

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLINICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLINICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

FERNANDA DIAS DA SILVA

**AVALIAÇÃO DOS EVENTOS E REAÇÕES ADVERSAS
RELACIONADAS AO NOVO ESQUEMA DE
TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE, UTILIZANDO
A FORMULAÇÃO DE DOSE FIXA COMBINADA COM 4
FÁRMACOS NA FASE INTENSIVA**

Rio de Janeiro

2012

DISSERTAÇÃO PCDI – IPEC F.D. SILVA 2012

**AVALIAÇÃO DOS EVENTOS E REAÇÕES ADVERSAS
RELACIONADAS AO NOVO ESQUEMA DE
TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE, UTILIZANDO
A FORMULAÇÃO DE DOSE FIXA COMBINADA COM
4 FÁRMACOS NA FASE INTENSIVA**

FERNANDA DIAS DA SILVA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Pesquisa Clínica em doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de mestre em Ciências; área de concentração Doenças Infecciosas.

Orientadoras: Dra. Liane de Castro e Dra. Marli Jane Martins Costa

Rio de Janeiro

2012

FERNANDA DIAS DA SILVA

**AVALIAÇÃO DOS EVENTOS E REAÇÕES ADVERSAS
RELACIONADAS AO NOVO ESQUEMA DE
TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE, UTILIZANDO
A FORMULAÇÃO DE DOSE FIXA COMBINADA COM
4 FÁRMACOS NA FASE INTENSIVA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Pesquisa Clínica em doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de mestre em Ciências; área de concentração Doenças Infecciosas

Orientador(es): Prof^ª. Dra. Liane de Castro

Prof^ª. Dra. Marli Jane Martins Costa

Aprovada em: 21/12/2012

BANCA EXAMINADORA

Dra. Valéria Cavalcanti Rolla (Presidente)

IPEC/FIOCRUZ

Dr. Gilberto Marcelo Sperandio da Silva

IPEC/FIOCRUZ

Dra Kenia Balbi El-Jaick

Universidade Federal Fluminense (UFF)

“Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo. Todos nós sabemos alguma coisa. Todos nós ignoramos alguma coisa. Por isso aprendemos sempre.”

(Paulo Freire)

AGRADECIMENTOS

A todos os funcionários e professores da Pós-Graduação do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas. Aos funcionários do Ensino, especialmente à Priscila Sá, pela boa vontade e competência em resolver os problemas e por muitas vezes facilitar a vida dos alunos.

À Dra. Lusiele Guaraldo pelas revisões e colaborações realizadas durante os seminários.

Ao Dr. Pedro Brasil pela revisão e colaboração que foram imprescindíveis para esse trabalho.

Ao Dr. Gilberto Sperandio e Dra Carolina Arana que concordaram em fazer parte da banca examinadora.

Às minhas orientadoras Dra Liane de Castro e Dra. Marli Jane Martins pela paciência e conhecimentos transmitidos durante esse projeto.

Às minhas companheiras de mestrado: Grazi, Mayara e Thaís. Foi uma honra ter convivido com vocês.

Às minhas amigas mais queridas Clau, Lua, Tati e Andrea que sempre me enchem de confiança e alegria.

Às amigas Roberta e Vivian, que muitas vezes, trabalharam dobrado durante a minha ausência para assistir às aulas e executar o projeto. E por terem sempre me dado bons conselhos e se propuseram sempre me ajudar. Muito, muito obrigada!

À minha irmã, que no momento mais difícil me ajudou muito, com seu brilhantismo e perfeição, e com quem eu sempre posso contar!

Ao Laurent, pela calma, carinho e companherismo.

Aos meus pais, Wanderley e Maria, por terem transformado meu mundo em um lugar grande e cheio de oportunidades, por sempre terem me apoiado e me respeitado.

Silva, F D. **Avaliação dos eventos e reações adversas relacionadas ao novo esquema de tratamento para tuberculose, utilizando a formulação de dose fixa combinada com 4 fármacos na fase intensiva.** Rio de Janeiro, 2012. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

RESUMO

Em 2010, o tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes foi modificado pelo Ministério da Saúde. Até então, era utilizado o esquema RHZ, (rifampicina (600 mg), isoniazida (400 mg) e pirazinamida (2000 mg), sendo 2 meses de RHZ seguido de mais 4 meses de RH. Essa modificação no cenário de tratamento com a inclusão de um quarto componente (etambutol) na fase intensiva e com a introdução de uma nova apresentação farmacêutica em dose fixa combinada 4 em 1 (4DFC) é inédita no país. A nova formulação é composta por rifampicina (600 mg), isoniazida (300 mg), pirazinamida (1500 mg) e etambutol (1200 mg). O novo esquema básico é constituído pelo primeiro período de 2 meses com administração do 4 DFC e mais 4 meses de RH. Apesar da eficácia do medicamento 4DFC já ter sido estabelecida por estudos clínicos em outros países, é necessário descrever as reações adversas a esse medicamento na população brasileira. Reações adversas a medicamentos (RAM) representam um conjunto de efeitos nocivos atribuídos aos tratamentos medicamentosos, cuja ocorrência depende da susceptibilidade de cada indivíduo e população. Considerando-se esses aspectos, o presente estudo descreve os eventos adversos (EA) observados durante o tratamento com esquema básico 4DFC em pacientes com tuberculose e classifica esses EA como RAM pelo método de Naranjo. Este foi um estudo descritivo, retrospectivo com 83 pacientes ambulatoriais tratados para tuberculose no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, Brasil. Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes foram obtidos a partir dos prontuários clínicos. A média de idade foi de 40,12 anos, 60,24% da população era composta por homens; 54,22% de pacientes se auto declararam de cor branca. A maioria dos pacientes apresentou a forma pulmonar da doença (74,7%) e apenas 13,25% eram coinfectados com o Virus da Imunodeficiência Humana (HIV). A prevalência de infecção pelo Virus da Hepatite C (HCV) foi de 6,02% enquanto a infecção pelo Virus da Hepatite B (HBV) estava presente em 1,2%. A prevalência de tabagismo e etilismo foi de 28,92% e 16,87%, respectivamente. Nesta população, 86,75% dos indivíduos apresentam pelo menos um EA. Foram observados 137 EA, desses 85,4% foram classificados como RAM. O evento adverso mais frequente foi hiperurecemia (35%), seguido de dor abdominal (8,8%), náusea (8,8%) e prurido (8,8%). A ocorrência de EA foi estatisticamente associada com a fase intensiva do tratamento, durante a administração do medicamento 4DFC.

Palavras-chave: 1. Tuberculose. 2. Reação Adversa a Medicamento. 3. Dose fixa combinada

Silva, F D. **Investigation of adverse events and drug adverse reactions associated with the new treatment regimen for tuberculosis, using a fixed dose combination formulated with 4 drugs.** Rio de Janeiro, 2012. Dissertation [Master of Science in Infectious Disease Clinical Research Program] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

ABSTRACT

The treatment for tuberculosis in adults and adolescents has changed by the Brazilian Ministry of Health in 2010. Previously, it was used the RHZ regimen, composed by rifampicin (600 mg), isoniazid (400 mg) and pyrazinamide (2000 mg). The first 2 months were administered RHZ followed by 4 months of administration of RH. This treatment modification included the ethambutol as the forth component in the intensive phase and introduced the four fixed dose combination (4FDC). This is unprecedented in Brazil. The new formulation comprises A rifampicin (600 mg), isoniazid (300 mg), pyrazinamide (1500 mg) e ethambutol (1200 mg). This new scheme consists of 2 months with administration of 4 DFC followed by 4 months of administration of RH. Despite the effectiveness of this medicine (4 DFC) has already been established by clinical trials in other countries, it is important to describe the frequency of adverse drug reactions (ADR) with this new technology in the Brazilian population. ADR represents a set of adverse events attributed to drug treatments and their occurrence depends on the susceptibility of the individual and population. Considering this, the present study pretends to describes the adverse events (AE) during the basic treatment for tuberculosis and classify them as ADR by Naranjo Method. This was a retrospective study of 83outpatients who had been treated for TB at Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Evandro Chagas Clinical Research Institute (IPEC), Rio de Janeiro, Brazil. Demographic, clinical and laboratory data were extracted from the medical records and stored in database. Population's mean age was 40.12 years; 60.24% patients were men and 54.22% declared themselves as of white subjects. Most patients presented pulmonary TB (74.7%) and the co-infection with Human Immunodeficiency Virus (HIV) was present only in 13.25%. Hepatitis C virus (HCV) infection prevalence was 6.02%, while Hepatitis B virus (HBV) infection was present in 1.2%. Concerning tobacco use and alcoholism, the identified rates were 28.92% and 16.87%, respectively. In this population 86.75% of the individual presented, at least, one AE. It was observed 137 EAs and 85.4 % of them were classified as ADR. The most frequent adverse event was hyperurecemia (35%), followed by abdominal pain (8.8%), nausea (8.8%) and pruritus (8.8%). The occurrence of AE was statistically significant during the intensive phase of treatment, when 4FDC was administered.

Key words: 1. Tuberculosis. 2. Adverse Drug Reaction. 3. Fixed dose combination

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Incidências estimadas TB, 2011	4
Figura 2: Taxa de incidência TB 1990 a 2011, Brasil	5
Figura 3: Taxa de mortalidade por TB 2000 a 2010, Brasil	6
Figura 4: Taxa de incidência por UF, Brasil	6
Figura 5: Taxa de mortalidade por UF, Brasil	7
Figura 6: Taxa de incidência TBXHIV e coinfeção por UF, Brasil	9
Figura 7: Síntese das características do M.tb	13
Figura 8: Esquema básico para tratamento TB em adultos e adolescentes	18
Figura 9: Percentual de abandono por UF em 2010, Brasil	20
Figura 10: Reações adversas menores	28
Figura 11: Reações adversas maiores	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Carga de Tuberculose estimada, 2011.	4
Tabela 2: Terminologia dos Eventos Adversos (WHO-ART).....	36
Tabela 3: Classificação EA	37
Tabela 4: Escala da Probabilidade de RAM	38
Tabela 5: Escore Naranjo	38
Tabela 6: Dados Demográficos	40
Tabela 7: Apresentação Clínica da Tuberculose e Eventos Adversos.....	41
Tabela 8: Frequência de Eventos Adversos por Sistema Anatômico (WHO-ART).....	42
Tabela 9: Frequência de eventos adversos	42
Tabela 10: Comorbidades e Eventos Adversos.....	43
Tabela 11: Coinfecções Virais e eventos Adversos	44
Tabela 12: Eventos adversos (WHOART) por Fase de Tratamento	45
Tabela 13: Tipos de Eventos adversos por Fase de Tratamento.....	46
Tabela 14: Grau dos Eventos Adversos	47
Tabela 15: Manejo Clínico e Desfecho do EA de acordo com Grau.....	48
Tabela 16: Interrupção do Tratamento por Tipo deEA.....	49
Tabela 17: Interrupção do Tratamento por EA utilizando a classificação WHOART	50
Tabela 18: Medicamento Concomitante e Eventos Adversos	51
Tabela 19: Escore Naranjo por Evento Adverso (WHOART)	52
Tabela 20: Tratamento Dose Fixa (4DFC) e Eventos Adversos.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

4DFC	4 em 1 Dose fixa combinada
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ALT	Alanina aminotransferase
ART	Adverse reaction terminology
AST	Aspartato aminotransferase
AZT	Zidovudina
BAAR	bacilo álcool-ácido resistente
DAIDS	<i>Division of AIDS (National Institute of Health-USA)</i>
DFC	Dose fixa combinada
E	Etambutol
EA	Evento adverso
EB	Esquema básico
EAS	Evento adverso sério
Fiocruz	Instituto Oswaldo Cruz
FS	Fármacos separados
GDF	Global Drug Facility
H	Isoniazida
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus B
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ICH	Conferência Internacional de Harmonização
IP	Inibidores de Protease
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
ITRN	Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa
ITRNN	Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa
LAPCLIN TB	Laboratório em Pesquisa Clínica Micobacterioses
LSN	Limite Superior Normal
<i>M.tb</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MDR	Resistência simultânea a rifampicina e isoniazida

MS	Ministério da Saude
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNCT	Programa Nacional para Controle de Tuberculose
PT	Prova Tuberculínica
R	Rifampicina
RAM	Reação adversa a medicamento
RNA	Ácido ribonucleico
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Sistema de Vigilância em Saúde
TB	Tuberculose
UF	Unidade Federativa
TB-HIV	Coinfecção por M.tb e HIV
TDF	Tenofovir
WHO	World Health Organization
Z	Pirazinamida
TARV	Tratamento antirretroviral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	2
2.1 Tuberculose Global	3
2.2 Tuberculose no Brasil	5
2.3 Diagnóstico.....	7
2.4 Importância clínica da coinfeção TB-HIV	8
2.5 Tratamento da Tuberculose.....	11
2.5.1 Fármacos de Primeira Linha	13
2.5.2 Esquema Dose Fixa Combinada com 4 fármacos.....	15
2.5.3 Esquema Básico	16
2.6 Adesão e Abandono	19
2.7 Eventos Adversos.....	20
2.7.1 Reação Adversa a Medicamento.....	21
3 OBJETIVO GERAL	30
3.1 Objetivos Específicos.....	30
4 METODOLOGIA	30
4.1 Desenho do Estudo.....	30
4.2 População	31
4.2.1 Critérios de Inclusão	31
4.2.2 Critérios de Exclusão	31
4.3 procedimentos e técnicas.....	31
4.3.1 Coleta de Dados Clínicos e Demográficos	31
4.3.2 Medicamentos Concomitantes	33
4.3.3 Adesão	34
4.3.4 Desfecho do Tratamento	34
4.3.5 Identificação dos Eventos Adversos	35
4.3.6 Avaliação da Causalidade dos Eventos Adversos	37
4.3.7 Análise de Dados.....	39
5 RESULTADOS	40

5.1 Características da População Estudada	40
5.1.1 Dados Demográficos	40
5.1.2 Apresentação da TB	41
5.2 Eventos Adversos	41
5.2.1 Análise do EA na presença de comorbidades	43
5.2.2 Análise do EA na presença de Coinfecções Virais	44
5.2.2 Análise do EA por Fase de Tratamento	45
5.2.3 Grau do EA.....	47
5.3 Manejo Clínico do EA	47
5.3.1 Conduta Clínica e Desfecho do EA de acordo com o Grau.....	47
5.3.2 Interrupção do Tratamento pelo EA.....	48
5.4 análise da Causalidade do EA	51
5.4.1 Medicamentos Concomitantes	51
5.4.2 Causalidade por Naranjo	51
5.5 Desfecho do Tratamento com Esquema Básico.....	52
6 DISCUSSÃO.....	54
7. CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
Anexo A Visita de Inclusão	68
Anexo B Visita de Acompanhamento.....	74
Anexo C Manual DAIDS	78
Apêndice A – Formulário Dados Demográficos e Clínicos	99
Anexo B – Formulário Eventos Adversos	101
Apêndice C – Medicamentos Concomitantes	103

1 INTRODUÇÃO

A manutenção da Tuberculose (TB) como um problema de Saúde Pública faz com que novas respostas devam ser pensadas no sentido de promover a equidade, garantindo o acesso aos pacientes, visando não apenas o seu atendimento e bem estar, mas, num sentido mais amplo, a consolidação do Sistema Único de Saúde (SUS) em suas diretrizes.

O controle da TB é baseado na busca de casos, diagnóstico precoce e adequado, seu tratamento até a cura com o objetivo de interromper a cadeia de transmissão e evitar possíveis adoecimentos (BRASIL 2011).

Neste sentido, em 2009 foi publicada uma nota técnica pelo Ministério da Saúde para divulgar as modificações no sistema de tratamento para TB para adultos e adolescentes a ser implementada pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT). Em virtude da constatação por estudos epidemiológicos do aumento da resistência primária à isoniazida de forma isolada e quando associada à rifampicina, foi realizada a primeira mudança no esquema básico do tratamento, a introdução do etambutol como quarto fármaco na fase intensiva. Espera-se com essa mudança otimizar o sucesso terapêutico e evitar o aumento da multiresistência. A segunda mudança foi a introdução da apresentação em comprimidos com dose fixa combinada de quatro fármacos (4DFC) para a fase intensiva do tratamento. Esses comprimidos são formulados com doses reduzidas de isoniazida e pirazinamida em relação ao esquema anterior (RHZ). Acredita-se que com esta mudança, será possível reduzir a taxa de abandono de tratamento, conter a expansão dos casos de mono resistência e possivelmente diminuir o número de reações adversas (BRASIL).

Embora os medicamentos sejam formulados e fabricados de acordo com as normas sanitárias que pretendem assegurar eficácia e segurança, ainda assim, existe o risco associado ao seu uso. As reações adversas a medicamento (RAM) podem ter consequências significativas para os pacientes e sistemas de saúde tanto em termos de desfecho clínico, quanto em relação aos aspectos econômicos (LÖVBORG ET AL. 2012). Assim, este estudo avaliou as reações adversas em pacientes que estavam sob tratamento para TB com a formulação 4 em 1.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*). Afeta tipicamente os pulmões, mas pode atacar outros sítios anatômicos (tuberculose extrapulmonar). O reservatório principal é o homem. Em geral, a fonte de infecção é o indivíduo com a forma pulmonar da doença, que elimina os bacilos para o exterior (bacilífero) (BRASIL 2011). Dessa forma, a transmissão ocorre principalmente através do ar. A probabilidade de um indivíduo vir a ser infectado, e dessa infecção evoluir para a doença, depende de múltiplos fatores, destacando-se entre eles, a idade avançada, as condições socioeconômicas, algumas condições médicas, além da virulência do bacilo e carga bacilar. Estima-se que um terço da população mundial esteja infectada com *M.tb* estando, portanto, sob risco, de desenvolver a enfermidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2012).

Apesar de já existirem recursos tecnológicos capazes de promover o controle da TB, ainda não há perspectiva de obter-se, em um futuro próximo, sua eliminação como problema de saúde pública, a não ser que novos medicamentos ou vacinas sejam desenvolvidos (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2012).

Em 1993, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a TB como uma emergência de saúde pública mundial e passou a recomendar a estratégia de tratamento diretamente observado de curta duração (do inglês *DOTS*) para ajudar no controle mundial da doença. A estratégia *DOTS* pode ser entendida como um conjunto de boas práticas para o controle da TB e fundamenta-se em cinco componentes: (a) compromisso político com fortalecimento de recursos humanos e garantia de recursos financeiros, elaboração de planos de ação e mobilização social; (b) diagnóstico de casos por meio de exames bacteriológicos de qualidade; (c) tratamento padronizado com a supervisão da tomada da medicação e apoio ao paciente; (d) fornecimento e gestão eficaz de medicamentos; (e) sistema de monitoramento e avaliação ágil que possibilite o monitoramento dos casos, desde a notificação até o encerramento do caso (BRASIL 2011).

As principais metas globais e indicadores para o controle da TB foram desenvolvidos na perspectiva de metas do desenvolvimento do milênio, bem como no *Stop TB Partnership*¹ e na Assembleia Mundial de Saúde. Foram consideradas como metas de impacto reduzir, até o ano de 2015, a incidência e a mortalidade pela metade, em relação a 1990. Além disso,

¹ Iniciativa com sede na OMS Genebra, Suíça, cuja missão é assegurar o tratamento de qualidade para todos que precisarem.

espera-se que até 2050 a incidência global de TB ativa seja menor que 1/1.000.000 habitantes por ano (BRASIL 2011).

Em 2006, a estratégia *Stop-TB/OMS* é lançada visando o alcance das metas globais. Esta estratégia apresenta seis componentes, sendo que a estratégia *DOTS* continua sendo central. São eles: (a) Buscar a expansão e o aperfeiçoamento da qualidade da estratégia *DOTS*; (b) Tratar a coinfeção TB/HIV, TB-MDR e outros desafios; (c) Contribuir para o fortalecimento do sistema de saúde; (d) Envolver todos os provedores da saúde; (e) Empoderar portadores de TB e comunidades; (f) Capacitar e promover pesquisas operacionais, levando em consideração as necessidades dos programas de controle; e também pesquisas para o desenvolvimento de novos meios diagnósticos, medicamentos e vacinas.

2.1 TUBERCULOSE GLOBAL

Em 2011 ocorreram em torno de 8,7 milhões de casos novos e quase 1,4 milhões de mortes por tuberculose (990.000 em pessoas HIV soronegativas e 430.000 em pessoas HIV soropositivas). A tuberculose é a segunda causa de mortes por doenças infecciosas em todo o mundo, atrás apenas da AIDS. Nos países em desenvolvimento, estima-se que ocorram 95% dos casos e 98% das mortes causadas pela doença, com predomínio nos indivíduos economicamente ativos (15-54 anos) (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2012).

De acordo com a Figura 1 pode-se observar que a incidência é maior na Ásia e na África, sendo Índia e China juntas responsáveis por quase 40% dos casos de tuberculose mundiais. A região da África tem 24% de todos os casos e as maiores taxas de casos e mortes *per capita*, cerca de 3,7% dos novos casos e 20% dos previamente tratados são estimados de ter tuberculose multirresistente (TB MDR) a ,pelo menos, rifampicina e isoniazida (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2012).

Estimated TB incidence rates, 2011

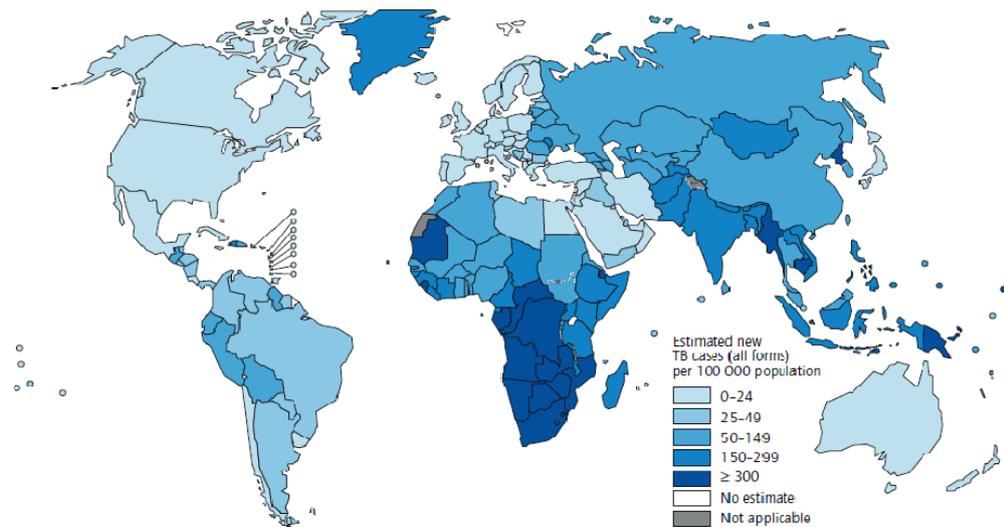


Figura 1: Incidências estimadas TB, 2011

Fonte: WHO Global Tuberculosis Report ,2012

A incidência de tuberculose no mundo vem caindo há alguns anos e entre 2010 e 2011 essa queda foi de 2.2%. A mortalidade por tuberculose caiu 40% desde 1990. Tanto a mortalidade quanto a incidência caíram nos 22 países que concentram 80% dos casos mundiais de tuberculose. Apesar disso, conforme pode ser verificado na Tabela 1, a carga global da doença continua enorme. (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2012).

Tabela 1: Carga de Tuberculose estimada, 2011.

Fonte: Adaptado WHO Global Tuberculosis Report, 2012.

Estimated burden of disease caused by TB, 2011. Numbers in thousands.

	POPULATION	MORTALITY*			PREVALENCE			INCIDENCE			HIV-POSITIVE INCIDENT TB CASES		
		BEST*	LOW	HIGH	BEST	LOW	HIGH	BEST	LOW	HIGH	BEST	LOW	HIGH
Afghanistan	32 358	13	5.3	23	110	55	190	61	51	73	0.3	0.2	0.4
Bangladesh	150 494	68	29	120	620	300	1 100	340	280	400	0.6	0.3	1.0
Brazil	196 655	5.6	4.6	6.8	91	36	170	83	69	97	16	13	19
Cambodia	14 305	9.1	4.2	16	120	99	140	61	52	70	3.1	2.6	3.6
China	1 347 565	47	45	49	1 400	1 200	1 600	1 000	890	1 100	13	8.6	17
DR Congo	67 758	36	16	65	350	180	570	220	190	250	34	27	41
Ethiopia	84 734	15	11	20	200	160	240	220	160	280	38	28	49
India ^d	1 241 492	300	190	430	3 100	2 100	4 300	2 200	2 000	2 500	94	72	120
Indonesia	242 326	65	29	120	680	310	1 200	450	380	540	15	11	20
Kenya	41 610	9.2	4.7	15	120	63	200	120	110	120	47	45	49
Mozambique	23 930	11	4.0	22	120	56	200	130	91	180	83	58	110
Myanmar	48 337	23	11	40	240	190	310	180	160	210	18	15	22
Nigeria	162 471	27	6.1	64	280	71	620	190	90	330	50	23	86
Pakistan	176 745	59	26	110	620	280	1 100	410	340	490	1.5	1.0	2.1
Philippines	94 852	28	25	31	460	400	520	260	210	310	1.1	0.6	1.6
Russian Federation	142 836	22	22	23	180	72	330	140	120	160	9.3	7.4	11
South Africa	50 460	25	11	44	390	200	630	500	410	600	330	270	390
Thailand	69 519	9.8	4.2	18	110	51	200	86	71	100	13	10	15
Uganda	34 509	5.0	2.1	9.0	63	33	100	67	54	81	35	28	42
UR Tanzania	46 218	6.4	3.3	11	82	43	130	78	73	83	30	28	32
Viet Nam	88 792	30	12	55	290	130	500	180	140	220	14	11	18
Zimbabwe	12 754	6.0	2.4	11	70	37	110	77	59	96	46	36	58

2.2 TUBERCULOSE NO BRASIL

A tuberculose é um problema de saúde prioritário no Brasil que juntamente com outros 21 países em desenvolvimento albergam 80% dos casos mundiais da doença. (BRASIL 2011).

A prevalência da doença é maior em áreas de grande concentração populacional e precárias condições socioeconômicas e sanitárias. (BENATAR E UPSHUR 2010).

Em 2011 foram notificados 71 mil novos casos de tuberculose. Em 2010 foram registradas 4,6 mil mortes, sendo a tuberculose a quarta causa de mortes por doenças infecciosas e a primeira causa de mortes dos pacientes com AIDS no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2012). Em 2011, a taxa de incidência de TB no país foi de 37,1 casos por 100.000 habitantes (Figura 2). A taxa de mortalidade por TB no Brasil vem caindo, nos últimos 10 anos houve uma queda de 28% e no ano de 2010 foi de 2.4 mortes por 100.000 habitantes (Figura 3).

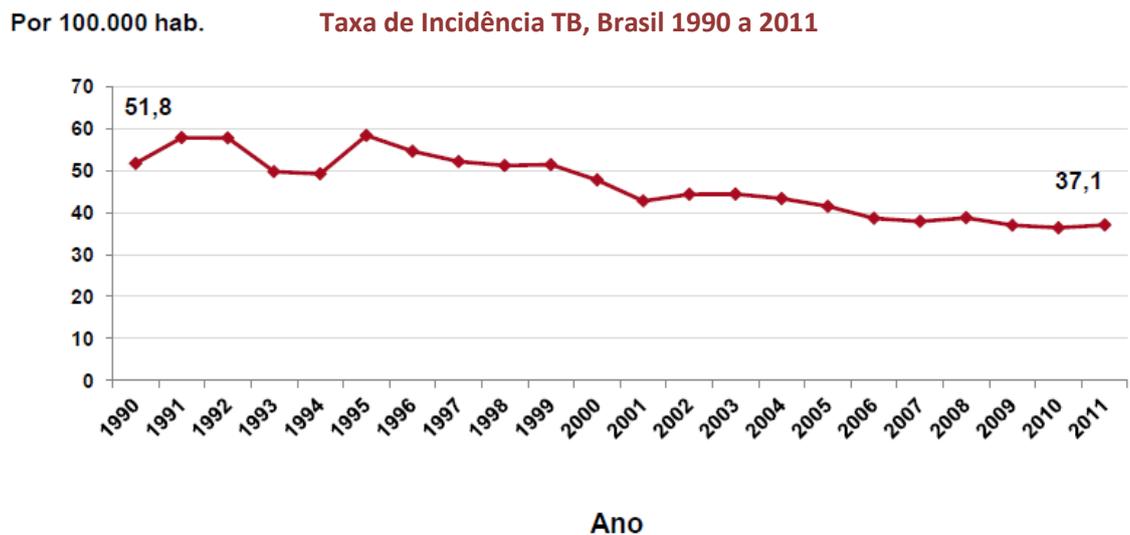


Figura 2: Taxa de incidência TB 1990 a 2011, Brasil

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2012

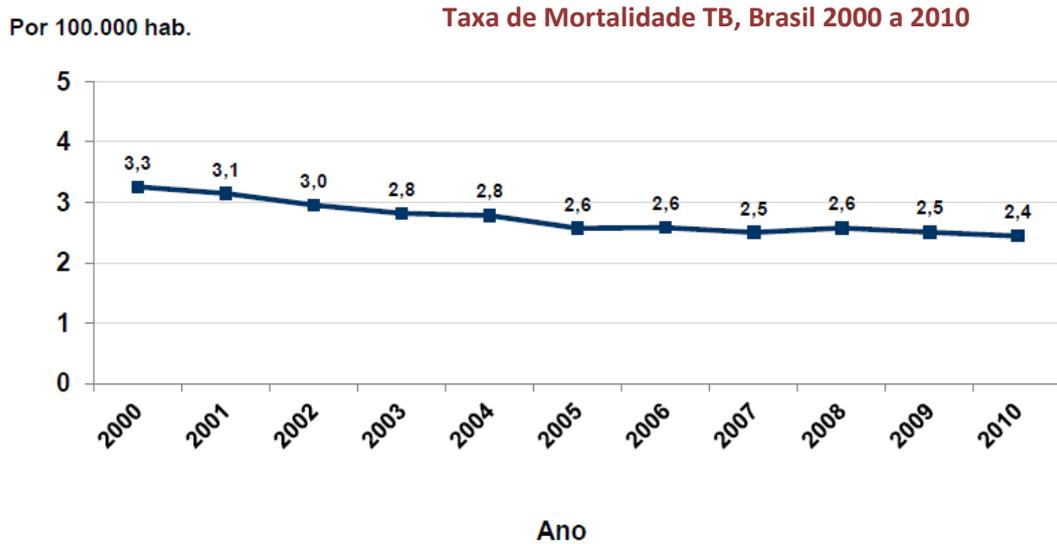


Figura 3: Taxa de mortalidade por TB 2000 a 2010, Brasil
 Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2012

O estado do Rio de Janeiro apresenta o maior índice brasileiro com 62,7 casos por 100.000 habitantes (Figura 4)

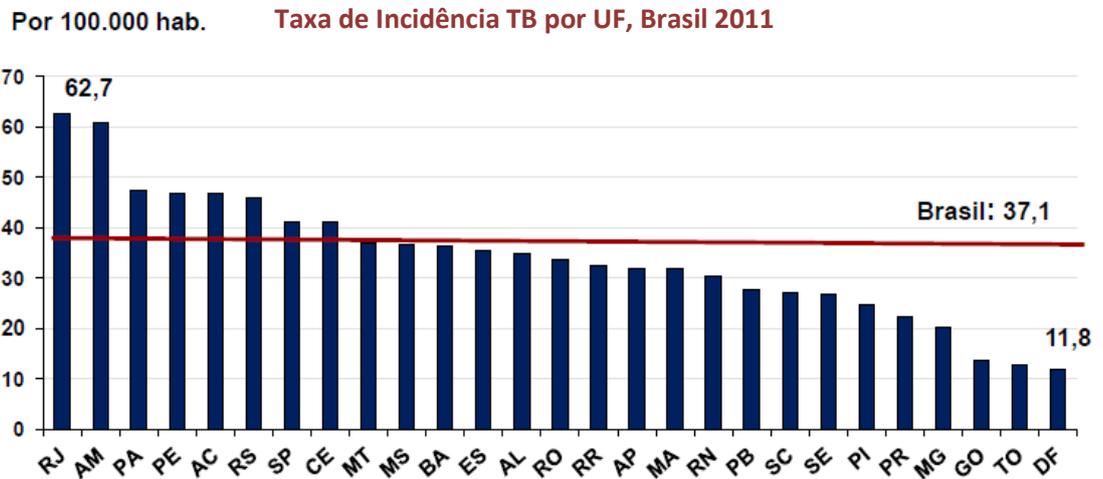


Figura 4: Taxa de incidência por UF, Brasil
 Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2012

O estado do Rio de Janeiro também apresenta a taxa de mortalidade mais elevada do Brasil. Em 2010 ocorreram 5,7 mortes por 100.000 habitantes (Figura 5).

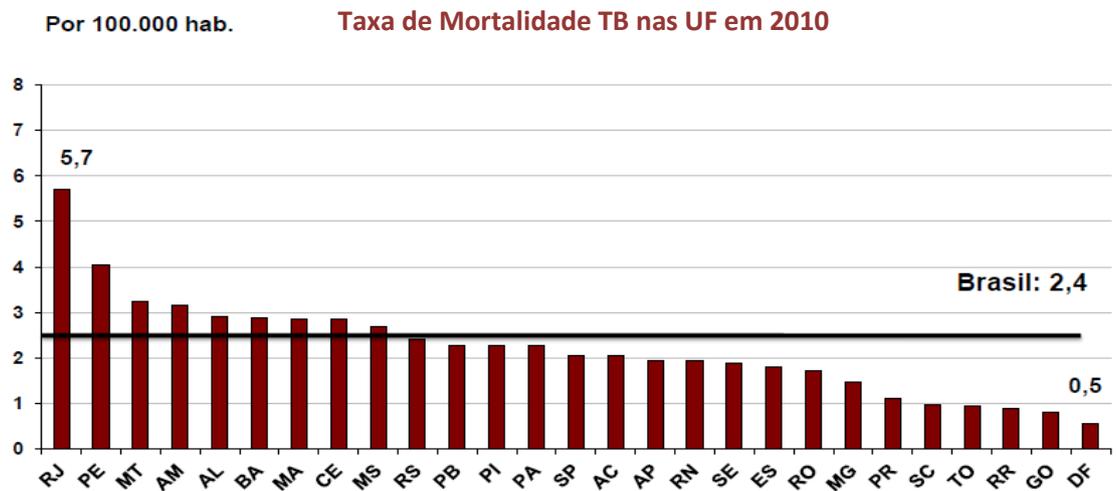


Figura 5: Taxa de mortalidade por UF, Brasil
Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2012

2.3 DIAGNÓSTICO

A tuberculose pode acometer uma série de órgãos ou sistemas. A apresentação da TB na forma pulmonar, além de ser mais frequente, é também a mais relevante para a saúde pública, pois é a forma pulmonar, especialmente a bacilífera, a responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença. No entanto, a TB pode manifestar-se sob diferentes apresentações clínicas, que podem estar relacionadas com o órgão acometido. Desta forma, outros sinais e sintomas, além da tosse, podem ocorrer e devem ser valorizados na investigação diagnóstica individualizada (BRASIL 2011).

A pesquisa bacteriológica é o método de importância fundamental em adultos, tanto para o diagnóstico quanto para o controle de tratamento. A pesquisa do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), pelo método de Ziehl-Nielsen, é a técnica mais utilizada em nosso meio. A baciloscopia do escarro, desde que executada corretamente em todas as suas fases, permite detectar de 60% a 80% dos casos bacilíferos (BRASIL 2011).

A cultura é um método de elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB. Nos casos pulmonares com baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença. Os métodos clássicos para cultura de

micobactérias utilizam a semeadura da amostra em meios de cultura sólidos que tem menor custo e apresentam um índice de contaminação menor. A desvantagem dos meios sólidos é o tempo de detecção do crescimento bacteriano que varia de 14 a 30 dias, podendo se estender por até 8 semanas. A identificação da espécie é feita por métodos bioquímicos e fenotípicos ou pode ser analisada por meio de técnicas moleculares (BRASIL 2011).

A radiografia de tórax é um método diagnóstico de grande importância na investigação da TB. Diferentes achados radiológicos apontam para a suspeita de doença em atividade ou doença no passado, além do tipo e extensão do comprometimento pulmonar (BRASIL 2011)

A prova tuberculínica (PT) consiste na inoculação intradérmica de um derivado proteico do *M.tb* para medir a resposta imune celular a estes antígenos. É utilizada, em adultos e crianças, para o diagnóstico de infecção latente pelo *M.tb*. (BRASIL 2011).

O diagnóstico histopatológico é um método empregado na investigação das formas extrapulmonares, ou nas formas pulmonares que se apresentam radiologicamente como doença difusa, por exemplo, na TB miliar, ou em indivíduos imunossuprimidos. Nos pacientes não imunossuprimidos, a baciloscopia do tecido usualmente é negativa e a presença de um granuloma, com necrose de caseificação, é compatível com o diagnóstico de TB. Nos pacientes imunossuprimidos, é menos frequente a presença de granuloma com necrose caseosa, mas é mais frequente a positividade da baciloscopia no material de biópsia.(BRASIL 2011).

O único método diagnóstico de certeza de TB e a cultura seguida da confirmação da espécie *M.tb* por testes bioquímicos ou moleculares.(BRASIL 2011).

2.4 IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA COINFECÇÃO TB-HIV

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) aumenta muito o risco de adoecimento por TB, e mesmo os pacientes sob terapia antirretroviral têm elevada incidência de TB (SBPT 2009). Em virtude da supressão do sistema imune, infecções primárias por *M.tb* são comuns dentre os soropositivos para HIV pela dificuldade em conter novas infecções e a infecção por HIV representa o mais importante fator de risco conhecido que favorece a reativação de infecção latente (JARYAL ET AL. 2011).

Esta associação, HIV/TB, constitui, nos dias atuais, um sério problema de saúde pública, aumentando a morbidade e a mortalidade pela TB em muitos países.

Mesmo com o avanço da terapia antirretroviral, a TB constitui a primeira causa por mortes em portadores de HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2012). Com a epidemia do HIV,

houve um aumento significativo de TB pulmonar com baciloscopia negativa e formas extrapulmonares. Essas formas embora sejam menos infectantes do que as formas com baciloscopia positiva, estes pacientes, em geral, são mais imunocomprometidos, apresentam mais reações adversas aos medicamentos e tem maiores taxas de mortalidade agravadas pelo diagnóstico tardio dessas formas. Além disso, a TB é a maior causa de morte entre pessoas que vivem com HIV, sendo a taxa de óbito na coinfeção de 20% (BRASIL 2011).

A presença da co-infecção TB/HIV no Brasil ainda é sub-diagnosticada, apesar das recomendações Nacionais de se investigar a presença do vírus em todos os casos de tuberculose. Pode-se observar na Figura 6 a representação gráfica da taxa de incidência TB verso HIV e co-infecção nos diversos Estados do país, onde o Estado de Santa Catarina contribui com a maior taxa.

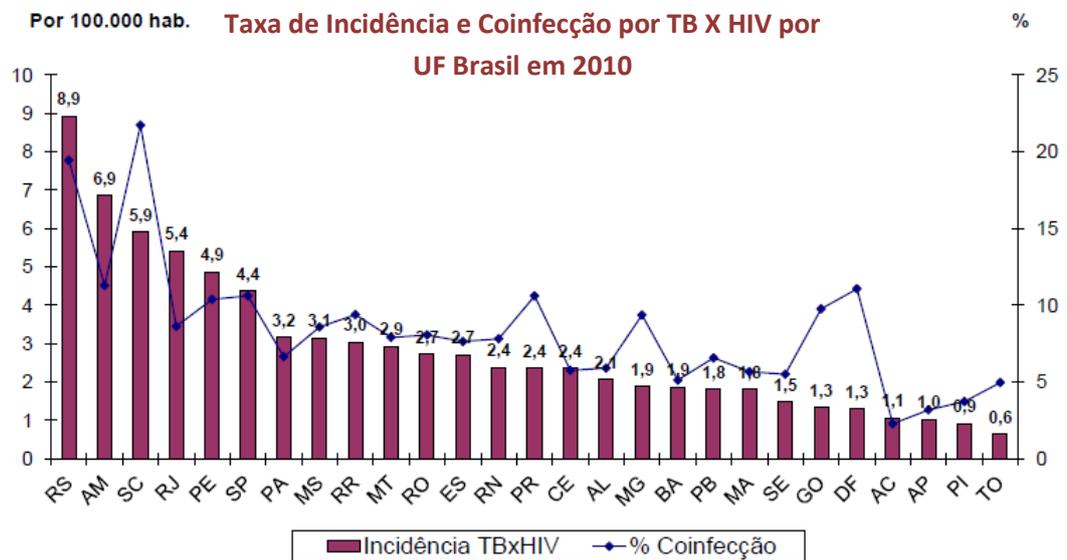


Figura 6: Taxa de incidência TBxHIV e coinfeção por UF, Brasil
Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2012

O tratamento antirretroviral (TARV) aumenta a sobrevivência dos indivíduos infectados pelo HIV e impede a progressão da doença. Em geral, o esquema TARV de primeira linha deve consistir de um inibidor não-análogo de nucleosídeo da transcriptase reversa (ITRNN) + dois inibidores análogos de nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRN), e um desses deve ser zidovudina (AZT) ou tenofovir (TDF). Os regimes de segunda linha devem conter inibidores de protease (IP) potencializados com ritonavir + dois ITRN, podendo ser AZT ou TDF. (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2010).

Nas recomendações é explicitado que independente da contagem de CD4, pacientes co-infectados com HIV e TB devem iniciar o TARV. Como os antirretrovirais (ARV) e os medicamentos para TB tem reconhecida toxicidade e exigências de adesão, o início

concomitante dos dois esquemas aumenta o risco de intolerância medicamentosa e sobreposição ou potencialização de reações adversas (aumentando assim a dificuldade de se identificar qual fármaco está associado a uma possível toxicidade), o que leva, na maioria das vezes, a interrupção de todo o esquema. (PEDRAL-SAMPAIO ET AL. 2004). De forma geral, recomenda-se iniciar TARV em torno de 30 dias após o início do tratamento para tuberculose. O início mais tardio está associado a maior letalidade por TB ou HIV (BRASIL 2011).

A rifampicina é um potente indutor do citocromo P450 e da glicoproteína P, por esse motivo, reduz dramaticamente as concentrações plasmáticas dos inibidores da protease (IP) e inibidores da transcriptase reversa não-análogos nucleosídeos (ITRNN), uma vez que estes fármacos utilizam a mesma via de metabolização.(Brasil 2011) A rifampicina deve preferencialmente fazer parte do esquema de tratamento da TB, já que esquemas sem este fármaco têm menor eficácia terapêutica, resultam em retardo na negativação da baciloscopia, prolongam a duração da terapia e têm maiores taxas de recidiva, falência e de letalidade (BRASIL 2011).

Esquemas ARV compostos por 2 ITRN + efavirenz constituem a opção de primeira escolha de TARV para pacientes em uso de rifampicina (BRASIL 2011).

2.5 TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Apesar de a doença ser curável em quase 100% dos casos, o tratamento efetivo ainda constitui um grande desafio. A TB sem tratamento apresenta uma elevada taxa de mortalidade. Estudos da história natural da doença entre pessoas HIV soronegativas e bacilíferas mostraram que cerca de 70% morreram no período de 10 anos e entre os não bacilíferos (com cultura positiva) 20% morreram no mesmo período (TIEMERSMA et al. 2011).

O tratamento efetivo da TB começou em 1946, com a introdução da estreptomicina (MITCHISON E DAVIES 2012). Atualmente, a doença pode ser tratada efetivamente com os fármacos de primeira linha: isoniazida (H), rifampicina(R), pirazinamida(Z) e etambutol (E). Essas moléculas combinam o maior nível de eficácia com grau aceitável de toxicidade. No entanto, a terapia de primeira linha pode falhar na cura por diversas razões. Primeiro trata-se de um tratamento longo, com um período inicial de 2 meses, que é a fase intensiva com todos os 4 fármacos, seguido de um período de 4 meses com isoniazida e rifampicina. Segundo, esses fármacos apresentam efeitos tóxicos como hepatotoxicidade, neurotoxicidade e interação entre eles. Esses fatores podem levar a interrupções no tratamento que por sua vez pode desencadear o desenvolvimento de fármaco-resistência e a possibilidade de recidivas (SARKAR E SURESH, 2011; MITCHISON E DAVIES, 2012). Na impossibilidade de utilização de fármacos de primeira linha, por intolerância do paciente ou por resistência, os fármacos de segunda linha devem ser utilizados. Os principais fármacos de segunda linha são aminoglicosídeos, capreomicina, protionamida, etionamida, morfozinamida e quinolonas. Quando esses fármacos são utilizados o período de tratamento é mais longo (GOODMAN et al. 1997).

A primeira e mais importante intervenção no controle da tuberculose na comunidade é a obtenção de altas taxas de cura. Para atingir esse objetivo duas medidas são fundamentais: (a) adoção de regimes de tratamento padronizados que sejam altamente eficazes, especialmente com a utilização da rifampicina e (b) assegurar que todos os pacientes completem o tratamento corretamente (MONEDERO E CAMINERO 2011).

Além disso, também podemos incluir como objetivos do tratamento da TB, assegurar a cura livre de recidivas e evitar a emergência da fármaco-resistência.

O racional do esquema terapêutico para tratamento de TB envolve a administração de pelo menos dois fármacos bactericidas, como rifampicina e isoniazida. A pirazinamida é utilizada para diminuir o tempo de tratamento de 9 meses para 6 meses. O etambutol é adicionado quando há evidências epidemiológicas de aumento de resistência primária à

isoniazida e/ou rifampicina, como ocorreu no Brasil, ou quando a carga microbiana é elevada (MITCHISON E DAVIES 2012).

O *M.tb* é um micro-organismo aeróbico de crescimento lento que pode permanecer dormente por um prolongado período. Conseqüentemente, um tratamento prolongado com múltiplos fármacos é necessário para alcançar os objetivos do tratamento. Durante a doença ativa os bacilos responsáveis pela infecção podem ser divididos em 4 diferentes populações de acordo com a sua atividade metabólica. O primeiro grupo é metabolicamente ativo, tem crescimento rápido e contínuo, para esse grupo a isoniazida e a rifampicina tem ação esterilizante. O segundo grupo tem atividade metabólica intermitente e para o qual a rifampicina também exibe atividade bactericida. O terceiro grupo é encontrado em ambientes ácidos, como os macrófagos, para esse grupo a pirazinamida é especialmente efetiva. O quarto grupo é composto de organismos em fase dormente e são muito difíceis de erradicar através de medicamentos. A destruição dessa população de bacilos depende dos mecanismos de defesa do hospedeiro (ACCP 1985)

Esses diferentes grupos apresentam susceptibilidade diversas aos fármacos antituberculose e os esquemas terapêuticos devem levar em consideração o comportamento metabólico e a localização do bacilo e, portanto, atender aos seguintes objetivos: (I) atividade bactericida precoce, determinada pela capacidade de matar o maior número de bacilos o mais rapidamente possível, diminuindo a infectividade do caso-índice no início do tratamento; (II) prevenção e emergência de resistência que é alcançada através da utilização de esquemas terapêuticos com diferentes fármacos anti tuberculose simultaneamente, uma vez que os bacilos naturalmente resistentes a um fármaco podem ser sensíveis a outro e (III) atividade esterilizante que é a capacidade de eliminar virtualmente todos os bacilos de uma lesão, pois a adequada esterilização de uma lesão é que impede a recidiva da tuberculose após o tratamento (BRASIL 2011). Na Figura 7 foi esquematizado como cada fármaco que compõe o esquema básico atua nas diferentes populações de bacilos classificados pela localização anatômica e atividade metabólica.

Localização	Característica bacilar	Justificativa	Ação medicamentosa
Intracelular (macrófagos)	Crescimento Lento	pH ácido Ação enzimática celular Baixa oferta de oxigênio	R Z H E
Lesão caseosa (fechada)	Crescimento intermitente	pH neutro ou pH ácido (necrose tecidual, acúmulo de CO ² e ácido láctico)	R H Z
Parede da cavidade pulmonar	Crescimento geométrico	pH neutro Boa oferta de oxigênio Presença de nutrientes	R H S E

Figura 7: Síntese das características do *M.tb*
Fonte: Ministério da Saúde, 2011

2.5.1 Fármacos de Primeira Linha

- Rifampicina (R)

A rifampicina é um antibiótico semi-sintético, sintetizado em 1965, é altamente ativo contra o bacilo da tuberculose e que tem um amplo espectro de ação. A molécula se liga ao RNA-polimerase bacteriano e inibe a transcrição do DNA a RNA, a resistência bacteriana à rifampicina é devido a alterações nessa enzima-alvo (GOODMAN et al. 1997).

A rifampicina é o fármaco-chave do moderno tratamento para a TB e é o agente mais importante para o controle da TB. É administrado através da via oral em uma dose de 8-12 mg/kg, 30 minutos antes das refeições pois sua absorção é diminuída na presença de alimentos. Inibe o crescimento de *M.tb in vitro* e aumenta a atividade da isoniazida *in vitro*. Este fármaco também inibe o crescimento da maioria das bactérias Gram-positivas e de muitos microorganismos Gram-negativos (GOODMAN et al. 1997).

As reações adversas mais frequentes são: intolerância digestiva e epigastralgia (1 a 10%); secreções biológicas avermelhadas (90%); prurido cutâneo ou exantema leve (1 a 5%) febre.(1%). Outras reações adversas, apesar de menos frequentes (menos de 1%), também podem ocorrer: exantema ou hipersensibilidade grave ou moderada, hepatotoxicidade, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite; nefrite intersticial com uso intermitente (AOUAM et al. 2007).

- **Isoniazida (H)**

A isoniazida é a hidrazida do ácido isonicotínico, foi sintetizada em 1912, porém a sua eficácia no tratamento da TB foi demonstrada em 1952. Acredita-se que o mecanismo de ação seja através da interferência na síntese do ácido micólico da parede celular. Apresenta atividade apenas contra o M.tb e sua atividade é bacteriostática para os bacilos semi-dormentes e bactericida para os bacilos em crescimento. O fármaco tem a capacidade de penetrar em todos os tecidos e lesões e sua atividade não é influenciada pelo pH, portanto mostra-se ativa contra micro-organismos tanto extracelulares quanto intracelulares (GOODMAN et al. 1997).

A dose normalmente utilizada é de 4 a 6 mg/kg pela via oral e em dose única diária pois foi demonstrado que um alto pico de concentração sanguínea é mais importante do que um nível inibitório contínuo (GOODMAN et al. 1997). A duração de uma adequada concentração inibitória nos tecidos e nos fluidos corporais também depende também da taxa de inativação metabólica do fármaco. A principal via de biotransformação é acetilação. A velocidade de eliminação é determinada, sobretudo, por fatores genéticos (GOODMAN et al. 1997).

As principais reações adversas são lesão hepática e reações neuropsiquiátricas. Essas primeiras reações são geralmente imprevisíveis e do tipo citolítico. Normalmente caracterizado pelo aumento das transaminases séricas. Ocorre em cerca de 10-20% dos pacientes. As reações neuropsiquiátricas, especialmente a neuropatia periférica é dose dependente e o evento neurológico é mais frequente (2%), clinicamente é manifestado por parestesias. A isoniazida reduz parte da secreção de piridoxina através de ligação na enzima chave desse processo e favorece a excreção urinária do piridoxal, precursor da piridoxina. Esta reação pode ser prevenida com a administração profilática de piridoxina (vitamina B6) na dose de 40-100mg/dia (AOUAM et al. 2007).

- **Pirazinamida (Z)**

A pirazinamida é um análogo da nicotinamida, classificada como um agente antituberculose, possui atividade bactericida ou bacteriostática dependendo da concentração no sítio de infecção. Exibe atividade bactericida *in vitro* apenas em pH ácido (inferior a 5,6). Portanto esse fármaco é capaz de matar os bacilos no interior dos macrófagos que de outra forma não seriam efetivamente atacados pelos outros fármacos. A pirazinamida reduz a duração do tempo de tratamento, é um componente importante do esquema básico. Sua administração é por via oral na dose de 20-30 mg/kg (GOODMAN et al. 1997). Os estudos clínicos sugerem que o fármaco é mais efetivo na fase inicial da terapia, sendo um

importante componente para redução do tempo de tratamento. O seu uso deve ser sempre associado a outros fármacos antituberculose porque há o desenvolvimento rápido de resistência quando utilizada sozinha (ACCP 1985; GOODMAN et al. 1997).

As reações adversas mais comuns são: intolerância digestiva e epigastralgia (3 a 9%); artralgia ou artrite (1 a 7%); hiperuricemia.(64%) Hepatotoxicidade grave já foi observada em regimes contendo rifampicina e pirazinamida. Hipersensibilidade, incluindo febre, rash e outras manifestações cutâneas podem ocasionalmente ocorrer (menos de 1%).(AOUAM et al. 2007)

- **Etambutol (E)**

É um agente sintético que age nas enzimas envolvidas na síntese do ácido ribonucleico (RNA), interferindo no metabolismo das proteínas da micobactéria. Quase todas as cepas de M.tb mostram-se sensíveis a esse fármaco que apresenta atividade bacteriostática (GOODMAN et al. 1997).

A reação adversa mais comum é neurite óptica, um fenômeno dose dependente e que ocorre raramente em doses menores que 15 mg/kg diariamente. As reações adversas mais comuns são náusea, vômito, cefaleia., artralgia e mudança na visão (3%).(AOUAM et al. 2007).

2.5.2 Esquema Dose Fixa Combinada com 4 fármacos

O racional da recomendação do esquema de dose fixa combinada (DFC) baseia-se no fato de que todos os fármacos estão sendo administrados no mesmo comprimido, desta forma, a possível seleção de medicamento pelo paciente e a consequente monoterapia seria evitada. A prevenção de fármaco-resistência seria a principal vantagem dessa estratégia. (Moulding et al. 2004) Além disso, o DFC facilita o cálculo da dose e previne erros de prescrição devido ao regime quimioterápico padronizado. O número de comprimidos em relação ao esquema anterior também é reduzido, (no máximo 4 comprimidos na fase intensiva), resultando em um regime posológico mais confortável, o que pode promover a adesão do paciente ao tratamento proposto (MONEDERO ;CAMINERO 2011).

A OMS recomenda a utilização de DFC como um importante fator na promoção de um tratamento simplificado, padronizado e adequado (BARTACEK et al. 2009). Essa recomendação é baseada no pressuposto de que se a biodisponibilidade dos fármacos no DFC

é a mesma dos fármacos isolados, portanto, a eficácia será a mesma nas duas apresentações. (BLOMBERG; FOURIE 2003) A utilização de DFC oferece muitas vantagens logísticas para os PNCT, se largamente utilizada, essa estratégia resulta em melhora dos desfechos no tratamento da TB e previne a resistência aos medicamentos anti tuberculose (MONEDERO;CAMINERO 2011). Apesar disso, de acordo com o Global Drug Facility (GDF)² em 2007 apenas metade dos 136 países notificadores de TB utilizavam esse esquema. Além disso, apenas 15% dos novos casos eram tratados com DFC (MATIRU; RYAN 2007).

Durante as décadas de 80 e 90, a qualidade dessas formulações era motivo de preocupação, sobretudo em relação à baixa biodisponibilidade da rifampicina que foi documentada no mercado global. Atualmente, essas formulações são plenamente bioequivalentes aos fármacos administrados isoladamente e estáveis em condições tropicais. (PILLAI ET AL. 1999; LASERSON ET AL. 2001) Estudos recentes mostraram que DFC aparenta ter a eficácia clínica similar em relação a cura e recidiva.(MONEDERO; CAMINERO 2011)

Essa forma de apresentação também oferece vantagens logísticas na cadeia de assistência farmacêutica, sobretudo uma maior facilidade no planejamento e estoque. De acordo com Laing e McGoldrick (2000) os custos dos medicamentos DFC eram 50% menores do que os medicamentos monofármacos.

Os estudos clínicos comparando a eficácia e segurança do medicamento dose fixa combinada com 4 fármacos (4DFC) *versus* medicamentos monofármacos mostraram que a eficácia do regime 4DFC foi não inferior e ainda que a aceitabilidade foi superior com 4DFC em relação aos medicamentos monofármacos (BARTACEK et al. 2009). De acordo com Lienhardt et al. (2011) a utilização do 4DFC é preferível ao esquema de monofármacos pois esse regime apresenta mais vantagens potenciais.

2.5.3 Esquema Básico

Em 2009, foi publicada uma nota técnica pelo Ministério da Saúde para divulgar as modificações no sistema de tratamento para Tuberculose para adultos e adolescentes a serem implementadas pelo PNCT. A primeira mudança foi a introdução do etambutol como quarto

² Iniciativa ligada ao *Stop TB* que oferece assistência técnica no gerenciamento e monitoramentos dos medicamentos para TB, assim como assegura a alta qualidade dos medicamentos e o baixo custo.

fármaco na fase intensiva do tratamento do esquema básico, em virtude da constatação do aumento da resistência primária à isoniazida de forma isolada e quando associada à rifampicina observado no II Inquérito Nacional de resistência aos fármacos anti-TB realizado em 2007-2008.(BRASIL) O esperado com a introdução do etambutol é aumentar o sucesso terapêutico e evitar o aumento da multirresistência. A segunda mudança foi a introdução da apresentação em comprimidos (4DFC) para a fase intensiva do tratamento.

Os medicamentos são fornecidos pelo Ministério da Saúde, adquiridos em parceria com laboratórios estrangeiros indicados pela OMS (GLOBAL DRUG FACILITY, 2012). Cada comprimido contém a seguinte formulação: rifampicina (150 mg), isoniazida (75 mg), pirazinamida (400 mg) e etambutol (275 mg).

Fase Intensiva:

A fase inicial do tratamento é desenhada para matar os bacilos em crescimento ativo ou semi-dormentes. Tem duração de 2 a 3 meses quando é esperado que a baciloscopia seja negativa nos pacientes que inicialmente apresentaram esse exame positivo.

Fase de Manutenção

O objetivo desta fase é eliminar os bacilos residuais e reduzir falhas e recidivas. Como nesta fase o número de bacilos é reduzido e, portanto, há menores chances de seleção de mutantes resistentes aos fármacos apenas dois fármacos podem ser usados.

A quantidade de comprimidos a ser prescrita para cada paciente é determinada pela faixa de peso dos pacientes (Figura 8).

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	20kg a 35kg	2 comprimidos	2
		36kg a 50kg	3 comprimidos	
		> 50kg	4 comprimidos	
4 RH Fase de manutenção	RH Comprimido ou cápsula de 300/200 ou de 150/100 ou comprimidos de 150/75*	20 a 35kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200mg ou 2 comprimidos de 150/75*	4
		36kg a 50kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200mg + 1 comprimido ou cápsula de 150/100mg ou 3 comprimidos de 150/75*	
		> 50kg	2 comprimidos ou cápsulas de 300/200mg ou 4 comprimidos de 150/75*	

Obs.: ¹ O esquema com RHZE pode ser administrado nas doses habituais para gestantes e está recomendado o uso de Piridoxina (50mg/dia) durante a gestação pela toxicidade neurológica (devido à isoniazida) no recém-nascido.

* As apresentações em comprimidos de Rifampicina/Isoniazida de 150/75mg estão substituindo as apresentações de R/H 300/200 e 150/100 e deverão ser adotadas tão logo estejam disponíveis.

Figura 8: Esquema básico para tratamento TB em adultos e adolescentes

Fonte: Ministério da Saúde, 2011

O tratamento da TB deve ser feito em regime ambulatorial, supervisionado, no serviço de saúde mais próximo, na residência ou no trabalho do doente (BRASIL 2011). Entretanto, no IPEC na maioria dos pacientes o tratamento é auto-administrado, apenas por questões de logística relacionada a localização da FIOCRUZ-RJ.

A hospitalização está indicada nas seguintes situações: meningite tuberculosa, indicações cirúrgicas em decorrência da doença, complicações graves, intolerância medicamentosa incontrolável em ambulatório, em casos sociais como ausência de residência fixa, ou grupos especiais, com maior possibilidade de abandono, especialmente se for o caso de retratamento ou falência. O tempo de internação deve ser reduzido ao mínimo necessário, independentemente do resultado bacteriológico (BRASIL 2011).

O esquema básico está indicado para todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto meningoencefalite com tratamento por 9 meses) infectados ou não pelo HIV, nas seguintes condições: a) Casos novos: paciente que nunca usou ou usou por menos de 30 dias medicamentos antituberculose; b) Retratamento: recidiva (independentemente do tempo decorrido do primeiro episódio) ou retorno após abandono com doença ativa (BRASIL 2011).

Em todos os casos de retratamento por recidiva ou retorno após abandono preconiza-se a solicitação de cultura, identificação e teste de sensibilidade antes de iniciar o tratamento (BRASIL 2011).

2.6 ADESÃO E ABANDONO

Uma das definições de adesão refere-se à extensão em que uma pessoa segue um aconselhamento médico ou de saúde. Adesão ao regime medicamentoso tem diferentes dimensões em virtude do comportamento do paciente: falha na administração de qualquer medicamento; descontinuação da terapia prematuramente; administração dos medicamentos em desacordo com o regime prescrito. A adesão pode ser verificada diretamente pela detecção do metabólito em fluidos biológicos; detecção de um marcador biológico administrado junto com o medicamento e observação direta do medicamento sendo administrado ao paciente. Os métodos indiretos podem verificar a adesão através das declarações dadas pelo paciente; pela contagem da apresentação farmacêutica dos medicamentos; dispositivos de monitoramento eletrônico ou revisão dos registros de dispensação nas farmácias (FARMER 1999).

Um dos maiores desafios dos PNCT é assegurar adesão ao tratamento. A não-adesão ao tratamento não apenas reduz as taxas de cura como também propicia a seleção de bacilos mutantes naturalmente resistentes.(MONEDERO; CAMINERO 2011). Kaona et al. (2004) descreveu que houve falhas na adesão ao tratamento antituberculose de 29,8% dos pacientes, uma vez que estes começaram a sentirem-se melhores.

A adesão ao tratamento para TB é um fenômeno complexo e dinâmico com uma vasta gama de fatores que impactam no comportamento de administração do tratamento. A adesão dos pacientes aos esquemas medicamentosos pode ser influenciada ainda pela interação desses fatores e pode mudar durante o curso do tratamento. Os seguintes fatores foram descritos em uma revisão sistemática qualitativa: (a)acesso aos serviços; (b)interpretação da doença e bem-estar; (c) impacto no trabalho (conflito entre dinheiro e tratamento);(d) entendimento limitado sobre a doença, tratamento, duração, eficácia e uso de medicamentos concomitantes; (e) repercussão em processos de imigração; (f) características pessoais; (g) reações adversas e (h) estigmas sociais e influência familiar (MUNRO et al. 2007).

No Brasil, o abandono ao tratamento da tuberculose é definido como não comparecimentos do paciente na unidade de saúde por mais de 30 dias consecutivos após a

data prevista para o seu retorno. De acordo com o PNCT, a meta a ser alcançada de abandono no país é do no máximo 5% (BRASIL 2011).

O percentual de abandono no país ainda é elevado e em 2010 foi de 12,5% (Figura 9)

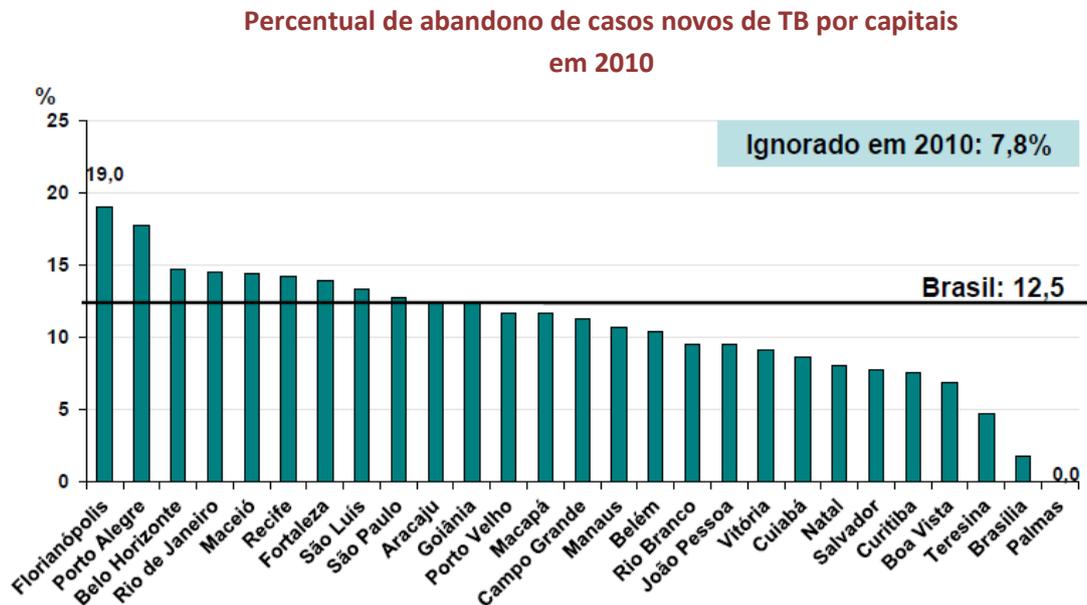


Figura 9: Percentual de abandono por UF em 2010, Brasil
Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2012

2.7 EVENTOS ADVERSOS

Evento adverso é qualquer ocorrência médica desfavorável, sofrida por um paciente ou por um sujeito de pesquisa clínica que recebeu um produto farmacêutico e que não necessariamente apresenta uma relação causal com esse tratamento (OPAS 2005).

O evento adverso sério (EAS) é qualquer ocorrência médica indesejável que em qualquer dose resulte em óbito; represente ameaça de morte; necessite de hospitalização do paciente ou prolongamento de uma hospitalização preexistente; resulte em incapacitação ou deficiência persistente ou significativa e resulte em uma mal-formação ou anomalia congênita (OPAS 2005)

2.7.1 Reação Adversa a Medicamento

Reação adversa ao medicamento (RAM) é definida como uma resposta nociva e indesejável a um medicamento, e que ocorre quando utilizada em doses normalmente indicadas para seres humanos, para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças ou modificações da função fisiológica. A reação adversa é um evento adverso cuja causalidade foi estabelecida com o medicamento (GOMES 2001).

As RAM são fenômenos importantes na segurança do paciente e têm consequências significativas para os pacientes e sistemas de saúde tanto em aspectos clínicos quanto econômicos (LÖVBORG et al. 2012).

2.7.1.1 Mecanismo das Reações Adversas

Apesar de existirem diversas classificações, o modelo proposto por Rawlins e Thomas é considerado o mais adequado e tem sido o mais empregado para explicar o mecanismo das reações adversas. Nessa classificação as reações adversas podem ser sumarizadas em dois grandes grupos: (STORPIRTIS 2008).

2.7.1.1.1 Reações Adversas do Tipo A

Apresentam o efeito farmacológico esperado porém aumentado mas que é considerado, qualitativamente, como normal. Têm como características serem relacionadas com a dose, previsibilidade, mecanismo de ação conhecida. Podem ser tratadas com ajuste da dose. Podem ser explicadas por:

a) Causas Farmacêuticas:

Deficiências no controle de qualidade na produção ou no desenvolvimento farmacotécnico do medicamento.

b) Causas Farmacocinéticas:

Alterações quantitativas nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção podem levar a alterações na concentração de um fármaco em seu local de ação e a

um exacerbado efeito farmacológico ou ineficácia. Algumas dessas alterações tem origem em interações medicamentosas ou polimorfismo genético.

c) Causas Farmacodinâmicas:

A sensibilidade quanto aos efeitos de um medicamento pode ser devida a diferenças na potência da resposta farmacológica individual, alteração dos mecanismos homeostáticos, ou por alterações em órgãos e tecidos provocada por doenças. Também podem ser explicadas por interação medicamentosa.

2.7.1.1.2 Reações Adversas Tipo B

Apresentam efeito farmacológico qualitativamente bizarros. Em termos farmacológicos, o efeito não é considerado esperado através dos mecanismos de ação do fármaco em questão. Formam um grupo heterogêneo de reações que podem ser caracterizadas pela imprevisibilidade, independência da dose, geralmente o mecanismo de ação desconhecidos e que frequentemente implicam na suspensão do fármaco. Esses tipos de RAM podem ser explicadas por:

a) Causas Farmacêuticas

Decomposição dos fármacos, efeitos promovidos pelos adjuvantes farmacotécnicos ou impurezas no processo de síntese dos fármacos.

b) Causas farmacodinâmicas

Podem ser explicadas por causas genéticas ou causas imunológicas que produzem uma resposta farmacológica qualitativamente anormal.

2.7.1.2 Fatores que Predispõem a Reações Adversas

Segundo Gomes (2001) alguns grupos populacionais são particularmente suscetíveis ao aparecimento de RAM, como:

a) Extremos de Idade

As crianças podem sofrer variações farmacodinâmicas através de mecanismos de alterações no número de receptores ou na afinidade fármaco pelos receptores que podem levar a um aumento ou diminuição da sensibilidade a alguns fármacos. As alterações em massa muscular e tecido adiposo presentes nesses grupos podem alterar os parâmetros farmacocinéticos como absorção, distribuição, biotransformação e

excreção. Os idosos além de mudanças nos perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos, além disso, esse grupo também é frequentemente está exposto à terapia com múltiplos fármacos.

b) Gênero

As mulheres são estatisticamente mais suscetíveis ao desenvolvimento de RAM. Ainda não foi descrito a razão desse fenômeno.

c) Gestantes

A gravidez altera os parâmetros farmacocinéticos que podem alterar os efeitos terapêuticos dos medicamentos. Além disso, alguns fármacos podem prejudicar o desenvolvimento do feto. Durante o período de amamentação, a presença de fármacos no leite materno se dá pelas leis de transporte transmembrana e podem levar a intoxicação do lactente.

d) Patologias

Os pacientes com insuficiência renal apresentam parâmetros de distribuição e excreção com alterações importantes, uma vez que rim é o principal órgão excretor e, nesta patologia, seus parâmetros funcionais estão modificados. A deficiência na atividade excretora renal é refletida em acúmulos de fármacos (e outros xenobióticos) e seus metabólitos.

A insuficiência hepática tem importantes repercussões nas funções metabólicas responsáveis pela homeostase do corpo e podem resultar em profundas alterações na farmacocinética dos fármacos (GOODMAN et al. 1997).

e) Hipersensibilidade

A reação de hipersensibilidade é uma variação de reatividade resultante da exposição a um alérgeno (fármaco ou metabólito). A formação de um complexo imunogênico macromolecular desencadeia a produção de imunoglobulinas e em uma próxima exposição, manifestações alérgicas poderão ser observadas como: reação anafilática, reações cutâneas, febre medicamentosa.

f) Variabilidade Genética

Respostas anormais a medicamentos, incidentes em uma população específica, podem ser decorrentes de alterações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas devido ao polimorfismo genético.

g) Polimedicação

As interações medicamentosas constituem um sério problema na prática médica e farmacêutica. A incidência de reações adversas aumenta exponencialmente com o número de fármacos administrados.

2.7.1.3 Gravidade das Reações Adversas a Medicamento

As reações adversas ao medicamento podem ser classificadas de acordo o grau ou que afetam as atividades cotidianas e vida dos pacientes. O Manual da *Division od Aids Table for Grading the Severity of Adult and Peditric Adverse Events* classifica o grau da seguinte forma:(DAIDS 2004) (Anexo C)

a) Leve (Grau 1)

Sintomas que não interferem ou interferem minimamente com as atividades sociais e funcionais usuais.

b) Moderada (Grau 2)

Sintomas que causam uma interferência maior do que mínima nas atividades sociais e funcionais usuais.

c) Grave (Grau 3)

Sintomas que não permitem a execução das atividades sociais e funcionais usuais.

d) Risco Potencial de Vida (Grau 4)

Sintomas que incapacitam a realização de atividades básicas de auto-cuidado ou uma intervenção médica ou cirúrgica indicada para prevenir uma incapacidade permanente ou morte.

Os achados laboratoriais, que nem sempre são expressos em sintomas, tem os seus graus definidos de acordo com as tabelas disponíveis de reações adversas ao medicamento ou de evento adverso como no Manual da *Division od Aids Table for Grading the Severity of Adult and Peditric Adverse Events* (Anexo C)

2.7.1.4 Causalidade da Reação Adversa a Medicamento

Causalidade é a probabilidade de um evento adverso ser consequência do uso de um medicamento. É um julgamento clínico sem necessidade de se ter certeza absoluta sobre as causas, mas baseados em critérios preditivos, temporais e diagnósticos. Uma relação causa-efeito entre dois eventos significa que a presença de um deles contribuiu para a do outro.

Shakir e Layton (2002) utilizaram os critérios de Hill (*Sir Austin Bradford Hill*) como método para atribuir causalidade em estudos farmacoepidemiológicos, são eles:

- a) Força da Associação: refere-se à significância estatística, ou seja, ao valor do risco relativo ou da odds-ratio e também ao número de casos de RAM relatados. Será mais consistente e provável a causalidade quanto maior for o número de casos.
- b) Consistência dos dados: os dados serão mais consistentes se apresentarem um mesmo padrão ou mesma característica ou se não houver ou forem escassos os resultados em contrário
- c) Relação exposição-resposta: refere-se a mudanças no efeito quando há mudança na exposição. A reação adversa sucede a exposição ao fármaco (relação temporal).
- d) Plausibilidade biológica: quando há mecanismos farmacológicos ou patológicos conhecidos que possam explicar a hipótese que se está sendo testada.
- e) Resultados experimentais : quando há sinais presentes que evidenciem a associação entre o uso de fármaco e a reação adversa. Por exemplo, o reaparecimento de sinais e sintomas quando da reexposição, alta concentração do fármaco no sangue ou em tecidos ou a presença de metabólitos anormais.
- f) Analogia: quando a causalidade já houver sido determinada em experiências prévias com medicamentos análogos.

- g) Natureza e qualidade dos dados: esse critério refere-se à característica da natureza e objetividade do evento e também da precisão e validade da documentação.

Apesar da utilidade dos critérios acima para o estabelecimento de uma relação causal entre a administração de um medicamento e uma RAM, nem sempre é possível avaliá-los.

A partir dos anos 1970 foram criados vários algoritmos para orientar conclusões ou inferência. Para determinar causalidade entre o uso de um medicamento e um evento adverso a fim de classificá-lo como reação adversa a medicamento, foram construídos algoritmos como tabela de decisão, em forma de questionários cujo objetivo é padronizar critérios de diferente avaliadores (ROZENFELD 1998). As questões foram formuladas de modo a determinar as relações temporais entre o efeito e a tomada do medicamento, as características clínicas, as explicações alternativas que possam ser consideradas para a etiologia daquele evento, entre outras possibilidades. A combinação dos resultados leva ao estabelecimento da “força” de relação causal. Karch e Lasagna (1975) classificaram as reações adversa de acordo com a relação causa-efeito em:

a) **Definida**

Uma reação que segue uma razoável sequencia cronológica, a partir da administração de um medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito e que é confirmada pela melhora ao se suspender o medicamento e pelo reaparecimento da reação ao se repetir a exposição.

b) **Provável**

Uma reação que segue uma razoável sequencia cronológica, a partir da administração de um medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito; que não pode ser razoavelmente explicada pelas características do estado clínico do paciente.

c) **Possível**

Uma reação que segue uma razoável sequencia cronológica, a partir da administração de um medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, mas que pode ter sido produzida pelo estado clínico do paciente ou outras terapêuticas concomitantes.

d) Condicional:

Uma reação que segue uma razoável sequência cronológica, a partir da administração de um medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que não segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, mas que não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas.

e) Duvidosa:

Qualquer reação que não segue os critérios anteriores

Classificação proposta por Naranjo

Apesar da grande utilidade das classificações de RAM proposta por Karch e Lasagna, Naranjo et al. (1981) utilizando critérios semelhantes, porém mais detalhados atribuíram valores numéricos às respostas e, dessa forma, o somatório de valores obtidos estabelece a força da causalidade. Este foi um método testado por grupos diferentes de observadores e apresentou alto grau de concordância quanto aos diagnósticos. Além disso, esse método permite decidir, entre vários fármacos utilizados, qual teria maior probabilidade de ter sido o desenadeador da RAM.

A aplicação dos algoritmos apresenta como principal desvantagem a exclusão do valor subjetivo da experiência clínica que contribui enormemente para o estabelecimento da relação causal (GOMES 2001).

2.7.1.5 Reações Adversas no Tratamento da TB

A maioria dos pacientes consegue completar o tratamento sem qualquer reação adversa relevante. De um modo geral, as principais reações adversas incluem as de natureza irritativa, alérgica e tóxica (BRASIL 2011).

As reações adversas mais comuns descritas com o tratamento antituberculose de primeira linha são rash cutâneo e prurido, hepatite, náusea/vômitos, trombocitopenia, artralgia e sintomas neuropsiquiátricos (MARRA et al. 2007).

No PNCT, as reações adversas são classificadas em maiores e menores de acordo com a conduta. As reações adversas menores (Figura 10) não implicam em modificação imediata do esquema padronizado. As reações adversas maiores (Figura 11) são aquelas que implicam na interrupção ou alteração do esquema básico e devem neste último caso ser referenciadas para continuidade do tratamento com esquemas especiais no nível de atenção secundária. São observadas em uma frequência entre 3% a 8%. Os fatores relacionados às reações adversas

ao medicamento são diversos. Todavia, os maiores determinantes das reações adversas maiores referem-se à idade (a partir da quarta década de vida); dependência química ao álcool (ingestão diária > 80g); desnutrição (perda de mais de 15% do peso corporal); doença hepática prévia e infecção pelo HIV em fase avançada de imunossupressão.

As as reações adversas mais frequentes associadas ao esquema 1 (RHZ), o tratamento utilizado anteriormente eram: mudança da coloração da urina (ocorre universalmente), intolerância gástrica (40%), alterações cutâneas (20%), icterícia (15%) e dores articulares (4%) (BRASIL 2011).

Reação adversa menor	Provável(eis) fármaco(s) responsável(eis)	Conduta
Náusea, vômito, dor abdominal	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol	Reformular o horário da administração da medicação (duas horas após o café da manhã ou com o café da manhã); considerar o uso de medicação sintomática; e avaliar a função hepática
Suor/urina de cor avermelhada	Rifampicina	Orientar
Prurido ou exantema leve	Isoniazida Rifampicina	Medicar com anti-histamínico
Dor articular	Pirazinamida Isoniazida	Medicar com analgésicos ou anti-inflamatórios não hormonais
Neuropatia periférica	Isoniazida (comum) Etambutol (incomum)	Medicar com piridoxina (vitamina B6) na dosagem de 50 mg/dia
Hiperurecemia sem sintomas	Pirazinamida	Orientar dieta hipopurínica
Hiperuricemia com artralgia	Pirazinamida Etambutol	Orientar dieta hipopurínica e medicar com alopurinol e colchicina, se necessário
Cefaleia, ansiedade, euforia, insônia	Isoniazida	Orientar

Figura 10: Reações adversas menores

Fonte: Adaptado Ministério da Saúde, 2011

Reação adversa maior	Provável(eis) fármaco(s) responsável(eis)	Conduta
Neurite óptica	Etambutol	Suspender o etambutol e reiniciar esquema especial sem a referida medicação. É dose-dependente, e quando detectada precocemente, reversível. Raramente desenvolve toxicidade ocular durante os dois primeiros meses com as doses recomendadas.
Hepatotoxicidade	Pirazinamida Isoniazida Rifampicina	Suspender o tratamento; aguardar a melhora dos sintomas e redução dos valores das enzimas hepáticas; reintroduzir um a um após avaliação da função hepática; considerar a continuidade do EB ou EE substituto, conforme o caso.
Hipoacusia Vertigem, nistagmo	Estreptomicina	Suspender a estreptomicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite	Rifampicina	Suspender a rifampicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação
Nefrite intersticial	Rifampicina	Suspender a rifampicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação
Rabdomiólise com mioglobulinúria e insuficiência renal	Pirazinamida	Suspender a pirazinamida e reiniciar esquema especial sem a referida medicação
Exantema ou hipersensibilidade de moderada a grave	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol Estreptomicina	Suspender o tratamento; reintroduzir os medicamentos um a um após a resolução do quadro; substituir o esquema nos casos recorrentes ou graves, por esquemas especiais sem a medicação causadora do efeito
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica ou coma	Isoniazida	Suspender a isoniazida e reiniciar esquema especial sem a referida medicação

Figura 11: Reações adversas maiores
Fonte: Adaptado Ministério da Saúde, 2011

Em pacientes hospitalizados a frequência de reações adversas ao medicamento parece ser um pouco mais elevada. A hepatotoxicidade é a mais frequente (47,7%), seguida das reações cutâneas (31,4%) e da intolerância gastrointestinal (13,7%). As RAM podem ser graves e até mesmo levar a morte (VILARIÇA et al. 2010).

As reações adversas ao medicamento, principalmente as mais graves, estão relacionadas com uma maior taxa de abandono ao tratamento (VIEIRA; GOMES 2008). Além disso, as RAM podem ocasionar um aumento substancial dos custos do tratamento pela adição de visitas do paciente ao serviço de saúde, pelo aumento do número de exames complementares necessários para o diagnóstico dessas reações ou ainda em casos mais graves pela necessidade de hospitalização do paciente (MACIEL et al. 2010).

3 OBJETIVO GERAL

Descrever as reações adversas relacionados ao novo esquema de tratamento da tuberculose implantado no Brasil em 2009.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Descrever as informações clínicas e demográficas dos pacientes
- 2) Identificar os EA ocorridos com o novo esquema 4DFC.
- 3) Classificar os EA de acordo com WHOART
- 4) Estabelecer a gravidade dos EA de acordo com o Manual da DAIDS.
- 5) Relacionar a utilização de medicamentos concomitantes com o desenvolvimento do EA a fim de atribuir a causalidade pelo método de Naranjo
- 6) Estabelecer a causalidade dos EA observados de acordo com algoritmo proposto Naranjo et al. (1981) reclassificando-os, se for o caso, como RAM
- 7) Descrever a conduta clínica na ocorrência da EA ou RAM
- 8) Classificar o desfecho do tratamento de acordo com as recomendações do Manual para Controle da TB 2011em: cura; completou o tratamento;abandono;de tratamento; mudança de diagnóstico e falência.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo retrospectivo, descritivo, de análise de prontuários de pacientes diagnosticados com tuberculose no IPEC , tratados ambulatorialmente com esquema básico de dose fixa combinada 4 em 1 (4DFC). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e cadastrado como Projeto de Pesquisa sob código 809, CAE:00650.0009-000-10.

4.2 POPULAÇÃO

Casos de tuberculose confirmada, tratados com a nova apresentação do esquema básico (EB) com a utilização do medicamento 4DFC. Selecionamos os pacientes atendidos no ambulatório de Tuberculose e outras micobacterioses (LAPCLIN-TB) do IPEC durante o período de 02 de setembro de 2010 até 31 de maio de 2011.

Para construir o banco com esta população, identificamos pela agenda médica virtual, os pacientes agendados para atendimento no LAPCLIN-TB, no período do estudo. Selecionamos 117 pacientes atendidos, com diagnóstico de tuberculose, que mostravam no prontuário a ficha de inclusão de tratamento preenchida. Esta ficha faz parte da rotina de atendimento no LAPCLIN-TB (AnexoA).

4.2.1 Critérios de Inclusão

A partir da seleção inicial, incluímos nesse estudo os pacientes que foram tratados com EB de acordo com a norma técnica do Ministério da Saúde, publicada em 2009, que definia o uso do esquema nas seguintes situações:

- a) Casos novos de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto meningoencefalite) infectados ou não pelo HIV;
- b) Retratamento após recidiva ou abandono.

4.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo aqueles pacientes que não iniciaram o tratamento com o medicamento 4DFC ou que tenham iniciado a terapia em regime hospitalar.

4.3 PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS

4.3.1 Coleta de Dados Clínicos e Demográficos

Os pacientes diagnosticados com tuberculose em tratamento no LAPCLIN_TB são acompanhados pelo médico assistente após a visita de inclusão. No dia seguinte a visita de

inclusão o paciente inicia a farmacoterapia (D1). As consultas subseqüentes, de seguimento, são agendadas para os dias 15, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 do tratamento. O ambulatório de tuberculose utiliza dois modelos de ficha de atendimento: uma para a visita inicial (inclusão), e outra para as visitas subseqüentes. (Anexo A e B). Estas fichas padronizam a captação de informações relacionadas aos dados sociodemográficas, ao histórico da tuberculose, dados do diagnóstico, e informações da anamnese, exame físico e demais exames, para todos os pacientes. Na rotina, todos os pacientes devem realizar exames complementares nas visitas de seguimento no D15, D30, D60, D90, D150 e D180.

Os dados laboratoriais coletados na visita de inclusão (D0), antes de iniciar os medicamentos para tuberculose, foram considerados os dados de “baseline”. Na ausência desses dados, em D0 foram buscados no prontuário dos pacientes os exames que tivessem sido realizados com antecedência máxima de 30 dias. Na inexistência de dados laboratoriais nesse período os dados de “baseline” foram considerados “missing”.

Para o presente estudo, elaborou-se três formulários específicos para coleta dos dados relevantes para descrição e avaliação (causalidade) dos eventos adversos durante o tratamento com esquema básico pra TB , especialmente durante o uso do medicamento 4DFC (Apêndice A, B, C). Estes dados foram obtidos através de acesso ao prontuário eletrônico, onde constam as fichas de inclusão e acompanhamento de cada visita. Além da evolução do médico assistente, no prontuário, constam os exames laboratoriais solicitados, seus resultados e os registros das prescrições médicas fornecidas ao paciente. Caso faltasse alguma informação, o prontuário de papel também seria consultado.

Padronizamos as informações clínicas utilizando as seguintes definições:

Em relação a definição de caso utilizamos àquelas descritas no Manual do PNCT. (Brasil 2011).

- Caso Novo: pacientes que nunca se submeteram à quimioterapia antituberculosa, ou fizeram-na por menos de 30 dias, ou há mais de cinco anos.
- Retratamento: paciente já tratado por mais de 30 dias e que venha necessitar de novo tratamento após recidiva ou retorno após abandono.
- Recidiva: doente com tuberculose em atividade e que já se tratou anteriormente e recebeu alta por cura.
- Abandono: paciente, que após iniciado o tratamento, deixou de comparecer à unidade de saúde por mais de 30 dias consecutivos após a data aprazada para seu retorno.

Também consideramos como abandono, os pacientes que informaram a médico assistente que não tomaram o medicamento por mais de 30 dias.

Quanto as demais variáveis descritas nas fichas clínicas, consideramos:

- Cor da pele - auto-informada
- Etilismo - Realizadas pelo médico assistente que utilizou o questionário de CAGE, classificando em etilista ou não
- Tabagismo – Considerado fumante ou ex-fumante no momento da consulta.
- As infecções virais foram classificadas da seguinte maneira:
 - HIV positivo - São dois testes ELISA positivos confirmados por Western Blot.
 - HBV positivo - Presença de marcador sorológico “HBsAg”.
 - HCV positivo - Presença de marcador sorológico anti-HCV.
- Outras comorbidades: Hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença cardiovascular, câncer, diabetes, doenças digestivas, renal ou reumáticas. A presença dessas comorbidades foram consideradas na ficha de inclusão.

4.3.2 Medicamentos Concomitantes

Os medicamentos concomitantes foram listados em formulário com suas respectivas datas iniciais e finais bem como a indicação terapêutica de sua utilização.

Para esse estudo, consideramos como medicamentos concomitantes, todos os medicamentos administrados durante o período de tratamento para TB, independente da razão de sua utilização ser destinada ao tratamento de comorbidades, profilaxias ou tratamento do EA.

Para todos os pacientes em tratamento com esquema básico no IPEC é prescrito piridoxina (vitamina B6) 40-100mg/dia como profilaxia às reações adversas de neuropatia periférica associadas à isoniazida.

As informações sobre os medicamentos são fundamentais para o estabelecimento da causalidade do evento adverso e a sua classificação como reação adversa ao medicamento ou não. Dessa forma, todos os medicamentos concomitantes dos pacientes que apresentaram evento(s) adverso(s) foram analisados para cada evento adverso observado a fim de estabelecer a causalidade do evento, de acordo com o algoritmo de Naranjo et al. (1981). A avaliação de todos os medicamentos concomitantes foram realizadas na base de dados Micromedex 2.0® com o objetivo de estabelecer causalidade com o evento adverso observado.

4.3.3 Adesão

A adesão foi verificada nas visitas: D30, D60, D90, D120 e D180 dias registradas anotadas no prontuário do paciente. Os indivíduos foram classificados em 2 grupos: aderentes, aqueles que tomaram pelo menos 80% da dose recomendada no intervalo de 30 dias entre as consultas médicas, e não aderentes aqueles pacientes que deixaram de tomar mais de 20% da dose recomendada no mesmo período.

4.3.4 Desfecho do Tratamento

Ao final do tratamento, os desfechos foram classificados de acordo com o Manual para Controle de TB, 2011. (BRASIL 2011)

- Cura: Pacientes inicialmente bacilíferos deverão ter pelo menos duas baciloscopia negativas para comprovar cura, uma na fase de acompanhamento e outra ao final do tratamento.
- Tratamento completo: a alta será dada com base em critérios clínicos radiológico ao final dos seis meses de tratamento. Nem sempre! Tem pacientes que fizeram mais tempo
- Abandono de tratamento: paciente que não compareceu à consulta agendada por mais de 30 dias consecutivos.
- Mudança de Diagnóstico: quando constatado erro no diagnóstico
- Óbito: morte, independente da causa
- Falência do tratamento e reclassificado como possíveis casos de resistência ao esquema básico nas seguintes situações: quando houver a persistência da positividade do escarro ao final do tratamento; quando no início do tratamento a baciloscopia é fortemente positiva (++ ou +++) e mantém essa situação até o quarto mês; ou aqueles com positividade inicial seguida de negatificação e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento
- Transferência: quando o paciente tiver sido transferido para outro serviço de saúde

4.3.5 Identificação dos Eventos Adversos

Para coletar tais informações, construímos uma ficha própria para inclusão de cada evento adverso (Anexo B) para posterior análise em banco de dados.

Foram considerados como eventos adversos:

- a) Os eventos identificados e registrados como tal no prontuário dos pacientes pelo médico assistente;
- b) Alterações nos exames laboratoriais identificadas pela equipe do estudo após avaliação dos resultados laboratoriais dos exames de hepatograma e ácido úrico desde que estes tenham sido realizados no IPEC.

As datas iniciais e finais de cada evento, ou seja, a duração dos eventos foi estabelecida a partir das anotações no prontuário realizada pelo médico assistente. No caso dos eventos identificados pela equipe do estudo através dos levantamentos das alterações laboratoriais, a data inicial foi identificada como a primeira alteração nos exames laboratoriais e a data final quando o mesmo se encontrasse dentro dos limites basais.

Os EA que ainda estavam ativos no D180, ou seja após 6 meses de tratamento foram considerados como não finalizados e o desfecho foi considerado “não recuperado”

A terminologia adotada para lesão hepática seguiu as recomendações contidas no livro publicado pela OMS “Reporting Adverse Drug Reaction”(Z Bankowski 1999)

- a) aumento de 2 vezes o limite superior normal (LSN) de alanina aminotransferase (ALT)
- b) aumento de 2 vezes LSN de bilirrubina direta ou
- c) aumento combinado de aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina e bilirrubina total, desde que pelo menos um deles esteja pelo menos 2 vezes o LSN.

4.3.5.1 Classificação dos Eventos adversos

Os eventos adversos foram classificados pelo Sistema Anatômico e Gravidade:

- **Sistema Anatômico**

Os eventos adversos foram classificados de acordo o documento elaborado pela OMS cuja sigla em inglês “WHO-ART” (WHO Adverse Reaction Terminology) utilizada como estratégia harmonização para tais eventos (WHO 2005).

Essa classificação atribui a cada sistema-órgão em número específico. Conforme a tabela a seguir:

Tabela 2: Terminologia dos Eventos Adversos (WHO-ART)

Terminologia dos Eventos Adversos (WHO-ART)	
SISTEMA ANATÔMICO	CÓDIGO
Desordens da Pele e Anexos	0100
Desordens do sistema Musculoesquelético	0200
Desordem do Colágeno	0300
Desordens do Sistema Nervoso Central e Periférico	0410
Desordens do Sistema nervoso Autônomo	0420
Desordens da Visão	0431
Desordens Auditivas e Vestibulares	0432
Desordens dos Sistemas Sensoriais	0433
Desordens Psiquiátricas	0500
Desordens do Sistema Gastrointestinal	0600
Desordens do Sistema Hepatobiliar	0700
Desordens Metabólicas e Nutricionais	0800
Desordens Endócrinas	0900
Desordens do Sistema Cardiovascular (geral)	1010
Desordens mio-, endo-, pericardial & da válvula	1020
Desordens do ritmo cardíaco	1030
Desordens Vasculares (extracardíacas)	1040
Desordens do Sistema Respiratório	1100
Desordens das células vermelhas	1210
Desordens das células brancas e do Sistema Reticulo- endotelial	1220
Desordens plaquetárias e de coagulação	1230
Desordens do Sistema Urinário	1300
Desordens reprodutivas (masculina)	1410
Desordens reprodutivas (feminina)	1420
Desordens fetais	1500
Desordens da infância e neonatais	1600
Neoplasias	1700
Desordens gerais do corpo como um todo	1810
Desordens do local de aplicação	1820
Desordens no mecanismo de resistência	1830
Termos Secundários- Eventos	2000
Termos Específicos de Envenenamento	2100

- **Grau do Evento Adverso**

As informações sobre os eventos adversos e seus respectivos graus foram coletados dos prontuários. No caso dos eventos adversos identificados como alterações nos exames laboratoriais, a graduação desses eventos seguiu as instruções contidas no Manual da Division of AIDS (DAIDS 2004). (Anexo C).

Os eventos adversos que foram identificados pelo médico assistente através dos sintomas relatados pelos pacientes e registrados em prontuário, foram então classificados pela equipe do estudo da seguinte forma descritas na tabela 3 a seguir:

Tabela 3: Classificação EA

Prontuário	Formulário Estudo
Leve	Grau 1
Moderado	Grau 2
Grave	Grau 3
Potencialmente Fatal	Grau 4

Além das definições acima, os eventos adversos também foram classificados de acordo com a terminologia adotada no PNCT (BRASIL 2011), que separa as reações adversas em Maiores e Menores. As reações maiores são definidas como aquelas que implicam na interrupção ou alteração do tratamento, já as reações menores não requerem a interrupção imediata do tratamento, apenas a modificação de horários e o uso de sintomáticos.

4.3.6 Avaliação da Causalidade dos Eventos Adversos

Para avaliar a causalidade dos eventos adversos e classificá-los como reação adversa ao medicamento 4DFC, utilizou-se o algoritmo de Naranjo et al. (1981) como descritos nas tabelas 4 e 5. De acordo com essa técnica, a caracterização de evento adverso em reação adversa ao medicamento é estabelecida através de um escore. Aqueles cujo escore fosse igual ou superior a 1 (possível, provável e definida) foram definidos como reação adversa ao medicamento. Os demais eventos adversos que obtiveram escore inferior a 1 (duvidosa) não foram categorizados como RAM. As informações sobre “relatos conclusivos sobre esta relação”, necessárias pra o estabelecimento da relação causal foram coletadas na base de dados Micromedex 2.0®.

Tabela 4: Escala da Probabilidade de RAM

Crítérios para Definição da Relação Causal	Sim	Nã o	Não Sab e
Existem relatos conclusivos sobre esta relação?	+1	0	0
O evento clínico apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0
A reação desapareceu quando o fármaco suspeito foi descontinuado ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado	+2	-1	0
Existem causas alternativas (outras que não o fármaco) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	+2	0
A reação reaparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0
O fármaco foi detectado no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0
A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose?	+1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante para o mesmo fármaco ou outra similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0

De acordo com algoritmo de Naranjo o somatório total das pontuações é a “força” da relação causal e pode ser classificado conforma a tabela a seguir:

Tabela 5: Escore Naranjo

Somatório	Categoria
Maior ou igual a 9	Definida
Entre 5 e 8	Provável
Entre 1 e 4	Possível
Menor ou igual a 0	Duvidosa

Para esse estudo consideramos como RAM aqueles eventos adversos cujo escore era maior ou igual a 1. Desta forma todos os eventos na categoria possível, provável ou definido forma considerados RAM.

4.3.7 Análise de Dados

Os dados coletados nos prontuário eletrônicos (CECLIN) foram inseridos no Epidata versão 3.1. As análises das correlações foram feitas das pelo programa estatístico R.

As variáveis categóricas foram comparadas com o teste exato de Fisher. As variáveis quantitativas paramétricas foram comparadas com o teste T de Student e as variáveis quantitativas não paramétricas foram comparadas com o teste de Wilcoxon (Sum Rank).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram selecionados 117 pacientes que apresentavam a ficha de inclusão para tratamento de tuberculose registrada no sistema de prontuário eletrônico com data inicial de tratamento entre de setembro de 2010 até 31 de maio de 2011. Desse total de pacientes, seguindo os critérios de exclusão, 30 pacientes foram excluídos por não iniciarem o esquema 4DFC e outros quatro foram excluídos por iniciarem o tratamento internados. Portanto, nossa população constituiu-se de 83 pacientes. Dentre os 83 pacientes, 72 (60%) pacientes desenvolveram 137 eventos adversos.

5.1.1 Dados Demográficos

A população de estudo foi constituída por homens e mulheres, sendo 50 pacientes do sexo masculino (60%) com a média de idade de 40 anos. A maioria da população, 45 pacientes, declarou ter pele branca (54%). As demais características demográficas e a frequência de eventos adversos estão descritas na tabela seguinte (tabela 6).

Tabela 6: Dados Demográficos

Dados Demográficos	EA Não n(%)	EA Sim n(%)	Total n(%)	p Valor*
Pacientes	11 (13.7)	72 (86.7)	83 (100)	
SEXO^a				0.5131
Masculino	8 (72.73)	42 (58.33)	50 (60.24)	
Feminino	3 (27.27)	30 (41.67)	33 (39.76)	
PESO^b				0.3763
Média	60 (49,77,65)	55.2 (49,64)	55.6 (48.75,66.3)	
COR DA PELE^a				0.6696
Branca	8 (72.73)	37 (51.39)	45 (54.22)	
Preta	2 (18.18)	18 (25)	20 (24.1)	
Parda	1 (9.09)	15 (20.83)	16 (19.28)	
Ignorado	0 (0)	2 (2.78)	2 (2.41)	
IDADE^c				0.957
Média	40.36 (10.93)	40.08 (16.6)	40.12 (15.91)	

Testes estatísticos: ^a Exato de Fisher; ^b Teste de Rank sum; ^c Teste t
*p-valor<0,05

Não houve associação estatística significativa entre as variáveis demográficas e o aparecimento de eventos adversos.

5.1.2 Apresentação da TB

A maioria dos pacientes desse estudo indicados para o tratamento foi “caso novo” (87,95%) e a forma clínica mais frequente foi a pulmonar representada por, 62 pacientes (74,7%) . Na tabela 7 foi descrito esses aspectos e a presença dos evento adversos., no entanto não houve associação estatisticamente significativa para nenhuma dessas variáveis.

Tabela 7: Apresentação Clínica da Tuberculose e Eventos Adversos

Localização da Doença e Eventos Adversos				
	EA Não n(%)	EA Sim n(%)	Total n(%)	p valor*
Pacientes	11 (13.7)	72 (86.7)	83 (100)	
Forma clínica^a				0.4582
Pulmonar	8 (72.73)	54 (75)	62 (74.7)	
Extrapulmonar	3 (27.27)	11 (15.28)	14 (16.87)	
Disseminada	0 (0)	7 (9.72)	7 (8.43)	
Indicação de tratamento^a				0.6151
Caso novo	9 (81.82)	64 (88.89)	73 (87.95)	
Retratamento	2 (18.18)	8 (11.11)	10 (12.05)	

^a Teste estatístico: Exato de Fisher

*p-valor<0,05

5.2 EVENTOS ADVERSOS

Dentre os 83 participantes do estudo, 72 pacientes desenvolveram 137 eventos adversos.

Pela classificação Sistema-Órgão (WHO ART) verifica-se que os EAs mais frequentes foram aqueles relacionados a desordens metabólicas e nutricionais 48 (35%), seguido das desordens da pele anexos e desordens do sistema gastro-intestinal, 28 (20,5%) cada.

Tabela 8: Frequência de Eventos Adversos por Sistema Anatômico (WHO-ART)

Classificação WHO-ART	Frequência	Porcentagem (%)
Desordens Auditivas e Vestibulares	1	0.7
Desordens Cardiovasculares	1	0.7
Desordens da Pele e Anexos	28	20.5
Desordens da Visão	1	0.7
Desordens do Corpo um Todo	6	4.4
Desordens do Sistema Hepato-biliar	6	4.4
Desordens do Sistema Gastro-intestinal	28	20.5
Desordens do Sistema Músculo-esquelético	7	5.1
Desordens do Sistema Nervoso Central e Periférico	7	5.1
Desordens do Sistema Respiratório	3	2.2
Desordens Endócrinas	1	0.7
Desordens Metabólicas e Nutricionais	48	35.0
Total	137	100

Pode-se observar na tabela 9, que o evento adverso mais prevalente foi hiperuricemia que representou 48 (35%) de todos os eventos apresentados. Também foram observados 12 eventos adversos do tipo, dor abdominal náusea e prurido , cada um deles representando 8,8 % e foram os segundos eventos mais prevalentes, representando juntos 26,4% do total dos eventos.

Tabela 9: Frequência de eventos adversos

Evento Adverso	Frequência	Porcentagem (%)
Acne	8	5.8
Artralgia	6	4.4
Bronquite aguda	1	0.7
Candidíase vaginal	1	0.7
Constipação	1	0.7
Dispnéia	1	0,7
Dor abdominal	12	8.8
Dor na panturrilha	1	0.7
Estado gripal	1	0.7
Exantemas	0	0
Ginecomastia	1	0.7
Herpes zoster	1	0.7
Hiperbilirrubinemia	1	0.7
Hipercromia	1	0.7
Hiperuricemia	48	35
Inflamação	1	0.7
Insônia	1	0.7

Lesão hepática	5	3.6
Náusea	12	8.8
Neuropatia periférica	5	3.6
Pesadelos	1	0.7
Plenitude pós prandial	1	0.7
Prurido	12	8.8
Rash	4	2.9
Reação paradoxal	1	0.7
Síndrome gripal	2	1.5
Sinusite	2	1.5
Vertigem	1	0.7
Visão turva	1	0.7
Vômitos	3	2.2
Xerodermia	1	0.7
Total	137	100

5.2.1 Análise do EA na presença de comorbidades

O tabagismo foi afirmado por 24 (28,92%) dos pacientes e 14 (16,87%) pacientes foram classificados como etilistas. Estas foram, respectivamente, as mais comorbiades mais freqüentes na população estudada, como observado na tabela 10.

Das doenças crônicas não transmissíveis, a hipertensão (14,46%) e o diabetes (8,43%) foram os mais frequentes, como descrito na tabela abaixo (tabela 10), onde consta a frequência em face dos eventos adversos, sem significado estatístico.

Tabela 10: Comorbidades e Eventos Adversos

Comorbidades	EA Não n(%)	EA Sim n(%)	Total n(%)	p valor*
Pacientes	11 (13.3)	72 (86.7)	83 (100)	
Etilismo^a				0.5439
Não	8 (72.7)	59 (81.9)	67 (80.7)	
Sim	3 (27.3)	11 (15.3)	14 (16.9)	
Ignorado	0 (0)	2 (2.8)	2 (2.4)	
Tabagismo^a				1
Não	8 (72.7)	48 (66.7)	56 (67.4)	
Afirma que fuma	3 (27.3)	21 (29.2)	24 (28.9)	
Nao consta	0 (0)	3 (4.17)	3 (3.6)	
Diabetes^a				0.4295
Não	9 (81.8)	65 (90.3)	74 (89.2)	
Sim	2 (18.2)	5 (6.9)	7 (8.4)	
Ignorado	0 (0)	2 (2.8)	2 (2.4)	
Doenças reumáticas^a				0.6536
Não	11 (100)	62 (86.1)	73 (87.9)	

Sim	0 (0)	1 (1.4)	1 (1.2)	
Ignorado	0 (0)	9 (12.5)	9 (10.8)	
Hipertensão arterial^a				0.8156
Não	9 (81.8)	58 (80.6)	67 (80.7)	
Sim	2 (18.2)	10 (13.9)	12 (14.5)	
Ignorado	0 (0)	4 (5.6)	4 (4.82)	
Disfunção hepática primária^a				1
Não	10 (90.9)	64 (88.9)	74 (89.2)	
Sim	0 (0)	1 (1.4)	1 (1.2)	
Ignorado	1 (9.1)	7 (9.7)	8 (9.6)	

^a Teste Estatístico: Exato de Fisher

*p valor < 0,05

5.2.2 Análise do EA na presença de Coinfecções Virais

Em relação a presença de coinfecções virais, encontramos: 11 (13,25%) pacientes com HIV; 1 (1,2%) com HBVe 5 (6,02%) com HCV (tabela 11).

Tabela 11: Coinfecções Virais e eventos Adversos

Comorbidades	EA Não n (%)	EA Sim n (%)	Total n (%)	p valor*
Pacientes	11 (13.3)	72 (86.7)	83 (100)	
HIV^a				0.6853
Não	9 (81.82)	62 (86.11)	71 (85.54)	
Sim	2 (18.18)	9 (12.5)	11 (13.25)	
Ignorado	0 (0)	1 (1.39)	1 (1.2)	
HBV^a				1
Não	8 (72.73)	53 (73.61)	61 (73.49)	
Sim	0 (0)	1 (1.39)	1 (1.2)	
Ignorado	3 (27.27)	18 (25)	21 (25.3)	
HCV^a				0.8492
Não	8 (72.73)	54 (75)	62 (74.7)	
Sim	1 (9.09)	4 (5.56)	5 (6.02)	
Ignorado	2 (18.18)	14 (19.44)	16 (19.28)	

^a Teste Estatístico: Exato de Fisher

*p valor < 0,05 Neste grupo, não houve associação estatística significativa entre as coinfecções virais por HIV (p valor 0,6853), HBV (p valor 1); HCV (p valor 0,8492) e o aparecimento de EA.

5.2.2 Análise do EA por Fase de Tratamento

Os eventos adversos observados no estudo foram classificados de acordo com a fase da terapia. Na fase intensiva, os dois meses em que o 4DFC deve ser administrado, foram registrados 112 eventos adversos e na fase de manutenção 25 eventos adversos. Na fase intensiva os EA envolveram 47 desordens metabólicas e nutricionais (42%), caracterizados pela hiperuricemia (tabelas 12 e 13). Durante a fase de manutenção, os EAs mais frequentes envolveram desordens da pele e anexos (28%), sendo a acne responsável por 5 casos (tabelas 12 e 13).

Tabela 12: Eventos adversos (WHOART) por Fase de Tratamento

Eventos Adversos	Intensiva n(%)	Manutenção n (%)	Total n (%)	pValor*
Total	112(81.8)	25(18.2)	137(100)	
Classificação WHO-ART^a				< 0.001
Desordens auditivas e vestibulares	0 (0)	1 (4)	1 (0.7)	
Desordens cardiovasculares em geral	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.7)	
Desordens da pele e anexos	21 (18.8)	7 (28)	28 (20.5)	
Desordens da visão	0 (0)	1 (4)	1 (0.7)	
Desordens do corpo como um todo – geral	5 (4.5)	1 (4)	6 (4.4)	
Desordens do fígado e sistema biliar	2 (1.8)	4 (16)	6 (4.4)	
Desordens do sistema gastrointestinal	25 (22.3)	3 (12)	28 (21.2)	
Desordens do sistema musculoesquelético	4 (3.57)	3 (12)	7 (5.11)	
Desordens do sistema nervoso central e periférico	5 (4.5)	2 (8)	7 (5.1)	
Desordens do sistema respiratório	2 (1.79)	1 (4)	3 (2.2)	
Desordens endócrinas	0 (0)	1 (4)	1 (0.7)	
Desordens metabólicas e nutricionais	47 (42)	1 (4)	48 (35)	

^a Teste estatístico: Exato de Fisher

*p-valor<0,05

A distribuição de EA na Tabela 7 por Fase de Tratamento, e de acordo com a classificação WHOART, mostra que a presença dos EA em cada fase foi estatisticamente significativa (p valor < 0.001), predominando na fase intensiva (tabela 12).

Tabela 13: Tipos de Eventos adversos por Fase de Tratamento

Eventos Adversos	Intensiva	Manutenção
	n (%)	n (%)
Total	112(81.8)	25 (18.2)
Acne	3 (2.68)	5 (20)
Artralgia	3 (2.68)	3 (12)
Bronquite aguda	0 (0)	1 (4)
Candidíase vaginal	1 (0.89)	0 (0)
Constipação	1 (0.89)	0 (0)
Dispneia	1 (0.89)	0 (0)
Dor abdominal	10 (8.93)	2 (8)
Dor na panturrilha	1 (0.89)	0 (0)
Ginecomastia	0 (0)	1 (4)
Herpes zoster	1 (0.89)	0 (0)
Hipercromia	1 (0.89)	0 (0)
Hiperuricemia	47 (42)	1 (4)
Inflamação	1 (0.89)	0 (0)
Insonia	1 (0.89)	0 (0)
Nausea	11 (9.82)	1 (4)
Neuropatia	1 (0.89)	1 (4)
Parestesia	2 (1.79)	1 (4)
Pesadelos	1 (0.89)	0 (0)
Plenitude pós prandial	1 (0.89)	0 (0)
Prurido	11 (9.82)	1 (4)
Rash	3 (2.68)	1 (4)
Reação paradoxal	1 (0.89)	0 (0)
Resfriado	2 (1.79)	1 (4)
Sinusite	2 (1.79)	0 (0)
Lesão hepática	2 (1.79)	4 (16)
Vertigem	0 (0)	1 (4)
Visão turva	0 (0)	1 (4)
Vômitos	3 (2.68)	0 (0)
Xerodermia	1 (0.89)	0 (0)

5.2.3 Grau do EA

A maioria, 87 (63,5%) dos EA observados no presente estudo foram classificados como leve, seguidos de 32 (23,4%) EA de grau moderado. Os EA graves foram os menos frequentes e representaram 17 (12,4%) de todos os EA observados (tabela 14).

Tabela 14: Intensidade dos Eventos Adversos
Grau dos Eventos Adversos

CLASSIFICACAO WHO-ART	GRAU DE EVENTO ADVERSO n (%)			
	Leve n (%)	Moderado n (%)	Grave n (%)	Ignorado n (%)
Desordens Auditivas e Vestibulares	0 (0)	1 (3.1)	0 (0)	0 (0)
Desordens Cardiovasculares	0 (0)	1 (3.1)	0 (0)	0 (0)
Desordens da Pele e Anexos	18 (20.7)	9 (28.1)	1 (5.9)	0 (0)
Desordens da Visão	0 (0)	1 (3.1)	0 (0)	0 (0)
Desordens do Corpo um Todo	4 (4.6)	1 (3.1)	1 (5.9)	0 (0)
Desordens do Sistema Hepato-biliar	3 (3.45)	1 (3.1)	2 (11.7)	0 (0)
Desordens do Sistema Gastrointestinal	22 (25.3)	3 (9.5)	3 (17.6)	1 (100)
Desordens do Sistema Musculoesquelético	4 (4.6)	1 (3.1)	2 (11.8)	0 (0)
Desordens do Sistema Nervoso Central e Periférico	5 (5.8)	1 (3.1)	1 (5.9)	0 (0)
Desordens do Sistema Respiratório	2 (2.3)	0 (0)	1 (5.9)	0 (0)
Desordens Endócrinas	1 (1.15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desordens Metabólicas e Nutricionais	28 (32)	14 (43,6)	6 (35.3)	0 (0)
Total	87(63.5)	32(23.4)	17(12.5)	1(0.7)

5.3 MANEJO CLÍNICO DO EA

5.3.1 Conduta Clínica e Desfecho do EA de acordo com o Grau

Na análise de manejo clínico e desfecho dos EA de acordo com o grau, foi observado que na maioria dos EA, 128 (93,4%) não foi necessário interromper o medicamento 4DFC. Em 105 (76,6%) EAs não foi necessário farmacoterapia adicional para tratar o EA. Além disso, 113 (82,5%) de todos os EAs observados foram finalizados durante o período de tratamento para TB (tabela 15). O medicamento 4DFC foi suspenso em 5 pacientes. Para manejo clínico dos eventos adversos foi necessário medicamento adicional (também considerado medicamento concomitante) em 21% dos EAs. No caso dos EAs classificados

como leves, em apenas 12,2%, foi necessário medicamento para tratamento do evento adverso.

Os EAs finalizados até a visita D180 foram considerados como recuperados. Os eventos adversos ativos até a visita D180 foram considerados como não recuperados. Na tabela 15 descreve-se o manejo clínico de tais eventos, de acordo com o grau do EA.

Tabela 15: Manejo Clínico e Desfecho do EA de acordo com Grau

Desfecho	Grau do Evento Adverso n (%)			
	Leve n (%)	Moderado n (%)	Grave n (%)	Ignorado n (%)
Total	87 (63.5)	32 (23.4)	17 (12.4)	1 (0,7)
4 em1 suspenso				
Não	83 (95.4)	29 (90.6)	15 (88.2)	1 (100)
Sim	1 (1.15)	3 (9.4)	2 (11.8)	0 (0)
Ignorado	3 (3.45)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Farmacoterapia adicional				
Não	70 (80.5)	22 (68.7)	12 (70.6)	1 (100)
Sim	15 (17.2)	10 (31.3)	5 (29.4)	0 (0)
Ignorado	2 (2.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Recuperação				
Não	4 (4.6)	4 (12.5)	1 (5.9)	1 (100)
Sim	72 (82.8)	26 (81.2)	15 (88.2)	0 (0)
Ignorado	11 (12.6)	2 (6.3)	1 (5.9)	0 (0)

5.3.2 Interrupção do Tratamento pelo EA

Foi necessária a interrupção do tratamento para tuberculose em seis pacientes. Destes, cinco tiveram o tratamento interrompido na fase intensiva (4DFC) um paciente interrompeu na fase de manutenção (RH). Esse paciente que estava na fase de manutenção retornou com os mesmos fármacos (RH), até completar o tratamento.

Dentre os cinco pacientes em que a interrupção do tratamento aconteceu na fase intensiva, ou seja, durante a administração da 4DFC, as seguintes condutas foram observadas: dois pacientes tiveram o esquema de tratamento alterado, um com lesão hepática e outro com artralgia. No paciente com lesão hepática, o esquema foi alterado para: rifampicina + etambutol + ofloxacino + pirazinamida. O caso em que foi necessária a interrupção por artralgia, a pirazinamida (Z) foi retirada e o tratamento foi continuado com os demais fármacos de primeira linha (RHE). Os demais (três) pacientes suspenderam temporariamente

o esquema básico e retornaram ao mesmo esquema. Esses três casos ocorreram por desordens da pele e anexos (rash e prurido).

Os três (50%) EAs relacionados com desordens da pele e anexos foram os que mais implicaram em interrupção do tratamento. Esses EAs foram rash e prurido.

Na tabela seguinte (tabela 16), descreve-se os tipos de EAs encontrados e os respectivos desfechos clínicos.

Tabela 16: Interrupção do Tratamento por Tipo de EA

EVENTOS ADVERSOS	Interrupção Não n (%)	Interrupção Sim n (%)	Interrupção Ignorado n (%)	TOTAL n (%)	pvalor
Total	128 (93.4)	6 (4.4)	3 (2.2)	137 (100)	0.0027
Acne	8 (6.3)	0 (0)	0 (0)	8 (5.84)	
Artralgia	5 (3.9)	1 (16.7)	0 (0)	6 (4.38)	
Bronquite aguda	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.73)	
Candidíase vaginal	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.73)	
Constipação	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.73)	
Dispneia	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.73)	
Dor abdominal	11 (8.6)	0 (0)	1 (33.33)	12 (8.76)	
Dor na panturrilha	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.73)	
Ginecomastia	0 (0)	0 (0)	1 (33.33)	1 (0.73)	
Herpes zoster	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.73)	
Hipercromia	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.73)	
Hiperuricemia	48 (37.5)	0 (0)	0 (0)	48 (35)	
Inflamação	0 (0)	0 (0)	1 (33.33)	1 (0.73)	
Insônia	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.73)	
Náusea	12 (9.3)	0 (0)	0 (0)	12 (8.76)	
Neuropatia	2 (1.6)	0 (0)	0 (0)	2 (1.46)	
Parestesia	3 (2.3)	0 (0)	0 (0)	3 (2.19)	
Pesadelos	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.73)	
Plenitude pós prandial	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.73)	
Prurido	11 (8.6)	1 (16.7)	0 (0)	12 (8.76)	
Rash	2 (1.6)	2 (33.3)	0 (0)	4 (2.92)	
Reação paradoxal	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.73)	
Resfriado	3 (2.3)	0 (0)	0 (0)	3 (2.19)	
Sinusite	2 (1.6)	0 (0)	0 (0)	2 (1.46)	
Lesão hepática	5 (3.9)	1 (16.7)	0 (0)	6 (4.38)	
Vertigem	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.73)	
Visão turva	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (0.73)	
Vômitos	3 (2.3)	0 (0)	0 (0)	3 (2.19)	
Xerodermia	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.73)	

Pela classificação WHOART, as interrupções mais comuns foram relacionadas as desordens da pele e anexos (tabela 17).

Tabela 17: Interrupção do Tratamento por EA utilizando a classificação WHOART

EVENTO ADVERSO	Interrupção Não n (%)	Interrupção Sim n (%)	Interrupção Ignorado n (%)	Total	p Valor
Classificação WHO-ART					0.0023
Total	128 (93.4)	6 (4.4)	3 (2.2)	137 (100)	
Desordens auditivas e vestibulares	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	
Desordens cardiovasculares em geral	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	
Desordens da pele e anexos	25 (19.5)	3 (50)	0 (0)	28 (20.4)	
Desordens da visão	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (0.7)	
Desordens do corpo como um todo - geral	5 (3.9)	0 (0)	1 (33.3)	6 (4.4)	
Desordens do fígado e sistema biliar	5 (3.9)	1 (16.7)	0 (0)	6 (4.4)	
Desordens do sistema gastrointestinal	27 (21.1)	0 (0)	1 (33.3)	28 (20.4)	
Desordens do sistema musculoesquelético	6 (4.7)	1 (16.7)	0 (0)	7 (5.1)	
Desordens do sistema nervoso central e periférico	7 (5.5)	0 (0)	0 (0)	7 (5.1)	
Desordens do sistema respiratório	3 (2.3)	0 (0)	0 (0)	3 (2.2)	
Desordens endócrinas	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	1 (0.7)	
Desordens metabólicas e nutricionais	48 (37,5)	0 (0)	0 (0)	48 (35)	

Foi demonstrada associação estatisticamente significativa entre o a distribuição dos EAs em que foi necessária a interrupção (p valor 0.0023).

Em relação a gradação do EA quanto à gravidade, nos seis pacientes em que foi verificada a interrupção do 4DFC , 1 foi classificado como leve, 3 moderados e 2 graves.

5.4 ANÁLISE DA CAUSALIDADE DO EA

5.4.1 Medicamentos Concomitantes

Nesse estudo, 53 (63,9%) pacientes utilizaram medicamentos concomitantes durante o tratamento com esquema básico, conforme descrito na tabela 18. Porém, não houve associação estatisticamente significativa entre a administração de medicamentos concomitantes, que poderiam ser considerados suspeitos e o desenvolvimento de EA (p valor de 0,5726).

Tabela 18: Medicamento Concomitante e Eventos Adversos

Tratamento Dose Fixa Combinada (4DFC) e Eventos Adversos				
Tratamento DFC	EA Não	EA Sim	Total	pvalor*
	n (%)	n (%)	n (%)	
Pacientes	11 (13.3)	72 (86.7)	83 (100)	
Medicamentos concomitantes^a				0.5726
Não	5 (45.5)	24 (33.3)	29 (34.9)	
Sim	6 (54.5)	47 (65.3)	53 (63.9)	
Ignorado	0 (0)	1 (1.4)	1 (1.2)	

^a Teste estatístico: Exato de Fisher

*p-valor<0,05

5.4.2 Causalidade por Naranjo

De acordo com o método de atribuição de causalidade, desenvolvido por Naranjo et al. (1981), dos 137 eventos adversos 117 tiveram uma relação de causalidade positiva (possível, provável ou definida) com o esquema 4DFC. Dessa forma, no presente estudo 85,4% dos eventos adversos foram classificados como RAM (tabela 19).

Tabela 19: Escore Naranjo por Evento Adverso (WHOART)

CLASSIFICAÇÃO WHO-ART	CLASSIFICAÇÃO NARANJO n (%)			
	Duvidosa	Possível	Provável	Definida
Desordens Auditivas e Vestibulares	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desordens Cardiovasculares	0 (0)	1 (3.2)	0 (0)	0 (0)
Desordens da Pele e Anexos	6 (30)	4 (12.9)	18 (20.9)	0 (0)
Desordens da Visão	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desordens do Corpo um Todo	2 (10)	4 (12.9)	0 (0)	0 (0)
Desordens do Sistema Hepato-biliar	3 (15)	1 (3.23)	2 (2.3)	0 (0)
Desordens do Sistema Gastrointestinal	3 (15)	8 (25.8)	17 (19.8)	0 (0)
Desordens do Sistema Musculoesquelético	1 (5)	1 (3.2)	5 (5.8)	0 (0)
Desordens do Sistema Nervoso Central e Periférico	2 (10)	3 (9.7)	2 (2.3)	0 (0)
Desordens do Sistema Respiratório	0 (0)	3 (9.7)	0 (0)	0 (0)
Desordens Endócrinas	0 (0)	1 (3.2)	0 (0)	0 (0)
Desordens Metabólicas e Nutricionais	1 (5)	5 (16.1)	42 (48.8)	0 (0)
TOTAL	20	31	86	0

5.5 DESFECHO DO TRATAMENTO COM ESQUEMA BÁSICO

Neste estudo, foi observado que 65 (78,3%) pacientes apresentaram desfecho positivo (cura ou tratamento completo).

A interrupção definitiva do esquema 4DFC em virtude de RAM ocorreu em apenas dois (2,4%) casos. Além disso, em um dos pacientes, apesar da interrupção do 4DFC, foi possível continuar com fármacos de primeira linha (RHE).

Durante esse estudo, 15 (18%) dos pacientes abandonaram o tratamento.

A falência do tratamento por resistência microbiana ocorreu em dois (2,4%) casos. Em um paciente após a interrupção do esquema 4DFC foi necessário utilizar fármacos de segunda linha.

Na tabela 20, detalhamos o tratamento e desfechos clínicos relacionados com os EAs. Pode-se observar que 65 pacientes (78,31%) obtiveram desfecho favorável (cura/tratamento completo com melhora).

Tabela 20: Tratamento Dose Fixa (4DFC) e Eventos Adversos

Tratamento DFC	EA Não n (%)	EA Sim n (%)	Total n (%)	pvalor*
Pacientes	11 (13.3)	72 (86.7)	83 (100)	
Desfecho^a				
Cura	0 (0)	1 (1.39)	1 (1.2)	0.3922
Completo	7 (63.64)	57 (79.17)	64 (77.11)	
tratamento¹				
Abandono	4 (36.36)	11 (15.28)	15 (18.07)	
Falência²	0 (0)	3 (4.17)	3 (3.61)	

1- Todos os pacientes que completaram o tratamento com fármacos de primeira linha (RHZE), inclusive os 4 pacientes que suspenderam o tratamento mas que continuaram com esquema de fármacos de primeira linha.

2- Pacientes que interromperam o tratamento e trocaram o esquema terapêutico. Dois pacientes tiveram falha terapêutica (resistência) e um paciente desenvolveu intolerância (interrupção por lesão hepática).

^a Teste estatístico: Exato de Fisher

*p-valor<0,05

Não foi demonstrada associação entre a presença de EA e o desfecho do tratamento (p valor de 0,3922).

6 DISCUSSÃO

A tuberculose é um problema de saúde prioritário no Brasil que juntamente com outros 21 países em desenvolvimento albergam 80% dos casos da doença no mundo. Apesar de já existirem recursos tecnológicos capazes de promover seu controle, ainda não há perspectiva de obter-se, em futuro próximo, sua eliminação como problema de saúde pública, a não ser que novos medicamentos ou vacinas sejam desenvolvidos.

Apesar da doença ser curável em quase 100% dos casos e o tratamento ser uma ação de saúde prioritária, a efetividade desse tratamento ainda constitui um grande desafio para os pacientes e os sistemas de saúde, sendo o abandono ao tratamento um dos grandes entraves para o controle e cura da doença tanto em nível individual quanto coletivo.

Em 2009, foi implantado no Brasil a mudança no esquema de tratamento para a tuberculose com a inclusão do etambutol na fase intensiva do tratamento, além da apresentação em dose fixa combinada popularmente chamado de esquema 4 em 1. De acordo com os estudos publicados por Gravendeel et al. (2003), Bartacek et al. (2009) e Lienhardt et al. (2011), esta formulação apresenta vantagens em relação ao esquema com fármacos separados, anteriormente utilizados no Brasil, no esquema sem etambutol, com doses maiores.

No presente estudo, nos 83 pacientes estudados, 72 pacientes (83,5%) apresentaram EAs durante o tratamento com a nova formulação em DFC-4. Ocorreram 137 EA, sendo que 17 eventos (12,4%) desses foram considerados graves. Dos 137 eventos adversos observados, 85,4% foram considerados reação adversa ao medicamento (RAM).

Os eventos adversos mais frequentes, observados durante todo o curso do tratamento (fase intensiva e fase de manutenção) foram as desordens metabólicas e nutricionais com 48 (35%), representados pela hiperuricemia. As desordens da pele e anexos e do sistema gastrointestinal tiveram uma frequência de 20,5% cada. Esses resultados, apesar de apresentarem frequências absolutas divergentes corroboram com os dados de frequências relativas nos estudos publicados sobre o tema. (GRAVENDEEL et al., 2003; BREEN et al., 2006; Marra et al., 2007; Bartacek et al., 2009; Lorent et al., 2011).

Quando observamos especificamente cada fase de tratamento, nota-se que os eventos adversos mais frequentes na fase intensiva do tratamento foram relacionados com desordens metabólicas e nutricionais (42%), representados exclusivamente pela hiperuricemia, que ocorreu 47 vezes. Ainda nesta fase observamos 25 (22,3%) EA classificados como desordens do sistema gastrointestinal e 21 (18,8%) EA relacionados a desordens da pele e anexos (21%).

Os eventos adversos mais frequentes na fase de manutenção foram 7 (28%) relacionados a distúrbios da pele e anexos, foram observados sendo os 5 casos (20%) de acne a mais frequente manifestação clínica desse grupo de eventos adversos.

A frequência de eventos adversos com a utilização dos fármacos de primeira linha no tratamento da tuberculose é divergente, apresentando uma variação entre 3.3% a 84% (GRAVENDEEL ET AL., 2003; YEE, 2003; BREEN ET AL., 2006; MARRA ET AL., 2007; VIEIRA; GOMES, 2008; BARTACEK et al., 2009; CHUNG-DELGADO et al., 2011; LORENT et al., 2011). Essa diferença entre as frequências de eventos adversos ou reações adversas pode ser devida as estratégias metodológicas diferentes e também a um perfil populacional bastante diverso entre os estudos, além disso, na maioria dos estudos apenas os eventos adversos classificados como graves foram descritos.

Segundo Maciel et al. (2010) com a utilização dos 4 fármacos (RHZE), porém não em dose fixa combinada a frequência de eventos adversos foi de 83,54% Cujas taxas se assemelham ao do presente estudo Ainda no mesmo estudo, os eventos adversos mais frequentes foram dor articular (14,48%) e irritação cutânea (8,54%).

Marra et al. (2007) em um estudo retrospectivo de 5 anos com pacientes que utilizaram fármacos de primeira linha (HRZE, HRZ e HR; forma farmacêutica não especificada) constatou que 30% dos pacientes experimentaram pelo menos uma reação adversa ao medicamento, porém só foram considerados as reações adversas moderadas e graves. As reações adversas mais comuns foram hepatite (28%), distúrbios gastrointestinais (19%), rash (15%), fraqueza/fadiga (7%) e artralgia (6%).

O evento adverso mais frequente no nosso estudo foi hiperuricemia (35%). De acordo com Vieira e Gomes (2008), 80,3% dos pacientes que recebem um tratamento contendo pirazinamida desenvolvem hiperuricemia. Apesar desse evento adverso não ser comumente relatado na literatura, pois trata-se de um achado laboratorial sem manifestação sintomática; No entanto, a artralgia que é um evento adverso descrito como frequente (GRAVENDEEL et al., 2003; BREEN et al., 2006; BARTACEK et al., 2009) e pode ser um sintoma atribuível à hiperuricemia. (VIEIRA; GOMES 2008). O ácido pirazanoico, metabólito da pirazinamida compete com o ácido úrico durante a sua secreção tubular ativa gerando aumento da sua concentração sérica. O etambutol, assim como a pirazinamida, pode também provocar hiperuricemia após três semanas do início do tratamento por competição com o ácido úrico durante a excreção tubular (AOUAM et al. 2007). Essa reação adversa, é reversível e em casos mais graves pode ser tratada com a exclusão da pirazinamida do esquema terapêutico (SOLANGI et al. 2004).

No presente estudo, na fase intensiva ocorreram 81,75% de todos os EA observados durante os 6 meses de tratamento com esquema básico antituberculose. Quando comparamos com a frequência de eventos encontrados na fase de manutenção, esta diferença é estatisticamente significativa (p valor <0.001). Este achado era esperado, uma vez que os 4 fármacos (RHZE) são administrados concomitantemente e, portanto, a probabilidade de reação adversa ao medicamento é aumentada. Além disso, a pirazinamida, administrada na fase intensiva da terapia, é o fármaco mais frequentemente responsável pelas reações adversas aos medicamentos durante o curso da farmacoterapia antituberculosa (AOUAM et al. 2007). Hwang et al. (1997) em uma análise com os fármacos de primeira linha, mostraram que a pirazinamida aumenta o risco de RAM durante todo o tratamento e que outros fármacos administrados na fase intensiva não estavam estatisticamente associados ao desenvolvimento de RAM.

Nos Ensaios clínicos realizados por Gravendeel et al. (2003), Bartacek et al. (2009) e Lienhardt et al. (2011) comparando o esquema 4DFC versus fármacos separados (FS) para o tratamento de TB mostram resultados diferentes quanto a incidência de eventos adversos ou reação adversa entre esses medicamentos. Lienhardt et al. (2011) mostrou uma frequência de 3,89% de RAM com o esquema 4DFC e de 4,59% com o esquema 4FS. Apesar da baixa incidência de RAM neste ensaio clínico randomizado, as RAM mais frequentes descritas nesse estudo com o esquema 4DFC foram desordens gastrointestinais (16,13%), desordens da pele e anexos (51,61%), desordens gerais (9,8%), desordens músculo-esqueléticas (22,58%), desordens do fígado e sistema biliar (16,13%). Os eventos adversos mais frequentes com esquema FS envolveram desordens da pele e anexos (41,7%), reumatológicas (30,6%), e desordens gastrointestinais (30,6%).

No ensaio clínico Bartacek et al. (2009) foi descrito uma incidência de eventos adversos de 29% com esquema 4DFC e 22,9% com 4FS. Os eventos adversos mais frequentemente relatados em ambos os grupos foram desordens gastrointestinais e desordens da pele e anexos. A maioria classificada como leve e moderado. Esse estudo relatou os eventos adversos observados e não estabeleceu a causalidade com os medicamentos utilizados.

Gravendeel et al. (2003) em um ensaio clínico de campo comparando o esquema de 4DFC com os 4 FS mostrou que 65% da população total estudada relatou pelo menos um evento adverso e que 33% desses pacientes classificaram esses eventos como suficientemente graves para incomodar suas atividades cotidianas. Durante a fase intensiva, os eventos adversos mais frequentes com 4DFC foram desordens gastrointestinais (41%), cutâneas (42%) e musculoesqueléticas (32%). Os eventos adversos mais frequentes com 4FS foram desordens gastrointestinais (56%), cutâneas (42%) e musculoesqueléticas (46%). As diferenças nas

frequências das desordens gastrointestinais e musculoesqueléticas foram consideradas estatisticamente significativas entre os dois esquemas (4DFC e FS)

No presente estudo durante a fase de manutenção ocorreram 25 (18,24%) EA, sendo o EA mais frequente estava relacionado a desordens da pele e anexos (28%), desordens do fígado e sistema biliar (16%), desordens do sistema gastrointestinal (12%) e desordens do sistema musculoesquelético (12%). As desordens do fígado e sistema biliar (lesão hepática) tiveram mais casos na fase de manutenção em números absolutos (n=4) do que na fase intensiva (n=2). Marra et al.(2007) demonstraram que a frequência de reações adversas durante a administração de rifampicina e isoniazida (os únicos fármacos administrados na fase de manutenção do esquema básico) foi de 13,31%. As reações adversas mais frequentes nesse período hepatite (43%), desordens do sistema gastrointestinal (15,12%) e rash (9,30%). No estudo publicado por Marra et al. (2007) o termo hepatite era o equivalente para o nosso estudo de lesão hepática. No presente estudo optamos por utilizar a terminologia sugerida pela OMS (BANKOWSKI 1999). Aouam et al. (2007) afirmam que tanto isoniazida quanto a rifampicina podem estar associadas à toxicidade hepática

Não foi demonstrada associação entre as comorbidades avaliadas e o desenvolvimento de reações adversas.

O estudo realizado não demonstrou relação estatisticamente significativa entre as variáveis demográficas coletadas da população participante e o desenvolvimento de eventos adversos com o medicamento 4DFC durante o tratamento par tuberculose. Os estudos publicados por Yee (2003), Kaona et al. (2004) e Lanternier et al. (2007) demonstraram associação entre as reações adversas a medicamentos para tratamento da tuberculose e idade avançada, sexo feminino e HIV. No entanto, esses dados não são conclusivos e outros autores não demonstraram qualquer associação entre as variáveis demográficas e o aparecimento de eventos adversos durante a utilização de farmacoterapia para tuberculose (MARRA et al., 2007; Lorent et al., 2011). Cabe ressaltar que no presente estudo, a população era jovem, com uma idade média de 40 anos. Além disso estudamos apenas 11 casos de paciente coinfectados com HIV.

As desordens metabólicas e nutricionais foram as mais prevalentes (40,18%) na população estudada na fase intensiva, ou seja, quando o medicamento 4DFC foi administrado. A hiperurecemia representou 35% de todos os eventos observados nesta fase. Apenas 1 caso de hiperurecemia foi observado na fase de manutenção representando 4% dos casos observados nessa fase e foi considerada uma RAM ao 4DFC. Cabe lembrar que no IPEC, a solicitação de análise laboratorial de ácido úrico faz parte do protocolo de consultas médicas

durante o tratamento de tuberculose. Esse EA, não apresenta sintomatologia, e, portanto, em análises comparativas deve ser analisado com cautela.

Marra et al. (2007) descrevem como evento adverso mais frequente hepatite, hepatotoxicidade ou lesão hepática induzida por fármacos. Em nosso estudo foi observada a presença de lesão hepática em 3,6%, porém esse termo não apresenta o mesmo significado clínico em todos os artigos. Frequentemente as definições variam entre a elevação de transaminases e/ou combinação com a hiperbilirrubinemia e sintomas gastrointestinais. Nesse projeto, a terminologia de hepatotoxicidade utilizada no PNCT é elevação de ALT ou AST em 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) ou icterícia (BRASIL 2011).

Todos os 83 pacientes tiveram sorologia para HIV realizada e 11 pacientes eram HIV soropositivos. Não houve associação entre o status sorológico HIV e o aparecimento de eventos adversos. Apesar de ser esperado um aumento de EAs na população soropositiva para HIV e de alguns autores terem publicado trabalhos em que afirmam que o aparecimento de reações adversas é mais frequente em pacientes HIV soropositivos do que em pacientes HIV soronegativos. (YEE, 2003; AKOLO et al., 2010; LORENT et al., 2011). Cabe ressaltar que as associações estatísticas estão fortemente ligadas com as características da população estudada. Nesse estudo, o número de pacientes com sorologia positiva para HIV talvez não tenha sido representativo. De acordo com Lorent et al. (2011), a correlação entre aumento de EAs e HIV é devida ao risco aumentado de interações medicamentosas, infecções e síndrome da reconstituição do sistema imunológico nos indivíduos coinfectados. Apesar do explicado, outros autores não demonstraram ser a infecção pelo HIV um fator de risco para o desenvolvimento de reações adversas. (SCHABERG et al., 1996; MARRA et al. 2007; CHUNG-DELGADO et al., 2011)

A presença de infecção por hepatites virais B e C também foi investigada e não houve associação entre essa comorbidade e o desenvolvimento de evento adverso. Os dados publicados variam. Segundo Vilariça et al. (2010), a co-infecção por hepatite B ou C provou ser um elevado fator de risco para EA. Já Hwang et al. (1997) e Marra et al. (2007) em seus estudos não detectaram hepatites virais B ou C como fator de risco para reação adversa.

Etilismo e tabagismo não mostraram associação com os EAs. De acordo com Yew e Leung (2007) e Tostmann et al. (2008), o uso de álcool pode predispor e acelerar efeitos hepatotóxicos causados especialmente pela isoniazida devido à indução enzimática. Em um estudo caso-controle realizado por Chang et al. (2008) foi demonstrada associação entre tabagismo e reação adversa.

As variáveis idade e gênero feminino não apresentaram associação com o desenvolvimento de eventos adversos. Segundo Chung-Delgado et al. (2011), as reações

adversas são mais prováveis de ocorrer com a idade avançada, especialmente hepatotoxicidade, devido à redução significativa da taxa de *clearance* dos fármacos metabolizados pelas enzimas do complexo citocromo P450, mudanças do fluxo sanguíneo hepático, assim como outros fatores que afetam a função hepática. A associação do gênero feminino com reação adversa é contraditória e inconclusiva. Alguns autores associam o gênero feminino a uma maior propensão a desenvolver reações adversas (SCHABERG et al., 1996; MARRA et al., 2007) enquanto outros não. Relacionam essa varável com o aparecimento de EA (CHUNG-DELGADO et al. 2011).

As comorbidades diabetes, hipertensão arterial, disfunção hepática e renal também foram estudadas e nenhuma delas apresentou associação com a incidência de eventos adversos. Cabe acrescentar que esse estudo teve uma população de apenas 83 pessoas e contituem uma amostra muito pequena para representar a população das pessoas com tuberculose no Brasil.

O Manual de Recomendações para Controle da TB reporta que alcoolismo, condições da função hepática e renal e co-infecção pelo HIV são fatores relacionados às reações adversas (BRASIL 2011).

O estudo realizado teve uma população com média de idade de 40,12 anos e com prevalência de HIV de 13,25%.

A utilização de medicamentos concomitantes não teve impacto na incidência de eventos adversos. A incidência de reações adversas aumenta exponencialmente com o número de fármacos administrado (GOMES, 2001) Dentre os 11 pacientes HIV soropositivos, 10 estavam em tratamento com medicamentos antirretrovirais, nenhum deles com didanosina ou estavudina que são mais comumente associadas com o desenvolvimento de neuropatia periférica. Lorent et al. (2011) afirmam que uma das razões da infecção pelo HIV ser o fator de risco mais importante no desenvolvimento de evento adverso durante o tratamento antituberculose deve-se ao aumentado risco de interação medicamentosa. Schaberg et al. (1996) não encontraram associação significativa entre a utilização concomitante de medicamentos hepatotóxicos e o desenvolvimento de eventos adversos durante o tratamento para tuberculose. Ainda, Breen et al. (2006) analisaram 5 regimes antirretrovirais utilizados concomitantemente ao tratamento para tuberculose e não encontraram diferença na frequência de eventos adversos com os diferentes regimes.

A forma clínica de tuberculose mais frequente na população estudada foi a pulmonar (74,7%). Apesar de não ter havido associação estatística significativa entre a forma clínica de tuberculose e o desenvolvimento de eventos adversos, todos os 7 pacientes que apresentaram a forma clínica disseminada apresentaram eventos adversos e apenas 2 desses pacientes eram

HIV soropositivos. Lorent et al. (2011) encontraram associação entre tuberculose extrapulmonar e aparecimento de eventos adversos em população com uma alta prevalência de HIV (66%) e com a distribuição de forma clínica de tuberculose homogênea: entre os HIV soropositivos e entre os HIV soronegativos.

Os eventos adversos graves durante o estudo representaram 12,44% de todos os eventos observados. Entre os 17 eventos adversos classificados como graves, 15 (88,24%) deles ocorreram na fase intensiva. A literatura apresenta resultados diferentes em relação à incidência de eventos adversos graves durante o tratamento antituberculose. Breen et al. (2006) reportaram uma incidência de 26% de eventos adversos graves em indivíduos HIV soronegativos e de 40% em indivíduos HIV soropositivos. Yee (2003) relatou 9% de eventos adversos graves na população estudada. Lorent et al. (2011) observaram 26% de eventos adversos graves, sendo que a população soropositiva teve uma incidência de 35% e a população soronegativa teve uma incidência de 7% de EA grave. Mais um vez cabe ressaltar que esse estudo foi realizado em cenário muito diferente com uma população cuja prevalência de HIV era de 66%.

Essa variabilidade de dados reflete não apenas as populações com características demográficas e clínicas diversas mas também as diferentes metodologias utilizadas assim como classificações diferentes para inferência da gravidade dos eventos adversos. Outro fator importante é que na maioria desses estudos citados, apesar de terem sido utilizados os 4 fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol) a forma farmacêutica, 4DFC ou medicamentos separados, não foi descrita.

Apenas 6 (4,38%) pacientes que apresentaram eventos adversos necessitaram de interrupção do tratamento. Cinco (83,3%) desses eventos ocorreram na fase intensiva, ou seja, durante o a administração do 4DFC e foram classificados como RAM. Em dois casos o medicamento 4DFC foi interrompido definitivamente e nos outros três casos o medicamento 4DFC foi reintroduzido. As RAM associadas a desordens da pele e anexos foram as mais frequentes (50%) causas de interrupção, porém em todos os casos o medicamento 4DFC foi reiniciado. De acordo com Lienhardt et al. (2011), a interrupção definitiva do medicamento 4DFC é mais frequente do que com o 4FS, respectivamente 32,3% e 8,3%. Isso é devido às características farmacotécnicas de formulações em dose fixa combinada, que impossibilita a reintrodução fármaco a fármaco conforme recomendado no caso de alguns eventos adversos (BRASIL 2011).

Não houve nenhum caso de evento adverso sério (*serious adverse event*), classificado conforme manual de boas práticas clínica ICH (OPAS, 2005). Nos ensaios clínicos publicados por Bartacek et al. (2009) foi relatado 47 eventos adversos sérios, sendo 27 deles relacionados

aos medicamentos, ou seja, classificados como RAM. Dentre os 27 EAS, 15 resultaram em morte. De acordo com os autores, apenas duas mortes foram relacionadas ao medicamento (RAM). Lienhardt et al. (2011), apesar de não terem descrito o número de eventos adversos sérios, relataram 16 mortes entre os pacientes que iniciaram o tratamento com o esquema 4DFC, porém não associou nenhuma delas a este medicamento. É relevante observar que esses dados foram coletados em estudos clínicos multicêntricos com uma população muito numerosa (2730 pacientes) e, portanto, com uma maior probabilidade de observação de eventos mais raros.

Entre os 137 eventos adversos observados nesse estudo, em 21,89% foi necessário farmacoterapia adicional e apenas 4,38% foi necessário a interrupção do tratamento. O grau do evento adverso não foi fator decisivo no manejo clínico desses eventos. Tanto a interrupção do 4DFC e farmacoterapia adicional foram utilizadas para eventos adversos leves, moderados e graves. A recuperação até o fim do tratamento ocorreu em 82,50% de todos os eventos observados e mais uma vez não foi o grau do evento o fator determinante do desfecho.

A análise de causalidade através do algoritmo de Naranjo mostrou que 85,4% dos eventos adversos observados poderiam ser classificados como reações adversas ao esquema 4 DFC. Bartacek et al. (2009) estimaram que 73,3% de todos os EAs observados durante o tratamento de tuberculose eram reações adversas ao medicamento 4DFC e que esses dados não apresentavam diferenças estatísticas significativas em relação aos tratamento para tuberculose com fármacos separados. Como já dito existem diferentes métodos para atribuição da causalidade, no estudo citado, os autores não mencionaram como esse procedimento foi realizado. A nomenclatura utilizada nos estudos também peca pela falta de uniformidade e, dessa forma, influenciaram os resultados publicados. Alguns autores, como Gravendeel et al. (2003) e Marra et al. (2007), utilizaram apenas a terminologia RAM enquanto a grande maioria reporta todos os EAs observados, independente da sua relação de causalidade com o medicamento.

A eficácia do tratamento que avaliada através do desfecho positivo (78,31%), representado pela cura ou tratamento completo. Observamos que aparecimento EA não teve relação com a eficácia do tratamento com 4DFC (p valor 0.3922). A proporção de pacientes que abandonaram o tratamento foi de 18,1%. Dos 15 pacientes que abandonaram, 11 (73,3%) apresentaram EA. A média nacional de abandono no ano de 2010 foi de 12,5%, porém município do Rio de Janeiro em 2010 apresentou uma média de abandono em torno de 17% (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2012).

Gravendeel et al. (2003) descreveram uma eficácia de 94% baseada apenas no critério de conversão do escarro. Esse critério tem como base uma população inicial bacilífera e capaz

de realizar esse exame 2 meses após o início do tratamento. Neste estudo citado foi reportada uma eficácia de 77,15% na conversão de escarro ao segundo mês de tratamento e de 80,41% ao fim do tratamento. De acordo com uma meta-análise realizado por Monedero e Caminero (2011), o esquema 4DFC apresenta eficácia clínica similar aos 4 fármacos separados.

(Bartacek et al. (2009); Monedero e Caminero (2011) afirmam que a satisfação do paciente, aceitabilidade, adesão, vantagens logísticas e operacionais fazem dos medicamentos apresentados em dose fixa combinada uma melhor opção do que os fármacos separados.

O tratamento para tuberculose envolve a administração de um coquetel de fármacos em virtude das características do M.tb. Atualmente, parece ser complicado desenvolver uma única molécula que seja capaz de atuar em todos os perfis metabólicos que este organismo apresenta durante a fase ativa da doença. No entanto, o desenvolvimento de uma formulação 4DFC, no qual os 4 fármacos estão em único comprimido é um grande avanço. As vantagens apresentadas contituem, do ponto de vista teórico, importantes estratégias para o controle da doença tanto no nível individual de cada pacientes quanto para a os sistemas de saúde. Porém, a inclusão dessa tecnologia precisa ser avaliada na prática e no mundo real (SARKAR E SURESH 2011)

Nesse estudo, descrevemos os EAs e RAM obervadas durante o tratamento para tuberculose com 4DFC. No Brasil a sua utilização dessa apresentação farmacotécnica de dose fixa combinada durante a fase intensiva é recente e, além disso, o fármaco etambutol foi acrescentado nos esquemas recomendados para casos novos e retratamento. Consideramos importante essa abordagem exploratória, haja vista a natureza da RAM que envolve, além da estrutura molecular dos fármacos, mecanismos genéticos determinados pelo perfil populacional no qual a exposição aos medicamentos ocorre. Dessa forma, pretendemos contribuir para a produção de conhecimento sobre o perfil de segurança e efetividade dessa nova apresentação famacotécnica para o tratamento de uma enfermidade tão desafiadora como a tuberculose

7. CONCLUSÃO

- 1- Entre os 83 pacientes incluídos do estudo, 72 (86,8%) dos pacientes apresentaram 137 eventos adversos.
- 2- O evento adverso mais frequente foi hiperurecemia (35%).
- 3- A maioria dos eventos adversos (81,75%) ocorreu durante a fase intensiva. Houve associação estatisticamente significativa com a administração do 4DFC e o desenvolvimento de eventos adversos.
- 4- A maioria dos eventos adversos (63,5%) foram classificados como leves.
- 5- Nenhuma comorbidade analisada foi associada ao desenvolvimento de evento adverso.
- 6- Não houve associação entre hepatites virais (HBV e HCV) e o desenvolvimento de eventos adversos.
- 7- Não foi demonstrada associação entre a coinfeção com HIV e o desenvolvimento de eventos adversos.
- 8- A administração concomitante de outros medicamentos não influenciou a frequência de eventos adversos
- 9- A fase intensiva do tratamento foi associada com uma maior frequência de eventos adversos.
- 10- Em apenas 6 (4,4%) dos eventos adversos foi necessário interromper o tratamento.
- 11- Dos 137 eventos adversos, 117 (85,4%) foram classificados com reação adversa ao 4DFC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACCP. National American College of Chest Physicians Consensus Conference on Tuberculosis. *Chest*. Fevereiro de 1985;87(2 Suppl):115S–149S.

Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD000171.

Aouam K, Chaabane A, Loussaïef C, Ben Romdhane F, Boughattas N-A, Chakroun M. Les effets indésirables des antituberculeux: épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Médecine et Maladies Infectieuses*. Maio de 2007;37(5):253–61.

Bartacek A, Schütt D, Panosch B, Borek M. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. Junho de 2009;13(6):760–6.

Benatar SR, Upshur R. Tuberculosis and poverty: what could (and should) be done? *Int J Tuberc Lung Dis*. Outubro de 2010;14(10):1215–21.

Blomberg B, Fourie B. Fixed-dose combination drugs for tuberculosis: application in standardised treatment regimens. *Drugs*. 2003;63(6):535–53.

Brasil M da S. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil [Internet]. 2011. Obtido de: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_tb.pdf

Brasil M da S. Nota técnica sobre as mudanças de tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes [Internet]. Obtido de: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_versao_28_de_agosto_v_5.pdf

Breen RAM, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Schwenk A, Holmes W, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax*. 1 de Setembro de 2006;61(9):791–4.

Chang KC, Leung CC, Yew WW, Lau TY, Tam CM. Hepatotoxicity of pyrazinamide: cohort and case-control analyses. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de Junho de 2008;177(12):1391–6.

Chung-Delgado K, Revilla-Montag A, Guillen-Bravo S, Velez-Segovia E, Soria-Montoya A, Nuñez-Garbin A, et al. Factors Associated with Anti-Tuberculosis Medication Adverse Effects: A Case-Control Study in Lima, Peru. *PLoS ONE*. 16 de Novembro de 2011;6(11):e27610.

DAIDS. Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events [Internet]. DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS VERSION 1.0. 2004. Obtido de: http://rsc.techres.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table_for_Grading_Severity_of_Adult_Pediatric_Adverse_Events.pdf

Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. Junho de 1999;21(6):1074–1090; discussion 1073.

GLOBAL DRUG FACILITY. Global Drug Facility [Internet]. 2012 [citado 23 de Novembro de 2012]. Obtido de: <http://www.stoptb.org/gdf/>

Gomes MJV de M. Ciências farmacêuticas : Uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2001.

Goodman LS, Gilmar AG, Hardman JG. As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro (RJ): McGraw-Hill; 1997.

Hwang SJ, Wu JC, Lee CN, Yen FS, Lu CL, Lin TP, et al. A prospective clinical study of isoniazid-rifampicin-pyrazinamide-induced liver injury in an area endemic for hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. Janeiro de 1997;12(1):87–91.

Jaryal A, Raina R, Sarkar M, Sharma A. Manifestations of tuberculosis in HIV/AIDS patients and its relationship with CD4 count. *Lung India*. 2011;28(4):263–6.

Kaona FAD, Tuba M, Siziya S, Sikaona L. An assessment of factors contributing to treatment adherence and knowledge of TB transmission among patients on TB treatment. *BMC Public Health*. 29 de Dezembro de 2004;4:68.

Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA*. 22 de Dezembro de 1975;234(12):1236–41.

Laing RO, McGoldrick KM. Tuberculosis drug issues: prices, fixed-dose combination products and second-line drugs. *Int J Tuberc Lung Dis*. Dezembro de 2000;4(12 Suppl 2):S194–207.

Lanternier F, Dalban C, Perez L, Bricaire F, Costagliola D, Caumes E. Tolerability of anti-tuberculosis treatment and HIV serostatus. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2007; 11(11):1203–9.

Laserson KF, Kenyon AS, Kenyon TA, Layloff T, Binkin NJ. Substandard tuberculosis drugs on the global market and their simple detection. *Int J Tuberc Lung Dis*. Maio de 2001;5(5):448–54.

Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G, et al. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. *JAMA*. 13 de Abril de 2011;305(14):1415–23.

Lorent N, Sebatunzi O, Mukeshimana G, Van den Ende J, Clerinx J. Incidence and Risk Factors of Serious Adverse Events during Antituberculous Treatment in Rwanda: A Prospective Cohort Study. *Pai M, editor. PLoS ONE*. 18 de Maio de 2011;6(5):e19566.

Lövborg H, Eriksson LR, Jönsson AK, Bradley T, Hägg S. A prospective analysis of the preventability of adverse drug reactions reported in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*. Agosto de 2012;68(8):1183–9.

M.T. Gravendeel J, Asapa AS, Becx-Bleumink M, Vrakking HA. Preliminary results of an operational field study to compare side-effects, complaints and treatment results of a single-drug short-course regimen with a four-drug fixed-dose combination (4FDC) regimen in South Sulawesi, Republic of Indonesia. *Tuberculosis*. Fevereiro de 2003;83(1-3):183–6.

Maciel ELN, Guidoni LM, Favero JL, Hadad DJ, Molino LP, Jonhson JL, et al. Efeitos adversos causados pelo novo esquema de tratamento da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):232–8.

Marra F, Marra CA, Bruchet N, Richardson K, Moadebi S, Elwood RK, et al. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2007;11(8):868–75.

Matiru R, Ryan T. The Global Drug Facility: a unique, holistic and pioneering approach to drug procurement and management. *Bull World Health Organ*. Maio de 2007;85(5):348–53.

Ministério da Saúde. Apresentação PNCT 2012 [Internet]. 2012. Obtido de: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ap_5_encontro_final_site.pdf

Mitchison D, Davies G. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future. *Int J Tuberc Lung Dis*. Junho de 2012;16(6):724–32.

Monedero I, Caminero JA. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis*. Abril de 2011;15(4):433–9.

Moulding TS, Le HQ, Rikleen D, Davidson P. Preventing drug-resistant tuberculosis with a fixed dose combination of isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis*. Junho de 2004;8(6):743–8.

Munro SA, Lewin SA, Smith HJ, Engel ME, Fretheim A, Volmink J. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PLoS Med*. 24 de Julho de 2007;4(7):e238.

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. Agosto de 1981;30(2):239–45.

OPAS. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas [Internet]. 2005. Obtido de: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf

Pedral-Sampaio DB, Alves CR, Netto EM, Brites C, Oliveira AS, Badaro R. Efficacy and safety of Efavirenz in HIV patients on Rifampin for tuberculosis. *Braz J Infect Dis*. Junho de 2004;8(3):211–6.

Pillai G, Fourie PB, Padayatchi N, Onyebujoh PC, McIlleron H, Smith PJ, et al. Recent bioequivalence studies on fixed-dose combination anti-tuberculosis drug formulations available on the global market. *Int J Tuberc Lung Dis*. Novembro de 1999;3(11 Suppl 3):S309–316; discussion S317–321.

Rozenfeld. Drug surveillance: topics for discussion and prospects. *Cad Saude Publica*. Abril de 1998;14(2):237–63.

Sarkar S, Suresh MR. An overview of tuberculosis chemotherapy - a literature review. *J Pharm Pharm Sci*. 2011;14(2):148–61.

SBPT CT. Diretrizes da SBPT. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018–48.

Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 1 de Outubro de 1996;9(10):2026–30.

Shakir SAW, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug Safety*. 2002;25(6):467–71.

Solangi GA, Zuberi BF, Shaikh S, Shaikh WM. Pyrazinamide induced hyperuricemia in patients taking anti-tuberculous therapy. *J Coll Physicians Surg Pak*. Março de 2004; 14(3):136–8.

Storpiritis S et al. *Farmácia clínica e atenção farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJD. Natural History of Tuberculosis: Duration and Fatality of Untreated Pulmonary Tuberculosis in HIV Negative Patients: A Systematic Review. *PLoS One* [Internet]. 4 de Abril de 2011 [citado 28 de Outubro de 2012];6(4). Obtido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3070694/>

Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WCM, van der Ven AJAM, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Fevereiro de 2008;23(2):192–202.

Vieira DEO, Gomes M. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008;34(12):1049–55.

Vilarica AS, Diogo N, André M, Pina J. Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: Severity and risk factors. *Rev Port Pneumol*. Junho de 2010;16(3):431–51.

WHO. WHOART.pdf [Internet]. 2005. Obtido de: <http://www.unc-products.com/graphics/3149.pdf>

World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents : recommendations for a public health approach. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010. Obtido de: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf

World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012 [Internet]. World Health Organization; 2012. Obtido de: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html

Yee D. Incidence of Serious Side Effects from First-Line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 31 de Janeiro de 2003;167(11):1472–7.

Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de Abril de 2007;175(8):858; author reply 858–859.

Z Bankowski. Reporting adverse drug reactions : definitions of terms and criteria for their use. Geneva: CIOMS; 1999.

Anexo A Visita de Inclusão

Consulta de inclusão no protocolo de tuberculose

(atualizada em 7 julho 2008)

Proveniente de que setor (interno ou externo): _____

Sinais vitais: Peso: altura: FC: FR: PA:

Endereço residencial:

Bairro: Cidade: CEP:

Telefone: Telefone celular: Profissão:

Ocupação atual:

Onde exerce/local:

Data de nascimento:

Sexo:() 1 = Masculino 2 = Feminino

Naturalidade:

Cor: 1=Branco 2=Negro 3=Pardo 4-Outros []

Situação conjugal []

1=Casado/Acompanhado 2=Não casado

Renda familiar: []

0=Sem renda 1=0-3 S.M. 2= >3-5 S.M. 3= > 5 S.M.

Sabe ler/escrever: 1=Sim 2= Não []

Alfabetizado []

1=1º grau completo 2=1º grau incompleto 3=2º grau compl

4=2º grau incompl 5= 3º grau compl 6= 3º grau incompl

Situação habitacional: []

1=Alvenaria 2=Madeira 3=Outros

Número de cômodos: (não considerar banheiro) []

Número de moradores: (excluir o paciente) []

História social 1= sim 0= nÃO

Você fuma atualmente ? [] Maços/ano []

Já fumou? [] já fez tratamento para deixar de fumar []

tipo de tratamento: goma de mascar adesivo de nicotina acupuntura laser nortriptilina

clonidina bupropiona não se aplica

já foi aconselhado por seu médico a deixar de fumar

Uso de drogas injetáveis se sim, qual?

Uso de droga não injetável se sim, qual?

Morador de rua

Acompanhamento psiquiátrico

Passado de internação psiquiátrica

Mora em asilo ou lar para idosos

Esteve encarcerado

Alcoolismo

Qual o tipo de bebida o senhor prefere?

1 = cachaça 2 = cerveja 3 = vinho 4 = whisky 5 = outros 6 = nenhum

Quantas doses diárias bebe?

Há quanto tempo? (dias)

Caso o cliente admita o uso de qualquer bebida citada acima passe para as próximas perguntas: 1 = Sim 0 = Não

1) O(a) sr(a). tem facilidade de fazer amizades

2) Alguma vez sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida?

3) Alguém critica ou já criticou o seu modo de beber?

4) O sr. Costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?

5) O sr. Sente-se culpado pela maneira que costuma beber?

*Caso a resposta tenha sido SIM a pelo menos 02 das questões (2, 3, 4 ou 5), assinale alcoolismo como positivo.

Fatores de risco para HIV 1= SIM 0= NÃO

Uso de drogas IV Compartilhamento de seringas

Uso de outras drogas não injetáveis Transfusão sanguínea

Homo/bissexualismo

Contato heterossexual (múltiplos) Relações sexuais sem proteção

Relação sexual com parceiro sabidamente HIV positivo

Transmissão vertical [] Acidente de trabalho []

Vacinação para hepatite B []

Completa [] Incompleta [] Se incompleta número de doses []

Co-morbidades (hipertensão, diabetes, neoplasias, doenças digestivas, degenerativas, alergias, hepatite, cancer,

doença renal, doença neurológica, terapia imunossupressora, cirurgia, etc)

História patológica pregressa:

Internação prévia (menor ou igual 24 meses, local, data e causa)?

Histórico de tratamentos anti-retrovirais anteriores CD4 e Cargas Virais além de Doenças Oportunistas anteriores

Medicações concomitantes com data de início e fim:

Tratamento prévio para TB (data local e drogas utilizadas):

contactante de Tb pulmonar? Há quanto tempo?

contactante reside no mesmo domicílio?

Profilaxia para TB? início: término: droga utilizada:

Tomou vacina BCG? Tem cicatriz vacinal?

Sinais e sintomas: 1=SIM 0=NÃO - colocar data de início e término

Insônia [] Início/término

Cefaléia [] Início/término

Convulsões [] Início/término

Parestesia [] Início/término

Tremores [] Início/término

Redução da acuidade visual [] Início/término

Dor ocular [] Início/término

Odinofagia [] Início/término

Rouquidão [] Início/término

Emagrecimento [] Início/término

> 10% do peso habitual []

Febre [] Início/término

Calafrios [] Início/término

Sudorese noturna [] Início/término

Fraqueza [] Início/término

Anorexia [] Início/término

Dispnéia [] Dispnéia aos esforços [] Início/término

Dispnéia de repouso [] Início/término

Tosse [] Início/término

Escarro purulento [] Início/término

Hemoptóicos/ Hemoptise [] Início/término

Dor torácica [] Início/término

Náusea [] Início/término

Vômitos [] Início/término

Dor abdominal [] Início/término

Constipação [] Início/término

Diarréia [] Início/término

Alterações genitourinário [] Início/término

Disúria [] Início/término

Polaciúria [] Início/término

Noctúria [] Início/término

Artralgia [] Início/término

Mialgia [] Início/término

Rash [] Início/término

Linfadenomegalia [] Início/término

Outros sintômas [] qual? (especificar e registrar data de início e término): []

Exame físico: descrever as alterações [1] e se não alterado [0] no exame completo. Caso haja lesões

cutâneas ou gânglios medir em centímetros

estado geral []

estado de nutrição []

dermatológico []

linfonodos: caso alterado colocar o diâmetro

localizados [] generalizado []

cervical [] submandibular [] axilar [] supraclavicular [] inguinal/femoral

generalizado mediastinal abdominal

características da adenomegalia:

olhos ouvido garganta

Icterícia

aparelho respiratório

Roncos e crepitações marcar a região (anterior ou posterior e lobos superior medio ou inferior)

sibilos

derrame pleural , MV diminuído

coração

abdome hepatomegalia esplenomegalia

genitourinário

osteomuscular

neurológico

extremidades:

edema localização _____

baqueteamento digital

Índice de Karnofsky (consulte a tabela): %

(%)	Descrição
100	Atividade normal
90	Atividades normais com pequenos sinais e sintomas de doença
80	Atividades normais com esforços, alguns sinais e sintomas de doença
70	Incapaz de atividades normais mas é autônomo.
60	Requer assistência ocasional mas é capaz de cuidar-se na maior parte do dia
50	Requer assistência permanente e freqüentes cuidados médicos
40	Necessidade de assistência especializada
30	Gravemente doente, confinado ao leito
20	Necessidade de hospitalização e de tratamento intensivo
10	Moribundo, doença rapidamente progressiva

Tipo de diagnóstico (clínico BAAR ou cultura):

Forma clinica:

Tratamento proposto, doses e data de inicio:

Sorologia anti-HIV:

Tratamento anti-retroviral em uso:

Resultados de exames clinicamente significativos:

Termo de consentimento : O paciente foi convidado a participar do estudo

Após leitura e esclarecimento de todas as dúvidas, o paciente concordou em participar do projeto assinando o TCLE juntamente

com o médico e levou consigo um dos originais antes de qualquer procedimento do estudo tenha sido realizado.

versão do TCLE

Exames solicitados:

Conduta:

Data de retorno:

Anexo B Visita de Acompanhamento

Consulta de acompanhamento no protocolo de tuberculose

NOME

PRONT.

DATA DE HOJE

VERIFICAR A SOROLOGIA ANTI HIV AGORA (caso não esteja disponível no prontuário peça o resultado da imunologia!!!)

Sinais vitais: Peso altura FC FR PA

Tipo de diagnóstico (clínico BAAR ou cultura)

Resultado de TSA:

Tratamento TB, data de início e doses:

Adesão:

faltou alguma consulta []

tomou remédio todos os dias []

número de dias sem tomar remédio []

quais medicamentos não foram tomados? _____

Sorologia anti-HIV:

Tratamento anti-retroviral em uso (caso haja mudança anotar data de início e fim)

Doenças que ocorreram desde a última consulta e tratamentos utilizados para essas doenças com data de início e fim

Resultados de exames clinicamente significativos

Eventos adversos:

data de início e fim graduação da intensidade, relação com as drogas,

tratamento proposto com as datas de início e fim e conduta tomada frente aos esquemas para TB e HIV

Medicações concomitantes com data de início e fim

Sinais e sintomas: 0= não; 1= sim - colocar a data do início e fim dos sintomas

Insônia [] Início/término

Cefaléia [] Início/término

Convulsões [] Início/término

Parestesia [] Início/término

Tremores Início/término

Redução da acuidade visual Início/término

Dor ocular Início/término

Odinofagia Início/término

Rouquidão Início/término

Emagrecimento Início/término

> 10% do peso habitual

Febre Início/término

Calafrios Início/término

Sudorese Início/término

Fraqueza Início/término

Anorexia Início/término

Dispnéia Dispnéia aos esforços Início/término

Dispnéia de repouso Início/término

Tosse Início/término

Escarro purulento Início/término

Hemoptóicos/ Hemoptise Início/término

Dor torácica Início/término

Náusea Início/término

Vômitos Início/término

Dor abdominal Início/término

Constipação Início/término

Diarréia Início/término

Alterações genitourinário Início/término

Disúria Início/término

Polaciúria Início/término

Noctúria Início/término

Artralgia Início/término

Mialgia Início/término

Rash Início/término

Linfadenomegalia Início/término

Outros sintômas qual? (especificar e registrar data de início e término do sintoma):

Exame físico: descrever as alterações no exame completo. Caso haja lesões

cutâneas ou gânglios medir em centímetros

estado geral

estado de nutrição

dermatológico

hematopoiético/linfático

linfonodos: caso alterado colocar o diâmetro

localizados generalizado

cervical submandibular axilar supraclavicular inguinal/femoral

generalizado mediastinal abdominal

características da adenomegalia:

olhos ouvido garganta

aparelho respiratório

consolidação marcar a região (anterior ou posterior e 1/3 superior medio ou inferior)

sibilos

derrame pleural

coração

abdome hepatomegalia esplenomegalia

genitourinário

osteomuscular

neuroológico

extremidades:

edema localização_____

baqueteamento digital

Índice de Karnofsky (consulte a tabela abaixo)

(%) Descrição

100 Atividade normal

- 90 Atividades normais com pequenos sinais e sintomas de doença
- 80 Atividades normais com esforços, alguns sinais e sintomas de doença
- 70 Incapaz de atividades normais mas é autônomo.
- 60 Requer assistência ocasional mas é capaz de cuidar-se na maior parte do dia
- 50 Requer assistência permanente e freqüentes cuidados médicos
- 40 Necessidade de assistência especializada
- 30 Gravemente doente, confinado ao leito
- 20 Necessidade de hospitalização e de tratamento intensivo
- 10 Moribundo, doença rapidamente progressiva

É um caso de reação paradoxal? Data de inicio e caso tenha sido tratado

indicar as drogas e doses

Exames solicitados (não esquecer de solicitar CV CD4 e lipidograma para os HIV+)

Data da próxima consulta

Anexo C Manual DAIDS

DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009

The Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events ("DAIDS AE Grading Table") is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

This clarification of the DAIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric AE's provides additional explanation of the DAIDS AE Grading Table and clarifies some of the parameters.

I. Instructions and Clarifications

Grading Adult and Pediatric AEs

The DAIDS AE Grading Table includes parameters for grading both Adult and Pediatric AEs. When a single set of parameters is not appropriate for grading specific types of AEs for both Adult and Pediatric populations, separate sets of parameters for Adult and/or Pediatric populations (with specified respective age ranges) are given in the Table. If there is no distinction in the Table between Adult and Pediatric values for a type of AE, then the single set of parameters listed is to be used for grading the severity of both Adult and Pediatric events of that type.

Note: In the classification of adverse events, the term "severe" is not the same as "serious." Severity is an indication of the intensity of a specific event (as in mild, moderate, or severe chest pain). The term "serious" relates to a participant/event outcome or action criteria, usually associated with events that pose a threat to a participant's life or functioning.

Addenda 1-3 Grading Tables for Microbicide Studies

For protocols involving topical application of products to the female genital tract, male genital area or rectum, strong consideration should be given to using Appendices I-III as the primary grading scales for these areas. The protocol would need to specifically state that one or more of the Appendices would be primary (and thus take precedence over the main Grading Table) for items that are listed in both the Appendix and the main Grading Table.

- Addendum 1 - Female Genital Grading Table for Use in Microbicide Studies - [PDF](#)
- Addendum 2 - Male Genital Grading Table for Use in Microbicide Studies - [PDF](#)
- Addendum 3 - Rectal Grading Table for Use in Microbicide Studies - [PDF](#)

Grade 5

For any AE where the outcome is death, the severity of the AE is classified as Grade 5.

Estimating Severity Grade for Parameters Not Identified in the Table

In order to grade a clinical AE that is not identified in the DAIDS AE grading table, use the category "Estimating Severity Grade" located on Page 3.

Determining Severity Grade for Parameters "Between Grades"

If the severity of a clinical AE could fall under either one of two grades (e.g., the severity of an AE could be either Grade 2 or Grade 3), select the higher of the two grades for the AE. If a laboratory value that is graded as a multiple of the ULN or LLN falls between two grades, select the higher of the two grades for the AE. For example, Grade 1 is 2.5 x ULN and Grade 2 is 2.6 x ULN for a parameter. If the lab value is 2.53 x ULN (which is between the two grades), the severity of this AE would be Grade 2, the higher of the two grades.

Values Below Grade 1

Any laboratory value that is between either the LLN or ULN and Grade 1 should not be graded.

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

Determining Severity Grade when Local Laboratory Normal Values Overlap with Grade 1 Ranges

In these situations, the severity grading is based on the ranges in the DAIDS AE Grading Table, even when there is a reference to the local lab LLN.

For example: Phosphate, Serum, Low, Adult and Pediatric > 14 years (Page 20) Grade 1 range is 2.50 mg/dL - < LLN. A particular laboratory's normal range for Phosphate is 2.1 – 3.8 mg/dL. A participant's actual lab value is 2.5. In this case, the value of 2.5 exceeds the LLN for the local lab, but will be graded as Grade 1 per DAIDS AE Grading Table.

II. Definitions of terms used in the Table:

Basic Self-care Functions	<u>Adult</u> Activities such as bathing, dressing, toileting, transfer/movement, continence, and feeding.
	<u>Young Children</u> Activities that are age and culturally appropriate (e.g., feeding self with culturally appropriate eating implement).
LLN	Lower limit of normal
Medical Intervention	Use of pharmacologic or biologic agent(s) for treatment of an AE.
NA	Not Applicable
Operative Intervention	Surgical OR other invasive mechanical procedures.
ULN	Upper limit of normal
Usual Social & Functional Activities	<u>Adult</u> Adaptive tasks and desirable activities, such as going to work, shopping, cooking, use of transportation, pursuing a hobby, etc.
	<u>Young Children</u> Activities that are age and culturally appropriate (e.g., social interactions, play activities, learning tasks, etc.).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
ESTIMATING SEVERITY GRADE				
Clinical adverse event NOT identified elsewhere in this DAIDS AE Grading Table	Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform basic self-care functions OR Medical or operative intervention indicated to prevent permanent impairment, persistent disability, or death
SYSTEMIC				
Acute systemic allergic reaction	Localized urticaria (wheals) with no medical intervention indicated	Localized urticaria with medical intervention indicated OR Mild angioedema with no medical intervention indicated	Generalized urticaria OR Angioedema with medical intervention indicated OR Symptomatic mild bronchospasm	Acute anaphylaxis OR Life-threatening bronchospasm OR laryngeal edema
Chills	Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	NA
Fatigue Malaise	Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	Incapacitating fatigue/ malaise symptoms causing inability to perform basic self-care functions
Fever (nonaxillary)	37.7 – 38.6°C	38.7 – 39.3°C	39.4 – 40.5°C	> 40.5°C
Pain (indicate body site) DO NOT use for pain due to injection (See Injection Site Reactions: Injection site pain) See also Headache, Arthralgia, and Myalgia	Pain causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Pain causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Pain causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling pain causing inability to perform basic self-care functions OR Hospitalization (other than emergency room visit) indicated

Basic Self-care Functions – Adult: Activities such as bathing, dressing, toileting, transfer/movement, continence, and feeding.

Basic Self-care Functions – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., feeding self with culturally appropriate eating implement).

Usual Social & Functional Activities – Adult: Adaptive tasks and desirable activities, such as going to work, shopping, cooking, use of transportation, pursuing a hobby, etc.

Usual Social & Functional Activities – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., social interactions, play activities, learning tasks, etc.).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Unintentional weight loss	NA	5 – 9% loss in body weight from baseline	10 – 19% loss in body weight from baseline	≥ 20% loss in body weight from baseline OR Aggressive intervention indicated [e.g., tube feeding or total parenteral nutrition (TPN)]
INFECTION				
Infection (any other than HIV infection)	Localized, no systemic antimicrobial treatment indicated AND Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Systemic antimicrobial treatment indicated OR Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Systemic antimicrobial treatment indicated AND Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities OR Operative intervention (other than simple incision and drainage) indicated	Life-threatening consequences (e.g., septic shock)
INJECTION SITE REACTIONS				
Injection site pain (pain without touching) Or Tenderness (pain when area is touched)	Pain/tenderness causing no or minimal limitation of use of limb	Pain/tenderness limiting use of limb OR Pain/tenderness causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Pain/tenderness causing inability to perform usual social & functional activities	Pain/tenderness causing inability to perform basic self-care function OR Hospitalization (other than emergency room visit) indicated for management of pain/tenderness
Injection site reaction (localized)				
Adult > 15 years	Erythema OR Induration of 5x5 cm – 9x9 cm (or 25 cm ² – 81cm ²)	Erythema OR Induration OR Edema > 9 cm any diameter (or > 81 cm ²)	Ulceration OR Secondary infection OR Phlebitis OR Sterile abscess OR Drainage	Necrosis (involving dermis and deeper tissue)
Pediatric ≤ 15 years	Erythema OR Induration OR Edema present but ≤ 2.5 cm diameter	Erythema OR Induration OR Edema > 2.5 cm diameter but < 50% surface area of the extremity segment (e.g., upper arm/thigh)	Erythema OR Induration OR Edema involving ≥ 50% surface area of the extremity segment (e.g., upper arm/thigh) OR Ulceration OR Secondary infection OR Phlebitis OR Sterile abscess OR Drainage	Necrosis (involving dermis and deeper tissue)

Basic Self-care Functions – Adult: Activities such as bathing, dressing, toileting, transfer/movement, continence, and feeding.

Basic Self-care Functions – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., feeding self with culturally appropriate eating implement).

Usual Social & Functional Activities – Adult: Adaptive tasks and desirable activities, such as going to work, shopping, cooking, use of transportation, pursuing a hobby, etc.

Usual Social & Functional Activities – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., social interactions, play activities, learning tasks, etc.).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Pruritis associated with injection See also Skin: Pruritis (itching - no skin lesions)	Itching localized to injection site AND Relieved spontaneously or with < 48 hours treatment	Itching beyond the injection site but not generalized OR Itching localized to injection site requiring ≥ 48 hours treatment	Generalized itching causing inability to perform usual social & functional activities	NA
SKIN – DERMATOLOGICAL				
Alopecia	Thinning detectable by study participant (or by caregiver for young children and disabled adults)	Thinning or patchy hair loss detectable by health care provider	Complete hair loss	NA
Cutaneous reaction – rash	Localized macular rash	Diffuse macular, maculopapular, or morbilliform rash OR Target lesions	Diffuse macular, maculopapular, or morbilliform rash with vesicles or limited number of bullae OR Superficial ulcerations of mucous membrane limited to one site	Extensive or generalized bullous lesions OR Stevens-Johnson syndrome OR Ulceration of mucous membrane involving two or more distinct mucosal sites OR Toxic epidermal necrolysis (TEN)
Hyperpigmentation	Slight or localized	Marked or generalized	NA	NA
Hypopigmentation	Slight or localized	Marked or generalized	NA	NA
Pruritis (itching – no skin lesions) (See also Injection Site Reactions: Pruritis associated with injection)	Itching causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Itching causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Itching causing inability to perform usual social & functional activities	NA
CARDIOVASCULAR				
Cardiac arrhythmia (general) (By ECG or physical exam)	Asymptomatic AND No intervention indicated	Asymptomatic AND Non-urgent medical intervention indicated	Symptomatic, non-life-threatening AND Non-urgent medical intervention indicated	Life-threatening arrhythmia OR Urgent intervention indicated
Cardiac-ischemia/infarction	NA	NA	Symptomatic ischemia (stable angina) OR Testing consistent with ischemia	Unstable angina OR Acute myocardial infarction

Basic Self-care Functions – Adult: Activities such as bathing, dressing, toileting, transfer/movement, continence, and feeding.

Basic Self-care Functions – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., feeding self with culturally appropriate eating implement).

Usual Social & Functional Activities – Adult: Adaptive tasks and desirable activities, such as going to work, shopping, cooking, use of transportation, pursuing a hobby, etc.

Usual Social & Functional Activities – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., social interactions, play activities, learning tasks, etc.).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Hemorrhage (significant acute blood loss)	NA	Symptomatic AND No transfusion indicated	Symptomatic AND Transfusion of ≤ 2 units packed RBCs (for children ≤ 10 cc/kg) indicated	Life-threatening hypotension OR Transfusion of > 2 units packed RBCs (for children > 10 cc/kg) indicated
Hypertension				
Adult > 17 years (with repeat testing at same visit)	140 – 159 mmHg systolic OR 90 – 99 mmHg diastolic	160 – 179 mmHg systolic OR 100 – 109 mmHg diastolic	≥ 180 mmHg systolic OR ≥ 110 mmHg diastolic	Life-threatening consequences (e.g., malignant hypertension) OR Hospitalization indicated (other than emergency room visit)
Correction: in Grade 2 to 160 - 179 from $> 160-179$ (systolic) and to $\geq 100 -109$ from $> 100-109$ (diastolic) and in Grade 3 to ≥ 180 from > 180 (systolic) and to ≥ 110 from > 110 (diastolic).				
Pediatric ≤ 17 years (with repeat testing at same visit)	NA	91 st – 94 th percentile adjusted for age, height, and gender (systolic and/or diastolic)	$\geq 95^{\text{th}}$ percentile adjusted for age, height, and gender (systolic and/or diastolic)	Life-threatening consequences (e.g., malignant hypertension) OR Hospitalization indicated (other than emergency room visit)
Hypotension	NA	Symptomatic, corrected with oral fluid replacement	Symptomatic, IV fluids indicated	Shock requiring use of vasopressors or mechanical assistance to maintain blood pressure
Pericardial effusion	Asymptomatic, small effusion requiring no intervention	Asymptomatic, moderate or larger effusion requiring no intervention	Effusion with non-life threatening physiologic consequences OR Effusion with non-urgent intervention indicated	Life-threatening consequences (e.g., tamponade) OR Urgent intervention indicated
Prolonged PR interval				
Adult > 16 years	PR interval 0.21 – 0.25 sec	PR interval > 0.25 sec	Type II 2 nd degree AV block OR Ventricular pause > 3.0 sec	Complete AV block
Pediatric ≤ 16 years	1 st degree AV block (PR $>$ normal for age and rate)	Type I 2 nd degree AV block	Type II 2 nd degree AV block	Complete AV block

Basic Self-care Functions – Adult: Activities such as bathing, dressing, toileting, transfer/movement, continence, and feeding.

Basic Self-care Functions – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., feeding self with culturally appropriate eating implement).

Usual Social & Functional Activities – Adult: Adaptive tasks and desirable activities, such as going to work, shopping, cooking, use of transportation, pursuing a hobby, etc.

Usual Social & Functional Activities – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., social interactions, play activities, learning tasks, etc.).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Prolonged QTc				
Adult > 16 years	Asymptomatic, QTc interval 0.45 – 0.47 sec OR Increase interval < 0.03 sec above baseline	Asymptomatic, QTc interval 0.48 – 0.49 sec OR Increase in interval 0.03 – 0.05 sec above baseline	Asymptomatic, QTc interval \geq 0.50 sec OR Increase in interval \geq 0.06 sec above baseline	Life-threatening consequences, e.g. Torsade de pointes or other associated serious ventricular dysrhythmia
Pediatric \leq 16 years	Asymptomatic, QTc interval 0.450 – 0.464 sec	Asymptomatic, QTc interval 0.465 – 0.479 sec	Asymptomatic, QTc interval \geq 0.480 sec	Life-threatening consequences, e.g. Torsade de pointes or other associated serious ventricular dysrhythmia
Thrombosis/embolism	NA	Deep vein thrombosis AND No intervention indicated (e.g., anticoagulation, lysis filter, invasive procedure)	Deep vein thrombosis AND Intervention indicated (e.g., anticoagulation, lysis filter, invasive procedure)	Embolic event (e.g., pulmonary embolism, life-threatening thrombus)
Vasovagal episode (associated with a procedure of any kind)	Present without loss of consciousness	Present with transient loss of consciousness	NA	NA
Ventricular dysfunction (congestive heart failure)	NA	Asymptomatic diagnostic finding AND intervention indicated	New onset with symptoms OR Worsening symptomatic congestive heart failure	Life-threatening congestive heart failure
GASTROINTESTINAL				
Anorexia	Loss of appetite without decreased oral intake	Loss of appetite associated with decreased oral intake without significant weight loss	Loss of appetite associated with significant weight loss	Life-threatening consequences OR Aggressive intervention indicated [e.g., tube feeding or total parenteral nutrition (TPN)]
Comment: Please note that, while the grading scale provided for Unintentional Weight Loss may be used as a guideline when grading anorexia, this is not a requirement and should not be used as a substitute for clinical judgment.				
Ascites	Asymptomatic	Symptomatic AND Intervention indicated (e.g., diuretics or therapeutic paracentesis)	Symptomatic despite intervention	Life-threatening consequences

Basic Self-care Functions – Adult: Activities such as bathing, dressing, toileting, transfer/movement, continence, and feeding.

Basic Self-care Functions – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., feeding self with culturally appropriate eating implement).

Usual Social & Functional Activities – Adult: Adaptive tasks and desirable activities, such as going to work, shopping, cooking, use of transportation, pursuing a hobby, etc.

Usual Social & Functional Activities – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., social interactions, play activities, learning tasks, etc.).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Cholecystitis	NA	Symptomatic AND Medical intervention indicated	Radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences (e.g., sepsis or perforation)
Constipation	NA	Persistent constipation requiring regular use of dietary modifications, laxatives, or enemas	Obstipation with manual evacuation indicated	Life-threatening consequences (e.g., obstruction)
Diarrhea				
Adult and Pediatric ≥ 1 year	Transient or intermittent episodes of unformed stools OR Increase of ≤ 3 stools over baseline per 24-hour period	Persistent episodes of unformed to watery stools OR Increase of 4 – 6 stools over baseline per 24-hour period	Bloody diarrhea OR Increase of ≥ 7 stools per 24-hour period OR IV fluid replacement indicated	Life-threatening consequences (e.g., hypotensive shock)
Pediatric < 1 year	Liquid stools (more unformed than usual) but usual number of stools	Liquid stools with increased number of stools OR Mild dehydration	Liquid stools with moderate dehydration	Liquid stools resulting in severe dehydration with aggressive rehydration indicated OR Hypotensive shock
Dysphagia- Odynophagia	Symptomatic but able to eat usual diet	Symptoms causing altered dietary intake without medical intervention indicated	Symptoms causing severely altered dietary intake with medical intervention indicated	Life-threatening reduction in oral intake
Mucositis/stomatitis (clinical exam) Indicate site (e.g., larynx, oral) See Genitourinary for Vulvovaginitis See also Dysphagia- Odynophagia and Proctitis	Erythema of the mucosa	Patchy pseudomembranes or ulcerations	Confluent pseudomembranes or ulcerations OR Mucosal bleeding with minor trauma	Tissue necrosis OR Diffuse spontaneous mucosal bleeding OR Life-threatening consequences (e.g., aspiration, choking)
Nausea	Transient (< 24 hours) or intermittent nausea with no or minimal interference with oral intake	Persistent nausea resulting in decreased oral intake for 24 – 48 hours	Persistent nausea resulting in minimal oral intake for > 48 hours OR Aggressive rehydration indicated (e.g., IV fluids)	Life-threatening consequences (e.g., hypotensive shock)

Basic Self-care Functions – Adult: Activities such as bathing, dressing, toileting, transfer/movement, continence, and feeding.

Basic Self-care Functions – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., feeding self with culturally appropriate eating implement).

Usual Social & Functional Activities – Adult: Adaptive tasks and desirable activities, such as going to work, shopping, cooking, use of transportation, pursuing a hobby, etc.

Usual Social & Functional Activities – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., social interactions, play activities, learning tasks, etc.).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Pancreatitis	NA	Symptomatic AND Hospitalization not indicated (other than emergency room visit)	Symptomatic AND Hospitalization indicated (other than emergency room visit)	Life-threatening consequences (e.g., circulatory failure, hemorrhage, sepsis)
Proctitis (<u>functional-symptomatic</u>) Also see Mucositis/stomatitis for clinical exam	Rectal discomfort AND No intervention indicated	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities OR Medical intervention indicated	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities OR Operative intervention indicated	Life-threatening consequences (e.g., perforation)
Vomiting	Transient or intermittent vomiting with no or minimal interference with oral intake	Frequent episodes of vomiting with no or mild dehydration	Persistent vomiting resulting in orthostatic hypotension OR Aggressive rehydration indicated (e.g., IV fluids)	Life-threatening consequences (e.g., hypotensive shock)
NEUROLOGIC				
Alteration in personality-behavior or in mood (e.g., agitation, anxiety, depression, mania, psychosis)	Alteration causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Alteration causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Alteration causing inability to perform usual social & functional activities	Behavior potentially harmful to self or others (e.g., suicidal and homicidal ideation or attempt, acute psychosis) OR Causing inability to perform basic self-care functions
Altered Mental Status For Dementia, see Cognitive and behavioral/attentional disturbance (including dementia and attention deficit disorder)	Changes causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Mild lethargy or somnolence causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Confusion, memory impairment, lethargy, or somnolence causing inability to perform usual social & functional activities	Delirium OR obtundation, OR coma
Ataxia	Asymptomatic ataxia detectable on exam OR Minimal ataxia causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Symptomatic ataxia causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Symptomatic ataxia causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling ataxia causing inability to perform basic self-care functions

Basic Self-care Functions – Adult: Activities such as bathing, dressing, toileting, transfer/movement, continence, and feeding.

Basic Self-care Functions – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., feeding self with culturally appropriate eating implement).

Usual Social & Functional Activities – Adult: Adaptive tasks and desirable activities, such as going to work, shopping, cooking, use of transportation, pursuing a hobby, etc.

Usual Social & Functional Activities – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., social interactions, play activities, learning tasks, etc.).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Cognitive and behavioral/attentional disturbance (including dementia and attention deficit disorder)	Disability causing no or minimal interference with usual social & functional activities OR Specialized resources not indicated	Disability causing greater than minimal interference with usual social & functional activities OR Specialized resources on part-time basis indicated	Disability causing inability to perform usual social & functional activities OR Specialized resources on a full-time basis indicated	Disability causing inability to perform basic self-care functions OR Institutionalization indicated
CNS ischemia (acute)	NA	NA	Transient ischemic attack	Cerebral vascular accident (CVA, stroke) with neurological deficit
Developmental delay – Pediatric ≤ 16 years	Mild developmental delay, either motor or cognitive, as determined by comparison with a developmental screening tool appropriate for the setting	Moderate developmental delay, either motor or cognitive, as determined by comparison with a developmental screening tool appropriate for the setting	Severe developmental delay, either motor or cognitive, as determined by comparison with a developmental screening tool appropriate for the setting	Developmental regression, either motor or cognitive, as determined by comparison with a developmental screening tool appropriate for the setting
Headache	Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform basic self-care functions OR Hospitalization indicated (other than emergency room visit) OR Headache with significant impairment of alertness or other neurologic function
Insomnia	NA	Difficulty sleeping causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Difficulty sleeping causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling insomnia causing inability to perform basic self-care functions
Neuromuscular weakness (including myopathy & neuropathy)	Asymptomatic with decreased strength on exam OR Minimal muscle weakness causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Muscle weakness causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Muscle weakness causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling muscle weakness causing inability to perform basic self-care functions OR Respiratory muscle weakness impairing ventilation

Basic Self-care Functions – Adult: Activities such as bathing, dressing, toileting, transfer/movement, continence, and feeding.

Basic Self-care Functions – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., feeding self with culturally appropriate eating implement).

Usual Social & Functional Activities – Adult: Adaptive tasks and desirable activities, such as going to work, shopping, cooking, use of transportation, pursuing a hobby, etc.

Usual Social & Functional Activities – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., social interactions, play activities, learning tasks, etc.).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Neurosensory alteration (including paresthesia and painful neuropathy)	Asymptomatic with sensory alteration on exam or minimal paresthesia causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Sensory alteration or paresthesia causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Sensory alteration or paresthesia causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling sensory alteration or paresthesia causing inability to perform basic self-care functions
Seizure: (<u>new onset</u>) – Adult ≥ 18 years See also Seizure: (known pre-existing seizure disorder)	NA	1 seizure	2 – 4 seizures	Seizures of any kind which are prolonged, repetitive (e.g., status epilepticus), or difficult to control (e.g., refractory epilepsy)
Seizure: (<u>known pre-existing seizure disorder</u>) – Adult ≥ 18 years For worsening of existing epilepsy the grades should be based on an increase from previous level of control to any of these levels.	NA	Increased frequency of pre-existing seizures (non-repetitive) without change in seizure character OR Infrequent break-through seizures while on stable medication in a previously controlled seizure disorder	Change in seizure character from baseline either in duration or quality (e.g., severity or focality)	Seizures of any kind which are prolonged, repetitive (e.g., status epilepticus), or difficult to control (e.g., refractory epilepsy)
Seizure – Pediatric < 18 years	Seizure, generalized onset with or without secondary generalization, lasting < 5 minutes with < 24 hours post ictal state	Seizure, generalized onset with or without secondary generalization, lasting 5 – 20 minutes with < 24 hours post ictal state	Seizure, generalized onset with or without secondary generalization, lasting > 20 minutes	Seizure, generalized onset with or without secondary generalization, requiring intubation and sedation
Syncope (not associated with a procedure)	NA	Present	NA	NA
Vertigo	Vertigo causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Vertigo causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Vertigo causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling vertigo causing inability to perform basic self-care functions

Basic Self-care Functions – Adult: Activities such as bathing, dressing, toileting, transfer/movement, continence, and feeding.

Basic Self-care Functions – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., feeding self with culturally appropriate eating implement).

Usual Social & Functional Activities – Adult: Adaptive tasks and desirable activities, such as going to work, shopping, cooking, use of transportation, pursuing a hobby, etc.

Usual Social & Functional Activities – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., social interactions, play activities, learning tasks, etc.).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
RESPIRATORY				
Bronchospasm (acute)	FEV1 or peak flow reduced to 70 – 80%	FEV1 or peak flow 50 – 60%	FEV1 or peak flow 25 – 49%	Cyanosis OR FEV1 or peak flow < 25% OR Intubation
Dyspnea or respiratory distress				
Adult ≥ 14 years	Dyspnea on exertion with no or minimal interference with usual social & functional activities	Dyspnea on exertion causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Dyspnea at rest causing inability to perform usual social & functional activities	Respiratory failure with ventilatory support indicated
Pediatric < 14 years	Wheezing OR minimal increase in respiratory rate for age	Nasal flaring OR Intercostal retractions OR Pulse oximetry 90 – 95%	Dyspnea at rest causing inability to perform usual social & functional activities OR Pulse oximetry < 90%	Respiratory failure with ventilatory support indicated
MUSCULOSKELETAL				
Arthralgia See also Arthritis	Joint pain causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Joint pain causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Joint pain causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling joint pain causing inability to perform basic self-care functions
Arthritis See also Arthralgia	Stiffness or joint swelling causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Stiffness or joint swelling causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Stiffness or joint swelling causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling joint stiffness or swelling causing inability to perform basic self-care functions
Bone Mineral Loss				
Adult ≥ 21 years	BMD t-score -2.5 to -1.0	BMD t-score < -2.5	Pathological fracture (including loss of vertebral height)	Pathologic fracture causing life-threatening consequences
Pediatric < 21 years	BMD z-score -2.5 to -1.0	BMD z-score < -2.5	Pathological fracture (including loss of vertebral height)	Pathologic fracture causing life-threatening consequences
Myalgia (non-injection site)	Muscle pain causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Muscle pain causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Muscle pain causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling muscle pain causing inability to perform basic self-care functions

Basic Self-care Functions – Adult: Activities such as bathing, dressing, toileting, transfer/movement, continence, and feeding.

Basic Self-care Functions – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., feeding self with culturally appropriate eating implement).

Usual Social & Functional Activities – Adult: Adaptive tasks and desirable activities, such as going to work, shopping, cooking, use of transportation, pursuing a hobby, etc.

Usual Social & Functional Activities – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., social interactions, play activities, learning tasks, etc.).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Osteonecrosis	NA	Asymptomatic with radiographic findings AND No operative intervention indicated	Symptomatic bone pain with radiographic findings OR Operative intervention indicated	Disabling bone pain with radiographic findings causing inability to perform basic self-care functions
GENITOURINARY				
Cervicitis (<i>symptoms</i>) (For use in studies evaluating topical study agents) For other cervicitis see Infection: Infection (any other than HIV infection)	Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform basic self-care functions
Cervicitis (<i>clinical exam</i>) (For use in studies evaluating topical study agents) For other cervicitis see Infection: Infection (any other than HIV infection)	Minimal cervical abnormalities on examination (erythema, mucopurulent discharge, or friability) OR Epithelial disruption < 25% of total surface	Moderate cervical abnormalities on examination (erythema, mucopurulent discharge, or friability) OR Epithelial disruption of 25 – 49% total surface	Severe cervical abnormalities on examination (erythema, mucopurulent discharge, or friability) OR Epithelial disruption 50 – 75% total surface	Epithelial disruption > 75% total surface
Inter-menstrual bleeding (IMB)	Spotting observed by participant OR Minimal blood observed during clinical or colposcopic examination	Inter-menstrual bleeding not greater in duration or amount than usual menstrual cycle	Inter-menstrual bleeding greater in duration or amount than usual menstrual cycle	Hemorrhage with life-threatening hypotension OR Operative intervention indicated
Urinary tract obstruction (e.g., stone)	NA	Signs or symptoms of urinary tract obstruction without hydronephrosis or renal dysfunction	Signs or symptoms of urinary tract obstruction with hydronephrosis or renal dysfunction	Obstruction causing life-threatening consequences

Basic Self-care Functions – Adult: Activities such as bathing, dressing, toileting, transfer/movement, continence, and feeding.

Basic Self-care Functions – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., feeding self with culturally appropriate eating implement).

Usual Social & Functional Activities – Adult: Adaptive tasks and desirable activities, such as going to work, shopping, cooking, use of transportation, pursuing a hobby, etc.

Usual Social & Functional Activities – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., social interactions, play activities, learning tasks, etc.).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Vulvovaginitis (<u>symptoms</u>) (Use in studies evaluating topical study agents) For other vulvovaginitis see Infection: Infection (any other than HIV infection)	Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform basic self-care functions
Vulvovaginitis (<u>clinical exam</u>) (Use in studies evaluating topical study agents) For other vulvovaginitis see Infection: Infection (any other than HIV infection)	Minimal vaginal abnormalities on examination OR Epithelial disruption < 25% of total surface	Moderate vaginal abnormalities on examination OR Epithelial disruption of 25 - 49% total surface	Severe vaginal abnormalities on examination OR Epithelial disruption 50 - 75% total surface	Vaginal perforation OR Epithelial disruption > 75% total surface
OCULAR/VISUAL				
Uveitis	Asymptomatic but detectable on exam	Symptomatic anterior uveitis OR Medical intervention indicated	Posterior or pan-uveitis OR Operative intervention indicated	Disabling visual loss in affected eye(s)
Visual changes (from baseline)	Visual changes causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Visual changes causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Visual changes causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling visual loss in affected eye(s)
ENDOCRINE/METABOLIC				
Abnormal fat accumulation (e.g., back of neck, breasts, abdomen)	Detectable by study participant (or by caregiver for young children and disabled adults)	Detectable on physical exam by health care provider	Disfiguring OR Obvious changes on casual visual inspection	NA
Diabetes mellitus	NA	New onset without need to initiate medication OR Modification of current medications to regain glucose control	New onset with initiation of medication indicated OR Diabetes uncontrolled despite treatment modification	Life-threatening consequences (e.g., ketoacidosis, hyperosmolar non- ketotic coma)

Basic Self-care Functions – Adult: Activities such as bathing, dressing, toileting, transfer/movement, continence, and feeding.

Basic Self-care Functions – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., feeding self with culturally appropriate eating implement).

Usual Social & Functional Activities – Adult: Adaptive tasks and desirable activities, such as going to work, shopping, cooking, use of transportation, pursuing a hobby, etc.

Usual Social & Functional Activities – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., social interactions, play activities, learning tasks, etc.).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Gynecomastia	Detectable by study participant or caregiver (for young children and disabled adults)	Detectable on physical exam by health care provider	Disfiguring OR Obvious on casual visual inspection	NA
Hyperthyroidism	Asymptomatic	Symptomatic causing greater than minimal interference with usual social & functional activities OR Thyroid suppression therapy indicated	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities OR Uncontrolled despite treatment modification	Life-threatening consequences (e.g., thyroid storm)
Hypothyroidism	Asymptomatic	Symptomatic causing greater than minimal interference with usual social & functional activities OR Thyroid replacement therapy indicated	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities OR Uncontrolled despite treatment modification	Life-threatening consequences (e.g., myxedema coma)
Lipoatrophy (e.g., fat loss from the face, extremities, buttocks)	Detectable by study participant (or by caregiver for young children and disabled adults)	Detectable on physical exam by health care provider	Disfiguring OR Obvious on casual visual inspection	NA

Basic Self-care Functions – Adult: Activities such as bathing, dressing, toileting, transfer/movement, continence, and feeding.

Basic Self-care Functions – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., feeding self with culturally appropriate eating implement).

Usual Social & Functional Activities – Adult: Adaptive tasks and desirable activities, such as going to work, shopping, cooking, use of transportation, pursuing a hobby, etc.

Usual Social & Functional Activities – Young Children: Activities that are age and culturally appropriate (e.g., social interactions, play activities, learning tasks, etc.).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

LABORATORY				
PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
HEMATOLOGY <i>Standard International Units are listed in italics</i>				
Absolute CD4+ count – Adult and Pediatric > 13 years (HIV <u>NEGATIVE</u> ONLY)	300 – 400/mm ³ <i>300 – 400/μL</i>	200 – 299/mm ³ <i>200 – 299/μL</i>	100 – 199/mm ³ <i>100 – 199/μL</i>	< 100/mm ³ <i>< 100/μL</i>
Absolute lymphocyte count – Adult and Pediatric > 13 years (HIV <u>NEGATIVE</u> ONLY)	600 – 650/mm ³ <i>0.600 x 10⁹ – 0.650 x 10⁹/L</i>	500 – 599/mm ³ <i>0.500 x 10⁹ – 0.599 x 10⁹/L</i>	350 – 499/mm ³ <i>0.350 x 10⁹ – 0.499 x 10⁹/L</i>	< 350/mm ³ <i>< 0.350 x 10⁹/L</i>
Comment: Values in children ≤ 13 years are not given for the two parameters above because the absolute counts are variable.				
Absolute neutrophil count (ANC)				
Adult and Pediatric, > 7 days	1,000 – 1,300/mm ³ <i>1.000 x 10⁹ – 1.300 x 10⁹/L</i>	750 – 999/mm ³ <i>0.750 x 10⁹ – 0.999 x 10⁹/L</i>	500 – 749/mm ³ <i>0.500 x 10⁹ – 0.749 x 10⁹/L</i>	< 500/mm ³ <i>< 0.500 x 10⁹/L</i>
Infant*†, 2 – ≤ 7 days	1,250 – 1,500/mm ³ <i>1.250 x 10⁹ – 1.500 x 10⁹/L</i>	1,000 – 1,249/mm ³ <i>1.000 x 10⁹ – 1.249 x 10⁹/L</i>	750 – 999/mm ³ <i>0.750 x 10⁹ – 0.999 x 10⁹/L</i>	< 750/mm ³ <i>< 0.750 x 10⁹/L</i>
Infant*†, ≤ 1 day	4,000 – 5,000/mm ³ <i>4.000 x 10⁹ – 5.000 x 10⁹/L</i>	3,000 – 3,999/mm ³ <i>3.000 x 10⁹ – 3.999 x 10⁹/L</i>	1,500 – 2,999/mm ³ <i>1.500 x 10⁹ – 2.999 x 10⁹/L</i>	< 1,500/mm ³ <i>< 1.500 x 10⁹/L</i>
Comment: Parameter changed from "Infant, < 1 day" to "Infant, ≤ 1 day"				
Fibrinogen, decreased	100 – 200 mg/dL <i>1.00 – 2.00 g/L</i> OR 0.75 – 0.99 x LLN	75 – 99 mg/dL <i>0.75 – 0.99 g/L</i> OR 0.50 – 0.74 x LLN	50 – 74 mg/dL <i>0.50 – 0.74 g/L</i> OR 0.25 – 0.49 x LLN	< 50 mg/dL <i>< 0.50 g/L</i> OR < 0.25 x LLN OR Associated with gross bleeding

*Values are for term infants. Preterm infants should be assessed using local normal ranges.

† Use age and sex appropriate values (e.g., bilirubin).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

LABORATORY				
PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Hemoglobin (Hgb)				
Comment: The Hgb values in mmol/L have changed because the conversion factor used to convert g/dL to mmol/L has been changed from 0.155 to 0.6206 (the most commonly used conversion factor). For grading Hgb results obtained by an analytic method with a conversion factor other than 0.6206, the result must be converted to g/dL using the appropriate conversion factor for that lab.				
Adult and Pediatric ≥ 57 days (HIV POSITIVE ONLY)	8.5 – 10.0 g/dL 5.24 – 6.23 mmol/L	7.5 – 8.4 g/dL 4.62–5.23 mmol/L	6.50 – 7.4 g/dL 4.03–4.61 mmol/L	< 6.5 g/dL < 4.03 mmol/L
Adult and Pediatric ≥ 57 days (HIV NEGATIVE ONLY)	10.0 – 10.9 g/dL 6.18 – 6.79 mmol/L OR Any decrease 2.5 – 3.4 g/dL 1.58 – 2.13 mmol/L	9.0 – 9.9 g/dL 5.55 – 6.17 mmol/L OR Any decrease 3.5 – 4.4 g/dL 2.14 – 2.78 mmol/L	7.0 – 8.9 g/dL 4.34 – 5.54 mmol/L OR Any decrease ≥ 4.5 g/dL > 2.79 mmol/L	< 7.0 g/dL < 4.34 mmol/L
Comment: The decrease is a decrease from baseline				
Infant[†], 36 – 56 days (HIV POSITIVE OR NEGATIVE)	8.5 – 9.4 g/dL 5.24 – 5.86 mmol/L	7.0 – 8.4 g/dL 4.31 – 5.23 mmol/L	6.0 – 6.9 g/dL 3.72 – 4.30 mmol/L	< 6.00 g/dL < 3.72 mmol/L
Infant[†], 22 – 35 days (HIV POSITIVE OR NEGATIVE)	9.5 – 10.5 g/dL 5.87 – 6.54 mmol/L	8.0 – 9.4 g/dL 4.93 – 5.86 mmol/L	7.0 – 7.9 g/dL 4.34 – 4.92 mmol/L	< 7.00 g/dL < 4.34 mmol/L
Infant[†], ≤ 21 days (HIV POSITIVE OR NEGATIVE)	12.0 – 13.0 g/dL 7.42 – 8.09 mmol/L	10.0 – 11.9 g/dL 6.18 – 7.41 mmol/L	9.0 – 9.9 g/dL 5.59– 6.17 mmol/L	< 9.0 g/dL < 5.59 mmol/L
Correction: Parameter changed from "Infant < 21 days" to "Infant ≤ 21 days"				
International Normalized Ratio of prothrombin time (INR)	1.1 – 1.5 x ULN	1.6 – 2.0 x ULN	2.1 – 3.0 x ULN	> 3.0 x ULN
Methemoglobin	5.0 – 10.0%	10.1 – 15.0%	15.1 – 20.0%	> 20.0%
Prothrombin Time (PT)	1.1 – 1.25 x ULN	1.26 – 1.50 x ULN	1.51 – 3.00 x ULN	> 3.00 x ULN
Partial Thromboplastin Time (PTT)	1.1 – 1.66 x ULN	1.67 – 2.33 x ULN	2.34 – 3.00 x ULN	> 3.00 x ULN
Platelets, decreased	100,000 – 124,999/mm ³ 100,000 x 10 ⁹ – 124,999 x 10 ⁹ /L	50,000 – 99,999/mm ³ 50,000 x 10 ⁹ – 99,999 x 10 ⁹ /L	25,000 – 49,999/mm ³ 25,000 x 10 ⁹ – 49,999 x 10 ⁹ /L	< 25,000/mm ³ < 25,000 x 10 ⁹ /L
WBC, decreased	2,000 – 2,500/mm ³ 2,000 x 10 ⁹ – 2,500 x 10 ⁹ /L	1,500 – 1,999/mm ³ 1,500 x 10 ⁹ – 1,999 x 10 ⁹ /L	1,000 – 1,499/mm ³ 1,000 x 10 ⁹ – 1,499 x 10 ⁹ /L	< 1,000/mm ³ < 1,000 x 10 ⁹ /L

* Values are for term infants. Preterm infants should be assessed using local normal ranges.

† Use age and sex appropriate values (e.g., bilirubin).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

LABORATORY				
PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
CHEMISTRIES <i>Standard International Units are listed in italics</i>				
Acidosis	NA	pH < normal, but ≥ 7.3	pH < 7.3 without life-threatening consequences	pH < 7.3 with life-threatening consequences
Albumin, serum, low	3.0 g/dL – < LLN <i>30 g/L – < LLN</i>	2.0 – 2.9 g/dL <i>20 – 29 g/L</i>	< 2.0 g/dL <i>< 20 g/L</i>	NA
Alkaline Phosphatase	1.25 – 2.5 x ULN [†]	2.6 – 5.0 x ULN [†]	5.1 – 10.0 x ULN [†]	> 10.0 x ULN [†]
Alkalosis	NA	pH > normal, but ≤ 7.5	pH > 7.5 without life-threatening consequences	pH > 7.5 with life-threatening consequences
ALT (SGPT)	1.25 – 2.5 x ULN	2.6 – 5.0 x ULN	5.1 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
AST (SGOT)	1.25 – 2.5 x ULN	2.6 – 5.0 x ULN	5.1 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
Bicarbonate, serum, low	16.0 mEq/L – < LLN <i>16.0 mmol/L – < LLN</i>	11.0 – 15.9 mEq/L <i>11.0 – 15.9 mmol/L</i>	8.0 – 10.9 mEq/L <i>8.0 – 10.9 mmol/L</i>	< 8.0 mEq/L <i>< 8.0 mmol/L</i>
Comment: Some laboratories will report this value as Bicarbonate (HCO ₃) and others as Total Carbon Dioxide (CO ₂). These are the same tests; values should be graded according to the ranges for Bicarbonate as listed above.				
Bilirubin (Total)				
Adult and Pediatric > 14 days	1.1 – 1.5 x ULN	1.6 – 2.5 x ULN	2.6 – 5.0 x ULN	> 5.0 x ULN
Infant*[†], ≤ 14 days (non-hemolytic)	NA	20.0 – 25.0 mg/dL <i>342 – 428 μmol/L</i>	25.1 – 30.0 mg/dL <i>429 – 513 μmol/L</i>	> 30.0 mg/dL <i>> 513.0 μmol/L</i>
Infant*[†], ≤ 14 days (hemolytic)	NA	NA	20.0 – 25.0 mg/dL <i>342 – 428 μmol/L</i>	> 25.0 mg/dL <i>> 428 μmol/L</i>
Calcium, serum, high				
Adult and Pediatric ≥ 7 days	10.6 – 11.5 mg/dL <i>2.65 – 2.88 mmol/L</i>	11.6 – 12.5 mg/dL <i>2.89 – 3.13 mmol/L</i>	12.6 – 13.5 mg/dL <i>3.14 – 3.38 mmol/L</i>	> 13.5 mg/dL <i>> 3.38 mmol/L</i>
Infant*[†], < 7 days	11.5 – 12.4 mg/dL <i>2.88 – 3.10 mmol/L</i>	12.5 – 12.9 mg/dL <i>3.11 – 3.23 mmol/L</i>	13.0 – 13.5 mg/dL <i>3.245 – 3.38 mmol/L</i>	> 13.5 mg/dL <i>> 3.38 mmol/L</i>
Calcium, serum, low				
Adult and Pediatric ≥ 7 days	7.8 – 8.4 mg/dL <i>1.95 – 2.10 mmol/L</i>	7.0 – 7.7 mg/dL <i>1.75 – 1.94 mmol/L</i>	6.1 – 6.9 mg/dL <i>1.53 – 1.74 mmol/L</i>	< 6.1 mg/dL <i>< 1.53 mmol/L</i>
Infant*[†], < 7 days	6.5 – 7.5 mg/dL <i>1.63 – 1.88 mmol/L</i>	6.0 – 6.4 mg/dL <i>1.50 – 1.62 mmol/L</i>	5.50 – 5.90 mg/dL <i>1.38 – 1.51 mmol/L</i>	< 5.50 mg/dL <i>< 1.38 mmol/L</i>
Comment: Do not adjust Calcium, serum, low or Calcium, serum, high for albumin				

* Values are for term infants. Preterm infants should be assessed using local normal ranges.

[†] Use age and sex appropriate values (e.g., bilirubin).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

LABORATORY				
PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Cardiac troponin I (cTnI)	NA	NA	NA	Levels consistent with myocardial infarction or unstable angina as defined by the manufacturer
Cardiac troponin T (cTnT)	NA	NA	NA	≥ 0.20 ng/mL OR Levels consistent with myocardial infarction or unstable angina as defined by the manufacturer
Cholesterol (fasting)				
Adult ≥ 18 years	200 – 239 mg/dL 5.18 – 6.19 mmol/L	240 – 300 mg/dL 6.20 – 7.77 mmol/L	> 300 mg/dL > 7.77 mmol/L	NA
Pediatric < 18 years	170 – 199 mg/dL 4.40 – 5.15 mmol/L	200 – 300 mg/dL 5.16 – 7.77 mmol/L	> 300 mg/dL > 7.77 mmol/L	NA
Creatine Kinase	3.0 – 5.9 x ULN [†]	6.0 – 9.9 x ULN [†]	10.0 – 19.9 x ULN [†]	≥ 20.0 x ULN [†]
Creatinine	1.1 – 1.3 x ULN [†]	1.4 – 1.8 x ULN [†]	1.9 – 3.4 x ULN [†]	≥ 3.5 x ULN [†]

LABORATORY				
PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Glucose, serum, high				
Nonfasting	118 – 160 mg/dL 6.44 – 8.88 mmol/L	161 – 250 mg/dL 8.89 – 13.88 mmol/L	251 – 500 mg/dL 13.89 – 27.75 mmol/L	> 500 mg/dL > 27.75 mmol/L
Fasting	110 – 125 mg/dL 6.11 – 6.94 mmol/L	126 – 250 mg/dL 6.95 – 13.88 mmol/L	251 – 500 mg/dL 13.89 – 27.75 mmol/L	> 500 mg/dL > 27.75 mmol/L
Glucose, serum, low				
Adult and Pediatric ≥ 1 month	55 – 64 mg/dL 3.05 – 3.55 mmol/L	40 – 54 mg/dL 2.22 – 3.06 mmol/L	30 – 39 mg/dL 1.67 – 2.23 mmol/L	< 30 mg/dL < 1.67 mmol/L
Infant^{*†}, < 1 month	50 – 54 mg/dL 2.78 – 3.00 mmol/L	40 – 49 mg/dL 2.22 – 2.77 mmol/L	30 – 39 mg/dL 1.67 – 2.21 mmol/L	< 30 mg/dL < 1.67 mmol/L
Lactate	ULN - < 2.0 x ULN without acidosis	≥ 2.0 x ULN without acidosis	Increased lactate with pH < 7.3 without life- threatening consequences	Increased lactate with pH < 7.3 with life- threatening consequences

* Values are for term infants. Preterm infants should be assessed using local normal ranges.

[†] Use age and sex appropriate values (e.g., bilirubin).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

Comment: Added ULN to Grade 1 parameter				
LDL cholesterol (fasting)				
Adult ≥ 18 years	130 – 159 mg/dL 3.37 – 4.12 mmol/L	160 – 190 mg/dL 4.13 – 4.90 mmol/L	≥ 190 mg/dL ≥ 4.91 mmol/L	NA
Pediatric > 2 - < 18 years	110 – 129 mg/dL 2.85 – 3.34 mmol/L	130 – 189 mg/dL 3.35 – 4.90 mmol/L	≥ 190 mg/dL ≥ 4.91 mmol/L	NA
Lipase	1.1 – 1.5 x ULN	1.6 – 3.0 x ULN	3.1 – 5.0 x ULN	> 5.0 x ULN
Magnesium, serum, low	1.2 – 1.4 mEq/L 0.60 – 0.70 mmol/L	0.9 – 1.1 mEq/L 0.45 – 0.59 mmol/L	0.6 – 0.8 mEq/L 0.30 – 0.44 mmol/L	< 0.60 mEq/L < 0.30 mmol/L
Pancreatic amylase	1.1 – 1.5 x ULN	1.6 – 2.0 x ULN	2.1 – 5.0 x ULN	> 5.0 x ULN
Phosphate, serum, low				
Adult and Pediatric > 14 years	2.5 mg/dL – < LLN 0.81 mmol/L – < LLN	2.0 – 2.4 mg/dL 0.65 – 0.80 mmol/L	1.0 – 1.9 mg/dL 0.32 – 0.64 mmol/L	< 1.00 mg/dL < 0.32 mmol/L
Pediatric 1 year – 14 years	3.0 – 3.5 mg/dL 0.97 – 1.13 mmol/L	2.5 – 2.9 mg/dL 0.81 – 0.96 mmol/L	1.5 – 2.4 mg/dL 0.48 – 0.80 mmol/L	< 1.50 mg/dL < 0.48 mmol/L
Pediatric < 1 year	3.5 – 4.5 mg/dL 1.13 – 1.45 mmol/L	2.5 – 3.4 mg/dL 0.81 – 1.12 mmol/L	1.5 – 2.4 mg/dL 0.48 – 0.80 mmol/L	< 1.50 mg/dL < 0.48 mmol/L
Potassium, serum, high	5.6 – 6.0 mEq/L 5.6 – 6.0 mmol/L	6.1 – 6.5 mEq/L 6.1 – 6.5 mmol/L	6.6 – 7.0 mEq/L 6.6 – 7.0 mmol/L	> 7.0 mEq/L > 7.0 mmol/L
Potassium, serum, low	3.0 – 3.4 mEq/L 3.0 – 3.4 mmol/L	2.5 – 2.9 mEq/L 2.5 – 2.9 mmol/L	2.0 – 2.4 mEq/L 2.0 – 2.4 mmol/L	< 2.0 mEq/L < 2.0 mmol/L
Sodium, serum, high	146 – 150 mEq/L 146 – 150 mmol/L	151 – 154 mEq/L 151 – 154 mmol/L	155 – 159 mEq/L 155 – 159 mmol/L	≥ 160 mEq/L ≥ 160 mmol/L
Sodium, serum, low	130 – 135 mEq/L 130 – 135 mmol/L	125 – 129 mEq/L 125 – 129 mmol/L	121 – 124 mEq/L 121 – 124 mmol/L	≤ 120 mEq/L ≤ 120 mmol/L
Triglycerides (fasting)	NA	500 – 750 mg/dL 5.65 – 8.48 mmol/L	751 – 1,200 mg/dL 8.49 – 13.56 mmol/L	> 1,200 mg/dL > 13.56 mmol/L

* Values are for term infants. Preterm infants should be assessed using local normal ranges.

† Use age and sex appropriate values (e.g., bilirubin).

**DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING THE SEVERITY OF
ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
VERSION 1.0, DECEMBER, 2004; CLARIFICATION AUGUST 2009**

LABORATORY				
PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Uric acid	7.5 – 10.0 mg/dL <i>0.45 – 0.59 mmol/L</i>	10.1 – 12.0 mg/dL <i>0.60 – 0.71 mmol/L</i>	12.1 – 15.0 mg/dL <i>0.72 – 0.89 mmol/L</i>	> 15.0 mg/dL <i>> 0.89 mmol/L</i>
URINALYSIS <i>Standard International Units are listed in italics</i>				
Hematuria (microscopic)	6 – 10 RBC/HPF	> 10 RBC/HPF	Gross, with or without clots OR with RBC casts	Transfusion indicated
Proteinuria, random collection	1 +	2 – 3 +	4 +	NA
Proteinuria, 24 hour collection				
Adult and Pediatric ≥ 10 years	200 – 999 mg/24 h <i>0.200 – 0.999 g/d</i>	1,000 – 1,999 mg/24 h <i>1.000 – 1.999 g/d</i>	2,000 – 3,500 mg/24 h <i>2.000 – 3.500 g/d</i>	> 3,500 mg/24 h <i>> 3.500 g/d</i>
Pediatric > 3 mo - < 10 years	201 – 499 mg/m ² /24 h <i>0.201 – 0.499 g/d</i>	500 – 799 mg/m ² /24 h <i>0.500 – 0.799 g/d</i>	800 – 1,000 mg/m ² /24 h <i>0.800 – 1.000 g/d</i>	> 1,000 mg/m ² /24 h <i>> 1.000 g/d</i>

* Values are for term infants. Preterm infants should be assessed using local normal ranges.

† Use age and sex appropriate values (e.g., bilirubin).

Apêndice A – Formulário Dados Demográficos e Clínicos

** Formulário de coleta de dados de prontuários de pacientes elegíveis **
 ** para os esquema básico para o tratamento da Tuberculose **

FORMULÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

***** DADOS DEMOGRÁFICOS E HISTÓRIO MÉDICA

datadigit Data de digitacao

v1 Nome do Paciente

v2 Prontuário

v3 Idade ao início do tratamento

v3b Sexo

v4 Peso

v5 Altura

v5b IMC

v6 Hospitalizado

v7 Gestante

v8 Cor da pele

v9 Data do inicio do tratamento

*** Outras morbidades

v10 Tabagismo v11 Anti-HCV

v12 Etilismo v13 HAV IgM

v14 Diabetes v15 Doenças reumaticas

v16 Hipertensao arterial v17 Gastrectomia

v18 HBsAg v19 Outras

v20 Anti-HBcAg v21 especificar

v22 Anti-HIV

v23 Historia de alergia

p24 Disfuncao renal
p25 Disfuncao hepatica primaria

***** TUBERCULOSE

v26 Diagnóstico da tuberculose
v27 Indicação do tratamento
v28 Numero de tratamentos anteriores
v29 Forma clinica da TB
v29b Localizacao da tuberculose

***** EVENTO ADVERSO

v31 Apresentou evento adverso

***** MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

v32 Uso de medicamentos concomitantes

***** DESFECHO

v30 Desfecho do tratamento

Anexo B – Formulário Eventos Adversos

** Formulário de coleta de dados de prontuários de pacientes elegíveis **
 ** para os esquema básico para o tratamento da Tuberculose **

FORMULÁRIO DE EVENTOS ADVERSOS

v2 Prontuário
 v9 Data do inicio do tratamento

***** EVENTOS ADVERSOS

e1 Descrição
 e2 Data do inicio da evento
 e3 Data do fim da evento
 e4 Duracao em dias
 p41 CODIGO
 p42 CLASSIFICACAO WHO-ART

***** CLASSIFICAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS

e7 SVS
 e8 Serio
 e9 Gravidade

***** CONDUTA

e10 Medicamento suspenso
 e11 Posologia alterada e12 Necessitou tratamento adicional
 e13 Houve reexposicao e14 Reacao reapareceu

***** DESFECHO DAS REAÇÕES ADVERSAS

e15	Reuperacao	<input type="checkbox"/>	e16	Sequela	<input type="checkbox"/>
e17	Obito	<input type="checkbox"/>	e18	Causa mortis	<input type="checkbox"/>
e19	Necessitou internacao	<input type="checkbox"/>	e20	Prolongou internacao	<input type="checkbox"/>
e21	Houve melhora	<input type="checkbox"/>			

***** MEDICAMENTOS SUSPEITOS

e22	Boa adesao	<input type="checkbox"/>
e23	Dose adequada para o peso	<input type="checkbox"/>
e24	Naranjo para Rifampicina	<input type="checkbox"/>
e25	Naranjo para Hidrazida	<input type="checkbox"/>
e26	Naranjo para Pirazinamida	<input type="checkbox"/>
e27	Naranjo para Etambutol	<input type="checkbox"/>

Apêndice C – Medicamentos Concomitantes

** Formulário de coleta de dados de prontuários de pacientes elegíveis **
 ** para os esquema básico para o tratamento da Tuberculose **

FORMULÁRIO DE MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

v2 Prontuário _____
 v9 Data do inicio do tratamento _____

***** MEDICAMENTOS

p2 Denominacao generica _____
 p3 Dose diaria _____ MCG = MICROGRAMAS / MG
 p4 Via de administracao _____
 p5 Inicio do uso _____
 p6 Fim do uso _____
 p7 Duracao em dias _____
 p8 CID 10 da justificativa do uso _____ <http://www.datasus.gov.br/cid10/v2>
 p8a Descricao do CID 10 _____
 p511 CODIGO DO ATCINDEX 5 NIVEL _____ <http://www.whooc.no/atcddd/>
 p511a CODIGO ATCINDEX 2 NIVEL _____
 p512 CLASSIFICACAO ATC _____
 p13 Naranjo para concomitante _____ <http://www.farmacia.ufmg.br/cespmmed/t>