

**CLAUDINEI ALVES SANTANA**

**Avaliação da taxa de dispensação de isoniazida  
utilizada no tratamento preventivo de tuberculose em  
serviço especializado em HIV/aids**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias  
Orientadora: Dra. Eliana Battaglia Gutierrez

**São Paulo**

**2014**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santana, Claudinei Alves

Avaliação da taxa de dispensação de isoniazida utilizada no tratamento preventivo de tuberculose em serviço especializado em HIV/aids / Claudinei Alves Santana. -- São Paulo, 2014.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Eliana Battaglia Gutierrez.

Descritores: 1.Adesão ao tratamento medicamentoso 2.Isoniazida 3.HIV  
4.Síndrome de imunodeficiência adquirida 5.Prescrição eletrônica 6.Serviço de  
farmácia hospitalar 7.Tuberculose

USP/FM/DBD-127/14

**DEDICATÓRIA**

---

A minha família, em especial, minha esposa **Crislene** e meus filhos, **Samuel e Davi**, como prova de que sonhos podem se tornar realidade...

## **AGRADECIMIENTO**

---

A Deus, pela oportunidade, força, paciência... por tudo!!!

A Professora Doutora Eliana Battaglia Gutierrez que compreendendo as minhas limitações pessoais e profissionais sempre acreditou em mim. Sempre guardarei comigo as nossas ótimas conversas pessoais e profissionais. Obrigado pela oportunidade de estarmos juntos.

Aos docentes Professores Doutores Aluísio Augusto Cotrim Segurado, Hillegonda Maria Dutilh Novaes, Maria Inês Batistella Nemes, Ana Marli Christovam Sartori, Péricles Alves Nogueira pelas orientações e sugestões na entrevista de ingresso na pós-graduação, nas disciplinas e na qualificação.

À secretaria da Pós-Graduação, em especial, à Roseli Antonia Santo pela paciência nos esclarecimentos das minhas dúvidas.

Aos funcionários do SEAP HIV/Aids responsáveis pelo arquivo médico: Washington Luís Araújo, Luciana Maria Silva, Richard Alves, Nilma de Castro Felisbino pela ajuda com os prontuários.

A minhas amigas e pós-graduandas, Delsa Nagata e Camila Picone, pelas conversas e descontração durante essa jornada. Foi ótima a convivência.

As excelentes funcionárias e amigas da farmácia do SEAP HIV/Aids, Claudia Beatriz Júlio Mendes e Celia Regina de Oliveira Roberto, meus braços direito e esquerdo, pela gestão da farmácia durante as minhas ausências em virtude da pós-graduação. Vocês são incríveis.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª edição. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journal Indexed in Index Medicus*.

# Sumário

Lista de abreviatura

Lista de siglas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 Aids.....	2
1.1.2 Aids no Mundo e Brasil.....	2
1.1.3 Fisiopatogenia da Aids .....	3
1.2 Tuberculose .....	5
1.2.1 Tuberculose no Mundo e Brasil .....	5
1.2.2 Fisiopatogenia da TB.....	6
1.2.3 Diagnóstico da TB .....	7
1.2.4 Tratamento .....	8
1.3 Infecção Latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	8
1.3.1 Tratamento Preventivo .....	9
1.3.2 Isoniazida .....	10
1.4 Coinfecção TB/HIV .....	11
1.4.1 Coinfecção TB/HIV no Mundo e no Brasil.....	12



1.4.2 Fisiopatogenia da coinfeção .....	12
1.4.3 Tratamento .....	13
1.5 Adesão ao tratamento.....	14
1.5.1 Adesão ao TPI.....	17
1.6 Serviço de Farmácia e Assistência Farmacêutica em HIV/aids.....	18
1.7 Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids e Serviço de Farmácia.....	21
<b>2 PERGUNTA DO ESTUDO .....</b>	<b>27</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>29</b>
<b>4 MÉTODOS.....</b>	<b>31</b>
4.1 Tipo de Estudo.....	32
4.2 Casuística .....	32
4.3 Definição do período de estudo .....	32
4.4 Critérios de inclusão.....	33
4.5 Critérios de exclusão.....	33
4.6 Seleção da casuística e coleta de dados SIGH.....	33
4.7 Coleta de dados em prontuário .....	35
4.8 Coleta de dados do HCMED .....	36
4.9 Descrição das variáveis independentes .....	37
4.9.1 Sexo .....	37
4.9.2 Idade .....	37
4.9.3 Anos de diagnóstico da infecção pelo HIV no início do TPI .....	38
4.9.4 Médico responsável pelo acompanhamento durante o TPI .....	38
4.9.5 Presença de doença concomitante ao TPI. ....	38
4.9.6 Uso de TARV e quantidade de comprimidos prescritos por dia. ....	39

4.9.7	Uso de drogas lícitas ou ilícitas concomitante ao TPI .....	39
4.9.8	Presença de relato médico sobre final do TPI .....	39
4.9.9	Intercorrências durante o TPI .....	40
4.9.10	Resultado do Teste Tuberculínico .....	40
4.9.11	Período decorrido entre o resultado do TT e início da prescrição de INH.....	41
4.9.12	Período decorrido entre o início do TPI registrado em prontuário e a 1º prescrição de INH. ....	41
4.9.13	Período decorrido entre a 1ª prescrição de INH e a 1ª dispensação de INH na farmácia ao paciente. ....	41
4.9.14	Período decorrido entre a 1ª prescrição de INH e retorno em consulta médica. ....	42
4.9.15	Avaliação da adesão ao TARV segundo anotação médica descrita em prontuário .....	42
4.9.16	Período decorrido entre o encerramento do TPI em prontuário e fim da prescrição de INH.....	43
4.9.17	Período decorrido entre o encerramento do TPI em prontuário e a última dispensação de INH pela farmácia.....	43
4.9.18	Avaliação médica de adesão ao TPI descrita em prontuário.....	43
4.9.19	Período do TPI registrado em prontuário e período de prescrição de INH no SIGH. ....	44
4.10	Variável desfecho .....	44
4.11	Análise estatística.....	46
4.12	Aspectos éticos .....	46

<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>47</b>
5.1 Seleção e Análise descritiva da casuística .....	48
5.2 Características sócio demográficas.....	50
5.3 Características relacionadas ao HIV .....	50
5.4 Características relacionadas ao TPI.....	54
5.4.1 Intervalo entre a leitura do resultado do TT e a realização da prescrição de INH.....	54
5.4.2 Intervalo entre o registro, no prontuário, sobre o início do TPI e a data da prescrição de INH.....	54
5.4.3 Intervalo entre a 1ª prescrição e a 1ª retirada de INH na farmácia....	55
5.4.4 Intervalo entre a 1ª prescrição de INH e a 1ª consulta de retorno .....	55
5.4.5 Intervalo entre o encerramento do TPI no prontuário e o fim da prescrição de INH.....	56
5.4.6 Dispensação de INH após o encerramento do TPI em prontuário ....	57
5.4.7 Período do TPI .....	58
5.4.8 Avaliação de adesão ao TPI e ao TARV descrita em prontuário.....	59
5.5 Resultados de exames laboratoriais .....	61
5.5.1 Resultado de carga viral para HIV em sujeito em TARV.....	61
5.5.2 Resultado de carga viral para HIV em sujeitos sem TARV .....	62
5.5.3 Resultado da contagem de linfócitos T CD4+ em sujeitos em TARV ...	63
5.5.4 Resultado da contagem de linfócitos T CD4+ em sujeitos sem TARV...	64
5.5.5 Resultado de exames de função hepática .....	64
5.6 Comparação entre a quantidade de comprimidos de INH prescritos e dispensados.....	65
5.7 Taxa de adesão de acordo com a dispensação de INH .....	67

5.7.1 Taxa de adesão: análise global .....	67
5.7.2 Taxa de adesão dos sujeitos que não tiveram intercorrências.....	68
5.7.3 Taxa de adesão estratificada.....	69
5.7.4 Taxa de adesão conforme combinação temporal entre o encerramento do TPI no prontuário e o fim da prescrição de INH .....	69
<b>6 ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS DE INTERESSE E DESFECHO .....</b>	<b>71</b>
6.1 Sexo .....	72
6.2 Idade.....	72
6.3 Anos de infecção por HIV .....	73
6.4 Doenças concomitantes.....	73
6.5 Uso de drogas lícitas/ilícitas.....	73
6.6 Uso de TARV .....	73
6.7 Número de ARV.....	74
6.8 Acompanhamento médico .....	74
6.9 1ª avaliação médica do TPI.....	74
6.10 Resultado de exames de carga viral para HIV em sujeitos em TARV ...	74
6.10.1 Resultado pré INH .....	74
6.10.2 Resultado concomitante ao INH .....	75
<b>7 DISCUSSÃO.....</b>	<b>77</b>
<b>8 CONCLUSÕES.....</b>	<b>89</b>
<b>9 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>92</b>
<b>10 ANEXOS.....</b>	<b>111</b>
Anexo A - Termo de Sigilo.....	112
Anexo B - Instrumento para coleta de dados.....	113
Anexo C - Termo de aprovação do projeto .....	116

**LISTAS**

---

## Lista de Abreviaturas

ARV Antirretroviral

Conc. Concomitantemente

Cp. Comprimido

Disp. Dispensado

EMB Etambutol

F Feminino

INH isoniazida

Inf. Infecção

M Masculino

N Frequência

Min. Mínima

Máx. Máxima

Núm. Número

PZA pirazinamida

RMP rifampicina

SM estreptomicina

TB Tuberculose

TX. taxa

## Lista de Siglas

aids	síndrome da imunodeficiência adquirida
AF	Assistência Farmacêutica
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
ATS	<i>American Thoracic Society</i> Sociedade Torácica Americana
CD4+	linfócitos T CD4 +
CV	Carga Viral
DMIP	Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias
DNA	ácido desoxirribonucleico
DP	desvio padrão
ECP	Estimativa de Comprimidos Prescritos
FAG	Farmácia Gestão
GGT	gama glutamiltransferase
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IC	Intervalo de Confiança
IGRA	<i>Interferon-Gamma Release Assays</i> ensaio de liberação de interferon gama
ILMtb	Infecção Latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MDR	Resistência a Múltiplas Drogas
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em Cadeia de polimerase
PPD	Proteína Purificada Derivada
PRODESP	Companhia de Processamento de Dados do Estado de São Paulo
PVHA	Pessoa Vivendo com HIV/aids
QCP	Quantidade de Comprimidos Prescritos
RNA	ácido ribonucleico
SEAP	Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP
SIGH	Sistema de Informação e Gestão Hospitalar
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TPI	Tratamento Preventivo com Isoniazida
TT	Teste Tuberculínico
UNAIDS	<i>Joint United Nations Program on HIV/AIDS</i> Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids



## Lista de Símbolos

U/I	unidade internacional
mm <sup>3</sup>	milímetros cúbicos
mm	milímetros
<	menor
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
%	Porcentagem

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b>	Fluxograma de implantação da prescrição eletrônica no SEAP HIV/Aids.....	24
<b>Figura 2</b>	Fluxograma de dispensação de medicamentos no Serviço de Farmácia do SEAP HIV/Aids através do SIGH.....	25
<b>Figura 3</b>	Algoritmo de inclusão de sujeitos .....	49
<b>Figura 4</b>	Algoritmo de intercorrências durante o TPI.....	53

## Lista de Gráficos

- Gráfico 1** Percentual de sujeitos em uso de drogas lícitas e ilícitas durante o TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo - 2008 a 2011.....52
- Gráfico 2** Distribuição percentual de sujeitos de acordo com encerramento do TPI em prontuário e fim da prescrição de INH. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011.....57
- Gráfico 3** Distribuição percentual de sujeitos que receberam INH após encerramento do TPI em prontuário. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011.....58
- Gráfico 4** Distribuição de sujeitos de acordo com a duração do TPI, em prontuário e da duração da prescrição de INH. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011.....59
- Gráfico 5** Avaliação da adesão ao TPI descrito em prontuário. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011.....60
- Gráfico 6** Avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral descrito em prontuário nos sujeitos em uso do TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011.....60

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b>	Características dos sujeitos. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo - 2008 a 2011.....	51
<b>Tabela 2</b>	Intervalo em dias entre leitura do TT e a prescrição de INH, o início do TPI em prontuário e a prescrição de INH, 1ª prescrição e 1ª retirada de INH e 1ª prescrição e 1º retorno com infectologista. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo - 2008 a 2011.....	56
<b>Tabela 3</b>	Distribuição de sujeitos em TARV, de acordo com carga viral para HIV 1, durante o TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011 .....	62
<b>Tabela 4</b>	Distribuição de sujeitos sem TARV de acordo com carga viral HIV 1 durante o TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011 .....	63
<b>Tabela 5</b>	Distribuição de sujeitos em TARV, de acordo com contagem de linfócitos TCD4+, durante o TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011 .....	63
<b>Tabela 6</b>	Distribuição de sujeitos sem TARV, de acordo com contagem de linfócitos TCD4+, durante o TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011.....	64
<b>Tabela 7</b>	Distribuição de sujeitos de acordo com resultado de AST, ALT e GGT nos períodos pré, concomitante e pós TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011 .....	65
<b>Tabela 8</b>	Comprimidos de INH prescritos, de acordo com prontuário e prescrição, e a quantidade de comprimidos dispensados pela	

	farmácia, em média e mediana, por sujeito, durante o TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011.....	66
<b>Tabela 9</b>	Distribuição de sujeitos de acordo com o número de comprimidos de INH prescritos e dispensados, tomando como referência a quantidade preconizada pelo Ministério da Saúde para o TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011 .....	67
<b>Tabela 10</b>	Mediana da Adesão ao TPI, de acordo com a taxa de dispensação de INH, calculada com base em informações do prontuário e conforme a prescrição eletrônica. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011 .....	68
<b>Tabela 11</b>	Taxa de adesão à INH estratificada, calculada de acordo com informações de prontuário e de prescrição eletrônica. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011.....	69
<b>Tabela 12</b>	Mediana de comprimidos de INH prescritos segundo informações obtidas em prontuário e de prescrição eletrônica e taxa de adesão conforme encerramento do TPI no prontuário e fim da prescrição no SIGH. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011 .....	70
<b>Tabela 13</b>	Taxa de adesão à INH de sujeitos HIV/aids de acordo com variáveis de interesse. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011.....	76

## Resumo

Santana AC. *Avaliação da taxa de dispensação de isoniazida utilizada no tratamento preventivo de tuberculose em serviço especializado em HIV/aids*. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2014.

**INTRODUÇÃO:** A Tuberculose (TB) e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) são, individualmente, grandes ameaças à saúde pública. As epidemias de AIDS e TB são sinérgicas e criaram uma crise de grandes proporções e desafios para o manejo clínico dos doentes, serviços de saúde e órgãos governamentais. A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um dos principais fatores de risco para TB. O tratamento de pacientes com HIV ou aids e TB requer o uso concomitante de medicamentos tuberculostáticos e antirretrovirais, e as dificuldades a serem superadas incluem alto número de comprimidos, adesão aos tratamentos, interações medicamentosas com possibilidade de sobreposição de efeitos tóxicos e síndrome de reconstituição imune inflamatória. Uma forma de prevenção da TB é o Tratamento Preventivo com Isoniazida (TPI) nos pacientes com Infecção Latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILMTb), para os quais taxas de adesão de 80% ou mais são adequadas. A baixa adesão ao TPI diminui a sua efetividade. Neste cenário, avaliar a adesão ao TPI é de grande importância. O Serviço de Farmácia pode ser um instrumento altamente eficiente para realizar esta avaliação, através do acompanhamento das taxas de dispensação de isoniazida (INH) prescrita como TPI. **OBJETIVO:** Avaliar a taxa de adesão ao TPI em sujeitos com HIV ou aids e ILMTb, através da dispensação de INH. **MÉTODO:** Foram incluídos sujeitos que apresentaram prescrição do medicamento INH no período de 01/07/2008 a 30/06/2011 na farmácia do Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SEAP HIV/Aids). As informações sobre sexo, idade, acompanhamento médico, uso de antirretrovirais, doenças concomitantes, intercorrências, datas de início e término do TPI foram obtidas do prontuário e informações sobre prescrição e dispensação de INH foram obtidas do Sistema de Informações de Gerenciamento Hospitalar (SIGH). **RESULTADOS:** Foram incluídos na análise 161 sujeitos, 78,9% (127) do sexo masculino, com idade média de 46 anos, 84,5% (136) deles acompanhados por médicos assistentes, 92,5% (149) utilizavam drogas antirretrovirais, 77,6% (125) apresentavam doenças concomitantes e 12,4% (20) sofreram intercorrências durante o TPI. Observou-se aumento transitório de enzimas hepáticas que não justificava a suspensão do TPI. A taxa de adesão foi de 96%. A prescrição eletrônica da INH nem sempre acompanhou, temporalmente, as datas, registradas em prontuário, de início e fim do TPI. A análise de concomitância entre início e fim do TPI e a prescrição de INH foi realizada para 90% (146) dos sujeitos para os quais estas informações eram disponíveis. Para 8,7% (14) dos sujeitos a prescrição eletrônica foi posterior à data de início de TPI; para 56,2% (82) dos sujeitos a prescrição de INH ultrapassou a data de término do TPI no prontuário e para 17,1% (25) dos sujeitos a prescrição de INH foi encerrada antes do término do TPI no

prontuário. Não foram observadas associações estatísticas significativas entre o desfecho e as variáveis de interesse. CONCLUSÃO: Adesão é um comportamento complexo, assim como sua avaliação. Identificamos elevada taxa de adesão ao TPI entre sujeitos que vivem com HIV/aids; a frequência de hepatotoxicidade foi baixa e, quando ocorreu, transitória. Saliemos o descompasso entre o projeto terapêutico de TPI, registrado em prontuário, e a sua concretização, através da prescrição da INH. A prescrição eletrônica é um instrumento concebido para elevar a qualidade e agilizar a assistência; entretanto, pode expor o paciente a prescrição inadequada. Para evitá-lo devem ser adotadas medidas de segurança que, sem dificultar a prescrição, possam aprimorá-la constantemente, conforme os protocolos de tratamento disponíveis e os conhecimentos atualizados.

Descritores: adesão ao tratamento medicamentoso, Isoniazida, HIV, Síndrome da imunodeficiência adquirida, Prescrição eletrônica, serviço de farmácia hospitalar, tuberculose

## Abstract

Santana AC. *Evaluation of withdrawal of isoniazid for preventive treatment of tuberculosis in HIV/aids outpatient clinic*. [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo", 2014.

**BACKGROUND:** Tuberculosis (TB) and Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) are major threats to public health. The Aids and TB epidemics are synergistic, bring great challenges for the clinical management of patients, health services and governments. Infection with Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a major risk for TB. The treatment of coinfecting patients requires antituberculosis and antiretroviral drugs administered concomitantly. These patients are defied by the high number of tablets, adherence, drugs interactions, overlapping toxicities and immune reconstitution inflammatory syndrome. The isoniazid preventive therapy (IPT) is recommended to reduce the risk of TB in HIV/aids patients with *Mycobacterium tuberculosis* Latent Infection (MTbLI). Adherence rates of 80% or more are adequate. Low adherence to the IPT reduces its effectiveness. Assessing adherence to the IPT is of great importance in this setting, and the withdrawal of INH from the pharmacy can be used for this purpose. **OBJECTIVE:** To evaluate the adherence to the IPT in subjects with HIV/Aids and MTbLI, followed at Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/ Aids (SEAP HIV/Aids), an HIV/aids outpatient clinic, through the withdrawal of INH from the pharmacy. **METHODS:** subjects with HIV/Aids and MTbLI who had a prescription of INH for IPT from 01/07/2008 to 30/06/2011 were included. Information about sex, age, medical conditions, antiretrovirals, comorbidities, IPT period, interurrences during the IPT and withdrawal of INH from the pharmacy were retrieved from the medical files and the system of information and hospital management (SIGH). **RESULTS:** 161 subjects were included in the study, 78,9% (127) of them males, with a mean age of 46 years, 84,5 % (136) of them assisted by infectologists, 92,5% ( 149) taking antiretrovirals, 77,6% (125) with comorbidities and 12,4% (20) with interurrences during the IPT; a low and transient increase of liver enzymes that not led to discontinuation of the IPT was observed. The adherence rate was 96%. The evaluation of concordance between the periods of ITP and prescription of INH was performed for 90% (146) of subjects for whom this information was available. The electronic prescription of INH was not coincident with the period of IPT registered in medical files for most subjects. To 8,7% (14) of the subjects the electronic prescription was made after the beginning of IPT, for 56,2% (82) of the subjects the prescription of INH exceeded the date of completion of the IPT and for 17,1% (25) of the subjects the prescription of INH ended before the end of the IPT registered in medical files. No statistically significant associations between the outcome and the variables of interest were observed. **CONCLUSION:** Adherence is a complex behavior, as well as their evaluation. We found a high adherence rate to IPT among HIV/Aids subjects with MTbLI, with a low and transient grade of hepatotoxicity. Although the electronic prescription is an instrument designed to improve the quality of the health care, it can expose patients to inappropriate prescription. To avoid this, security measures should be adopted, in order to improve it constantly,



according to the protocols of treatment available and updated knowledge, without hampering medical prescription.

Descriptors: Adherence to drug treatment, isoniazid, HIV, Acquired immunodeficiency syndrome, electronic prescribing, pharmacy service hospital, tuberculosis

## 1 INTRODUÇÃO

---

## **1.1 Aids**

A síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) surgiu como uma das principais epidemias de doenças infecciosas do século XX <sup>1,2</sup>. A aids, causada pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o resultado de um dano principalmente na imunidade mediada por células, embora haja também comprometimento da imunidade humoral <sup>3</sup>.

### **1.1.2 Aids no Mundo e Brasil**

No final de 2011 estimava-se que cerca de 34,2 milhões de pessoas viviam com HIV em todo o mundo. A África Subsaariana é a região mais afetada pelo HIV, porém apresenta indícios de diminuição da magnitude da epidemia. No mesmo ano, 1,5 milhões de adultos foram infectados pelo HIV, cerca de 20% menos que em 2001 <sup>4,5</sup>. O número de pessoas que morreram devido à aids caiu para 1,8 milhões em 2010, ante um pico de 2,2 milhões em meados dos anos 2000. Estima-se em 2,5 milhões o número de mortes evitadas em países de baixa e média renda desde 1995, devido à introdução da terapia antirretroviral altamente eficaz (TARV), de acordo com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids (UNAIDS) <sup>4</sup>.

No Brasil, de 1980 a junho de 2011, foram notificados 608.230 casos de aids. Em 2010 foram notificados 34.218 novos casos da doença, com taxa de

incidência de 17,9/100.000 habitantes e razão de sexo de 1,7 novos casos em homens para cada caso em mulher. Ao longo dos últimos 12 anos observa-se uma estabilização da taxa de incidência no Brasil. Entretanto, ao analisarmos a incidência por região, observa-se que esta taxa diminuiu na Região Sudeste e aumentou nas demais regiões. Atualmente existem cerca de 200 mil pessoas em uso de medicamentos antirretrovirais no Brasil <sup>6</sup>.

No estado de São Paulo, no período de 1980 a junho de 2011, foram registrados 212.551 casos de aids. A taxa incidência (TI) evoluiu de 34,8, em 1998, para 15,6 casos para cada 100 mil habitantes em 2009, ou seja, com uma redução de 55,2% no período. A TI no sexo masculino foi de 21,3 e no sexo feminino 10,1 casos de aids por 100 mil respectivamente neste último ano <sup>7</sup>.

### **1.1.3 Fisiopatogenia da aids**

A aids é causada por retrovírus da subfamília lentivírus, classificados em vírus da imunodeficiência humana (HIV) tipos 1 e 2 (HIV-1 e HIV-2) <sup>8</sup>.

A transmissão da infecção, que pode ser feita de modo horizontal ou vertical, ocorre através do contato com sêmen, sangue, fluido vaginal e leite materno contaminados <sup>9</sup>.

O linfócito T auxiliar, uma importante célula do sistema imunológico que expressa na superfície celular a molécula CD4+ é o principal alvo para o HIV. Por intermédio deste receptor, a molécula CD4+, e também por correceptores (CXCR4 e CCR5) o HIV infecta também outras células como: macrófagos,

células dendríticas, células do aparelho respiratório, sistema nervoso central, células epiteliais entre outras <sup>10,11,12</sup>.

A infecção pelo HIV inicia-se com a entrada do vírus na célula, por meio da ligação da proteína de superfície (gp 120) com o receptor da célula (molécula CD4+). A entrada ocorre através da fusão do vírus com a membrana da célula, sendo essa reação mediada pela gp 41 <sup>11</sup>. Nesta etapa os correceptores CXCR4 e CCR5 também são essenciais para a infecção pelo HIV <sup>10</sup>.

No citoplasma celular, o RNA viral é convertido a DNA por enzimas próprias do vírus: transcriptase reversa e ribonuclease H. Após essa conversão o DNA viral é inserido no DNA da célula hospedeira pela enzima integrase <sup>11,13</sup>.

A célula infectada inicia o processo de produção de enzimas, proteínas e RNA genômico. A fase de replicação viral é finalizada pela enzima protease, responsável pela maturação da partícula viral, que se torna, então, capaz de infectar outras células <sup>11,13</sup>.

O intenso processo de replicação viral e morte das células do sistema imune como macrófagos e linfócitos CD4+ ocasiona alterações imunológicas favorecendo a ocorrência das doenças chamadas oportunistas, que podem ser infecciosas, (micobacterianas, fúngicas, parasitárias ou virais) e neoplásicas, como sarcoma de Kaposi e linfomas <sup>3,13</sup>.

A partir do conhecimento deste ciclo de replicação viral o tratamento baseia-se no uso dos medicamentos antirretrovirais <sup>14,15</sup>.

## **1.2 Tuberculose**

A Tuberculose (TB) é uma doença crônica, infecciosa e contagiosa, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) <sup>11</sup>. A doença pode atingir todos os grupos etários, mas 85% dos casos de TB ocorrem em adultos. É uma doença antiga, já tendo sido identificada, por métodos de biologia molecular que empregam sequências conhecidas do genoma da micobactéria, em material retirado de múmias egípcias de 4.000 anos atrás <sup>16</sup>.

### **1.2.1 Tuberculose no Mundo e Brasil**

Em 2010 havia 8,8 milhões de casos incidentes de TB e 1,1 milhões de mortes por tuberculose entre pessoas sem infecção por HIV. A TB é a segunda causa de morte por doença infecciosa no mundo <sup>17</sup>.

O Brasil ocupa a 17ª posição na lista dos 22 países que concentram os maiores números de casos da doença. Em 2011 foram confirmadas 69,2 mil infecções sendo a tuberculose a 4ª causa de morte por doenças infecciosas no País com uma taxa de incidência de 36/100.000 e taxa de mortalidade de 2,4/100.000 em 2010. Na cidade de São Paulo em 2011 as taxas de incidência e de mortalidade foram 38,5 e 2,1/100.000, respectivamente <sup>18</sup>.

### 1.2.2 Fisiopatogenia da TB

O Mtb é transmitido por via aérea, de pessoa para pessoa. Pode decorrer um longo período de tempo (latência) entre a infecção inicial e a doença (tuberculose). A resposta granulomatosa tecidual é associada a intensa inflamação e lesão tissular. Verifica-se uma marcada preferência pelo comprometimento pulmonar, embora praticamente todos os órgãos possam ser acometidos pela doença <sup>19</sup>.

As vias respiratórias são a principal porta de entrada do Mtb. Uma vez inalados, a maioria dos bacilos fixa-se no trajeto bifurcado da árvore traqueobrônquica, de onde são eliminados pelo sistema de defesa mucociliar. No entanto algumas cepas do Mtb vencem este primeiro mecanismo de defesa e alcançam os alvéolos pulmonares. A capacidade do Mtb de sobreviver no pulmão dependerá de fatores relacionados a sua virulência e à habilidade de outras células de defesa do hospedeiro de eliminá-los <sup>11</sup>. O organismo responde à infecção por Mtb principalmente através da ação de dois tipos de células, linfócito T e macrófago. São possíveis três desfechos: controle na porta de entrada (graças à imunidade inata), tuberculose latente, ou doença ativa (TB) <sup>16</sup>.

O período de latência da TB, decorrido entre a infecção e o aparecimento da doença, pode ser muito variável. Alguns indivíduos infectados com o Mtb podem permanecer no estado de infecção latente durante toda a vida sem nenhum sintoma clínico. Estima-se que 5 a 10% dos indivíduos infectados evoluam rapidamente para a doença, em até 2 anos após a infecção; enquanto o restante pode desenvolver a TB como consequência da reativação da

infecção latente (reativação endógena) ou de uma nova infecção (reinfecção exógena)<sup>20,21</sup>.

### 1.2.3 Diagnóstico da TB

Os métodos mais importante para diagnóstico da TB são bacteriológicos. O exame bacterioscópico direto do escarro para pesquisa de bacilo álcool ácido resistente permite identificar indivíduos que são as fontes mais importantes de infecção: os bacilíferos. A cultura do Mtb está particularmente indicada para os casos de tuberculose persistentemente negativos ao exame direto, para as formas extrapulmonares, para casos de suspeita de resistência bacteriana às drogas e para os indivíduos coinfectados por HIV<sup>11,22</sup>.

O exame radiológico está indicado para sintomáticos respiratórios, comunicantes de todas as idades, suspeitos de tuberculose extrapulmonar e portadores de HIV/aids. A prova tuberculínica está indicada como método auxiliar de diagnóstico da TB juntamente com outros métodos como: exames anatomopatológicos, citologias e reação em cadeia de polimerase (PCR)<sup>22,23</sup>.

As técnicas convencionais de identificação do Mtb têm suas limitações como tempo de crescimento em cultura, sensibilidade e especificidade. Atualmente a identificação do Mtb por PCR é uma técnica promissora, porém de alto custo<sup>24,25</sup>.



### 1.2.4 Tratamento

O tratamento da TB, classicamente, compreende a associação de fármacos com a atuação nas fases de replicação rápida e lenta do Mtb por um período mínimo de 6 meses <sup>22,23,26</sup>.

Os fármacos de 1º linha utilizados para o tratamento da TB são isoniazida (INH), rifampicina (RMP), pirazinamida (PZA), etambutol (EMB) e estreptomicina (SM). Situações como monoterapia, associação imprópria dos fármacos na prescrição médica ou falta de adesão ao tratamento pelo paciente aos esquemas terapêuticos podem levar ao surgimento de linhagens de Mtb resistentes a um ou mais fármacos <sup>26,27</sup>. Outros fármacos chamados de 2º linha podem ser utilizados, porém tornam o tratamento mais complexo <sup>22,27</sup>.

### **1.3 Infecção Latente por *Mycobacterium tuberculosis***

Entende-se por Infecção Latente por Mtb (ILMtb) como a presença de Mtb no organismo do indivíduo numa fase não ativa e sem produzir sintomas clínicos. Embora se estime que até um terço da população mundial esteja infectado de forma latente pelo Mtb a maioria dos infectados nunca terá a doença <sup>28</sup>.

Do ponto vista prático a ILMtb é identificada pela reação positiva do teste tuberculínico (TT) ou resultado positivo ao ensaio de liberação de interferon gama (IGRA) em linfócitos “in vitro”, na ausência de qualquer sinal clínico ou radiológico de TB <sup>29</sup>.

Nos últimos anos, dois novos testes IGRA para diagnóstico da ILMtb foram aprovados nos Estados Unidos (QuantIFERON-TB Gold) e no Reino Unido (teste T-SPOT.TB) <sup>30</sup>. No Brasil o teste IGRA ainda não está validado para o uso de rotina <sup>22</sup>.

O TT para o diagnóstico da ILMtb é um componente-chave de controle da TB em pacientes coinfetados por Mtb e HIV. Baseia-se na identificação, com vistas ao tratamento da ILMtb, de pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) infectadas pelo Mtb, que estão em alto risco de progressão para TB <sup>31</sup>.

O melhor meio de diagnosticar a ILMtb é através do TT, que consiste na aplicação intradérmica de 0,1 ml de proteína purificada derivada (PPD) do bacilo de tuberculose <sup>22,32,33</sup>. No entanto, embora seja a ferramenta padrão utilizada para diagnosticar a infecção latente, o método apresenta uma série de limitações como baixa especificidade e baixa sensibilidade <sup>31, 33</sup>. Mesmo com suas limitações, estudos sobre terapia preventiva de TB têm usado o TT para definir a infecção latente por Mtb <sup>34</sup>.

### **1.3.1 Tratamento Preventivo**

Uma das medidas terapêuticas para a prevenção da TB, em indivíduos com ILMtb e risco aumentado de evoluir para doença, é o tratamento preventivo com isoniazida (TPI), que tem por objetivo de reduzir o risco de adoecimento pelo Mtb. <sup>22, 29, 30,32</sup>.

Antes de iniciar o TPI é essencial assegurar-se que o paciente não apresenta tuberculose ativa. Isto é feito por exame clínico completo, juntamente com radiografia de tórax e exame de escarro, quando necessário <sup>23,28,35</sup>.

A TB é evitável e curável em PVHA. O TPI pode reduzir o risco em PVHA de 33 a 67% por até 48 meses. Atualmente a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o TPI para todas as PVHA com ILMtb, documentada através do TT ou conhecida exposição a um caso infeccioso de TB <sup>36</sup>.

No Brasil, a fim de reduzir o risco de TB em PVHA, o Ministério da Saúde recomenda administração de isoniazida (INH), na dose de 5 a 10 mg / kg / dia de peso até 300mg por 6 meses consecutivos para o tratamento de PVHA com TT  $\geq$  5 milímetros, desde que a TB ativa, atual ou anterior, tenha sido excluída <sup>22</sup>.

### 1.3.2 Isoniazida

A INH vem sendo utilizada nos EUA e no Brasil desde 1952 para o tratamento da tuberculose. A partir de 1965, a *American Thoracic Society* (ATS) recomendou seu uso no tratamento preventivo para tuberculose nos indivíduos reatores à tuberculina <sup>37,38</sup>. Em 1967, a ATS ampliou as recomendações para incluir todas as pessoas que tiveram reação ao teste tuberculínico de tamanho superior a 10 mm <sup>38</sup>. A elevação assintomática de enzimas hepáticas como a AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase) e GGT (gama-glutamilttransferase) pode ocorrer após o início do tratamento com INH <sup>34,39</sup>.

A hepatotoxicidade é um efeito adverso potencialmente grave que pode resultar até em morte se a INH não for retirada logo após o desenvolvimento de sintomas da hepatite <sup>38,39</sup>. No entanto, com acompanhamento clínico e com a interrupção imediata da INH quando da ocorrência de hepatite, os riscos de morte são muito reduzidos <sup>34</sup>.

Tem-se discutido com frequência esquemas terapêuticos para o tratamento da ILMtb com outros fármacos e por períodos diversos. A rifapentina e a rifampicina associadas à INH por período de 3 a 4 meses são os fármacos mais estudados <sup>22,35,40,41,42</sup>.

É amplamente reconhecido que a falta de adesão à terapêutica é um dos principais obstáculos para o controle da tuberculose <sup>43,44</sup>. Da mesma forma a baixa adesão tem sido identificada como um problema para o TPI <sup>45</sup>, pois se torna difícil convencer pacientes assintomáticos sobre a importância da adesão em relação a este tratamento <sup>46</sup>.

#### **1.4 Coinfecção TB/HIV**

A TB e o HIV são, individualmente, grandes ameaças à saúde pública. Em conjunto, as duas doenças podem ser ainda mais devastadoras, uma vez que a infecção por HIV é considerada um dos principais fatores de risco para que indivíduos infectados por Mtb desenvolvam TB <sup>47,48</sup>.

Globalmente, as epidemias de HIV e TB contribuem para levar a saúde pública a uma crise de enormes proporções. Representam grandes desafios

para o manejo clínico dos doentes, para os serviços de saúde e para os órgãos governamentais <sup>49</sup>.

A coinfeção TB e HIV resulta em problemas especiais para o diagnóstico da TB, para a terapêutica de ambas as doenças e também consome uma grande parcela dos recursos de saúde em países em desenvolvimento <sup>50</sup>. A TB está entre as principais causas de morte entre os indivíduos com aids nestas regiões <sup>51</sup>.

#### **1.4.1 Coinfeção TB/HIV no Mundo e no Brasil**

Em 2010, no mundo, 1.1 milhão de PVHA desenvolveram TB, com 350 mil óbitos, mantendo-se a TB como a principal causa de morte em PVHA no mundo <sup>4,17</sup>.

Em 2010, no Brasil, entre os casos novos de tuberculose notificados no SINAN, cerca de 10% apresentavam coinfeção TB/HIV. Também no Brasil a tuberculose é a primeira causa de morte em pacientes com aids <sup>18</sup>.

#### **1.4.2 Fisiopatogenia da coinfeção**

As PVHA têm risco significativamente aumentado para progressão de TB após a infecção primária por Mtb bem como de reativação da ILMtb. A infecção pelo HIV também aumenta o risco subsequente de TB por reinfeção exógena

<sup>52,53</sup>. Considera-se que a infecção pelo HIV é o um dos mais importantes fatores de risco conhecidos para TB <sup>54</sup>.

O risco anual estimado de reativação entre os coinfectados com HIV e TB é de cerca de 5 a 15%, com um risco cumulativo de 30% ou mais em toda a vida, em comparação com um risco cumulativo de 5 a 10% em pacientes adultos HIV negativos <sup>54,55</sup>. A introdução da terapia antirretroviral de alta potência (TARV) reduziu as mortes e infecções oportunistas entre 60% e 90% em PVHA. Sabe-se, no entanto, que embora a TARV em indivíduos em tratamento para tuberculose seja recomendada, pode aumentar o risco de toxicidade, interações medicamentosas e outros efeitos adversos aos tuberculostáticos <sup>56</sup>.

### **1.4.3 Tratamento**

O tratamento de pacientes coinfectados requer o uso de medicamentos tuberculostáticos e antirretrovirais administrados concomitantemente. Os desafios a serem superados por estes pacientes incluem alto número de comprimidos, adesão aos tratamentos, risco de interações medicamentosas com sobreposição de efeitos tóxicos e síndrome de reconstituição imune inflamatória <sup>57</sup>.

A rifampicina é o fármaco essencial para o tratamento da TB e sempre que possível deve fazer parte do esquema antituberculose, pois tem maior eficácia, diminui o risco de recidiva da doença, a falência de tratamento e a letalidade <sup>58</sup>. A rifampicina é um potente indutor de enzimas metabolizadoras

de diversos medicamentos, induzindo fortemente a expressão da enzima da subfamília 3A4 do complexo citocromo P450 tanto no fígado quanto intestino<sup>59</sup>.

As interações medicamentosas entre os fármacos para o tratamento da TB e HIV tornam o manejo clínico de ambas mais complexo. A rifampicina, ao induzir o citocromo P450, reduz, às vezes dramaticamente, as concentrações plasmáticas dos inibidores de protease (35% a 92%) e dos inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (26% a 37%), uma vez que esses medicamentos utilizam a mesma via de metabolização<sup>59,60,61</sup>.

Essa indução por sua vez aumenta o risco de falha terapêutica e desenvolvimento de resistência do HIV<sup>62</sup>.

Esquemas alternativos para tratamento de tuberculose sem rifampicina têm eficácia terapêutica reduzida, implicam no uso de drogas menos ativas, frequentemente são mais complexos, demandam administração de fármacos injetáveis e duração mais prolongada do tratamento dificultando a adesão ao tratamento tanto da TB quanto HIV<sup>62</sup>.

### **1.5 - Adesão ao tratamento**

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), adesão é um fenômeno multidimensional determinado pela interação de cinco “dimensões”, ou seja, fatores relacionados ao sistema e à equipe de saúde, socioeconômicos, aos pacientes, à doença e ao tratamento<sup>63,64</sup>.

O conceito de adesão varia entre diversos autores. Uma definição é o quanto o paciente segue as orientações de um agente de saúde, com as quais

concordou, por exemplo: ingestão dos medicamentos prescritos, observando horários, doses, tempo de tratamento ou outros procedimentos; considera-se como boa a adesão ao TPI quando o paciente ingere pelo menos 80% das doses prescritas <sup>64</sup>.

Um dos problemas que os profissionais de saúde encontram com frequência, na atenção aos doentes, é a dificuldade destes em aderir ao tratamento de forma regular e sistemática. Embora necessária, a adesão ao tratamento não é um comportamento de fácil obtenção <sup>65</sup>.

Vários fatores podem influenciar a adesão ao tratamento. Podem ser relacionados ao paciente (sexo, idade, etnia, estado civil, escolaridade e nível socioeconômico); à doença (cronicidade, ausência de sintomas e consequências tardias); às crenças sobre saúde, hábitos de vida e culturais (percepção da gravidade do problema, desconhecimento, experiência com a doença no contexto familiar e autoestima); ao tratamento, dentro do qual se engloba a qualidade de vida (custo, efeitos indesejáveis, esquemas terapêuticos complexos), à instituição (política de saúde, acesso ao serviço de saúde, tempo de espera e de atendimento, barreiras de acesso); e, também ao relacionamento com a equipe de saúde <sup>63,66</sup>.

A falta de adesão pode, conceitualmente, ser classificada em dois tipos: não intencional, devido a esquecimento, complexidade do regime, ou problemas físicos, e intencional, devido a decisão consciente do paciente de não tomar ou tomar menos medicação. Nos casos de não adesão intencional, os pacientes parecem fazer uma análise de riscos e benefícios percebidos <sup>63,66</sup>. Este processo de avaliação pode ser influenciado por crenças do paciente sobre a medicação, sua eficácia e o conhecimento sobre a doença. Isto



significa que os profissionais de saúde devem ser sensíveis às crenças pessoais do paciente, que podem afetar sua adesão ao tratamento <sup>67</sup>.

A avaliação da adesão à terapia com medicamentos pode ser feita de forma direta e indireta, com métodos bioquímicos, objetivos, subjetivos e clínicos, que são os mais utilizados mundialmente <sup>68</sup>.

Os métodos diretos detectam os medicamentos ou os produtos da sua metabolização nos fluidos biológicos do paciente. Os métodos indiretos incluem entrevistas com os pacientes, informações obtidas de profissionais de saúde e de familiares dos pacientes, resultados dos tratamentos ou de ações de prevenção, preenchimento de prescrições, retirada ou dispensação de medicamentos e contagem de comprimidos <sup>69, 70</sup>.

Tantos os métodos indiretos como os diretos apresentam vantagens e desvantagens <sup>70, 71,72</sup>. Cada método por si só pode não ser um indicador preciso da adesão. Por exemplo, uma adequada contagem de comprimidos não garante que o paciente realmente ingeriu a medicação. O auto relato, embora reconhecido como uma medida adequada de adesão pode ser influenciado pela memória. Os testes de urina para avaliação de metabólitos podem variar de acordo com tempo de ingestão do medicamento e diferenças individuais na biodisponibilidade do medicamento <sup>73,74</sup>.

A falta de adesão dos pacientes à terapia medicamentosa é um problema para a assistência à saúde, está associada a resultados terapêuticos reduzidos, eleva os custos do tratamento individuais, para a sociedade e para o sistema de saúde. Na Alemanha, os custos associados à baixa adesão à terapia medicamentosa são estimados em até 10 bilhões de euros anualmente <sup>68,75</sup>.

Embora seja desejável que o paciente alcance adesão de 100% é difícil definir quanta adesão é suficiente, na vida real. No tratamento da hipertensão arterial considera-se que o paciente que faz uso de 80% ou mais dos comprimidos pode ser considerado aderente ao tratamento <sup>64</sup>. Este valor é baseado nos achados de um dos poucos estudos que avaliou a correlação entre controle da pressão arterial e número de comprimidos ingeridos: entre os sujeitos com adesão acima de 80%, 32% tinham a pressão arterial controlada enquanto que no grupo com menor adesão esta proporção era de 16% <sup>70</sup>.

### **1.5.1 Adesão ao TPI**

Em estudo realizado na década de 60 para avaliar a efetividade do TPI foi demonstrado que sujeitos que ingeriram pelo menos 80% das doses de isoniazida por 12, 24 e 52 semanas tiveram redução do risco de tuberculose em 31%, 69% e 93% respectivamente. Neste estudo a avaliação foi feita através da contagem de comprimidos nas visitas médicas, e a diferença entre a quantidade fornecida e a quantidade devolvida na visita era considerada como ingerida <sup>76</sup>.

A baixa adesão ao TPI reduz a sua eficácia para prevenir a tuberculose <sup>41,73</sup>.

Para a avaliação de adesão ao TPI em pacientes HIV soropositivos e negativos também podem ser utilizados métodos tais como dispositivos eletrônicos de contagem de aberturas do frasco pelo paciente, entrevistas e marcadores de metabólitos de INH. Na literatura especializada há estudos que

estabelecem como satisfatória a taxa de adesão de 80% , medida em relação ao que foi prescrito no período de 6 meses de TPI <sup>77,78</sup>.

É possível realizar a avaliação de adesão ao TPI através de um método indireto, *a retirada de medicamento na farmácia*, sendo necessário, neste caso, que a farmácia disponha de sistemas que registrem, com precisão, a dispensação da isoniazida para os pacientes <sup>70</sup>.

### **1.6 - Serviço de Farmácia e Assistência Farmacêutica em HIV/aids**

O Serviço de Farmácia é parte integrante da assistência nos Serviços de Assistência Especializados em HIV/aids segundo a Organização Mundial de Saúde <sup>79</sup>. Também têm grande importância a atuação do farmacêutico e da equipe de farmácia na assistência às PVHA <sup>80</sup>. Na Europa estes profissionais vem expandindo suas atividades, especificamente o monitoramento da adesão e dos problemas relacionados aos medicamentos e apoio à equipe multiprofissional em relação à TARV <sup>80,81</sup>.

No Brasil em 13 de novembro de 1996, a Lei 9.313, garantiu às PVHA o acesso gratuito aos medicamentos para o tratamento através do SUS <sup>82</sup> sendo necessária a expansão de serviços de farmácias especializados.

Em 2002 ao avaliar a assistência farmacêutica nos Serviços de Farmácias do município do Rio de Janeiro observou-se um grau de implantação de 89%. Foram encontradas deficiências, destacando-se a estocagem (falta de registros atualizados da movimentação de estoque, medicamentos vencidos) e a dispensação de medicamentos (falta de orientação para os pacientes,

profissionais sem conhecimento técnico para desempenhar as funções requeridas)<sup>83</sup>. Os 2 problemas estão fortemente relacionados com a falta de formação técnica adequada dos recursos humanos, com reflexo na qualidade dos Serviços de Farmácia<sup>83</sup>.

É necessário ressaltar que um dos momentos mais importantes na interação da equipe de farmácia com o paciente é o ato da dispensação dos medicamentos. Neste momento informações adicionais sobre riscos de efeitos adversos e a importância da adesão podem ser incorporadas e/ou reforçadas<sup>84</sup>.

O Conselho Nacional de Saúde, através da Resolução Nº 338, de 06 de maio de 2004, criou a Política Nacional da Assistência Farmacêutica que define Assistência Farmacêutica (AF) como um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletiva, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o acesso e o seu uso racional<sup>85</sup>.

Com o propósito de melhorar o acesso da população ao medicamento o Ministério da Saúde intensificou a estruturação dos Programas da Assistência Farmacêutica<sup>86</sup>. Um dos destaques foi o *Programa do Componente Estratégico* destinado aos medicamentos empregados no tratamento de doenças endêmicas que tenham protocolo de tratamento estabelecido e de doenças com impacto socioeconômico<sup>87,88</sup>. O Programa de DST/AIDS e o Programa de Tuberculose compõem o Programa do Componente Estratégico<sup>88,89</sup>.

No entanto, mesmo com exemplos positivos, como o do Programa de DST/AIDS, fornecendo gratuitamente os medicamentos, a AF apresenta

problemas de gestão. De um lado, há a AF legal consolidada e estruturada pelas respectivas leis e portarias, e que de certa forma norteia e contribui para uma melhor organização. Por outro lado, há a AF real, atravessada por vários problemas de ordem organizacional e financeira que comprometem o acesso dos pacientes aos medicamentos necessários para a sua terapêutica <sup>90</sup>. O Programa de DST/AIDS pode ser mencionado novamente, porém de forma negativa, devido a problemas de gestão, uma vez que ainda existem deficiências em relação ao acesso a medicamentos para tratamento de doenças oportunistas que atingem as PVHA <sup>91,92</sup>.

A informatização do Serviço de Farmácia é uma oportunidade de melhoria da qualidade da gestão do estoque, dispensação e demais atividades assistenciais. Entretanto, é necessária uma análise mais cuidadosa tendo em vista que avanços tecnológicos devem ser acompanhados por mudanças operacionais, executadas por pessoal adequadamente qualificado e treinado. Sem estes pré-requisitos a informatização pode levar à deterioração da qualidade do atendimento <sup>93</sup>.

Segundo as legislações vigentes as ações de AF são realizadas no Serviço de Farmácia. É desnecessário lembrar que a ausência de Serviço de Farmácia adequado, que zele pelo uso racional de medicamentos em parceria com os demais serviços e profissionais do sistema de saúde, constitui um problema importante de saúde pública <sup>93, 94</sup>.

## **1.7 Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids e Serviço de Farmácia**

### **Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids**

O Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids – Casa da Aids – (SEAP HIV/Aids) da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) foi fundado em 1994, com o objetivo de promover, de modo integrado, ensino, pesquisa e assistência para pacientes adultos vivendo com HIV/aids <sup>95</sup>. Estiveram em acompanhamento ambulatorial neste Serviço aproximadamente 3.300 pacientes adultos vivendo com HIV/aids através do Sistema Único de Saúde (SUS). Atuavam no SEAP HIV/Aids médicos infectologistas, ginecologistas, psiquiatra, oftalmologistas, proctologista, cirurgião dentista, farmacêutico, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais e nutricionistas, além das equipes de apoio.

Como Serviço Especializado em HIV/aids, o SEAP, fazia o diagnóstico da ILMtb e o tratamento preventivo da Tuberculose. Em estudo retrospectivo, realizado no SEAP, identificou-se uma prevalência de ILMtb de 20,1% nos PVHA, dos quais 55% realizaram TPI, sem avaliação de adesão ao tratamento; para 45% não se identificou informação sobre a instituição do TPI, em prontuário <sup>96</sup>.

## **Serviço de Farmácia**

O Serviço de Farmácia do SEAP, inaugurado em 1996, era responsável pela AF (orientação farmacêutica, gestão de estoque, faturamento e dispensação de medicamentos) para pacientes acompanhados no SEAP HIV/Aids e demais ambulatórios do HCFMUSP.

As atividades assistenciais eram realizadas por 1 farmacêutico e 2 técnicos em farmácia e, até 2006, os registros das ações eram manuais em fichas e formulários próprios.

Com o objetivo de elevar a qualidade da assistência do Serviço de Farmácia do SEAP HIV/Aids, em fevereiro de 2006 foi implantado o *Sistema de Informação e Gestão Hospitalar (SIGH)*, módulo farmácia. Este sistema, desenvolvido pela Companhia de Processamento de Dados do Estado de São Paulo (PRODESP), está implantado nos institutos e serviços do Sistema HCFMUSP e é amplamente utilizado em serviços de saúde ligados ao SUS no Estado de São Paulo<sup>97</sup>.

O módulo SIGH Farmácia foi desenvolvido pela PRODESP em parceria com a Divisão de Farmácia do HCFMUSP para gestão da dispensação ambulatorial de medicamentos. Permite a identificação quantitativa da utilização do medicamento a partir do registro eletrônico da dispensação por meio de relatórios de consumo por especialidade médica, perfil farmacoterapêutico do paciente e número médio de medicamentos por receita/clínica. Adicionalmente permite o agendamento para retirada de medicamentos por dia e horário<sup>98, 99</sup>.

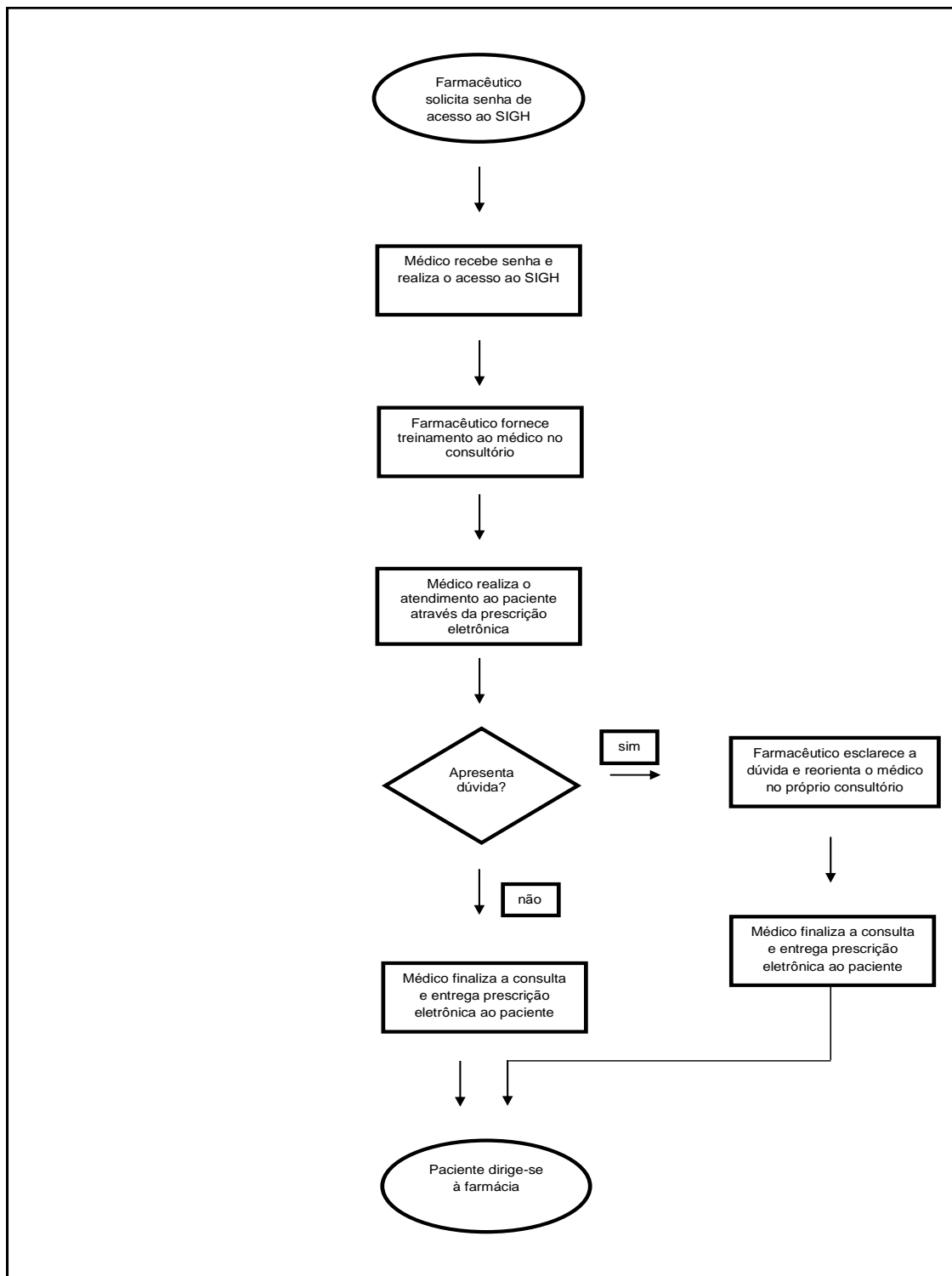
Dentre as funcionalidades dos módulos do SIGH estão o registro das passagens de cada paciente por consultas médicas, atendimentos ambulatoriais, internações em unidades hospitalares clínicas, cirúrgicas e em prontos socorros, e também a prescrição eletrônica de medicamentos <sup>98</sup>.

Em maio de 2008, com objetivo de melhorar a qualidade da assistência foi implantada a prescrição eletrônica ambulatorial no SEAP HIV/Aids. No período de maio a junho foram realizados treinamentos da equipe médica para uso desta ferramenta e foi estabilizada a conexão de transmissão de dados entre os servidores de bancos de dados da PRODESP e do SEAP HIV/Aids.

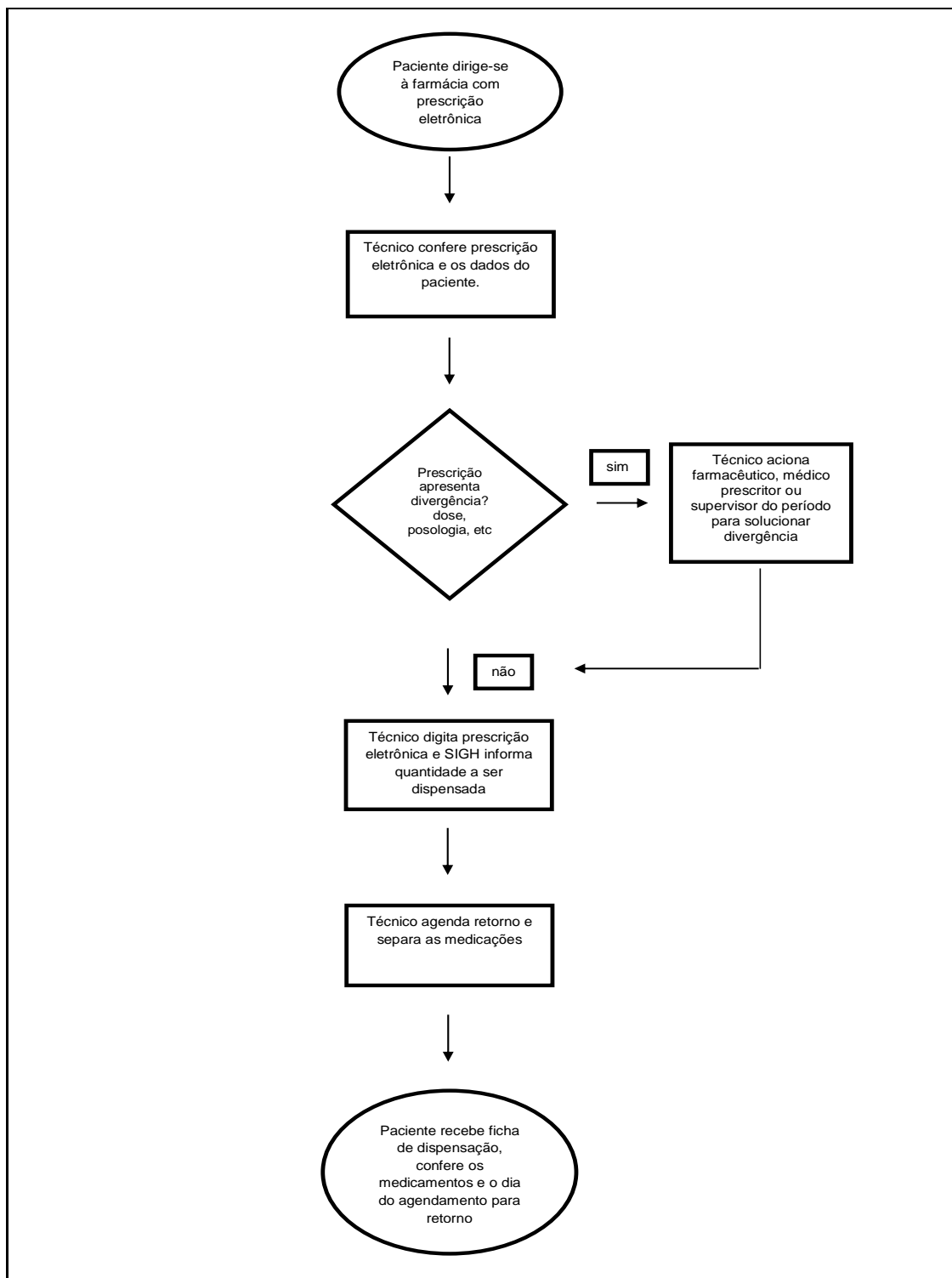
Nas Figuras 1 e 2 são apresentados os fluxogramas de implantação da prescrição eletrônica e de dispensação de medicamentos no serviço de Farmácia do SEAP HIV/Aids através do SIGH.



**Figura 1-** Fluxograma de implantação da prescrição eletrônica no SEAP HIV/Aids



**Figura 2-** Fluxograma de dispensação de medicamentos no Serviço de Farmácia do SEAP HIV/Aids através do SIGH.



A partir da informatização do Serviço de Farmácia tornou-se possível desenvolver indicadores de qualidade da AF (taxa de adesão à dispensação dos medicamentos na data agendada e índice de falta de medicamentos) e acompanhar a prescrição médica, já que a prescrição eletrônica fica registrada nos computadores com o dia e horário da sua elaboração.

Com a informatização dos consultórios tornou-se possível para o médico acompanhar a dispensação do medicamento para o paciente, identificar o estoque disponível dos medicamentos na farmácia e realizar cópias de prescrições anteriores, revalidando condutas médicas.

Em junho de 2012 o SEAP HIV/Aids foi transferido para o Instituto de Infectologia Emilio Ribas (IIER) – São Paulo, por determinação do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e da Secretaria Estadual de Saúde. Neste serviço tanto prescrição eletrônica como a dispensação de medicamentos através do SIGH foram interrompidos.

## **2 PERGUNTA DO ESTUDO**

---

Qual é a adesão ao Tratamento Preventivo de Tuberculose, medida através da taxa de dispensação de Isoniazida, observada em sujeitos com HIV/aids e infecção latente por *M. tuberculosis*, acompanhados em serviço especializado em HIV/aids?

### **3 OBJETIVOS**

---

Primário: Avaliar a adesão ao TPI, medida através da dispensação de isoniazida na farmácia, entre sujeitos com HIV/aids e ILMtb, que iniciaram o TPI no período de 01/07/2008 a 30/06/2011, no SEAP HIV/aids.

Secundários:

1. Avaliar as variáveis associadas à adesão ao TPI
2. Avaliar as alterações de enzimas hepáticas – ALT, AST e GGT, carga viral para o HIV e contagem de linfócitos T CD4+ associadas temporalmente ao TPI
3. Avaliar se o período de TPI, identificado através de informações registradas em prontuário, coincide com o da prescrição de INH, identificado através da prescrição eletrônica da mesma, no SIGH.

## 4 MÉTODOS

---



#### **4.1 Tipo de Estudo**

Trata-se de um estudo retrospectivo e prospectivo, descritivo e analítico com pacientes adultos com HIV/aids em seguimento no SEAP HIV/Aids entre os anos de 2008 a 2011.

#### **4.2 Casuística**

A casuística foi composta por todos os pacientes que apresentaram prescrição de INH no Serviço de Farmácia do SEAP HIV/Aids.

#### **4.3 Definição do período de estudo**

O início do estudo (01/07/08) foi definido a partir da implantação da prescrição eletrônica no serviço e estabilização do sistema, uma vez que, nesta modalidade, a prescrição fica registrada e disponível no sistema (SIGH), permitindo que se conheça com exatidão a data em que a conduta médica foi adotada para a correta avaliação de adesão a retirada de INH.

#### **4.4 Critérios de inclusão**

Foram incluídos sujeitos que apresentaram pelo menos 1 prescrição de INH no Serviço de Farmácia do SEAP HIV/Aids no período de 01/07/2008 a 30/06/2011.

#### **4.5 Critérios de exclusão**

Foram excluídos sujeitos:

- ✓ com TB no momento do estudo, identificados através da prescrição de medicamentos para tratamento de TB no SIGH
- ✓ com TB pregressa ao TPI, identificados através da análise de informações de prontuários relativas à ocorrência de TB.
- ✓ que não realizaram acompanhamento no serviço no período do estudo
- ✓ que iniciaram o TPI antes de 01/07/2008

#### **4.6 Seleção da casuística e coleta de dados no SIGH**

A partir de relatório de dispensação do SIGH, módulo FAG, e de relatórios gerenciais analíticos emitidos para o período de 01/07/08 a 30/06/11 nos computadores disponíveis no Serviço de Farmácia do SEAP HIV/Aids, foram identificados os pacientes que receberam INH e demais medicamentos que compunham seu tratamento (antirretrovirais, analgésicos, tuberculostáticos,

entre outros). Os relatórios foram emitidos, exportados e agrupados em planilha unificada do Programa Microsoft Excel 2007.

O TPI é habitualmente prescrito por 6 meses. Para confirmar quais sujeitos realmente tinham iniciado o tratamento no período do estudo proposto, foi emitido relatório de dispensação para o período de 01/01/08 a 30/06/08, a fim de identificar os indivíduos que receberam INH para o TPI anteriormente, e que conseqüentemente não fariam parte da casuística. O relatório foi exportado para planilha do Programa Microsoft Excel 2007.

Após a análise comparativa entre as planilhas (relatório de 01/01/08 a 30/06/08 e 01/07/08 a 30/06/11) foram excluídos do estudo aqueles sujeitos presentes em ambos os relatórios. Para estes, o TPI representava continuidade de tratamento iniciado no 1º semestre de 2008 e que se estendeu para o período de estudo.

Na segunda etapa, através da função “filtro” do Programa Microsoft Excel foram selecionados os medicamentos para tratamento de TB (estreptomicina, etambutol, rifampicina, pirazinamida e comprimido contendo associação dos medicamentos tuberculostáticos) presentes no relatório.

Os sujeitos que fizeram uso destes medicamentos foram excluídos da amostra, pois representavam pacientes em tratamento para TB.

Os relatórios gerados pelo SIGH apresentavam as seguintes informações sobre os pacientes:

- ✓ nome
- ✓ sexo
- ✓ data de nascimento

- ✓ data da realização da prescrição eletrônica de INH
- ✓ data do retorno para consulta com o médico (para cálculo do período de validade da prescrição eletrônica)
- ✓ data da dispensação de INH
- ✓ quantidade de comprimidos dispensados

Parte destas informações foram posteriormente transcritas para os campos disponíveis no formulário da pesquisa de coleta de dados em prontuário.

#### **4.7 Coleta de dados em prontuário**

A coleta de dados em prontuário foi feita através de formulário padronizado para obtenção de informações relativas à infecção pelo HIV, TB, TPI e excepcionalmente, resultados de exames laboratoriais, quando estes não estavam disponíveis no HCMED (sistema informatizado de resultados de exames laboratoriais). A avaliação do prontuário foi realizada em todo o período de acompanhamento do sujeito no SEAP HIV/Aids para obter, inclusive, informações pregressas sobre diagnóstico de TB.

No momento da avaliação foi anexado ao prontuário o “Termo de Sigilo” relativo às informações coletadas na pesquisa conforme determinação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Na pesquisa em prontuário foram obtidas informações sobre:

- ✓ data de diagnóstico de HIV

- ✓ categoria de médico que fazia acompanhamento do sujeito no período do TPI (assistente ou residente)
- ✓ presença de doenças concomitantes no período do TPI
- ✓ data e tamanho da reação tuberculínica anterior ao TPI
- ✓ data do início do TPI em prontuário
- ✓ data da 1ª consulta após início do TPI
- ✓ uso de TARV e quantidade de comprimidos
- ✓ avaliação de adesão à TARV e à INH, de acordo com o registro do médico responsável
- ✓ uso de drogas lícitas e ilícitas no período do TPI
- ✓ resultados de exames laboratoriais pré, concomitantes e pós TPI em casos que estes não estavam disponíveis no sistema HCMED
- ✓ data do encerramento do TPI
- ✓ intercorrências durante o TPI

#### **4.8 Coleta de dados do HCMED**

A pesquisa dos resultados de exames laboratoriais foi realizada em consulta ao HCMED, um programa que permite acesso aos resultados nos terminais de computador disponível no Serviço de Farmácia, e transcrita para o formulário de coletas de dados. Foram obtidos os resultados de exames (AST, ALT, GGT, Carga Viral HIV e contagem de linfócitos T CD4+) pré, concomitantes e pós TPI. Para os sujeitos para os quais não havia resultados

de exames disponíveis no sistema HCMED realizou-se a pesquisa de resultados de exames de laboratório no prontuário.

Para esta pesquisa foram incluídos resultados de exames anteriores mais próximos ao início da prescrição de INH; exames concomitantes, realizados em prazo de até 60 dias após início da INH; e posteriores, realizados na data mais próxima ao término do tratamento, em prazo de até 12 meses.

## **4.9 Descrição das variáveis independentes**

### **4.9.1 Sexo**

A informação referente a esta variável foi obtida do SIGH, categorizada em sexo masculino e feminino.

### **4.9.2 Idade**

A informação referente a esta variável foi obtida do SIGH.

A idade em anos completos do sujeito foi considerada em relação ao momento da prescrição de INH. A idade foi calculada em anos completos, através da diferença entre a data de nascimento e a data da 1ª prescrição do INH.

#### **4.9.3 Anos de diagnóstico da infecção pelo HIV no início do TPI**

A Informação referente a esta variável foi obtida do prontuário.

O período, em anos completos, de diagnóstico foi considerado em relação à data da prescrição de INH. Foi calculado através da diferença entre o registro da data de diagnóstico e a data da 1ª prescrição de INH. A data do diagnóstico foi obtida no prontuário. Nas situações em que não havia registro completo de data, o período de diagnóstico foi calculado considerando-se a data de diagnóstico no dia 15 do mês identificado, ou em 30/06, quando apenas o ano estivesse registrado.

#### **4.9.4 Médico responsável pelo acompanhamento durante o TPI**

A informação referente a esta variável foi obtida do prontuário, classificando o profissional em médico assistente ou médico residente.

Para esta classificação foi obtida, junto à preceptoria de residência médica da DMIP (Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias) a relação dos médicos residentes no serviço nos anos de 2008 a 2011.

#### **4.9.5 Presença de doença concomitante ao TPI**

As informações referentes a esta variável foram obtidas do prontuário para todo o período de uso de INH.

#### **4.9.6 Uso de TARV e quantidade de comprimidos prescritos por dia**

As informações referentes a esta variável foram obtidas do prontuário e do SIGH para todo o período de uso de INH.

O número de comprimidos antirretrovirais prescritos/dia foi calculado através do esquema antirretroviral adotado de acordo com a posologia diária conforme as *Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008*.

#### **4.9.7 Uso de drogas licitas ou ilícitas concomitantemente ao TPI**

As informações referentes a esta variável foram obtidas do prontuário para todo o período de uso de INH.

#### **4.9.8 Presença de relato médico sobre final do TPI**

A informação referente a esta variável foi obtida em prontuário e foi categorizada em “sim ou “não”. Foram considerados termos válidos para finalização de tratamento: “encerrado em”, “concluído em”, “tomar até”, “suspenso em”, “finalizar em”, “parar em”.

A data do termo de finalização foi registrada no formulário padronizado para posterior cálculo do período proposto para o TPI em prontuário.



Para os sujeitos para os quais não foram identificados termo de finalização do TPI não foi possível calcular com segurança o tempo proposto para o TPI, o número de comprimidos previstos e a taxa de adesão à dispensação medidos de acordo com informações registradas em prontuário.

#### **4.9.9 Intercorrências durante o TPI**

A informação referente a esta variável foi obtida em prontuário. As intercorrências foram categorizadas em suspensão, abandono ou regionalização. Para esses sujeitos a taxa de dispensação de INH foi calculada até a data da intercorrência.

#### **4.9.10 Resultado do Teste Tuberculínico**

A informação referente a esta variável foi obtida no sistema HCMED ou no prontuário. Para sujeitos que apresentavam dois ou mais resultados de TT, a data e o resultado do teste considerado para o estudo foi o mais próximo do início do TPI.

#### **4.9.11 Período decorrido entre o resultado do TT e início da prescrição de INH**

A informação referente a esta variável foi obtida dos sistemas HCMED, SIGH e do prontuário.

O período decorrido foi calculado através do intervalo entre o registro da data da leitura do TT e a data da 1ª prescrição de INH. O resultado foi expresso em dias.

#### **4.9.12 Período decorrido entre o início do TPI registrado em prontuário e a 1º prescrição de INH**

A informação referente a esta variável foi obtida do prontuário e do SIGH.

O período decorrido foi calculado através do intervalo entre a data do 1º registro em prontuário do TPI e a data da 1ª prescrição de INH. O resultado foi expresso em dias.

#### **4.9.13 Período decorrido entre a 1ª prescrição de INH e a 1ª dispensação de INH na farmácia ao paciente**

A informação referente a esta variável foi obtida do SIGH.

O período decorrido foi calculado através do intervalo entre a data da 1ª prescrição de INH registrada no SIGH e a data da 1ª dispensação na farmácia. O resultado foi expresso em dias.

#### **4.9.14 Período decorrido entre a 1ª prescrição de INH e retorno em consulta médica**

A informação referente a esta variável foi obtida do SIGH e do prontuário.

O período decorrido foi calculado através do intervalo entre a data da 1ª prescrição de INH e a data da 1ª consulta após início da TPI descrita em prontuário. O resultado foi expresso em dias.

Para essa variável foram consideradas válidas somente consultas realizadas com o médico infectologista ou residente que já acompanhava o sujeito nas consultas regulares.

#### **4.9.15 Avaliação da adesão ao TARV segundo anotação médica descrita em prontuário**

A informação referente a esta variável foi obtida em prontuário desde o início até o final da prescrição de INH.

#### **4.9.16 Período decorrido entre o encerramento do TPI em prontuário e o fim da prescrição de INH**

A informação referente a esta variável foi obtida do SIGH e do prontuário.

O período decorrido foi calculado através do intervalo entre a data do encerramento do TPI em prontuário e a data do fim da prescrição de INH.

Foi considerado como fim da prescrição de INH a data em que houve a consulta médica sem nova prescrição de INH no SIGH. O resultado foi expresso em dias.

#### **4.9.17 Período decorrido entre o encerramento do TPI em prontuário e a última dispensação de INH pela farmácia.**

A informação referente a esta variável foi obtida do SIGH e do prontuário.

O período decorrido foi calculado através do intervalo entre a data do encerramento do TPI em prontuário (data dos “termos de finalização de tratamento”) e a data da última dispensação de INH. Os resultados foram expressos em dias.

#### **4.9.18 Avaliação médica de adesão ao TPI descrita em prontuário**

As informações referentes a esta variável foram obtidas do prontuário e do SIGH para todo o período de uso de INH.

#### **4.9.19 Período do TPI registrado em prontuário e período de prescrição de INH no SIGH**

As informações foram obtidas do SIGH e no prontuário.

A duração do TPI registrado em prontuário foi calculada através da diferença entre a data do 1º registro do TPI e o registro da data do encerramento do mesmo. Os resultados foram expressos em meses.

A duração da prescrição de INH no SIGH foi calculada através do intervalo entre a data da 1ª prescrição de INH e a data de encerramento da prescrição no SIGH. O resultado foi expresso em meses.

#### **4.10 Variável desfecho**

Considerou-se como variável desfecho a taxa de adesão à dispensação de INH no Serviço de Farmácia.

A taxa de adesão à dispensação de INH foi definida como a relação percentual entre o número de comprimidos dispensados pela farmácia e a estimativa do número comprimidos prescritos.

A quantidade de comprimidos dispensados pela farmácia foi calculada através de relatórios gerencias FAG, sendo a somatória de todas as quantidades de comprimidos dispensados de INH para cada sujeito individualmente.

A estimativa de comprimidos prescritos (ECP), de acordo com as informações em prontuário, foi calculada através do intervalo em dias entre a

data de início do TPI e a data final multiplicado pelo número de comprimidos/dia.

$$\text{ECP} = (\text{data do início} - \text{data do fim}) \times 3 \text{ comprimidos/dia}$$

A quantidade de comprimidos prescritos (QCP), de acordo com a prescrição de INH, foi calculada através do intervalo em dias entre a data da 1ª prescrição de INH registrada no SIGH e a data de encerramento multiplicado pelo número de comprimidos/dia.

$$\text{QCP} = (\text{data 1ª prescrição} - \text{data do encerramento}) \times 3 \text{ comprimidos/dia}$$

Para os sujeitos que tiveram intercorrências a avaliação da adesão foi calculada até a data da intercorrência (suspensão, regionalização, abandono) descrita em prontuário.

### **Fórmula para cálculo da Taxa de dispensação de INH**

$$\text{TX} = \frac{\text{nº de comprimidos dispensados (farmácia)}}{\text{nº de comprimidos prescritos (ECP ou QCP)}} \times 100$$

Taxas de adesão de 80% ou mais foram consideradas adequadas.

#### **4.11 Análise estatística**

Os dados presentes no formulário de coleta de dados foram transcritos para planilha do programa Microsoft Excel 2007 sendo realizada dupla digitação para redução de erros de digitação. Após a redigitação da planilha a mesma foi exportada para o programa estatístico *SPSS – Statistics*, versão 17.0.

Foram realizadas análises descritivas das variáveis de interesse com medidas de tendência central (média, mediana, desvio padrão, mínima e máxima) e proporções. A análise de associação entre as variáveis de interesse e desfecho foram realizadas através do teste *t* de *Student* com IC de 95%, sendo considerado com significado estatístico  $p \leq 5\%$ .

#### **4.12 Aspectos éticos**

O projeto foi aprovado em 2008 pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob nº 1068/08. Por tratar-se de um estudo baseado em registros secundários foi autorizada a dispensa da aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido, sendo anexado ao prontuário o termo de sigilo em relação às informações coletadas.

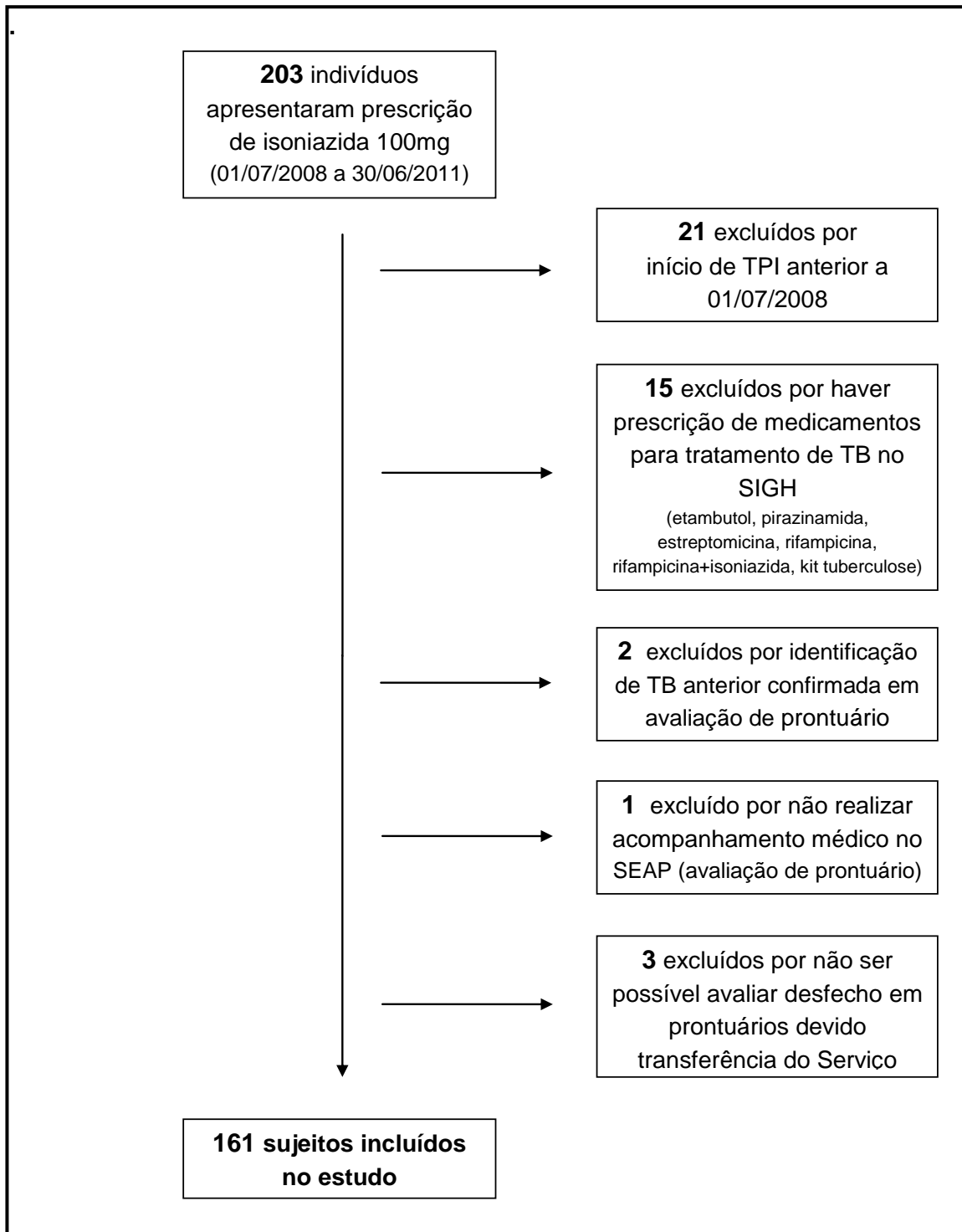
## RESULTADOS

---



## **5.1 Seleção e análise descritiva da casuística**

A partir das informações obtidas do SIGH foram selecionados 203 sujeitos que apresentaram prescrição de INH no período de 01/07/2008 a 30/06/2011. Destes, 21 foram excluídos, pois o TPI era continuação de tratamento iniciado anteriormente a 01/07/2008 e 15 apresentaram, em relatórios do SIGH, prescrição de medicamentos concomitantes à INH (etambutol, pirazinamida, estreptomicina, rifampicina e comprimidos tuberculostáticos associados) que constituem tratamento para TB. Dos 167 restantes, 2 indivíduos foram excluídos em avaliação de prontuário por apresentarem TB pregressa, 1 por não realizar acompanhamento com médico regular do SEAP HIV/Aids, e 3 que receberam prescrição inicial de INH em junho de 2011, para os quais não foi possível avaliar desfecho em prontuário e no SIGH devido à transferência do SEAP. Desta forma, 161 sujeitos foram incluídos no estudo.

**Figura 3-** Algoritmo de inclusão de sujeitos

## **5.2 Características sócio demográficas**

Dos 161 sujeitos da pesquisa, 78,9% (127) eram do sexo masculino e 21,1% (34) do sexo feminino.

A idade média e mediana de idade foram 46 anos, desvio padrão de 9,16 anos e o intervalo variou de 20 a 74 anos; 32,3% (52) dos sujeitos tinham 50 anos ou mais.

## **5.3 Características relacionadas ao HIV**

Dos 161 sujeitos, 87,0% (140) tinham infecção pelo HIV diagnosticada há mais de 5 anos com média de 11,8 anos, mediana de 12 anos e desvio padrão de 5,8 e o intervalo variou de 0 a 28 anos; 92,5% (149) estavam em TARV.

A quantidade diária de comprimidos do TARV variou de 3 a 17, sendo que 55,7% (37) dos sujeitos tomavam até 4 comprimidos por dia. Cento e vinte e cinco sujeitos (77,6%) apresentaram doença concomitantemente ao HIV.

**Tabela 1-** Características dos sujeitos. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo - 2008 a 2011

Variável	N	%
<b>Sexo</b>		
M	127	78,9
F	34	21,1
<b>Idade</b>		
< 50	109	67,7
≥ 50	52	32,3
<b>Doença Concomitante</b>		
Sim	125	77,6
Não	36	22,4
<b>Uso de drogas lícitas ou ilícitas</b>		
Sim	36	22,4
Não	125	77,6
<b>Anos Inf. HIV</b>		
≤ 4 anos	21	13,0
≥ 5 anos	140	87,0
<b>Uso de TARV</b>		
Sim	149	92,5
Não	12	7,5
<b>Núm. de comp. ARV</b>		
≤ 3 cp	52	34,9
≥ 4 cp	97	65,1
<b>Acompanhamento Médico</b>		
assistente	136	84,5
residente	25	15,5

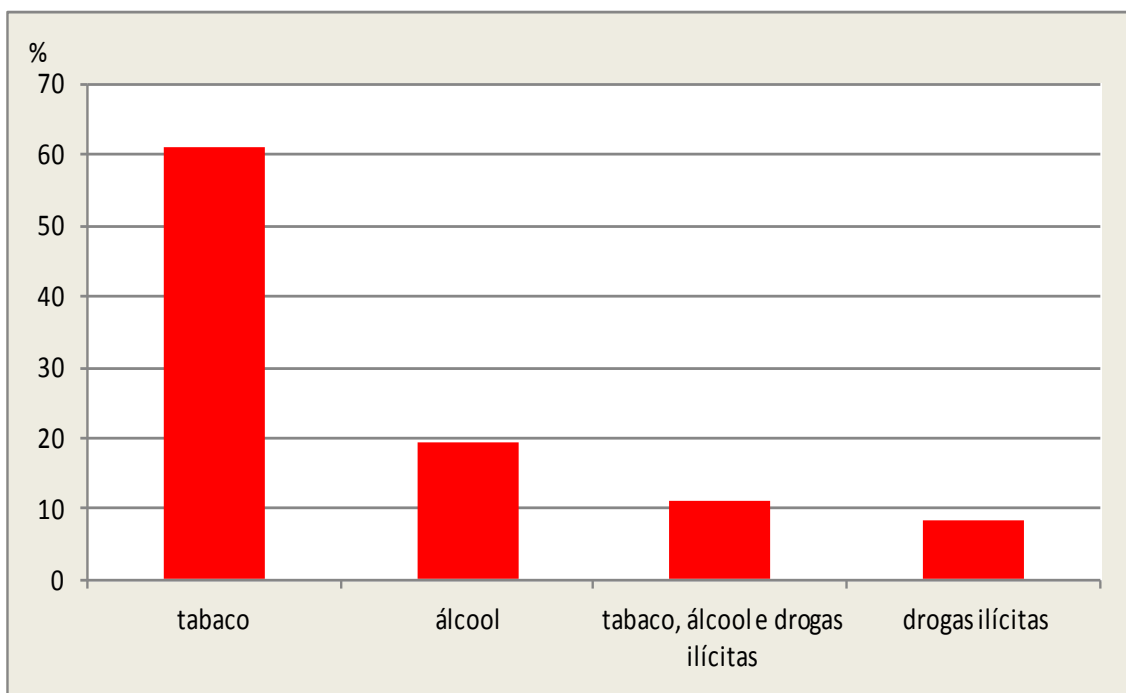
ARV: antirretroviral; Inf: infecção; HIV: vírus da imunodeficiência humana;  
 núm: número; TARV: tratamento antirretroviral; N: número de sujeitos  
 %: percentagem, comp: comprimidos

Para 84,5% (136) dos sujeitos o acompanhamento médico era feito por médicos assistentes e para 15,5% (25) por residentes.

O resultado do TT positivo ( $\geq 5$  mm) esteve presente em 98% (158) dos sujeitos, com média de 12,2 mm, mediana de 11mm, desvio padrão de 4,49 e o intervalo variou de 5 a 28 mm.

Para 22,4% (36) dos 161 sujeitos havia relato de uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas em prontuário durante o TPI, sendo que 61% (22) usavam tabaco, 19% (7) álcool, 11% (4) álcool, tabaco e drogas ilícitas e 8% (3) exclusivamente drogas ilícitas.

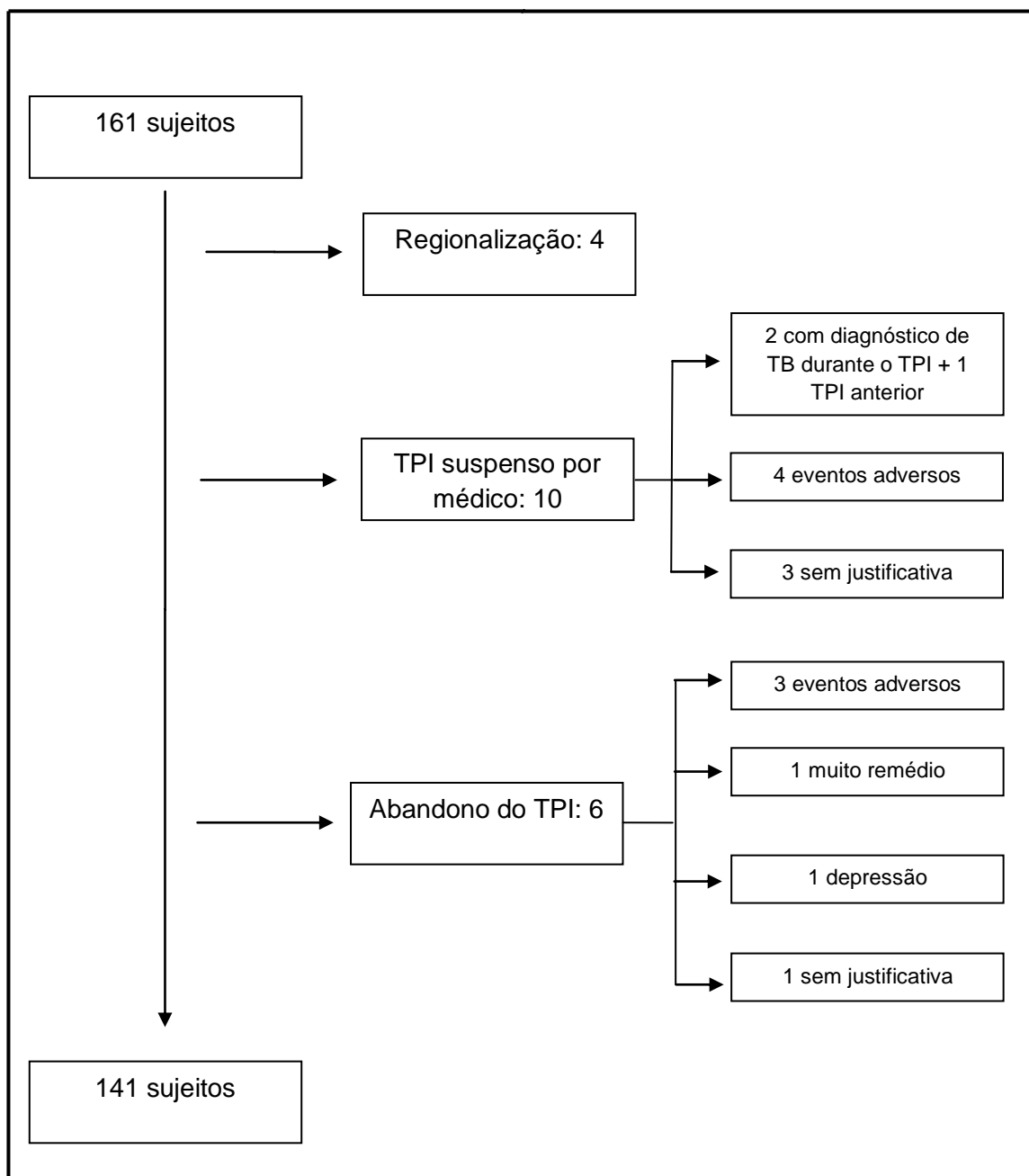
**Gráfico 1** - Percentual de sujeitos em uso de drogas lícitas e ilícitas durante o TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011



NOTA: Incluídos 36 sujeitos.

Dos 161 sujeitos, 12,4% (20) sofreram intercorrências durante o TPI conforme algoritmo abaixo:

**Figura 4-** Algoritmo de intercorrências durante o TPI



## **5.4 Características relacionadas ao TPI**

### **5.4.1 Intervalo entre a leitura do resultado do TT e a realização da prescrição de INH**

Para esta variável 4 sujeitos foram excluídos por não possuírem relato em prontuário da data de leitura do TT e 5 sujeitos por apresentarem intervalo superior a 1.000 dias, devido a interrupção do processo de avaliação da ILMtb. Foram analisados 152 sujeitos.

Houve coincidência em 6,6% (10) dos sujeitos entre data da leitura do resultado do TT e prescrição de INH. O intervalo médio foi de 132,0 dias, mediana de 73 dias e desvio padrão de 176,1. O intervalo variou de 1 a 954 dias.

### **5.4.2 Intervalo entre o registro, no prontuário, sobre o início do TPI e a data da prescrição de INH**

Houve coincidência de datas em 90,1% (145) dos sujeitos. Para 1,2% (2) dos sujeitos a prescrição eletrônica foi elaborada antes do registro em prontuário. Para 8,7% (14) dos sujeitos a prescrição de INH foi realizada após o registro de início do TPI em prontuário e, para estes sujeitos, este o intervalo variou de 1 a 63 dias, com média de 22,1 dias, mediana de 10 dias e desvio padrão de 22,5.

#### **5.4.3 Intervalo entre a 1ª prescrição e a 1ª retirada de INH na farmácia**

Houve coincidência de datas de prescrição e de retirada de INH em 77,6% (125) dos sujeitos e 22,4% (36) não retiraram medicamento no mesmo dia, para os quais o intervalo variou de 1 a 77, com média de 12,9 dias, mediana de 5 dias e desvio padrão de 18,3; 91,9% (148) dos sujeitos retiraram a INH em até 7 dias após a prescrição.

#### **5.4.4 Intervalo entre a 1ª prescrição de INH e a 1ª consulta de retorno**

Para esta análise 1 (0,6% ) sujeito foi excluído por ter sido transferido para outro serviço de saúde antes da 1ª consulta de retorno e 1,3% (2) dos sujeitos foram excluídos por apresentarem inconsistência nos registros de consulta, provavelmente devido a erro de registro em prontuário.

Dos 158 sujeitos restantes, 16,5% (26) fizeram a consulta em até 30 dias, 26,6% (42) entre 31 a 60 dias, e 57,0% (90) em 61 dias ou mais. O intervalo variou de 4 a 269 dias, com média de 72,0 dias, mediana de 64 dias e desvio padrão de 42,44.



**Tabela 2-** Intervalo em dias entre leitura do TT e a prescrição da INH, o início do TPI em prontuário e a prescrição de INH, 1ª prescrição e 1ª retirada de INH e 1ª prescrição e 1º retorno com infectologista. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo - 2008 a 2011

Variável	Sujeitos		Intervalo em dias				
	N	%	Média	Mediana	DP	Min-Máx	Total
Intervalo entre leitura do TT e 1ª prescrição de INH							
0	10	6,6	132	73	176,06	0 - 954	152*
>0	142	93,4					
Intervalo entre início do TPI em prontuário e 1ª prescrição de INH							
0	145	91,2	1,53	0	7,69	0 - 63	159**
>0	14	8,8					
Intervalo entre 1ª prescrição e a 1ª retirada de INH							
0	125	77,6	2,88	0	10,12	0 - 77	161
>0	36	22,4					
Intervalo entre 1ª prescrição e 1ª retorno com infectologista							
≤ 30 dias	26	16,5	72,97	64	41,72	4 - 269	158***
31 a 60 dias	42	26,6					
≥ 61 dias	90	57,1					

\*9 sujeitos excluídos (4 sujeitos sem dada do resultado de TT e 5 com interrupção do processo de avaliação de ILM tb)

\*\*2 sujeitos excluídos por erro de registro

\*\*\*2 sujeitos excluídos por erro de registro e 1 transferido

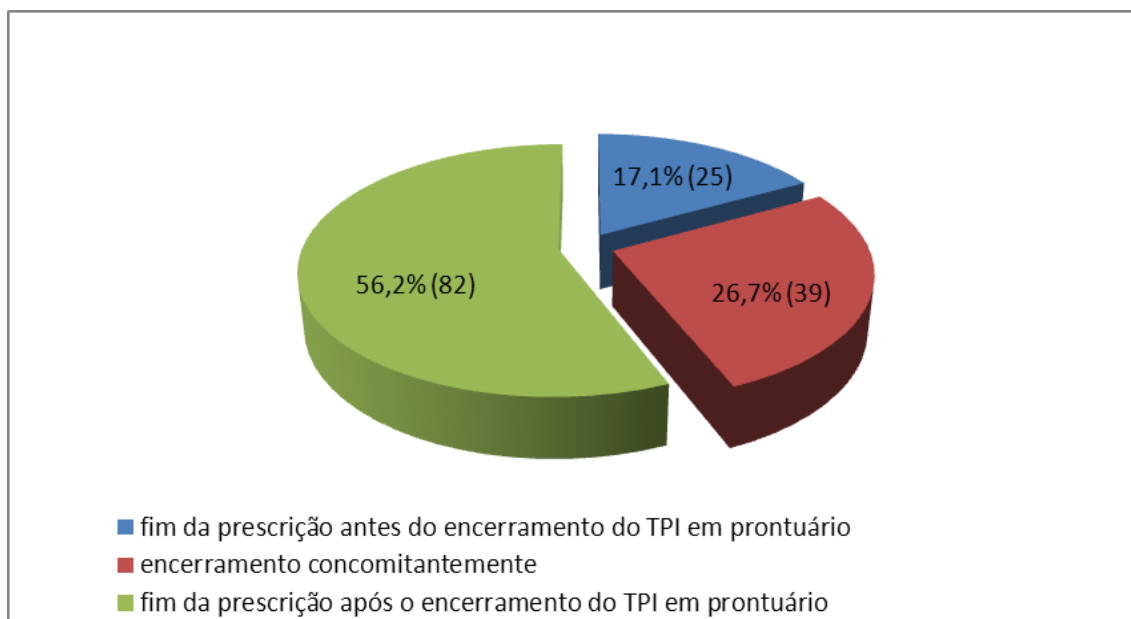
#### 5.4.5 Intervalo entre o encerramento do TPI no prontuário e fim da prescrição de INH

Observou-se que, dos 161 sujeitos, 9,3% (15) não apresentaram registro de finalização do TPI no prontuário sendo excluídos da análise desta variável. Foi possível observar que para 26,7% (39) dos sujeitos o encerramento do TPI no prontuário ocorreu simultaneamente ao fim da prescrição de INH.

Para 17,1% (25) dos sujeitos o fim da prescrição de INH foi anterior ao encerramento do TPI no prontuário, com intervalo que variou de 2 a 133 dias, com média de 38,1 dias, mediana de 21 dias, desvio padrão de 42,25.

Para 56,2% (82) dos sujeitos o fim da prescrição de INH ocorreu depois do encerramento do TPI em prontuário, com intervalo variou de 2 a 429 dias, média de 77,7 dias, mediana de 72 dias e desvio padrão de 65,14.

**Gráfico 2-** Distribuição percentual de sujeitos de acordo com encerramento do TPI em prontuário e fim da prescrição de INH. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011

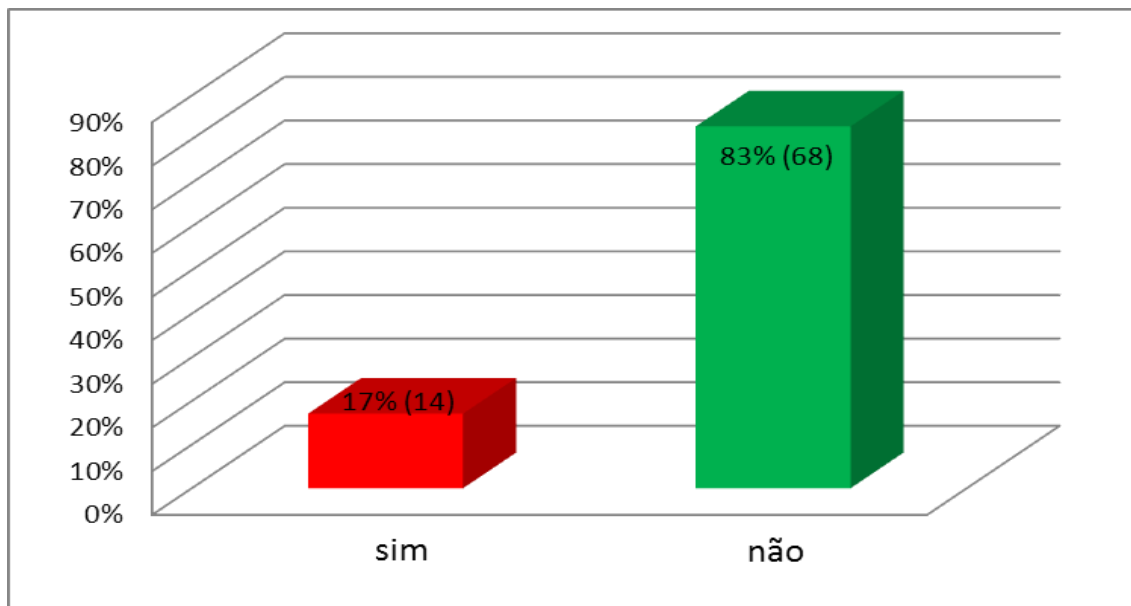


TPI: tratamento preventivo com isoniazida  
NOTA: incluídos 146 sujeitos.

#### 5.4.6 Dispensação de INH após o encerramento do TPI em prontuário

Dos 82 sujeitos para os quais a prescrição de INH permaneceu disponível no SIGH após encerramento do TPI no prontuário 83% (68) não retiraram a INH e 17% (14) receberam INH na farmácia pelo menos 1 vez .

**Gráfico 3-** Distribuição percentual de sujeitos que receberam INH após encerramento do TPI em prontuário. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011



NOTA: incluídos 82 sujeitos

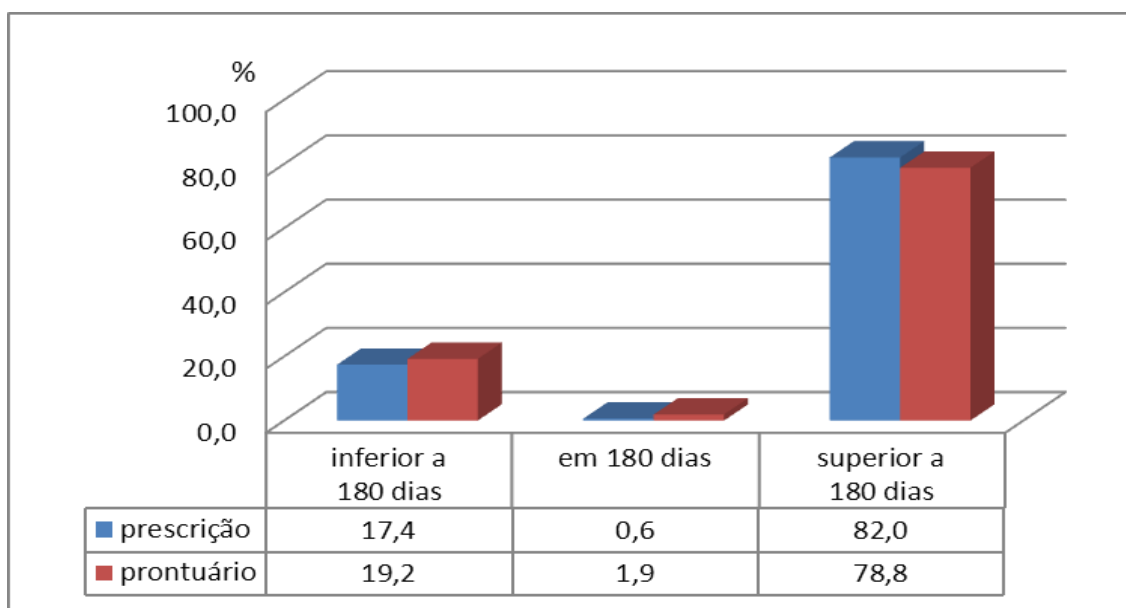
#### 5.4.7 Período do TPI

Na análise do período do TPI de acordo com as informações em prontuário foram incluídos 146 sujeitos; 15 foram excluídos desta análise porque não havia registro, em prontuário sobre o encerramento do TPI; 19,2% (28) realizaram o TPI por período inferior a 180 dias, 1,9% (3) sujeitos realizaram o TPI em 180 dias e 78,8% (115) em período superior a 180 dias. O período médio de tratamento, de acordo com as informações de prontuário, foi de 192 dias, com mediana de 184 dias, desvio padrão de 53,63. O intervalo variou de 4 a 462 dias.

Para descrição do período de prescrição de INH registrada no SIGH foram incluídos todos os 161 sujeitos: 17,4% (28) receberam a prescrição de INH por período inferior a 180 dias, 0,6% sujeitos (1) por 180 dias e 82% (132) por

período superior a 180 dias. O período médio de prescrição, de acordo com o SIGH foi de 233,1 dias, mediana de 217 dias, desvio padrão de 89,24. O intervalo variou de 28 a 609 dias.

**Gráfico 4-** Distribuição de sujeitos de acordo com a duração do TPI, em prontuário e da duração da prescrição de INH. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011



Nota: prontuário 146 sujeitos; prescrição 161 sujeitos

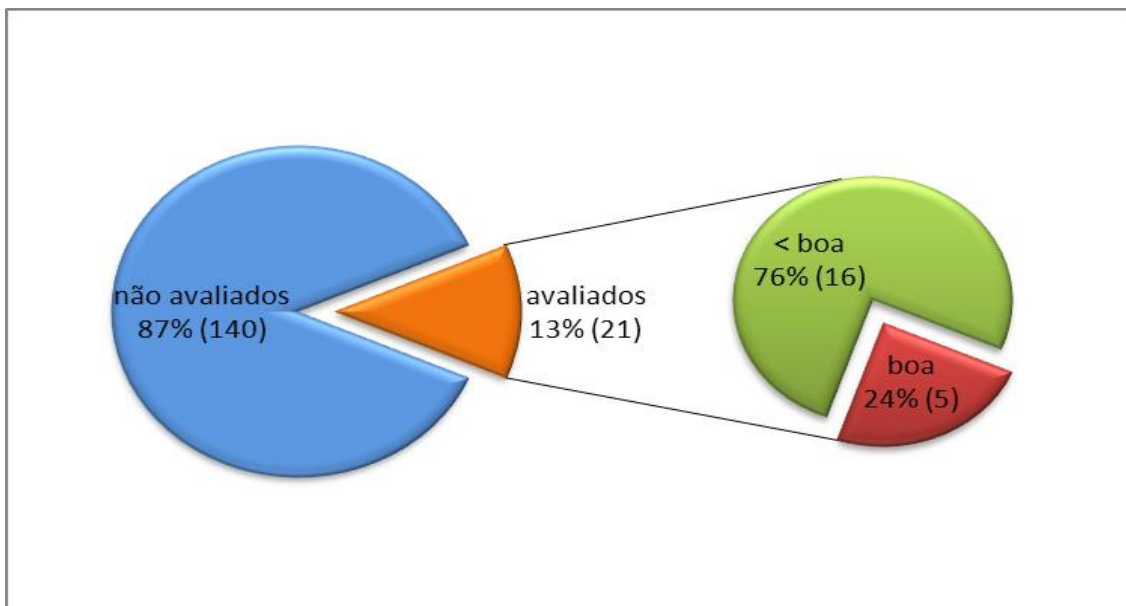
TPI: Tratamento Preventivo com Isoniazida

#### 5.4.8 - Avaliação de adesão ao TPI e ao TARV descrita em prontuário

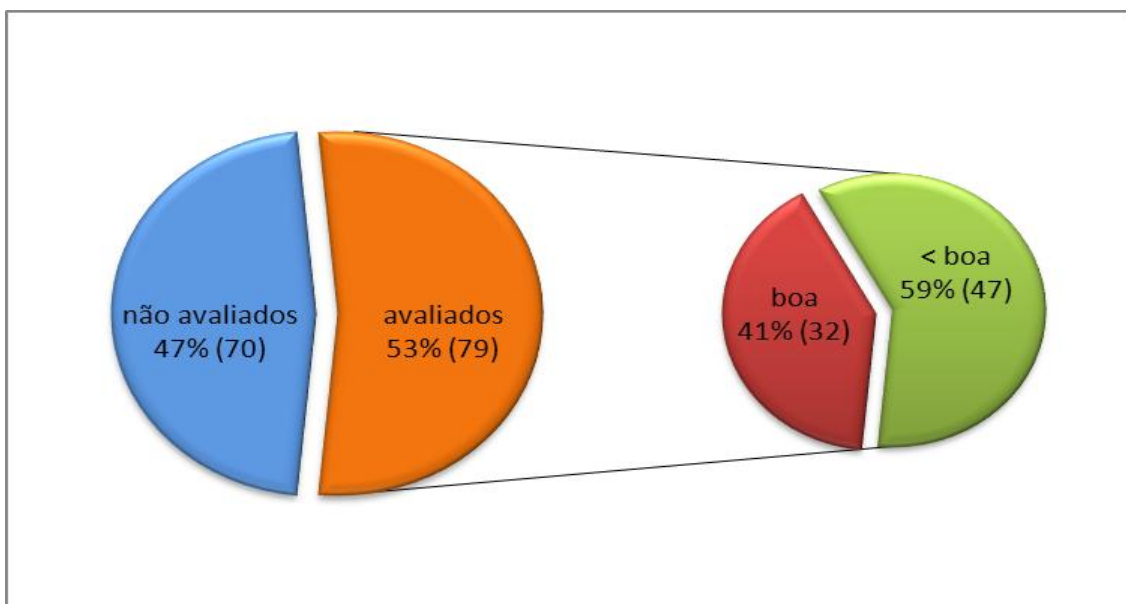
A avaliação de adesão ao TPI foi registrada em prontuário para 13% (21) dos sujeitos, sendo considerada boa em 24% (5) dos mesmos.

Para os sujeitos que utilizavam ARV (149) existia relato de avaliação de adesão ao TARV no prontuário em 53% (79). De acordo com informações registradas em prontuário a adesão foi considerada boa em 41% (32) dos sujeitos em TARV.

**Gráfico 5-** Avaliação da adesão ao TPI descrito em prontuário. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011



**Gráfico 6-** Avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral descrito em prontuário nos sujeitos em uso do TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011



## 5.5 Resultados de exames laboratoriais

### 5.5.1 Resultado de carga viral para HIV em sujeitos em TARV

Para avaliação do resultado de carga viral os sujeitos foram classificados como em uso de TARV ou não.

Para os 149 sujeitos em uso de TARV os resultados de exames foram categorizados em: carga viral indetectável (valores inferiores a 50 cópias por  $\text{mm}^3$  de sangue) e detectável (valores iguais ou superiores a 50 cópias virais por  $\text{mm}^3$  de sangue)

Na avaliação de resultado de exames de carga viral pré INH foram incluídos 149 sujeitos em uso de TARV dos quais 85,2% (127) tinham resultado de exame de carga viral indetectável e 14,8% (22) detectável.

Na avaliação de resultado de carga viral concomitante à INH foram incluídos 139 sujeitos em uso de TARV, pois 10 não apresentavam resultados de exames neste período; 93,5% (130) apresentaram resultado de exames de carga viral indetectável e 6,5% (9) detectável.

Na avaliação de resultado de exames pós INH foram incluídos 140 sujeitos em uso de TARV, pois para 9 não havia resultados de exames. Dos 140 sujeitos, 91,4% (128) resultado de exame de carga viral indetectável e 8,6% (12) detectável.

Na tabela 3 são apresentados os resultados de exames de carga viral para o HIV dos sujeitos em TARV, sendo que média, mediana, DP e Min-Max se referem aos sujeitos com carga viral detectável.

**Tabela 3-** Distribuição de sujeitos em TARV, de acordo com carga viral para HIV 1, durante o TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011

Períodos	Sujeitos com Carga Viral Indetectável				Média	Mediana	DP	Min - Max	Total
	Sim		Não						
	N	%	N	%					
Pré TPI	127	85,2	22	14,8	1170,2	362	36178,97	52 - 170160	149
Concomitante ao TPI	130	93,5	9	6,5	6518,8	1577	10563,80	72 - 32644	139*
Pós TPI	128	91,4	12	8,6	3213,3	268	5581,72	52 - 17403	140**

sujeitos sem resultados laboratoriais \* 10, \*\*9

indetectável= < 50 cópias por mm<sup>3</sup>

TPI: Tratamento Preventivo com Isoniazida

### 5.5.2 Resultado de carga viral para HIV em sujeitos sem TARV

Para análise de resultados de carga viral em sujeitos sem TARV foram incluídos 12 sujeitos. Os resultados de exames foram categorizados em: carga viral indetectável e detectável.

Na avaliação de resultado de exames de carga viral pré INH em sujeitos sem TARV foram incluídos 12 sujeitos, destes 16,7% (2) apresentavam carga viral indetectável e 83,3% (10) detectável.

Na avaliação de resultado de exames de carga viral concomitante ao INH em sujeitos sem TARV foram incluídos 9 sujeitos, pois 3 não apresentaram resultados de exames. Dos 9 sujeitos, 11,1% (1) apresentou resultado de carga viral indetectável e 88,9% (8) detectável.

Na avaliação de resultado de exames de carga viral pós INH em sujeitos sem TARV foram incluídos 11 sujeitos, 1 não apresentou resultado de exames.

Dos 11 sujeitos, 18,2% (2) apresentaram carga viral indetectável e 81,8% (9) detectável.

Da mesma forma, as medidas de tendência central se referem aos sujeitos com carga viral detectável.

**Tabela 4** - Distribuição de sujeitos sem TARV, de acordo com carga viral HIV 1, durante o TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011

Períodos	Sujeitos com Carga Viral Indetectável				Média	Mediana	DP	Min - Max	Total
	Sim		Não						
	N	%	N	%					
Pré TPI	2	16,7	10	83,3	15467,1	2003	29286,3	237 - 89255	12
Concomitante ao TPI	1	11,1	8	88,9	16657,5	1986	36482,71	211 - 105831	9*
Pós TPI	2	81,8	9	81,8	15951	974	36729,8	62 - 112248	11**

sujeitos sem resultados laboratoriais: \*3, \*\*1

indetectável= <50 cópias por mm<sup>3</sup>

TPI: Tratamento Preventivo com isoniazida

### 5.5.3 Resultado da contagem de linfócitos T CD4+ em sujeitos em TARV

Para análise de resultado da contagem de linfócitos T CD4+ em TARV foram incluídos 149 sujeitos. Os resultados são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5**- Distribuição de sujeitos em TARV, de acordo com contagem de linfócitos TCD4+, durante o TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011

Períodos	Sujeitos com Resultado Laboratorial						Total
	< 200		200 a 350		> 350		
	N	%	N	%	N	%	
Pre TPI	5	3,4	19	12,8	125	83,9	149
Concomitante ao TPI	2	1,4	17	12,1	122	86,5	141*
Pós TPI	3	2,1	13	9,2	125	88,7	141**

sujeitos sem resultados laboratoriais: \*8, \*\*8

TPI: Tratamento Preventivo com Isoniazida



#### 5.5.4 Resultado da contagem de linfócitos T CD4+ em sujeitos sem TARV

Para análise de resultados da contagem de linfócitos T CD4+ em sujeitos sem TARV foram incluídos 12 sujeitos.

**Tabela 6** - Distribuição de sujeitos sem TARV, de acordo com contagem de linfócitos T CD4+, durante o TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011

Períodos	Sujeitos com Resultado Laboratorial				Total
	200 a 350		> 350		
	N	%	N	%	
Pre TPI	1	8	11	92	12
Concomitante ao TPI	1	8	7	87	8*
Pós TPI	3	27	8	73	11**

sujeitos sem resultados laboratoriais: \*4, \*\*1

TPI: Tratamento Preventivo com Isoniazida

#### 5.5.5 Resultado de exames de função hepática

Para esta análise foram incluídos os resultados de exames pré, concomitantemente e pós INH disponíveis para os 161 sujeitos.

**Tabela 7-** Distribuição de sujeitos de acordo com resultado de AST, ALT e GGT nos períodos pré, concomitante e pós TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011

Exames	Período	Sujeitos				Total
		< 37 U/L		≥ 37 U/L		
		N	%	N	%	*
AST	Pre TPI	142	88,2	19	11,8	161
	Concomitante ao TPI	107	71,3	43	26,7	150
	Pós TPI	130	86,1	21	13,9	151
		< 41 U/L		≥ 41 U/L		**
		N	%	N	%	
ALT	Pre TPI	136	85,0	24	15,0	160
	Concomitante ao TPI	107	71,3	43	28,7	150
	Pós TPI	118	77,6	34	22,4	152
		≤ 61U/L		≥ 62 U/L		***
		N	%	N	%	
GGT	Pre TPI	112	75,2	37	24,8	149
	Concomitante ao TPI	99	76,7	30	23,3	129
	Pós TPI	95	74,8	32	25,2	127

TPI: Tratamento Preventivo com Isoniazida, AST: aspartato aminotransferase, ALT: alanina aminotransferase

\* valor desejável: < 37 U/L

\*\* valor desejável: < 41U/L

\*\*\*valor desejável: ≤ 61U/L

## 5.6 Comparação entre a quantidade de comprimidos de INH prescritos e dispensados

Neste Item foi feita uma comparação entre o número de comprimidos de INH prescritos, identificados de duas formas: através de estimativa da quantidade de comprimidos prescritos de INH baseada nas informações de duração do TPI registradas em prontuário e através da prescrição registrada no SIGH. O número exato dispensado pela farmácia foi obtido de relatórios.

Para análise desta variável foram incluídos 146 sujeitos que apresentavam registro de encerramento do TPI em prontuário, para os quais foi possível estimar a quantidade de comprimidos prescritos através das informações em prontuário; para 15 sujeitos a falta de informação sobre o encerramento impediu que se fizesse esta estimativa e, conseqüentemente, a comparação com o número de comprimidos dispensados. Na tabela 8 observamos a quantidade de comprimidos prescritos, estimados em prontuário, prescrição registrado no SIGH, e a quantidade efetivamente dispensada.

**Tabela 8-** Comprimidos de INH prescritos, de acordo com prontuário e prescrição, e a quantidade de comprimidos dispensados pela farmácia, em média e mediana, por sujeito, durante o TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011

Variável	Número de Comprimidos de Isoniazida				
	Média	Mediana	DP	Min - Max	
<b>Cp. Prescritos</b>					
Prontuário	573,2	550	162,94	12 - 1386	
Prescrição	685,8	639	267,84	84 - 1837	
<b>Cp. Disp.</b>	<b>Farmácia</b>	<b>504,9</b>	<b>530</b>	<b>150,18</b>	<b>90 - 850</b>

Cp: comprimido; Disp: dispensado

146 sujeitos incluídos

Para realizar o tratamento da ILMtb da forma que é preconizada no Brasil, com INH por 6 meses, são necessários 540 comprimidos. Esse é a quantidade calculada para sujeitos que utilizam 3 comprimidos/dia de INH (300mg) por 180 dias de tratamento. Na tabela 9 apresentamos a distribuição de sujeitos de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde.

**Tabela 9-** Distribuição de sujeitos de acordo com o número de comprimidos de INH prescritos e dispensados, tomando como referência a quantidade preconizada pelo Ministério da Saúde para o TPI. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011

Comprimidos	Sujeitos					
	Prontuário*		Prescrição**		Dispensados na Farmácia	
	N	%	N	%	N	%
< 540	29	20	28	19	74	51
540	3	2	1	1	6	4
> 540	114	78	117	80	66	45
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>100</b>	<b>146</b>	<b>100</b>	<b>146</b>	<b>100</b>

146 sujeitos incluídos

\* refere-se à estimativa de comprimidos de INH prescritos, de acordo com as informações registradas em prontuário

\*\* refere-se ao número de comprimidos de INH efetivamente prescritos no SIGH

## 5.7 Taxa de adesão de acordo com a dispensação de INH

### 5.7.1 Taxa de adesão: análise global

A média da taxa de adesão ao TPI, de acordo com as informações sobre duração do TPI registradas em prontuário, foi de 95,9%, com mediana de 96%, desvio padrão de 71,92. O intervalo variou de 9 a 917%. A taxa de 917% foi identificada em um sujeito para o qual o TPI foi suspenso 4 dias após seu início, e que havia retirado medicamentos para 30 dias.

Na avaliação de taxa de adesão de acordo com a prescrição de INH, a média da adesão foi 80,1%, mediana de 84%, desvio padrão de 24,60. O intervalo variou de 9 a 226%.

### 5.7.2 Taxa de adesão dos sujeitos que não tiveram intercorrências

Desta avaliação foram excluídos, além dos 15 para os quais não havia registro de encerramento do TPI no prontuário, mais 19 sujeitos que apresentaram intercorrências durante o TPI.

A taxa de adesão média, calculada de acordo com as informações registradas em prontuário sobre a duração do TPI, foi de 91,9%, com mediana 96% e desvio padrão de 20,60. O intervalo variou de 18 a 179%

A taxa de adesão média dos sujeitos sem intercorrências, calculada de acordo com a prescrição de INH, foi de 78,9%, com mediana de 83% e desvio padrão de 20,41. O intervalo variou de 28 a 135%.

Nas análises, seja a global ou a que exclui sujeitos que tiveram intercorrências, as taxas de adesão, medidas através das informações registradas em prontuário foram ambas de 96%, superiores às taxas de adesão obtidas através da prescrição, de 84% e 83% respectivamente.

**Tabela 10-** Mediana da Adesão ao TPI, de acordo com a taxa de dispensação de INH, calculada com base em informações do prontuário e conforme a prescrição eletrônica. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011

Avaliação	Taxa de Adesão			
	Global		Sem intercorrências	
	N	%	N	%
Prontuário	146	96	127	96
Prescrição	146	84	127	83

### 5.7.3 Taxa de adesão estratificada

Na tabela 11 observamos a distribuição dos indivíduos em relação as taxas de adesão estratificadas em < 80, 80 a 100 e > 100 por cento.

**Tabela 11-** Taxa de adesão à INH estratificada, calculada de acordo com informações de prontuário e de prescrição eletrônica. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011

Taxa de Adesão	Sujeitos			
	Prontuário		Prescrição	
	N	%	N	%
< 80	29	20	66	45
80 a 100	70	48	64	44
> 100	47	32	16	11
Total	146	100	146	100

### 5.7.4 Taxa de adesão conforme combinação temporal entre o encerramento do TPI no prontuário e o fim da prescrição de INH

Observamos que encerramento do TPI no prontuário não ocorreu sempre na mesma data em que foi encerrada a prescrição eletrônica no SIGH. Na tabela 12 são apresentados os resultados das taxas de dispensação de acordo com a combinação temporal entre encerramento do TPI no prontuário e fim da prescrição de INH no SIGH. Nas situações em que o encerramento do TPI em prontuário antecedeu o fim da prescrição de INH foi prescrita maior quantidade de comprimidos em média, do que é preconizado pelo Ministério da Saúde (778 comprimidos). Quando o encerramento do TPI no prontuário foi posterior

ao fim da prescrição de INH a quantidade de comprimidos ficou abaixo do preconizado (504 comprimidos).

Nos resultados observamos que a taxa de adesão ao TPI medida através do registro em prontuários se apresenta acima de 80% nas 3 formas de encerramento.

**Tabela 12-** Mediana de comprimidos de INH prescritos segundo informações obtidas em prontuário e de prescrição eletrônica e taxa de adesão conforme encerramento do TPI no prontuário e fim da prescrição no SIGH. SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo – 2008 a 2011

Encerramento do TPI - prescrição e prontuário	Sujeitos		Mediana de Comprimidos			Taxa de adesão (%)	
	N	%	Prontuário	Prescrição	Dispensado	Prontuário	Prescrição
prescrição seguida pelo prontuário	25	17	546	504	450	83	96
concomitante	39	27	561	561	510	97	97
prontuário seguido pela prescrição	82	56	550	778	550	100	66

146 sujeitos incluídos

## **6 ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS DE INTERESSE E DESFECHO**

---



Consideramos que as informações obtidas do prontuário refletem melhor a intenção do médico quanto à duração do TPI. Desta forma, para os testes de associação foi utilizada a taxa de adesão calculada de acordo com as informações registradas em prontuário, excluindo-se o sujeito com adesão de 917%.

As variáveis de interesse associadas ao desfecho foram sexo, idade, anos de infecção por HIV, doenças concomitantes, uso de drogas lícitas/ilícitas, uso de TARV, número de ARV, tipo de médico que fazia o acompanhamento, intervalo para 1<sup>a</sup> avaliação médica após introdução do TPI (menor ou igual a 30 dias e superior a 30 dias) e resultado de carga viral pré e concomitante ao TPI. (Tabela 13)

### **6.1 Sexo**

As taxas de adesão ao TPI de homens e mulheres foram de 89,7% e 92,2%, respectivamente ( $p=0,589$ ).

### **6.2 Idade**

A taxa de adesão em sujeitos com idade até 50 anos e superior a 50 anos foram de 88,8% e 93,3% respectivamente. ( $p=0,261$ )

### **6.3 Anos de infecção por HIV**

A taxa de adesão de sujeitos com 4 anos ou menos de infecção foi de 84,9% e em sujeitos com 5 anos ou mais foi de 91,1%. ( $p=0,247$ )

### **6.4 Doenças concomitantes**

As taxas de adesão em sujeitos com e sem doenças concomitantes ao HIV ou aids foram de 91,6% e 85,6% respectivamente. ( $p=0,174$ )

### **6.5 Uso de drogas lícitas/ilícitas**

As taxas de adesão em sujeitos usuários ou não de drogas lícita/ilícitas foram de 83,6% e 91,9% respectivamente. ( $p=0,066$ )

### **6.6 Uso de TARV**

As taxas de adesão de sujeitos em TARV e sem TARV foram de 91,2% e 79,3%, respectivamente. ( $p=0,305$ )

## **6.7 Número de ARV**

A taxa de adesão em sujeitos em uso de ARV que recebiam até 3 comprimidos/dia foi de 89,6% e nos sujeitos que recebiam 4 comprimidos ou mais/dia foi de 91,9%. ( $p=0,536$ )

## **6.8 Acompanhamento médico**

A taxa de adesão de sujeitos acompanhados por médicos assistentes foi de 90,7% e em sujeitos acompanhados por médicos residentes foi de 88,0%. ( $p=0,602$ )

## **6.9 1ª avaliação médica do TPI**

As taxas de adesão de sujeitos que realizaram a 1ª avaliação pós TPI em período inferior ou igual a 30 dias e superior a 30 dias foram de 95,2% e 89,9% respectivamente. ( $p=0,296$ )

## **6.10 Resultado de exames de carga viral para HIV em sujeitos em TARV**

### **6.10.1 Resultado pré INH**

A taxa de adesão de sujeitos com carga viral para o HIV indetectável foi de 90,7% e de sujeitos com carga viral detectável foi de 93,7%. ( $p=0.560$ )

#### **6.10.2 Resultado concomitante ao INH**

A taxa de adesão de sujeitos com carga viral para o HIV indetectável foi de 91,4% e de sujeitos com carga viral detectável foi de 93,6%. ( $p=0,768$ )

**Tabela 13-** Taxa de adesão à INH de sujeitos HIV/aids de acordo com variáveis de interesse, SEAP HIV/Aids, HC-FMUSP, São Paulo - 2008-2011

Variáveis	N	% adesão	p
<b>Sexo</b>			
M	114	89,7	0,589
F	31	92,2	
<b>Idade</b>			
< 50	98	88,8	0,261
≥ 50	47	93,3	
<b>Anos Inf. HIV</b>			
≤ 4 anos	20	84,9	0,247
≥ 5 anos	125	91,1	
<b>Doença Concomitante</b>			
Sim	112	91,6	0,174
Não	33	85,6	
<b>Uso de Drogas Lícitas/Ilícitas</b>			
Sim	30	83,6	0,066
Não	115	91,9	
<b>Uso de TARV</b>			
Sim	134	91,2	0,305
Não	11	79,3	
<b>Núm. de cp ARV/dia</b>			
≤ 3 cp	45	89,6	0,536
≥ 4 cp	89	91,9	
<b>Acompanhamento Médico</b>			
assistente	123	90,7	0,602
residente	22	88,0	
<b>1 ° Avaliação médica do TPI</b>			
≤ 30 dias	22	95,2	0,296
≥ 31 dias	121	89,9	
<b>CV pré TPI em TARV*</b>			
indetectável	115	90,7	0,560
detectável	19	93,7	
<b>CV conc. TPI em TARV**</b>			
indetectável	118	91,4	0,768
detectável	8	93,6	

NOTA: Teste t -student

cp: comprimidos; CV: carga viral; conc: concomitante; HIV: vírus da imunodeficiência humana;

inf: infecção; núm: número; TARV: terapia antirretroviral; TPI: tratamento preventivo com isoniazida

sujeitos sem resultados laboratoriais: \*11,\*\*19

## 7 DISCUSSÃO

---

Este trabalho permite a avaliação das etapas envolvidas na execução de um protocolo clínico destinado a reduzir o risco de adoecimento por determinada causa, num serviço de saúde. Dentro de um modelo de avaliação de Serviço de Saúde, no caso do modelo Donabediano, a qualidade de um serviço e/ou programa implantado pode ser avaliado através da análise do tripé estrutura-processo-resultado<sup>100</sup>. Sendo que, em nosso trabalho, o resultado da implantação deve ser entendido como a taxa de dispensação do medicamento INH na farmácia para o Tratamento da ILMtb. Neste estudo, tivemos a oportunidade de comparar 2 fontes de informação sobre a quantidade de comprimidos prescritos para avaliação da taxa de adesão de INH para o TPI: o prontuário do paciente, com o registro de informações que permitiram estimar o número de comprimidos prescritos, e o número efetivamente prescrito eletronicamente através do SIGH. A taxa de dispensação foi calculada de acordo com estas 2 fontes de informação: prontuário e prescrição eletrônica.

Ao compararmos a estimativa do número de comprimidos prescritos através da informação do prontuário ao número efetivamente prescrito através da prescrição eletrônica observamos que há diferenças, de acordo com a fonte de informação. A estimativa de comprimidos prescritos segundo prontuário foi inferior à prescrição eletrônica, mas se mostrou mais próxima da quantidade preconizada pelo Ministério da Saúde. Nossos dados mostram que houve excesso de prescrição eletrônica de INH. Chamamos a atenção para o fato de que um dos recursos do sistema de prescrição eletrônica, a permissão para copiar a prescrição anterior, utilizado para facilitar a consulta médica, pode ter

sido o mecanismo responsável por este excesso de prescrição de INH. Conseqüentemente essa diferença entre a estimativa de comprimidos prescritos, calculada pela informação do prontuário e prescrição eletrônica efetivamente realizada levou ao cálculo de taxas de adesão a dispensação também diferentes, de, 96% e 84%, respectivamente.

Embora ambas as taxas estejam acima de 80%, entendemos que a informação do prontuário expressou de forma mais próxima a intenção do médico em relação à duração do TPI. Avaliamos que a prescrição de INH através do SIGH, da forma como se encontrava na época da pesquisa, facilitava a continuidade e, como consequência, erro da prescrição. Por este motivo a taxa de adesão do TPI, calculada através da informação do prontuário, foi utilizada como variável desfecho.

Em alguns estudos, variáveis relacionadas ao sujeito como raça/cor, idade, condição de moradia, uso excessivo de álcool, evento adverso e país de origem foram associadas à adesão ao TPI <sup>101, 102,103</sup>. No estudo que aqui apresentamos, assim como em outros disponíveis na literatura, não houve associação entre as variáveis de interesse pesquisadas (idade, sexo, tempo de infecção, doenças concomitantes, uso de drogas ilícitas, uso de TARV, médico responsável pelo acompanhamento, condição virológica) e o desfecho <sup>102,104</sup>.

Observamos que mais de 85% dos sujeitos que utilizavam TARV estavam com carga viral indetectável em todos os períodos, pré, concomitante e pós INH.

No período pré TPI, nos sujeitos em TARV, a mediana de linfócitos T CD4+ era de 635 células/mm<sup>3</sup>. Consideramos esta contagem elevada quando comparada com as de outros estudos em que os sujeitos apresentavam



contagem mediana de linfócitos T CD4+ de 358, 484, e 448 células/mm<sup>3</sup> <sup>78, 42, 105</sup>. Importante também é que ao analisarmos a contagem de linfócitos T CD4+ nos períodos pré, concomitante e pós INH observamos que mais de 80% dos sujeitos tiveram contagem de linfócitos T CD4+ acima de 350 células/mm<sup>3</sup> em todos os períodos, demonstrando terem boa condição imunológica e virológica. A contagem de linfócitos T CD4+ acima de 200 células/mm<sup>3</sup> esteve associada a melhor adesão ao TPI em pelo menos um estudo publicado <sup>105</sup>.

Em nosso estudo 12,4% (20) sujeitos sofreram algum tipo de intercorrência. A hepatotoxicidade é um efeito adverso de INH bem definido e documentado <sup>22,34,38,39</sup>. Em nosso estudo não ocorreram elevações das transaminases que justificassem a suspensão do TPI por hepatotoxicidade, mas houve aumento nos valores dos marcadores hepáticos no período concomitante ao uso do INH e diminuição após a interrupção. Porém, eventos adversos (náusea, vômitos, cefaleias) que resultaram em suspensão do TPI pelo médico ou abandono do mesmo pelo indivíduo estiveram presentes em 4,3% (7) dos 161 sujeitos. Além disso, observamos em 2,5% (4) dos sujeitos abandono ou suspensão do TPI ou pelo médico sem justificativas registradas em prontuário.

Um estudo de avaliação de uso do TPI com 3788 pacientes, crianças e adultos, observou que 1,4% (52) deles suspenderam o TPI por eventos adversos, 10% (371) por decisão do paciente e 0,2% (6) sem justificativas <sup>101</sup>. Em um estudo para avaliação de um novo regime de TPI em pacientes HIV/aids observou-se ocorrência de eventos adversos relacionados a INH em 32,3% (53/164) sujeitos <sup>42</sup>. Em outro estudo de avaliação de adesão ao TPI dos 358 sujeitos com HIV, 23,2% (83) desenvolveram algum evento adverso <sup>78</sup>.

Neste trabalho observamos que em alguns casos a conduta médica apresentou divergências. Nem sempre a intenção de prescrever o TPI, avaliada através do registro em prontuário, e o gesto de prescrevê-lo no SIGH, ocorreram de forma concomitante. Para 14 sujeitos o médico registrou a intenção de realizar a prescrição primeiramente no prontuário e realizou a prescrição eletrônica apenas 22,1 dias, em média, depois. Esta avaliação foi possível porque a data da prescrição eletrônica fica registrada no sistema. Pode-se especular que, possivelmente, para estes sujeitos, o médico avaliou os resultados de exames e registrou a intenção de prescrever o TPI em prontuário, mas por qualquer motivo, desde falta do paciente em consulta até esquecimento do médico, não prescreveu a INH nesta ocasião e, como resultado, 14 sujeitos não receberam a prescrição nesta data.

A partir de um resultado de TT positivo a avaliação médica para exclusão de TB pregressa ou atual, necessária antes da introdução do TPI, é um processo que pode ser complexo e muitas vezes relativamente demorado. De acordo com a situação do paciente pode ser necessário realizar pesquisa bacteriológica, exames de imagem e outros exames mais específicos <sup>11,22,23,28,32,35</sup>.

Em nosso estudo, observamos que para 10 sujeitos não houve nenhum dia de intervalo entre a leitura do TT e a 1ª prescrição de INH <sup>52,57</sup>. Pode-se especular que, para estes sujeitos, a exclusão de TB ativa não foi realizada de acordo com o protocolo atual.

Por outro lado, para 5 sujeitos este intervalo foi superior a 1000 dias. Esse tempo pode estar relacionado às dificuldades para se concluir a exclusão do diagnóstico de TB, à falta do paciente em consulta, à mudança de médico

durante o processo, entre outras possibilidades <sup>49,52</sup>. Para estes 5 sujeitos o prolongado período sem o TPI elevou o risco de TB.

A conduta do paciente para a retirada de INH também pode influenciar a adesão. Em nosso estudo observamos que 36 sujeitos não retiraram a INH da farmácia no mesmo dia em que a prescrição foi elaborada. Algumas hipóteses podem ser levantadas como a diferença entre o horário de funcionamento da farmácia (08:00 às 19:00) e do ambulatório médico (08:00 às 20:00). Esta diferença em 1 hora de funcionamento prejudicava o paciente atendido após as 19:00, pois a farmácia se encontrava fechada.

O tempo de espera para o atendimento na farmácia também pode influenciar negativamente o acesso <sup>63,66</sup>. Vale ressaltar que a organização do serviço de farmácia do SEAP HIV/Aids promovia um atendimento com tempo médio de espera inferior a 30 minutos devido ao agendamento para dispensação de medicamentos. Consideramos este tempo de espera relativamente baixo para justificar a falta de retirada na data da prescrição.

Observamos que somente 16,5% (26) sujeitos realizaram consulta de retorno após a introdução da INH com intervalo inferior a 30 dias. Apesar da inexistência de recomendações oficiais em relação ao intervalo para o retorno, seria interessante um acompanhamento médico próximo, já que a INH pode induzir hepatotoxicidade, possibilidade agravada pelo fato de muitos dos pacientes HIV/aids utilizarem outros medicamentos e serem portadores de comorbidades importantes <sup>12, 14,15</sup>.

Observamos, para 1 sujeito, que o intervalo para a consulta de retorno foi de 269 dias, e não identificamos, através do prontuário, justificativa para este intervalo.

Em relação ao registro do encerramento do TPI em prontuário, ato exclusivamente médico, para apenas 26,7% (39) dos 146 sujeitos este encerramento ocorreu concomitantemente no prontuário com o fim da prescrição eletrônica de INH através do SIGH. Esta diferença pode não só comprometer a qualidade do TPI, como também pode influenciar a avaliação da adesão ao mesmo, medida através da taxa de dispensação de INH, se baseada apenas na prescrição.

Para 17,1% (25) o encerramento ocorreu primeiramente na prescrição eletrônica, em média 38,1 dias, e só depois foi registrada no prontuário. Algumas possibilidades podem ser aventadas para justificar estas situações: falta do paciente no dia da consulta para receber nova prescrição, erro da previsão do período de duração do TPI, entre outras. Para estes sujeitos o TPI pode ter sido comprometido, uma vez que a farmácia, na ausência de prescrição, não pode fornecer o medicamento, mesmo que o tempo preconizado de TPI não tenha sido completado. Se este trabalho tivesse estimado a quantidade de comprimidos de INH prescritos através de prontuário apenas, estes sujeitos teriam recebido prescrição estimada de 546 comprimidos, em média. Entretanto, a média de comprimidos efetivamente prescritos foi de 504, ou seja, 7,7% inferior ao preconizado.

Para 56,2% (82) o encerramento do TPI foi registrado no prontuário e 77 dias, em média depois, houve o fim da prescrição de INH no SIGH, caracterizando um prolongamento da prescrição além do período do TPI. Nestes casos a medicação pode ser fornecida, uma vez que havia prescrição da mesma, acarretando riscos relacionados ao uso desnecessário de INH. Pode-se conjecturar que a facilidade para copiar a prescrição durante a

consulta, sem excluir a INH, pode ter contribuído para que estes casos ocorressem <sup>98</sup>. Para estes 82 sujeitos foram prescritos, em média, 778 comprimidos de INH, ou seja, 44% além do preconizado. Mais uma vez, se tivéssemos consultado apenas as informações sobre a duração do TPI registadas em prontuário, estimaríamos em 550 o número médio de comprimidos prescritos, ou seja, 1,3% além do preconizado.

Para assegurar uma assistência farmacêutica de qualidade, a equipe de farmácia necessita manter diálogo permanente com o paciente e o médico <sup>81,86</sup>. Dos 82 sujeitos para os quais a prescrição de INH esteve disponível para a dispensação de INH além do período preconizado para o TPI apenas 17,1% (14) efetivamente retiraram-na. Uma possível explicação para esse baixo número de dispensações é a interação entre os profissionais da farmácia, os médicos e os pacientes. No ato da dispensação, muitos sujeitos que já haviam completado 6 meses de TPI, ao serem questionados sobre a extensão do tratamento, informavam que o mesmo havia sido encerrado pelo médico na consulta e não o retiravam da farmácia.

Observamos o impacto da prescrição inadequada, através do SIGH, quando analisamos a quantidade de INH prescrito nos sujeitos em que o fim da prescrição de INH não foi concomitante ao encerramento do TPI registrada no prontuário. A informatização deve ser uma ferramenta positiva para as práticas assistenciais da farmácia <sup>93</sup>. Melhorias nas funcionalidades do SIGH poderiam ser implantadas como forma de evitar erros de prescrição e de dispensação em relação ao TPI, assim como para medicamentos em geral. Uma alternativa simples seria a geração de um alerta para o médico no momento da prescrição informando que já alcançou os 180 dias do TPI e para a farmácia, no momento

da dispensação de INH, quando fosse atingido o marco de 540 comprimidos dispensados ao paciente.

A adesão às orientações e condutas preconizadas pelo agente de saúde de forma regular e sistemática envolve vários fatores tais como características do serviço, tempo de espera, horário de funcionamento, crenças pessoais, a própria doença, entre outros <sup>63,64,65,66</sup>. Observamos maior taxa de avaliação de adesão descrita em prontuário ao TARV do que ao TPI. Entre os 149 sujeitos que utilizavam TARV 53% (79) tinham avaliação de adesão ao TARV registrada, enquanto 13% (21) entre os 161 sujeitos em TPI tinham avaliação de adesão ao TPI registrada. Diante deste resultado pode-se supor que haja maior preocupação com a adesão ao TARV do que ao TPI, por parte dos médicos. Por ser tratar de uma medida para reduzir o risco de TB, quando realizada adequadamente, e potencialmente capaz de induzir efeitos adversos (hepatotoxicidade) seria desejável que houvesse maior número de avaliações da adesão ao mesmo <sup>22,38,39</sup>.

A avaliação de adesão ao tratamento pode ser feita de várias maneiras <sup>68,69,70</sup>. A metodologia utilizada entre os estudos para avaliação de adesão ao TPI tem uma grande variação. Existem estudos em que a adesão foi medida pela proporção de frascos fornecidos comparado ao previsto, pelo número de pacientes que finalizaram tratamento entre os que iniciaram o TPI, pela proporção de comprimidos dispensados que foram retornados à farmácia, através de banco de dados com informações sobre a dispensação de medicamentos e auto relato. <sup>78, 79, 102, 104, 105, 106, 107</sup>.

Neste trabalho a taxa de adesão ao TPI considerada adequada corresponde à retirada de 80% das doses de INH <sup>76, 77,78</sup>. Aqui observamos a

taxa de adesão à INH, que foi avaliada de acordo com as duas fontes de informações utilizadas e que, como apresentamos anteriormente, podem variar: prontuário e prescrição eletrônica. Baseada na duração do TPI registrado em prontuário, observamos taxa de adesão de 96%.

Em estudo de avaliação de adesão ao TPI entre usuários de drogas injetáveis HIV negativos, divididos em 3 grupos: grupo 1 – INH diretamente observada, dose plena de metadona e aconselhamento; grupo 2 – INH diretamente observada, dose plena de metadona sem aconselhamento e grupo 3: controle (INH sem observação direta), sendo a avaliação feita através da contagem de comprimidos retornados, observou-se que as taxas de adesão foram, respectivamente, 77,1%, 59,5% e 13,5% <sup>106</sup>.

Em outro estudo de intervenção em pacientes HIV negativos também com uso de INH em esquema de tratamento diretamente observado e incentivo financeiro, em dose de INH 900 mg, 2x por semana por 6 meses e grupo controle com 300mg/dia de INH, a adesão foi avaliada através do número de pacientes que finalizaram o TPI, avaliados através de prontuário; as taxas de adesão observadas foram de 70,3% e 47,9%, respectivamente <sup>107</sup>.

Em estudo realizado em pacientes com HIV/aids com TT positivo na Tailândia, a adesão ao TPI foi avaliada pelo auto relato e por contagem de comprimidos dispensados com taxas de 81,5% e 84,5% respectivamente <sup>78</sup>.

O sistema eletrônico MEMS também é uma ferramenta para avaliação de adesão ao tratamento. Em estudo utilizando MEMS, com pacientes HIV negativos, em que os pacientes não aderentes recebiam ligações telefônicas da equipe de enfermagem como orientação e auxílio, a taxa de adesão observada foi de 91,5% <sup>79</sup>.

Em um serviço localizado em hospital terciário ligado à Universidade de Medicina de Washington, EUA, que realiza atendimento a profissionais de saúde com TT positivo e tem disponível sistema informatizado de prontuário e de dispensação de medicamentos a adesão, medida através da taxa de conclusão de tratamento aos 6 meses, foi de 82% <sup>104</sup>.

Os resultados de adesão devem ser avaliados sob a perspectiva da assistência ao paciente, mas estes resultados também podem levar a uma reflexão sobre a organização do serviço, envolvendo os processos de prescrição, relacionados à equipe médica, e de dispensação, envolvendo a equipe de farmácia. Como o TPI deve ser administrado de acordo com um protocolo bem definido, torna-se um bom marcador para este exercício.

As taxas elevadas de adesão à INH encontradas neste estudo podem ser justificadas, pelo menos parcialmente, pela organização do serviço e por práticas adotadas na assistência, médica e farmacêutica. Nos anos de 2006, 2007 e 2008 o serviço de farmácia do SEAP HIV/Aids adotou medidas para elevar a taxa de dispensação de todos os medicamentos prescritos, tais como: agendamento das datas de dispensação de medicamentos, unificação das dispensações de diferentes medicamentos para uma mesma data, informação para o médico, através de notificação em prontuário, sobre a falta do paciente à retirada de TARV e de INH e, principalmente, o esclarecimento verbal, individualizado, dos pacientes, sobre a importância do comparecimento à farmácia para retirada do medicamento na data agendada para a efetividade do tratamento.



Tais medidas aumentaram em 62% a taxa de dispensação de medicamentos prescritos no ano de 2008, persistindo este aumento até 2012

108 .

Nosso estudo possui algumas limitações. Apesar de não existir um padrão ouro para avaliação de adesão a presença de outro método, como entrevista, por exemplo, poderia colaborar para obtenção de informações individuais sobre a adesão e as dificuldades para alcançá-la. Além disso, a inclusão de variáveis destinadas a esclarecer como os médicos usam a ferramenta de prescrição eletrônica durante a consulta e sobre o conhecimento dos mesmos sobre o protocolo que orienta o TPI poderiam contribuir nesta investigação.

## **8 CONCLUSÕES**

---

A adesão aos tratamentos recomendados é essencial para que se alcance o resultado esperado com os mesmos. Adesão é um comportamento complexo, assim como sua avaliação. Neste estudo nos propusemos a avaliar a taxa de dispensação de isoniazida usada no tratamento da infecção latente por *M. tuberculosis* entre sujeitos que vivem com HIV/aids como uma forma de nos aproximarmos da adesão a este tratamento. Identificamos que a taxa de adesão do medicamento alcançou 96%, de acordo com as informações registradas em prontuário.

Em nosso estudo não foi possível identificar os perfis dos sujeitos de acordo com a taxa de adesão, uma vez que não observamos associação entre as variáveis de interesse e de desfecho.

A hepatotoxicidade do TPI preocupa os médicos. Neste estudo observamos elevação discreta de enzimas hepáticas no período concomitante ao TPI e redução das mesmas após a suspensão do mesmo. Esta elevação não acarretou suspensão de TPI para nenhum sujeito.

Não observamos repercussão do TPI na contagem de linfócitos T CD4+, nem na carga viral do HIV.

A taxa de adesão encontrada em nosso estudo foi superior à de vários estudos, entre os quais aqueles com incentivo financeiro, posologias que facilitaram a adesão, tratamento com INH diretamente observado e entre sujeitos que eram profissionais de saúde.

Atribuímos a taxa elevada de dispensação de INH para o TPI observada neste trabalho à organização do serviço, com projeto de gestão voltado para

adesão. Vários serviços assistenciais ofertados no mesmo espaço físico, presença de equipe interdisciplinar integrada, voltada para alcançar alta adesão aos tratamentos e pacientes em acompanhamento por período prolongado foram considerados fatores decisivos para o resultado alcançado.

Concluimos que é possível utilizar a taxa de dispensação de INH como indicador de adesão ao TPI com informações de prontuário e de dispensação de medicamento em farmácia. Destacamos, como contribuição deste estudo, a identificação de que a prescrição eletrônica de medicamentos, positiva sob quase todos os aspectos, deve ser aprimorada. Embora agilize a assistência médica pode expor o paciente a prescrição inadequada. Para evitar este risco devem ser adotadas medidas que a aprimorem constantemente, conforme os protocolos de tratamento disponíveis e os conhecimentos atualizados.

## **9 REFERÊNCIAS**

---

1. Biggar RJ. AIDS - a global problem. *Cancer Detection and Prevention*. 1988;12(1-6):169-74.
2. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. Reflections on 30 Years of AIDS. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(6):1044-8.
3. Spivak JL, Bender BS, Quinn TC. Hematologic abnormalities in the acquired immune-deficiency syndrome. *American Journal of Medicine*. 1984;77(2):224-8.
4. UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Together we will end AIDS. Geneva: WHO; 2012. Available from: [http://www.unAids.org/en/media/unAids/contentassets/documents/epidemiology/2012/20120718\\_togetherwewillendAids\\_en.pdf](http://www.unAids.org/en/media/unAids/contentassets/documents/epidemiology/2012/20120718_togetherwewillendAids_en.pdf).
5. Mavedzenge SMN, Doyle AM, Ross DA. HIV prevention in young people in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Journal of Adolescent Health*. 2011;49(6). 568-86.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatite Virais. *Boletim Epidemiológico - Aids e DST*. 2010;8(1). 27<sup>a</sup> a 52<sup>a</sup> - semanas epidemiológicas. 2011;8(1). 01<sup>a</sup> a 26<sup>a</sup> - semanas epidemiológicas. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011. Disponível em: [http://www.Aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50652/boletim\\_Aids\\_2011\\_final\\_m\\_pdf\\_26659.pdf](http://www.Aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50652/boletim_Aids_2011_final_m_pdf_26659.pdf).

7. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Programa Estadual de DST/Aids-São Paulo. Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids. *Boletim epidemiológico – AIDS DST*. 2011;28(1). São Paulo (SP): Programa Estadual de DST/Aids; 2011. Disponível em: <http://www3.crt.saude.sp.gov.br/iec/boletim2011.pdf>.
8. Sharp PM, Bailes E, Chaudhuri RR, Rodenburg CM, Santiago MO, Hahn BH. The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*. 2001;356(1410):867-76.
9. Barasa SB. True story about HIV: theory of viral sequestration and reserve infection. *HIV/AIDS*. 2011;3:125-33.
10. Killian MS, Levy JA. HIV/AIDS: 30 Years of progress and future challenges. *European Journal of Immunology*. 2011;41(12):3401-11.
11. Veronesi R, Focaccia R. Tuberculose. In: Melo FAL, Ajuine JB, Hijjar MA, Gomes M, Rodrigues DSS, Klautau GB. *Tratado de Infectologia*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p.1139-206.
12. Santos JS, Beck ST. A coinfeção tuberculose e HIV: um importante desafio: artigo de revisão. *Revista Brasileira Análises Clínicas*. 2009;41(3)209-215.

13. Moir S, Chun T-W, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annual Review of Pathology*. 2011;6:223-48.
14. Rubio R, Rodríguez V, Llenas J, Fiorante S, Matarranz M. Tratamiento de la infección por el VIH. Fármacos antirretrovirales. *Medicine*. 2010;10(59):4048-60.
15. Grant M, Samuel R, Bettiker RL, Suh B. Antiretroviral therapy 2010 update: Current practices and controversies. *Archives of Pharmacal Research*. 2011;34(7):1045-53.
16. Silva JRL, Boéchat N. O ressurgimento da tuberculose e o impacto do estudo da imunopatogenia pulmonar. *Jornal Brasileiro Pneumologia*. 2004;30(4) 478-84.
17. WHO. *Global tuberculosis control: WHO report 2011*. Geneva: WHO; 2011. Disponível em: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2011/gtbr11\\_full.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf).
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim Epidemiológico Especial Tuberculose*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/bolepi\\_v43\\_especial\\_tb\\_correto.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/bolepi_v43_especial_tb_correto.pdf).



19. Goldman L, Ausiello D. *Cecil: tratado de medicina interna*. 23ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
20. Ottenhoff TH, Verreck FA, Hoeve MA, van de Vosse E. Control of human host immunity to mycobacteria. *Tuberculosis*. 2005;85(1-2):53-64.
21. Algood HM, Chan J, Flynn JL. Chemokines and tuberculosis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2003;14(6):467-77.
22. Conde MB, de Melo FAF, Marques AMC, Ninarosa NN, Pinheiro VGF, Dalcin PTR. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro Pneumologia*. 2009;35(10):1018-48.
23. Swaminathan S, Narendran G. HIV and tuberculosis in India. *Journal of Biosciences*. 2008 Nov;33(4):527-537
24. Katoch VM. Newer diagnostic techniques for tuberculosis. *Indian Journal of Medical Research*. 2004;120(4):418-28.
25. Lalvani A, Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection. *British Medical Bulletin*. 2010;93(1):69-84.
26. Iseman MD. Tuberculosis therapy: past, present and future. *European Respiratory Journal Supplement*. 2002;20:87S-94S.

27. Rossetia MLR, Valimb ARM, Silva MSN, Rodrigues VS. Tuberculose resistente: revisão molecular. *Revista de Saúde Pública*. 2002;36(4):525-32.
28. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(1):CD000171.
29. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. *European Respiratory Journal*. 2011;37(3):690-711.
30. Horsburgh CR, Rubin EJ. Latent tuberculosis infection in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(15):1441-8.
31. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;174(7):736-42.
32. Duarte R, Amado J, Lucas H, Sapage JM. Tratamento da tuberculose latente: Revisão das normas, 2006. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2007;13(3):397-418.
33. Bennett DE, Courval JM, Onorato I, Agerton T, Gibson JD, Lambert L, McQuillan GM, Lewis B, Navin TR, Castro KG. Prevalence of tuberculosis infection in the United States population: the National Health and Nutrition

Examination Survey, 1999-2000. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;177(3):348-55.

34. Churchyard GJ, Scano F, Grant AD, Chaisson RE. Tuberculosis preventive therapy in the era of HIV infection: overview and research priorities. *Journal of Infectious Diseases*. 2007;196(Suppl 1):S52-S62.

35. Padmapriyadarsini C, Swaminathan S. Preventive therapy for tuberculosis in HIV infected individuals. *Indian Journal of Medical Research*. 2005;121(4):415-23.

36. WHO. WHO three I's meeting: Intensified Case Finding (ICF); Isoniazid Preventive Treatment (IPT) and TB Infection Control (IC) for People Living With HIV. *Report of a WHO Joint HIV and TB Department Meeting. World Health Organization. HIV Department. Geneva, Switzerland. 2-4 April 2008. Available from: [http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/WHO\\_3Is\\_meeting\\_report.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/WHO_3Is_meeting_report.pdf).*

37. Pineda NI, Pereira SM, Matos ED, Barreto ML. Quimioprofilaxia na prevenção da tuberculose: artigo de revisão. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2004;30(4):485-95.

38. Cohn DL, O'Brien RJ. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep*. 2000 Jun 9;49(RR-6):1-51.

39. Cohn, DL. Treatment of latent tuberculosis infection: renewed opportunity for tuberculosis control. *Clin Infect Dis*. 2000 Jul;31(1):120-4.
40. Person AK, Sterling TR. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV: shorter or longer? *Current HIV/AIDS Reports*. 2012;9(3):259-66.
41. Li J, Munsiff SS, Tarantino T, Dorsinville M. Adherence to treatment of latent tuberculosis infection in a clinical population in New York City. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(4):E292-E7.
42. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, McIntyre JA, Gray GE, Chaisson RE. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(1):11-20.
43. Van Der Werf TS, Dade GK, Van Der Mark TW. Patient compliance with tuberculosis treatment in Ghana: factors influencing adherence to therapy in rural service programme. *Tubercle*. 1990;71(4):247-52.
44. Hovell MF, Sipan CL, Blumberg EJ, Hofstetter CR, Slymen D, Friedman L, Moser K, Kelley NJ, Vera AY. Increasing latin adolescents' adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a controlled trial. *American Journal of Public Health*. 2003;93:1871-7.
45. Menzies R, Rocher I, Vissandjee B. Factors associated with compliance in treatment of tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease*. 1993;74(1):32-7.

46. Pablos-Mendes A, Knirsch CA, Barr G, Lerner DH, Frieden TR. Non-adherence in tuberculosis treatment: predictors and consequences in New York City. *American Journal of Medicine*. 1997;102:164-70.
47. El-Sadr WM, Tsiouris SJ. HIV-associated tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;29(5):525-31.
48. Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(Suppl 3):S223-S30.
49. de Jong BC, Israelski DM, Corbett EL, Small PM. Clinical management of tuberculosis in the context of HIV infection. *Annual Review of Medicine*. 2004;55:283-301.
50. Fatkenheuer G, Taelman H, Lepage P, Schwenk A, Wenzel R. The return of tuberculosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 1999;34(2):139-46.
51. Blanc FX, Havlir DV, Onyebujoh PC, Thim S, Goldfeld AE, Delfraissy JF. Treatment strategies for HIV-infected patients with tuberculosis: ongoing and planned clinical trials. *Journal of Infectious Diseases*. 2007;196(Suppl 1):S46-S51.

52. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(5):367-73.

53. Sonnenberg P. HIV-1 recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers (vol 358, pg 1690, 2001). *Lancet*. 2002;359(9323):2120.

54. Cahn P, Perez H, Ben G, Ochoa C. Tuberculosis and HIV: a partnership against the most vulnerable. *Journal of the International Association Physicians in AIDS Care (Chic)*. 2003;2(3):106-23.

55. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, Dye C. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(9):1009-21.

56. De Lima MDS, de Melo HRL. Hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs among patients coinfected with HIV and tuberculosis. *Cadernos De Saude Publica*. 2012;28(4):698-708.

57. Padmapriyadarsini C, Narendran G, Swaminathan S. Diagnosis & treatment of tuberculosis in HIV co-infected patients. *Indian Journal of Medical Research*. 2011;134(6):850-65.

58. Miranda SS. Tratamento da tuberculose em situações especiais. *Pulmão (Rio de J)*. 2012;21(1):68-71.
59. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin - Clinical relevance. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003;42(9):819-50.
60. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatite Virais. *Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2008. Disponível em: [http://www.Aids.gov.br/sites/default/files/consensoAdulto005c\\_2008montado.pdf](http://www.Aids.gov.br/sites/default/files/consensoAdulto005c_2008montado.pdf)
61. Curran A, Esteban E. HIV and TB coinfection: using adjusted doses of lopinavir/ritonavir with rifampin. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2011;9(12):1115-8.
62. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. *Adesão aos anti-retrovirais: manual para profissionais de saúde*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2005. Disponível em: [http://200.141.78.79/dlstatic/10112/123737/DLFE-45.pdf/med\\_adesao2005.pdf](http://200.141.78.79/dlstatic/10112/123737/DLFE-45.pdf/med_adesao2005.pdf).
63. Gusmão JL, Junior DM. Adesão ao tratamento – conceitos. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2006;13(1):23-5.

64. WHO. *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*. World Health Organization. Geneva; 2003. Available from: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf).

65. Reiners AAO, Azevedo RCS, Vieira MA, Arruda ALG. Produção bibliográfica sobre adesão/não-adesão de pessoas ao tratamento de saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2008;13(2):2299-306.

66. Neves LAS, Karina Reis RK, Elucir Gir E. Adesão ao tratamento por indivíduos com a co-infecção HIV/tuberculose: revisão integrativa da literatura. *Revista da Escola Enfermagem USP*. 2010; 44(4):1135-41.

67. van den Bemt BJJ, Zwikker HE, van den Ende CHM. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2012;8(4):337-51.

68. Gorenou V, Schönermark MP, Hagen A. Interventions for enhancing medication compliance/adherence with benefits in treatment outcomes. *GMS Health Technology Assessment*. 2008;3:Doc. 14: 1-9.

69. Dewulf NLS, Monteiro RA, Passos ADC, Vieira EM, Troncon LEA. Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com doenças gastrintestinais crônicas acompanhados no ambulatório de um hospital Universitário. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2006;42(4):575-84.



70. Oigman W. Métodos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2006;13(1):30-4.
71. Osterberg L, Blaschke T. Drug therapy: adherence to medication. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(5):487-97.
72. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2008;12(11):1235-54.
73. Dubanoski JP, Cohen HI. Tuberculosis chemoprophylaxis: Measuring adherence to the regimen. *Psychology, Health and Medicine*. 1998;3(2):181-92.
74. Eidlitz-Markus T, Zeharia A, Baum G, Mimouni M, Amir J. Use of the urine color test to monitor compliance with isoniazid treatment of latent tuberculosis infection. *Chest*. 2003;123(3):736-9.
75. Hovstadius B, Petersson G. Adherence, therapeutic intensity, and the number of dispensed drugs. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2011;20(12):1255-61.
76. Veening GJJ. Long term isoniazid prophylaxis. Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*. 1968;41:169-71.

77. Fallab-Stubi C-L, Zellweger J.P, Sauty. A, Uldry .CH, Iorillo. D, Burnier M. Electronic monitoring of adherence to treatment in the preventive chemotherapy of tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1998;2(7):525-30.

78. Hiransuthikul. N, Nelson K.E, Hiransuthikul. P, Vorayingyong. A, Paewplot. R. INH preventive therapy among adult HIV-infected patients in Thailand. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2005;9(3):270-5.

79. WHO. *Operations manual for delivery of HIV prevention, care and treatment at primary health centres in high-prevalence, resource-constrained settings: edition 1 for fieldtesting and country adaptation*. Geneva: WHO; 2008. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/imai/om.pdf>.

80. Mil JWF, Schulz M. A Review of Pharmaceutical Care in Community Pharmacy in Europe. *Harvard Health Policy Review*. 2006;7(1):155-68.

81. Walkowiak H, Keene D. *Expanding the Role of Pharmacy Staff in Antiretroviral Therapy. From the Ground Up: Building Comprehensive HIV/AIDS Care Programs in Resource-Limited Settings*. Washington (DC): Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation; 2009. Available from: <http://ftguonline.org/ftgu-232/index.php/ftgu/article/view/1956/3908>.

82. Brasil. Lei No 9.313 de 13 de Novembro de 1996. *Dispõe sobre a Distribuição Gratuita de Medicamentos aos Portadores do HIV e Doentes de*

AIDS de 27 Dezembro 2000. Disponível em:

<http://www.aids.gov.br/assistencia/lei9313.htm>.

83. Oliveira MA, Esher AFSC, Santos EM, Cosendey MAE, Luiza VL, Bermudez JAZ. Avaliação da assistência farmacêutica às pessoas vivendo com HIV/AIDS no Município do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública*. 2002;18(5):1429-39.

84. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Protocolo de assistência farmacêutica em DST/HIV/Aids: recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais*. Brasília(DF): Ministério da Saúde; 2010. Disponível: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_assistencia\\_farmaceutica\\_aids.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_assistencia_farmaceutica_aids.pdf).

85. Brasil. *Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica*. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/resol\\_cns338.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/resol_cns338.pdf)

86. Vieira FS. Qualificação dos serviços farmacêuticos no Brasil: aspectos inconclusos da agenda do Sistema Único de Saúde. *Revista Panamericana de Salud Publica*. 2008;24(2):91-100.

87. Brasil. *Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência Farmacêutica no SUS / Conselho Nacional de Secretários de Saúde*. Brasília (DF): CONASS; 2011.

88. Brasil. Conselho Federal de Farmácia. *A assistência farmacêutica no SUS / Conselho Federal de Farmácia, Conselho Regional de Farmácia do Paraná; organização Comissão de Saúde Pública do Conselho Federal de Farmácia, Comissão de Assistência Farmacêutica do Serviço Público do CRF-PR*. – Brasília (DF): Conselho Federal de Farmácia; 2009.

89. Vieira FS. Assistência farmacêutica no sistema público de saúde no Brasil. *Revista Panamericana de Salud Publica*. 2010;27(2):149-56.

90. Oliveira LCF, Assis MMA, Barboni AR. Assistência farmacêutica no Sistema Único de Saúde: da Política Nacional de Medicamentos à Atenção Básica à Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010 15(3):3561-7.

91. Melchior R, Nemes MIB, Basso CR, Castanheira ERL, Alves MTSB, Buchalla CM, Donini AA. Avaliação da estrutura organizacional da assistência ambulatorial em HIV/Aids no Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2006;40(1):141-51.

92. Portela MC, Lotrowska M. Assistência aos pacientes com HIV/Aids no Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2006;40(1):70-9.

93. Vieira FS. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2007;12(1):213-20.

94. Araújo ALA, Pereira LRL, Ueta JM, Freitas O. Perfil da assistência farmacêutica na atenção primária do Sistema Único de Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2008;13:611-7.

95. São Paulo. Secretaria de Estado do Governo. Decreto 39465, 4 de novembro de 1994. Cria no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids e dá providências correlatas. *Diário Oficial do Estado*, São Paulo. 1994.

96. Gutierrez EB, Gomes V, Picone CM, Suga H, Atomiya AN. Active tuberculosis and mycobacterium tuberculosis latent infection in patients with HIV/AIDS. *HIV Medicine*. 2009;10(9):564-72.

97. Companhia de Processamento de Dados do Estado de São Paulo. *Relatório de Administração e de responsabilidade social 2010*. Disponível em: [http://www.prodesp.sp.gov.br/PRODESP\\_VALOR\\_ECONOMICO\\_2010.pdf](http://www.prodesp.sp.gov.br/PRODESP_VALOR_ECONOMICO_2010.pdf).

98. Companhia de Processamento de dados do Estado de São Paulo – O projeto Farmácia Eletrônica evoluiu: no HC, agora a receita é feita diretamente no computador. *Informativo Mensal da Cia. De Processamento de Dados do*

*Estado de São Paulo.* 2009; 5. Disponível em:  
<http://www.prodesp.sp.gov.br/newsletter/JANEIRO/noticia01.html>.

99. Cipriano SL, Pinto VB, Chaves CE. *Gestão estratégica em Farmácia Hospitalar: aplicação prática de um modelo de gestão para qualidade.* São Paulo: Atheneu, 2009. Cap.6, p.69-70: Informações e conhecimento.

100. Donabedian A. The role of outcomes in quality assessment and assurance. *QRB Quality Review Bulletin.* 1992;18(11):356-60.

101. Lo Bue PA, Mosser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine.* 2003;168(4):443-7.

102. Tulsy JP, Pilote L, Hahn JA, Zolopa AJ, Burke M, Chesney M, Moss AR. Adherence to isoniazid prophylaxis in the homeless: a randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine.* 2000;160:697-702.

103. Parsyan AE, Saukkonen J, Barry MA, Sharnprapai S, horsburgh CR Jr. Predictors of failure to complete treatment for latent tuberculosis infection. *Journal Infection.* 2007;54:262-6.

104. Shukla SJ, Warren DK, Woeltje KF, Gruber CA, Frases VJ. Factors associated with the treatment of latent tuberculosis infection among health-care workers at a Midwestern teaching hospital. *Chest.* 2002;122:1609-14.

105. Kabali C, von Reyn CF, Brooks DR, Waddell R, Mtei L, M Bakari, Matee M, Pallangyo K, Arbeit RD, Horsburgh CR Jr. Completion of isoniazid preventive therapy and survival in HIV-infected, TST positive adults in Tanzania. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15(11):1515-21.

106. Batki SL, Gruber VA, Brandley JM, Brandley M, Delucchi K. A controlled trial of methadone treatment combined with directly observed isoniazid for tuberculosis prevention in injection drug users. *Drug and Alcohol Dependence* 2002;66(3):283-93.

107. White MC, Gournis E, Kawamura M, Menendez E, Tulskey JP. Effect of directly observed preventive therapy for latent tuberculosis infection in San Francisco. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2003;7(1):30-5.

108. Santana CA, Nagata D, Gutierrez EB. A avaliação da qualidade da assistência farmacêutica a pacientes HIV/AIDS após a implantação do agendamento eletrônico para dispensação de medicamentos através da pesquisa de satisfação do cliente. *In: IX Congresso Internacional de Qualidade em Serviços e Sistemas de Saúde*. Abril 06-08, 2009. São Paulo, Brasil.





**Anexo A**

São Paulo, de 2011.

**Declaração de Sigilo**

Declaro que todas as informações dos pacientes obtidas do estudo “Avaliação da Taxa de Adesão ao Tratamento Preventivo de Tuberculose com Isoniazida em Serviço Especializado em HIV/aids”, serão analisadas em conjunto e não será divulgada a identificação de nenhum paciente, garantindo o sigilo preconizado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Atenciosamente,

**Claudinei Alves Santana**

Pesquisador Principal

Farmacêutico do SEAP HIV/AIDS da Divisão de Moléstias  
Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo

**ANEXO B****Instrumento para Coleta de dados – Adesão ao TPI**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

1. Nome: \_\_\_\_\_

2. RG-HC: \_\_\_\_\_

3. Sexo: ( ) M [1] ( ) F [2]

4. Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

5. Diagnóstico do HIV: \_\_\_/\_\_\_

6. Acompanhamento por médico:

( ) assistente [1] ( ) residente [2]

7. Doenças concomitantes:

( ) sim [1] ( ) não [2]

8. Se sim, qual?

( ) VHB [1] ( ) VHC [2] ( ) Depressão [3] ( ) HAS [4] ( ) Diabetes [5] ( ) outras \_\_\_\_\_ [6]

9. Data do PPD: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

10. Valor de PPD: \_\_\_\_\_

11. 1º prescrição de TPI: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

12. 1º retirada na farmácia de TPI: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

13. Está em uso de ARVs?

( ) sim [1] ( ) não [2]

14. Se sim, quantos medicamentos: \_\_\_\_\_

15. Há anotações médicas sobre a **adesão aos ARVs**?

( ) sim [1] ( ) não [2]

16. Se sim qual avaliação?

( ) boa [1]

( ) regular [2]

( ) irregular [3]

( ) não aderente [4]

17. Foram prescritos fármacos durante TPI?

( ) sim [1] ( ) não [2]

18. Se sim, quantos? \_\_\_\_\_

19. Possui alguma referência em prontuário sobre o uso de **álcool, fumo ou drogas ilícitas** no início, durante ou final da TPI?

( ) sim [1] ( ) não [2]

20. Se sim, quais?

- ( ) álcool [1]  
 ( ) fumo [2]  
 ( ) drogas ilícitas [3]  
 ( ) outras: \_\_\_\_\_ [4]

21. Exames laboratoriais

	Pré TPI	Concomitante a TPI				Pós TPI
<b>Exames</b>						
<b>CV</b>						
<b>CD4</b>						

	Pré TPI	Concomitante a TPI				Pós TPI
<b>Exames</b>						
<b>TGO/AST</b>						
<b>TGP/ALT</b>						
<b>GGT</b>						

22. Se não qual novo esquema (quantidade): \_\_\_\_\_

23. Última retirada de TPI na farmácia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

24. Encerramento de TPI pelo médico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

25. Intercorrência durante a TPI?

- ( ) sim [1] ( ) não [2]

26. Qual intercorrência?

- ( ) Suspensão do tratamento [1]  
 ( ) Abandono do tratamento [2]

26.1. Se suspenso, qual a justificativa:

- ( ) hepatotoxicidade [1]  
 ( ) reações alérgicas [2]  
 ( ) neuropatias [3]  
 ( ) outros efeitos colaterais: Qual: \_\_\_\_\_ [4]  
 ( ) sem justificativa [5]

26.2. Se abandono, qual a justificativa

---

27. TPI diferente da preconizada:

( ) sim [1] ( ) não [2]

28. Se sim, qual a justificativa?

---

---

---

29. Há anotações médicas sobre **adesão a TPI**?

( ) sim [1] ( ) não [2]

30. Se sim qual avaliação?

( ) boa [1]

( ) regular [2]

( ) irregular [3]

( ) não aderente [4]

31. Existe relato médico sobre final de TPI.

( ) sim [1] ( ) não [2]

**Dados da farmácia:**

32. Número de comp de isoniazida dispensados \_\_\_\_\_

33. Número de comprimidos prescritos \_\_\_\_\_

## ANEXO C



## APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 25/05/2011, **APROVOU o(s) documento(s)** abaixo mencionado(s) no Protocolo de Pesquisa nº **1068/08**, intitulado: "**Avaliação da Taxa de Adesão ao Tratamento preventivo de tuberculose com Isoniazida em Serviço Especializado em HIV/AIDS**" apresentado pelo Departamento de **MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**.

- APESQ: P015/11 – datado de 11/03/11 – Alterações no projeto:
  - Mudança do título para: "Avaliação da Taxa de Adesão ao Tratamento preventivo de tuberculose com Isoniazida em Serviço Especializado em HIV/AIDS".
  - Alteração no desenho do estudo.
  - Alteração no período de inclusão dos sujeitos na pesquisa.
  - Alteração no critério de exclusão.
- APESQ: P017/11 – datado de 25/03/11 – Resultados preliminares do projeto de pesquisa.

Pesquisador (a) Responsável: **Claudinei Alves Santana**

CAPPesq, 26 de Maio de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO  
Coordenador  
Comissão de Ética para Análise de  
Projetos de Pesquisa - CAPPesq