with polypharmacy and risk of drug interactions with antiretroviral medications in HIV-positive patients. *Ann Pharmacother* 2013; 47:1429–1439.
- 29- Pereira LB, Albuquerque JR, Santos JM, Lima FLA, Saldanha A AW. Fatores sociodemográficos e clínicos associados à TARV e à contagem T CD4. *Revista brasileira das ciência da saúde*. 2012; 16 (2): 149-160.
- 30-Neto MS, Silva FL, Sousa KR, Yamamura M, Popolin MP, Arcêncio RA et al. Perfil clínico e epidemiológico e prevalência da coinfeção tuberculose/HIV em uma regional de saúde no Maranhão. *J. Bras. Pneumol*. 2012; 38(6): 724-732.

Figura 1 - População do estudo de pacientes coinfectados com TB e HIV/aids para inclusão no estudo.

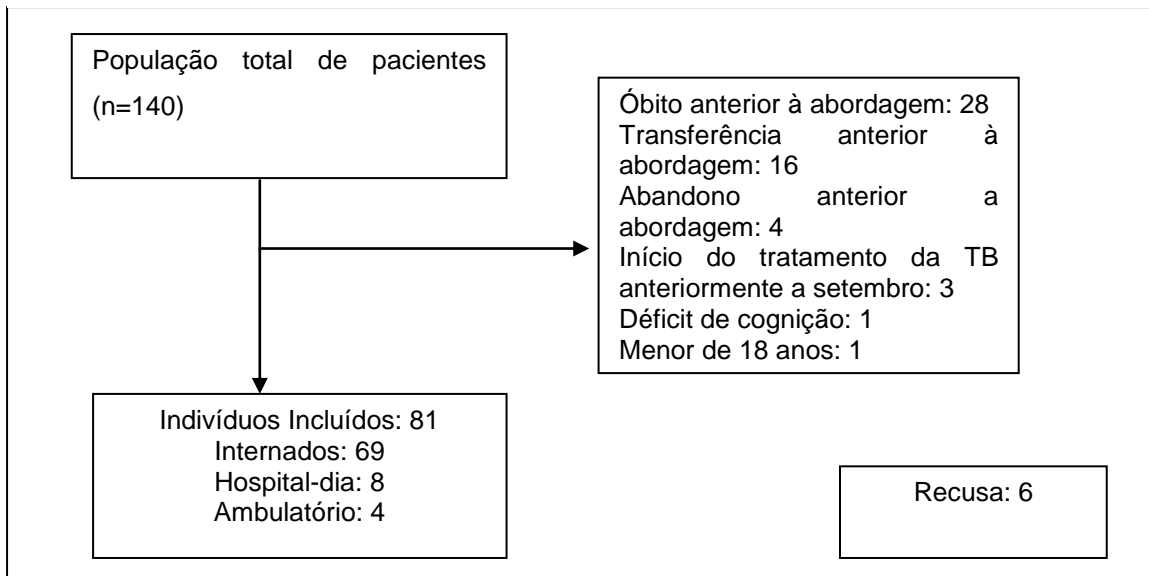


Tabela 1 - Características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e farmacoterapêuticas dos pacientes coinfectados com TB e HIV/aids (n=81).

Variáveis	Total	%
Sociodemográficas		
Masculino	62	77
>40 anos	39	52
Solteiro	63	78
Até 8 anos de escolaridade	59	73
Negra ou parda	67	83
Renda	70	86
Ocupação	58	72
Comportamentais		
Tabaco	33	41
Alcoolismo	39	48
Drogas	18	22
Clínicas		
TB Pulmonar	46	57
TB Extrapulmonar	27	33
TB Pulmonar + extrapulmonar	8	10
Doenças associadas	62	77
Diagnóstico do HIV até um ano	44	54
Tratamento da TB até dois meses	71	88
Carga viral indetectável	10	12
Linfócitos T CD4 <200 células/ μ L	59	73
Farmacoterapêuticas		
Esquema básico de tratamento TB	69	85
Nenhum esquema TARV	40	49
TARV Primeira linha	35	43
TARV segunda linha	6	7
Número de fármacos		
<10	12	15
\geq 10	69	85

Tabela 2 - Distribuição de frequência e Odds Ratio da análise univariada segundo a classificação de PRM.

Variáveis	Todos os PRM					OR 95% IC	Valor P
		Sim	%	Não	%		
Idade	>40 anos	35	90	4	10	3,5 (1,020 a 12,000)	0,05
	≤40 anos	30	71	12	29	1,00	

Variáveis	PRM de Indicação					OR 95% IC	Valor P
		Sim	%	Não	%		
Internado	Sim	37	54	32	46	0,385 (0,096 a 1,547)	0,18
	Não	9	75	3	25	1,00	
≥10 fármacos	Sim	37	54	32	46	0,385(0,096 a 1,547)	0,18
	Não	9	75	3	25	1,00	

Variáveis	PRM de Efetividade					OR 95% IC	Valor P
		Sim	%	Não	%		
Sexo	Masculino	1	2	61	98	0,0615 (0,064 a 0,591)	0,02
	Feminino	4	21	15	79	1,00	
Estado civil	Solteiro/viúvo	2	3	60	97	0,18 (0,027 a 1,156)	0,07
	Casado /união	3	16	16	84	1,00	
Diagnóstico	Probabilidade	1	2	41	98	0,213 (0,022 a 1,99)	0,18
	Confirmado	4	10	35	90	1,00	
Caso novo	Sim	2	3	66	97	0,101 (0,014 a 0,681)	0,02
	Não	3	23	10	77	1,00	

Variáveis	PRM de Segurança					OR 95% IC	Valor P
		Sim	%	Não	%		
Sexo	Masculino	1	2	61	98	0,139 (0,012 a 1,63)	0,12
	Feminino	2	11	17	89	1,00	
Etnia	Negra ou parda	1	1	66	99	0,091 (0,008 a 1,083)	0,05
	Branca	2	14	12	86	1,00	

Tabela 2 - Distribuição de frequência e Odds Ratio da análise univariada segundo a classificação de PRM.

Variáveis	PRM de Adesão					OR 95% IC	Valor P
		Sim	%	Não	%		
Estado civil	Solteiro/viúvo	33	53	29	47	2,466 (0,83 a 7,321)	0,10
	Casado /união	6	32	13	68		
Local de residência	Região metropolitana	36	52	33	48	3,27 (0,816 a 13,132)	0,09
	Outros municípios	3	25	9	75		
Caso novo	Sim	28	41	40	59	0,127 (0,0262 a 0,619)	0,01
	Não	11	85	2	15		
Tempo de diagnóstico HIV	Até 12 meses	13	30	31	70	0,185 (0,071 a 0,482)	0,001
	Acima de 12 meses	25	69	11	31		
Álcool	Sim	23	59	16	41	2,246 (0,918 a 5,496)	0,08
	Não	16	39	25	61		
Tabaco	Não	20	43	27	57	0,546 (0,222 a 1,343)	0,19
	Sim	19	58	14	42		
Ocupação	Sim	25	43	33	57	0,487 (0,182 a 1,305)	0,15
	Não	14	61	9	39		
Tipo de Diagnóstico TB	Probabilidade	16	38	26	62	0,428 (0,176 a 1,044)	0,06
	Confirmado	23	59	16	41		
Tempo de tratamento TB	Até dois meses	7	70	3	30	2,844 (0,68 a 11,895)	0,15
	Mais de dois meses	32	45	39	55		

Tabela 3 - Modelo final da análise multivariada das características associadas com PRM de efetividade, segurança e adesão.

Variáveis	PRM de efetividade	OR 95% IC	Valor P
estado civil	Solteiro/viúvo	0,074 (0,006 a 0,878)	0,03
	Casado /união	1,00	
Caso novo	Sim	0,045 (0,004 a 0,535)	0,01
	Não	1,00	
Variáveis	PRM de segurança	OR 95% IC	Valor P
Etnia	Negra ou parda	0,039 (0,02 a 0,777)	0,03
	Branca	1,00	
Variáveis	PRM de adesão	OR 95% IC	Valor P
Estado civil	Solteiro/viúvo	2,96 (0,833 a 10,48)	0,09
	Casado /união	1,00	
Caso novo	Sim	0,18 (0,031 a 1,02)	0,05
	Não	1,00	
Tempo de diagnóstico HIV	Até 12 meses	0,222 (0,008 a 0,637)	0,005
	Acima de 12 meses	1,00	
Tempo de tratamento TB	Até dois meses	4,125 (0,734 a 23,17)	0,11
	Mais de dois meses	1,00	

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inicialmente, foi realizado um estudo piloto com objetivo de propor o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes coinfectados no HEM, mas não foi possível devido à grande perda de seguimento observada em tentativas nos primeiros seis meses do início da pesquisa. No entanto, identificou-se que apesar de não ser possível acompanhá-los era necessário entender quais eram os principais PRM apresentados por esses pacientes e os fatores associados. E que esses resultados poderiam subsidiar decisões clínicas a serem aplicadas a esses pacientes.

No período de setembro de 2015 a março de 2016 foram identificados 75 pacientes coinfectados no HEM, destes foi possível entrevistar apenas 31 pacientes. A perda de seguimento se deu devido a óbito, transferência, mudança de diagnóstico e abandono. Ao fim da pesquisa foi possível acompanhar, com pelo menos seis encontros após o diagnóstico da TB, apenas seis pacientes que iniciaram o tratamento da TB entre setembro de 2015 e março de 2016.

A perda por recusa ocorreu em seis pacientes. Os motivos foram que preferiam não participar da pesquisa. Dois sempre relatavam falta de tempo após as consultas.

O delineamento do estudo não abrange a avaliação do desfecho, visto que não houve o seguimento dos pacientes, entretanto, por ser de grande interesse os pacientes estavam na seguinte situação ao término da pesquisa: as proporções de alta do tratamento da TB, abandono do tratamento e óbito por TB foram 17,3% (14/81), 7,4% (6/81) e 12,3% (10/81), respectivamente.

Permanecem em tratamento com acompanhamento ambulatorial 28,4% (23/81), foram transferidos 30,9% (25/81) e 3,7% (3/81) mudaram de diagnóstico.

O tema do trabalho não se esgotou e muitas outras pesquisas aplicadas a esses pacientes coinfectados podem ser desenvolvidas considerando a complexidade da terapia utilizada por esses pacientes. Para estudos futuros do nosso grupo de pesquisa, espera-se avaliar as reações adversas apresentadas pelos pacientes e a

sua causalidade durante todo o tratamento da TB, bem como o desfecho do tratamento da TB em pacientes coinfectados.

6 CONCLUSÃO

Observa-se nos pacientes coinfectados que os PRM mais frequentes são relacionados à indicação e não adesão ao tratamento. Os pacientes mais idosos, solteiros ou não, que já trataram a TB antes, com menor tempo de tratamento de TB e maior tempo de diagnóstico de HIV/aids devem ter atenção especial e ser melhor acompanhados por uma equipe multiprofissional de saúde, para garantir que eles recebam os medicamentos indicados, efetivos e seguros para a sua condição clínica e tenham consciência da necessidade de aderir às terapias propostas.

Observa-se também uma alta frequência de interações medicamentosas potenciais durante o tratamento dos pacientes, principalmente entre os medicamentos utilizados para tratar a coinfeção. Há associação positiva entre o número de fármacos utilizados pelos pacientes, o número de comorbidades e o número de interações medicamentosas potenciais. A idade, a polifarmácia excessiva, as doenças associadas, o uso da terapia antirretroviral e o fato dos pacientes estarem internados tiveram associação significativa com as interações medicamentosas. Identificar e prevenir interações medicamentosas é uma função clínica que deve ser encorajada entre os médicos e farmacêuticos a fim de garantir tratamentos mais efetivos e seguros.

REFERÊNCIAS

ABROGOUA D. P.; KAMENAN B. A. T.; AHUI B. J.; DOFFOU E. Pharmaceutical interventions in the management of tuberculosis in a pneumophthisiology department, Ivory Coast. **Ther. Clin. Risk Manag.** v. 12 p. 1749-56. 2016.

AIZENSTEIN, M. L. e TOMASSI, M. H. Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações. **Rev. Cienc. Farm Básica e Apl.** v. 32, n. 2, p169-173. 2011.

ALMEIDA, R. D. M. Diagnóstico de HIV e fatores associados a 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.

BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tuberculose. 2011. Portal saúde. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/sites/>>

BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos vivendo com HIV/aids. 2013. Portal saúde. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/sites/>>. Acesso em: 20/06/16.

CIPOLLE, R.J.; STRAND, L.M.; MORLEY, P.C. **Pharmaceutical Care Practice.** McGraw-Hill, 1998, 359p.

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.

Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care (SP-SQS). Expert Group on Safe Medication Practices. Glossary of Terms related to patients and medication safety. Disponível em: <http://www.bvs.org.ar/pdf/seguridadpaciente.pdf>

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Disponível em: <http://conitec.gov.br/consultas-publicas/> Acesso em: 06/06/2017.

COSTA F. A.; SILVESTRE L.; PERIQUITO C; CARNEIRO C.; OLIVEIRA P.; FERNANDES A. L. et al. Drug Related Problems Identified in a Sample of Portuguese Institutionalised Elderly Patients and Pharmacists' Interventions to improve Safety and Effectiveness of Medicines. **Drug – Real World Outcomes**. v. 3, p89-97. 2016.

DIETRICH, C. R.; FLYNN, J. A. HIV-1/Mycobacterium tuberculosis co-infection immunology: how does HIV-1 exacerbate TB? **Infect Immun**. v. 79, n. 4, p 1407-1417. 2011.

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

HWANG, J. H.; CHOE, P. G.; KIM, N. H.; BANG J.H., SONG K.H.; PARK W. B; et al. Incidence and Risk Factors of Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. **J. Korean Med Sci**. v. 28, p 374-377. 2013.

JAMAL, L. F.; MOHERDAUI, F. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. **Revista de Saúde Pública**. São Paulo. v. 41 n. 1, p. 104-110. 2007.

JEN S. P.; ZUCKER M.D.; BUCZYNSKI M.D. Medication error with antituberculosis therapy in an inpatient, academic setting: forgotten but not gone. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics** v.41 p. 54 - 58. 2016.

JYRKKA" J.; ENLUND H.; KORHONEN M. J.; SULKAVA R.; HARTKAINEN S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. **Drugs Aging**. v. 26, n. 6 p 493–503. 2009.

KOHN, et al. **To Err is Human**. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine, 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225187/> acesso em 17/04/2016.

LAWN S. D., AYLES H., EGWAGA S., WILLIAMS B.; MUKADI Y. D.; SANTOS FILHO E. D. et al. Potential utility of empirical tuberculosis treatment for HIV-infected patients with advanced immunodeficiency in high TB-HIV burden setting. **International Journal Tuberculosis Lung Disease**. v 15, p. 287-95. 2011;

LAWN, S. D.; MEINTJES G.; MCLLERON H.; HARRIES A.D.; WOOD R. Management of HIV-associated tuberculosis in resource limited settings: a state of the art review. **BMC medicine**. v. 11 n. 253.

LIEDKE M.D.; TOMLIN C.R.; SKREPNIK G.H.; FARMER K. C.; JOHNSON P. N.; RATHBURN R. C. HIV Pharmacist's Impact on Inpatient Antiretroviral Errors. **HIV medicine**. v. 17 n. 10, p. 717-723. 2016.

LOUREIRO C V, REIS H P L C, MAGALHÃES K N; CARMO C. P.; LEITE F. A. M., PASSOS A. C. B. et al. Quality of life of HIV + patients undergoing pharmacotherapeutic follow-up. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 48, n. 4, p. 711-718. 2012.

MKELE G. The role of the pharmacist in TB management. **S Afr Pharm J**. v.77 n. 2, p 18–21. 2010.

MOLINO C. G. R. C.; CARNEVALE R. C.; RODRIGUES A. T.; VISACRI M. B.; MORIEL P.; MAZZOLA P. G. Impact of pharmacist interventions on drug-related problems and laboratory markers in outpatients with human immunodeficiency virus infection. **Therapeutics and clinical risk management**. v.10, p. 631 – 639. 2014.

MOLINO C. G. R. C.; CARNEVALE R. C.; RODRIGUES A. T.; MORIEL P.; MAZZOLA P.G. HIV pharmaceutical care in primary healthcare: improvement in CD4 count and reduction in drug related problems. **Saudi Pharmaceutica Journal**. v.1, n.004. 2016.

MORIEL P., CARNEVALE R. C., COSTA C. G. R.; BRAZ N. C.; SANTOS, C Z; BALEIRO L. S et al. Efeitos da intervenções farmacêuticas em pacientes HIV positivos: influência nos problemas farmacoterapêuticos, parâmetros clínicos e economia. **R Bras Farm Hosp Serv Saude.** v. 2 n. 3 p 5-10. 2011.

MOYA, Y.; BERNAL F., ROJAS, E.; BARTHEL, E. Seguimiento farmaco-terapeutico en pacientes ambulatorios con tratamiento anti-retroviral. **Rev. Chilena Infectol.** v. 29 n. 4, p. 412-419. 2012.

National Coordinating Council for medication Error Reporting and Prevention. Taxonomy of Medication Errors. Disponível em: <http://www.nccmerp.org/about-medication-errors>. Acesso em 06/06/2017.

NEVES, L. A. S.; CANINI, S. R. M.; REIS R. K.; SANTOS C. B.; GIR, E. Aids e tuberculose: a coinfeção vista pela perspectiva da qualidade de vida dos indivíduos. **Revista da Escola de Enfermagem da USP.** v. 46 n. 3, p. 704-710. 2012.

OLIVEIRA-FILHO, A.D.; BARRETO-FILHO J. A. NEVES S. J. F et al. Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morinsky (MMAS-8) e o Controle da Pressão Arterial. **Arq Bras Cardiol.** 2012; Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/2012nahead/aop05012.pdf> acesso em: 06/06/2017.

OMS. Organización Mundial de la Salud. El uso racional de Medicamentos. Ginebra: OMS; 1985

PETERSON N., SMITH S.; RAMALHO DE OLIVEIRA, D.; The fairview Medication Experience AssessmentSM Tool, 2011.

PRADO, T. N.; MIRANDA A. E.; SOUZA F. E. et al. Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system: a cross sectional study. **BioMed Central Infectious Diseases.** 2014; v.14 n.415, p.1-8.

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

RATHBUN, C.R; LIEDTKE, M.D. Antiretroviral Drug Interactions: overview of interactions involving new and investigational agents and the role of therapeutic drug monitoring for management. **Pharmaceutics**. v4, n.3, p. 745-781. 2001.

REIS H P L C. Acompanhamento de pessoas com HIV sob terapia antirretroviral: adequação, aplicação e avaliação de indicadores clínico-laboratoriais, farmacoterapêuticos e humanísticos na atenção farmacêutica. 395 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Departamento de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Doutorado em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2014.

REIS H. P. L. C.; CANDIDO D. S., LOUREIRO C. V.; CARLOS, J. O.; ARAÚJO A.M.S; BATISTA M. J. et al. Evaluation of clinical parameters in people living with HIV undergoing pharmacotherapeutic monitoring: Viral load, CD4+ T lymphocytes and adherence to antiretrovirals. **African Journal of pharmacy and pharmacology**. v.10, n.12, p. 236 – 243. 2016.

RODRIGUES, I. L. A; MONTEIRO L. L. ; PACHECO R. H. B.. SILVA, S. E.D. Abandono do tratamento de tuberculose em coinfectados TB/HIV. **Revista da Escola de Enfermagem**. v.44 n. 2, p. 383–387. 2010.

ROMEU G. A., PAIVA L. V. E MOURA FÉ. Pharmaceutical care to pregnant women carrying human immunodeficiency virus. **Brazilian Journal of pharmaceutical Sciences**. v. 45, n. 3, p 593-602. 2010.

SABERI P.; DONG B.; JOHNSON M.; GREENBLATT R. M.; COCOHOBBA J. M. The impact of HIV clinical pharmacists on HIV treatment outcomes: A systematic review. **Patient Prefer Adherence** v. 6, p. 297 -322. 2012.

SANTOS, J. S. e BECK S. T. A coinfeção tuberculose e HIV: um importante desafio - Artigo de revisão.**RBAC**, v. 41, n. 3, p. 209-215, 2009.

SMITH J M. AND FLEXNER C. The challenge of polypharmacy in an aging population and implication for future antiretroviral therapy development. **AIDS**. v. 31, n. 2, p 173-184. . 2017.

SOUZA, T. T.; GODOY R. R.; ROTTA I.; PONTAROLO R.; FERNANDEZ-LLIMOZ F.; CORRER, C. J. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 35, n. 4, p.519-532. 2014.

SPRINZ E. Uso de inibidores da integrase como agentes de primeira linha no tratamento da infecção pelo HIV. **BJID Educação Médica Continuada**. v. 2 n. 4 p. 99-106. 2016.

STRAND, L. M.; MORLEY, P. C.; CIPOLLE R. J.; RAMSEY, R.; LAMSAM G. D. Drug related Problems: their structure and function. **The annals of pharmacotherapy**. V.24, 10093-1097. 1990.

TSENG A.; SZADKOWSKI L.; WALMSLEY S. W.; SALIT I., RABOUD J. Association of age with polypharmacy and risk of drug interactions with antiretroviral medications in HIV-positive patients. **Ann Pharmacother**. v 47, p. 1429–1439. 2013.

VAN MIL J. W. F., WESTERLUND T., BROWN L.;CHEN T. F.; HENMAN M.; HERSBERGER K. et al. Medical Care and Drug –related problems: Do doctors and pharmacists speak the same language? **Int J Clin Pharm**. v 38, p. 191-194. 2016.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Disponível em:<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>Acesso em:06/05/2017.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012. Disponível em: www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en Acesso em: 26/05/2016.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015. Global Tuberculosis Report. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ acesso em 17/04/2016.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2007. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_HTM_TB_2007.379_eng.pdf. Acesso em 25/05/2017.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2002. The Importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization, 2002.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2016. Global Tuberculosis Report 2016. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/Acesso em 02/06/2017.

ANEXO A: DECISÃO DE APROVAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA NO COEP - UFMG



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

Projeto: CAAE - 23692713.3.0000.5149

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

DECISÃO

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

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

Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B- DECISÃO DE APROVAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA NO HEM - FHEMIG

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Wania da Silva Carvalho

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 23892713.3.3001.5124

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Universidade Federal de Minas Gerais

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 696.759

Data da Relatoria: 14/05/2014

Apresentação do Projeto:

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

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

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 696.759

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

Objetivo da Pesquisa:

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

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

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

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

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 696.759

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Proponho APROVAÇÃO.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BELO HORIZONTE, 25 de Junho de 2014

Assinado por:
JADER BERNARDO CAMPOMIZZI
(Coordenador)

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

ANEXO C: ESCALA DE ADESÃO TERAPÊUTICA DE MORISKY**Escala de adesão terapêutica de Morisky (MMAS-8)**

Você às vezes esquece de tomar os seus remédios?

() Sim () Não

Nas duas últimas semanas, houve algum dia que você não tomou os seus remédios?

() Sim () Não

Você já parou de tomar seus remédios ou diminuiu a dose sem avisar seu médico porque se sentia pior quando os tomava?

() Sim () Não

Quando você viaja ou sai de casa, às vezes esquece de levar seus medicamentos?

() Sim () Não

Você tomou seus remédios ontem?

() Sim () Não

Quando sente que a doença está controlada, você às vezes para de tomar seus medicamentos?

() Sim () Não

Você já se sentiu incomodado por seguir corretamente seu tratamento?

() Sim () Não

Com que frequência você tem dificuldades para se lembrar de tomar todos os seus remédios?

() Nunca () Quase nunca () Às vezes () Frequentemente () Sempre

O grau de adesão terapêutica foi determinado de acordo com a pontuação resultante da soma de todas as respostas, sendo considerada alta adesão a obtenção de oito pontos.

**ANEXO D: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO À REVISTA
INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY.**

International Journal of Clinical Pharmacy

**Potential drug interactions in tuberculosis and HIV/AIDS patients: clinical significance
--Manuscript Draft--**

Manuscript Number:	IJCP-D-17-00334
Full Title:	Potential drug interactions in tuberculosis and HIV/AIDS patients: clinical significance
Article Type:	Research Article
Keywords:	Drug Interaction, Tuberculosis, AIDS, HIV, Brazil.
Corresponding Author:	Natália Helena de Resende, Master's Student Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte, MG BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal de Minas Gerais
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Natália Helena de Resende, Master's Student
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Natália Helena de Resende, Master's Student Silvana Spíndola de Miranda, Ph. D Maria das Graças Braga Ceccato, Ph. D Adriano Max Moreira Reis, Ph. D João Paulo Amaral Haddad, Ph. D Dirce Inês da Silva, Ph. D student Wânia da Silva Carvalho, Ph. D
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	Background: Coinfected patients (tuberculosis and HIV/AIDS) who are undergoing treatment have a greater potential to develop drug-drug interactions that can lead to therapeutic failures, multidrug resistance, and adverse drug reactions. Objective: To determine the frequency of patients with potential drug interactions and analyze their clinical significance. Setting: Hospital for the treatment of infectious and contagious diseases in Brazil. Method: Cross-sectional study, socio demographic, clinical, and pharmacotherapeutic characteristics were assessed. Potential drug interactions were identified using the Drug-Reax software. Association analysis was performed by means of chi-squared or Fisher's exact tests. Spearman's coefficient was calculated to determine the correlation between the number of associated diseases, drugs, and interactions. Main outcome measure: Frequency of patient with potential drug interactions. Results: The present study involved 81 patients, of which 77 (95.1%) were exposed to potential drug interactions. The most frequent interactions were those between antituberculosis and antiretroviral drugs that may potentially cause therapeutic ineffectiveness and adverse reactions. Excessive polypharmacy, associated diseases, the use of antiretroviral therapy and the fact that they were inpatients were significantly associated with drug interactions. A positive correlation was established with the number of associated diseases, the number of drugs used, and the number of interactions. Conclusion: The frequency of potential drug interactions during the treatment was high, and a positive correlation was established between the number of drugs and associated diseases. Drug interactions have the potential to induce therapeutic failures and major adverse drug reactions, such as hepatotoxicity and increased QT interval.

APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós estamos convidando você a participar de um projeto de pesquisa que se chama: **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- Pesquisador principal:** Profa. Wânia da Silva Carvalho, professora do Departamento de Farmácia Social da Universidade Federal de Minas Gerais. Telefone de contato: (31) 9208-4821 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) 8821-7283 e (31) 3409-9599

Profa. Maria das Graças Braga Ceccato, professora do Departamento de Farmácia Social da Universidade Federal de Minas Gerais. Telefone de contato: (31) 8885-1776 e (31)3409-6843

Profa. Micheline Rosa Silveira, professora do Departamento de Farmácia Social da Universidade Federal de Minas Gerais. Telefone de contato: (31)3409- 6397 e (31)9997-7943.

Dirce Inês da Silva, Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Medicamento e Assistência Farmacêutica, Farmacêutica do Hospital Eduardo de Menezes. Telefone de contato: (31) 9941-1770.

Natália Helena de Resende, Mestranda do Programa de Pós-graduação em Medicamento e Assistência Farmacêutica. Telefone de contato: (31) 8316-5513.

- 2- 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.
- 3- 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.
- 4- Procedimentos da pesquisa:** O Sr (a) irá responder um questionário caso aceite a participar da pesquisa
- 5- 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.
- 6- 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.
- 7- 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.

- 8- Garantia de esclarecimento:** em qualquer momento da pesquisa, o Sr (a) tem direito de receber todas as informações sobre a pesquisa.
- 9- 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.
- 10- Ressarcimento e indenização:** os participantes não receberão compensações financeiras para sua inclusão nesse estudo, caracterizando o seu envolvimento como participação voluntária.
- 11- Contato com os pesquisadores:** para esclarecimento de qualquer dúvida durante ou após a entrevista, você ou seu responsável legal, poderá entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis, no horário das 8 às 12h ou de 14 às 18 h de segunda a sexta feira.
- 12- Destino das entrevistas:** os questionários serão mantidos em arquivo fechado e estarão sob a responsabilidade da pesquisadora principal.

13- Consentimento:

Após receber todas essas informações eu,
 _____, concordo em participar voluntariamente
 desse estudo. Uma cópia desse termo será guardada por mim.

Belo Horizonte, de _____ de 20____.

 Assinatura do participante

 Assinatura do pesquisador

Em caso de dúvidas sobre aspectos éticos dessa pesquisa, contatar:

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: 3409-4592

Email: coep@prpq.ufmg.br

APÊNDICE B: FICHA DE AVALIAÇÃO INICIAL (Adaptado de Cipolle, Strand, Morley. *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide*, McGraw Hill, 2004. Ramalho de Oliveira, Paterson, Smith. The Fairview Medication Experience AssessmentSM 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 ²):
	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

Adaptado de Cipolle, Strand, Morley. *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide*, McGraw Hill, 2004. Ramalho de Oliveira, Paterson, Smith. The Fairview Medication Experience AssessmentSM Tool.

Prontuário _____

ALERGIAS & ALERTAS	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:			
OUTRAS SUBSTÂNCIAS	Outras patologias e condições médicas :			
	<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 _____ _____ _____			
	Substância	História de Uso	Substância	História de Uso
	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	<input type="checkbox"/> < 2 drinks por semana <input type="checkbox"/> 2-6 drinks por semana <input type="checkbox"/> > 6 drinks por semana <input type="checkbox"/> história anterior de 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 AssessmentSM Tool.

Revisão de sistemas		S/N	
Sistema Geral		Perda de apetite	
		Alteração de peso	
		Dor	
		Tonteira /vertigem	
Olho, Ouvido, Nariz e Boca		Edema	
		Alterações visuais	
		Diminuição de audição	
		Zumbido no ouvido	
		<u>Epistaxe</u>	
		Rinite alérgica	
Cardiovascular		Glaucoma	
		Hemoptise	
		Dor no peito	
		<u>Hiperlipidemia</u>	
Pulmonar		Hipertensão	
		Infarto do miocárdio	
		Asma	
TGI		Falta de ar	
		Chiado	
		Queimação	
		Dor abdominal	
Sistema Endócrino		<u>Diarréia</u>	
		Náusea	
		Constipação	
		Diabetes	
Urinário		Hipotireoidismo	
		Sintomas da menopausa	
		<u>Freqüência urinária</u>	
Geniturinário Reprodutivo			
		<u>Dismenorréia</u>	
		Incontinência	
		Impotência	
		Diminuição do desejo sexual	
Sintomas hematopoiéticos		Corrimento vaginal/coceira	
		Ondas de calor	
		Formação excessiva de hematomas	
Músculo-esquelético		Hemorragia	
		Anemia	
		Dor nas costas	
		Artrite (ósteo /reumatóide)	
Sistema Nervoso		Tendinites	
		Dor muscular	
		<u>Parestesia</u>	
		Tremor	
		Perda de equilíbrio	
		Depressão	
Pele		Suicídio	
		Ansiedade/nervosismo	
		Perda de memória	
		Eczema/psoríase	
Doenças Infeciosas		Prurido	
		<u>Rash</u>	
		Tuberculose	
		HIV/AIDS	
		Malária	
		Sífilis	
		HPV	
	<u>Gonorréia</u>		
	Herpes		

Adaptado de Cipolle, 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

PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS	PROBLEMA DE SAÚDE E FARMACOTERAPIA ENVOLVIDA	INDICAÇÃO
		1. Medicamento Desnecessário ___ Não há indicação ___ Terapia dupla ___ Terapia não-farmacológica indicada ___ RAM previsível e prevenível ADR ___ Uso recreativo de droga 2. Necessita Farmacoterapia Adicional ___ Condição não tratada ___ preventiva / profilática ___ Sinergismo / potenciação
	PROBLEMA DE SAÚDE E FARMACOTERAPIA ENVOLVIDA	EFETIVIDADE
		3. Necessita Medicamento/Produto Diferente ___ Med. mais efetivo disponível ___ Condição refrataria ao med. ___ Forma farmacêutica inapropriada ___ Não efetivo para a condição 4. Dose Muito Baixa ___ Dose errada ___ Frequência inapropriada ___ Interação medicamentosa ___ Duração inapropriada
PROBLEMA DE SAÚDE E FARMACOTERAPIA ENVOLVIDA	SEGURANÇA	
	5. Reação Adversa a Medicamento ___ Efeito indesejável ___ Med. inseguro para o paciente ___ Interação medicamentosa ___ Administração muito rápida ___ Reação alérgica ___ Contraindicação presente 6. Dose Muito Alta ___ Dose incorreta ___ Frequência inapropriada ___ Duração inapropriada ___ Interação ___ Administração incorreta	
PROBLEMA DE SAÚDE E FARMACOTERAPIA ENVOLVIDA	CUMPRIMENTO	
	7. Não Segue as Instruções ___ 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.

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					