

**Acompanhamento farmacoterapêutico  
de doentes com tuberculose em regime ambulatorio**

**Universidade de Évora**



**2009**

**Carla Maria Santos Sousa**

**Orientação do Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimós**

**Acompanhamento farmacoterapêutico  
de doentes com tuberculose em regime ambulatorio**

Dissertação submetida à Universidade de Évora para obtenção do Grau de  
Mestre em Acompanhamento Farmacoterapêutico sob a orientação do  
Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimós

**2009**

Carla Maria Santos Sousa



146 423

## **Agradecimentos**

Agradeço a todos aqueles que de alguma forma permitiram a realização deste trabalho:

Ao Conselho de Administração da Administração Regional de Saúde do Algarve, IP, por ter autorizado a realização deste estudo.

Ao Coordenador dos Centros de Diagnóstico Pneumológico no Algarve, Dr. Ulisses Brito, pela facilitação de acesso a todos os dados necessários à execução deste estudo.

Aos Centros de Diagnóstico Pneumológico envolvidos e todos os profissionais de saúde que desempenharam funções nestes centros, pela colaboração incansável para a recolha de dados.

Aos doentes, e suas famílias, pela disponibilidade, colaboração e amizade.

Ao meu orientador Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimós, agradeço toda a motivação, os seus ensinamentos e toda a ajuda que sempre disponibilizou ao longo deste trabalho.

Ao Professor Doutor António Paulo Silva Teixeira, pela colaboração na correcção do documento final.

A todos os meus colegas e amigos que me apoiaram e ajudaram.

À minha família. Aos meus pais, irmãos e avós, pelo apoio e incentivo.

## **Dedicatória**

*Para a minha Avó Santos.*

## **Resumo**

**Objectivo:** Este estudo tem como objectivo principal a avaliação do impacto do acompanhamento farmacoterapêutico sobre o estado de saúde de doentes com tuberculose (casos novos) em tratamento em regime de ambulatório.

**Métodos:** O estudo incluiu um período de *screening* com a duração de um mês, seguindo de um período de estudo com a duração de 12 meses. O estudo foi aberto, multicêntrico, randomizado com um grupo de estudo (n=35) e um grupo controlo (n=41). Como metodologia de intervenção foi aplicada uma metodologia baseada num estado de situação do doente e avaliação sistemática de resultados clínicos negativos da medicação. Os dados foram trabalhados em folha de cálculo Microsoft excel 2003.

**Resultados:** No grupo de estudo foram efectuadas 665 intervenções farmacêuticas, sobre 490 resultados clínicos negativos da medicação e 175 riscos de resultados clínicos negativos da medicação, de um total de 737 detectados. Houve intervenção sobre 90,23% dos resultados clínicos negativos da medicação, tendo-se resolvido 80,73%. O grupo de estudo teve uma melhor adesão à terapêutica (73,17% no grupo de estudo; 26,83% no grupo controlo) e melhores resultados microbiológicos (p=0,046), não tendo sido encontradas diferenças estatísticas relativamente aos parâmetros clínicos e radiológicos.

**Conclusão:** O acompanhamento farmacoterapêutico permite detectar, prevenir e resolver resultados clínicos negativos da medicação, resultando assim num impacto positivo sobre o estado de saúde dos doentes com tuberculose em regime de ambulatório.

## **Medication follow-up in patients with tuberculosis in ambulatory regimen**

### **Abstract**

**Objective:** Main objective of this study is to evaluate the impact of medication follow-up on the health status of patients with tuberculosis (incident cases) in treatment in an ambulatory regimen.

**Methods:** The study included a screening period of one month and then a follow-up period of twelve months. It was an open study, multicentric, randomized, with a study group (n=35) and a control group (n=41). Intervention consists in a process based on gathering patients' therapeutic profile and its systematic evaluation of medication negative clinical outcomes. Data were processed in Microsoft Excel 2003 worksheet.

**Results:** In the study group 665 pharmaceutical interventions on 490 medication negative clinical outcomes due were recorded and 175 risk of negative clinical outcomes, having being detected a total of 737. Pharmacist interventions were done on 90.23% of negative clinical outcomes, resolving 80.73%. The study group had a better therapeutic compliance (73.17% in the study group; 26.83% in the control group) and better microbiological results (p=0.046). However there were no differences concerning clinical and radiological parameters.

**Conclusion:** Medication follow-up allows detecting, preventing and resolving medication negative clinical outcomes, having a positive impact on tuberculosis patients' health status treated in an ambulatory regimen.

## Lista de siglas e abreviaturas

**AHRQ:** Agency for Healthcare Research and Quality

**ALB:** Albufeira

**ADN:** Ácido Desoxirribonucleico

**ATC:** Anatomical Therapeutic Chemical Classification

**BCG:** Bacilo Calmette-Guérin

**CDC:** Center for Disease Control

**CDP:** Centro de Diagnóstico Pneumológico

**DOTS:** Directly Observed Treatment, Short Course

**DP:** Desvio Padrão

**DPCO:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

**DR:** Diário da República

**EliSpot:** Enzyme Linked ImmunoSpot

**EPE:** Empresa Público Empresarial

**F:** Género Feminino

**FAR:** Faro

**GC:** Gas Chromatography

**HPLC:** High Performance Liquid Chromatography

**HTA:** Hipertensão Arterial

**ICD:** International Classification of Diseases

**IF:** Intervenção Farmacêutica

**IL:** Interleucina

**INF:** Interferão

**IP:** Instituto Público

**LLE:** Loulé

**M.:** *Mycobacterium*

**M:** Género Masculino

**Mt.:** *Mycobacterium tuberculosis*

**OLH:** Olhão

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**RNM:** Resultado Clínico Negativo da Medicação

**RRNM:** Risco de Resultado Clínico Negativo da Medicação

**SIDA:** Síndrome da Imunodeficiência Humana

**TB:** Tuberculose

**TDM:** Therapeutic Drug Monitoring

**TLC:** Thin Layer Chromatography

**TOD:** Toma de Observação Directa

**TVR:** Tavira

**VIH:** Vírus da Imunodeficiência Humana

## Índice de figuras

<b>Figura 1:</b> Taxa de incidência de casos de TB no continente e regiões autónomas portuguesas, em 2006.	39
<b>Figura 2:</b> Taxa de incidência de casos novos de TB no continente e regiões autónomas. Evolução na década de 1997-2006.	40
<b>Figura 3:</b> TB na União Europeia: casos infecciosos em 2004 (com exame directo positivo na expectoração).	41
<b>Figura 4:</b> Evolução da taxa de incidência por 100.000 habitantes, por grupos etários, durante a década 1997-2006.	42
<b>Figura 5:</b> Número de casos de TB em imigrantes e distribuição por distritos e ilhas em 2006 .	43
<b>Figura 6:</b> Taxa de incidência da TB/SIDA por 100.000 habitantes e distribuição, por distritos e ilhas em 2006.	43
<b>Figura 7:</b> TB em toxicodependentes. Distribuição por distritos e ilhas em 2006.	44
<b>Figura 8:</b> Diagrama de participação dos doentes no estudo.	125
<b>Figura 9:</b> Distribuição por idade dos doentes pertencentes ao grupo controlo e ao grupo de estudo.	128
<b>Figura 10:</b> Distribuição dos doentes pertencentes ao grupo controlo e ao grupo de estudo de acordo com o género.	129
<b>Figura 11:</b> Distribuição dos doentes pertencentes ao grupo controlo e ao grupo de estudo de acordo com o seu país de origem (nacionalidade) e género.	130
<b>Figura 12:</b> Distribuição dos doentes pertencentes ao grupo controlo e ao grupo de estudo de acordo com as suas habilitações literárias (ensino básico, ensino secundário, ensino superior).	131
<b>Figura 13:</b> Distribuição da população de estudo de acordo com o Centro de Diagnóstico Pneumológico (CDP) de referência.	132
<b>Figura 14:</b> Distribuição dos doentes pertencentes ao grupo controlo e ao grupo de estudo de acordo com o seu estado de co-infecção por VIH/SIDA.	134
<b>Figura 15:</b> Distribuição dos doentes pertencentes ao grupo controlo e ao grupo de estudo de acordo com o seu estado de toxicodependência (toxicodependente (+); não toxicodependente (-); toxicodependência desconhecida.	135
<b>Figura 16:</b> Classificação, por tipo de tuberculose, dos doentes pertencentes ao grupo de estudo e ao grupo.	136



<b>Figura 17:</b> Distribuição dos doentes pertencentes ao grupo de estudo e ao grupo controlo, de acordo com a inclusão no programa de Toma de Observação Directa.	137
<b>Figura 18:</b> Co-morbilidades, no início do estudo, dos doentes pertencentes ao grupo de estudo e ao grupo controlo.	139
<b>Figura 19:</b> Tratamentos terapêuticos (classificados por grupo farmacoterapêutico) no início do estudo, dos doentes pertencentes ao grupo de estudo e ao grupo controlo.	142
<b>Figura 20:</b> Proporção de doentes do grupo de estudo de acordo com o tipo de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados.	145
<b>Figura 21:</b> Número de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação classificados de acordo com as categorias e tipos.	150
<b>Figura 22:</b> Classificação dos fármacos associados a resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação.	153
<b>Figura 23:</b> Resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação, de acordo com as doenças/ problemas de saúde, conforme a classificação ICD-10.	156
<b>Figura 24:</b> Via de comunicação utilizada para fazer a intervenção farmacêutica e receptores/alvos da intervenção farmacêutica.	158
<b>Figura 25:</b> Resolução de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação de acordo com a existência de intervenção farmacêutica.	165

## Índice de tabelas

<b>Tabela 1:</b> Classificação de resultados clínicos negativos da medicação, conforme apresentada n o Segundo Consenso de Granada.	21
<b>Tabela 2:</b> Número de casos novos de TB notificados durante os anos 2004 a 2007.	45
<b>Tabela 3:</b> Taxas de tuberculose no Algarve durante os anos 2004 a 2007.	45
<b>Tabela 4:</b> Tuberculose por freguesia de alto risco durante o ano 2006.	46
<b>Tabela 5:</b> Distribuição dos doentes com tuberculose no Algarve, por co-infecção por VIH, durante os anos 2005 a 2007.	46
<b>Tabela 6:</b> Expressões clínicas da TB primária.	55
<b>Tabela 7:</b> Agendamento semanal das entrevistas/consultas farmacêuticas nos Centros de Diagnóstico Pneumológico envolvidos no estudo.	117
<b>Tabela 8:</b> Distribuição dos doentes pertencentes ao grupo controlo e ao grupo de estudo de acordo com as suas habilitações literárias (ensino básico, ensino secundário, ensino superior).	131
<b>Tabela 9:</b> Distribuição da população de estudo de acordo com o Centro de Diagnóstico Pneumológico (CDP) de referência.	133
<b>Tabela 10:</b> Comparação de frequência de tipos de tuberculose, entre o grupo de estudo e o grupo controlo.	136
<b>Tabela 11:</b> Comparação de frequência de co-morbilidades entre o grupo de estudo e o grupo controlo.	139
<b>Tabela 12:</b> Comparação de frequência de terapêuticas/grupo farmacoterapêutico, no início do estudo, entre o grupo de estudo e o grupo controlo.	141
<b>Tabela 13:</b> Classificação de resultados clínicos negativos da medicação detectados no grupo de estudo.	144
<b>Tabela 14:</b> Classificação de riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados no grupo de estudo.	145
<b>Tabela 15:</b> Resumo de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação por doente.	147
<b>Tabela 16:</b> Resumo de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação classificados por categoria e tipo.	149

<b>Tabela 17:</b> Classificação farmacoterapêutica dos fármacos associados a resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados no grupo de estudo.	152
<b>Tabela 18:</b> Classificação das doenças/problemas de saúde (ICD-10) associadas a resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos da medicação detectados no grupo de estudo.	155
<b>Tabela 19:</b> Via de comunicação utilizada para fazer a intervenção farmacêutica.	157
<b>Tabela 20:</b> Classificação dos resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação sobre os quais não se efectuou nenhuma intervenção farmacêutica.	161
<b>Tabela 21:</b> Aceitação das intervenções farmacêuticas, por parte dos elementos da equipa de saúde, doente e cuidador.	162
<b>Tabela 22:</b> Caracterização dos resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação sobre os quais incidiram as intervenções farmacêuticas que não obtiveram aceitação.	163
<b>Tabela 23:</b> Número de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação resolvidos no grupo de estudo, com ou sem intervenção farmacêutica.	164
<b>Tabela 24:</b> Perfil de adesão à terapêutica do grupo controlo e do grupo de estudo.	166
<b>Tabela 25:</b> Tempo de tratamento dos doentes do grupo de estudo e do grupo controlo.	167
<b>Tabela 26:</b> Internamento hospitalar dos doentes do grupo controlo e grupo de estudo, durante o período de estudo.	168
<b>Tabela 27:</b> Complicações do estado de saúde dos doentes do grupo controlo e do grupo de estudo.	169
<b>Tabela 28:</b> Parâmetros clínicos do estado de saúde dos doentes do grupo controlo e do grupo de estudo.	170
<b>Tabela 29:</b> Parâmetros analíticos/microbiológicos do estado de saúde dos doentes do grupo controlo e do grupo de estudo.	171
<b>Tabela 30:</b> Parâmetros radiológicos do estado de saúde dos doentes do grupo controlo e do grupo de estudo.	172



## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	6
1.1 Processo assistencial da tuberculose em Portugal	8
1.1.1 Aspectos históricos	8
1.1.2 Sistemas de vigilância epidemiológica	9
1.1.3 Assistência de cuidados de saúde	14
1.2. Problemas relacionados com o tratamento e erros de medicação	16
1.3. Problemas relacionados com medicamentos e resultados clínicos negativos da medicação	19
1.4. Acompanhamento farmacoterapêutico	23
1.5. Metodologia de acompanhamento farmacoterapêutico	24
1.6. Processo assistencial na tuberculose	25
1.7. Generalidades sobre a tuberculose	27
1.7.1. Etiologia	27
1.7.2. Testes bioquímicos	29
1.7.3. Transmissão	30
1.8. Patofisiologia	30
1.8.1. Resposta imunitária	31
1.8.2. Infecção primária	31
1.8.3. Tuberculose extra-pulmonar e miliar	32
1.8.4. Influência do VIH na patogénese da infecção por TB	33
1.8.5. Estádios da doença	33
1.9. Epidemiologia	36
1.9.1. Epidemiologia na Região Europeia da Organização Mundial de Saúde	36
1.9.2. Epidemiologia em Portugal	37
1.9.3. Epidemiologia no Algarve	44
1.9.4. Estratégias para o controlo da tuberculose	48
1.9.5. Factores de risco de infecção	50
1.9.6. Factores de risco para a doença	53
1.10. Aspectos clínicos	54
1.11. Diagnóstico	59
1.11.1. Teste cutâneo	59
1.11.2. Testes adicionais	59
1.11.3. Radiografia	60
1.11.4. Exame bacteriológico	60
1.11.5. Tomografia Axial Computorizada	61
1.11.6. QuantiferonTB-GOLD	61
1.11.7. Anatomia-patológica	61
1.11.8. Patologia clínica	62
1.12. Tratamento	63
1.12.1. Abordagem geral do tratamento	64

1.12.2.	<i>Terapêutica farmacológica</i>	64
1.12.3.	<i>Objectivos do tratamento farmacológico</i>	65
1.13.	Avaliação de outcomes terapêuticos	67
1.14.	Considerações farmacoeconómicas	69
1.15.	Qualidade no processo assistencial na tuberculose	70
1.16.	Fundamentação para o estudo	71
2.	OBJECTIVOS	74
2.1.	Objectivo principal	74
2.2.	Objectivos secundários	74
3.	MÉTODOS	76
3.1.	Desenho do estudo	76
3.2.	Período do estudo	76
3.3.	Local de desenvolvimento do estudo	76
3.4.	População de estudo	77
3.4.1.	<i>Crítérios de inclusão</i>	77
3.4.2.	<i>Crítérios de exclusão</i>	77
3.4.3.	<i>Randomização dos doentes</i>	78
3.4.4.	<i>Questões éticas</i>	78
3.5.	Calendarização dos eventos	79
3.6.	Definição operacional das variáveis	80
3.6.1.	<i>Intervenção</i>	80
3.6.2.	<i>Variáveis modificadores do resultado</i>	81
3.6.3.	<i>Indicadores de progresso</i>	89
3.6.4.	<i>Indicadores de resultado</i>	99
3.7.	Obtenção de informação sobre os doentes pertencentes ao grupo de estudo	104
3.7.1.	<i>Recolha de informação no grupo de estudo</i>	104
3.7.2.	<i>Procedimento de intervenção no grupo de estudo</i>	108
3.7.3.	<i>Obtenção de informação relativa a algumas variáveis de resultado</i>	118
3.8.	Obtenção de informação sobre os doentes pertencentes ao grupo controlo	118
3.8.1.	<i>Recolha de informação no grupo controlo</i>	118
3.8.2.	<i>Procedimento de recolha de informação no grupo controlo</i>	119
3.8.3.	<i>Obtenção de informação relativa a algumas variáveis de resultado</i>	120
3.9.	Documento suporte de registo de dados dos doentes	121
3.10.	Análise estatística dos dados	121
3.11.	Limitações do estudo	122
4.	RESULTADOS	124
4.1.	Doentes excluídos	124
4.2.	Variáveis modificadoras de resultado	126
4.2.1.	<i>Idade</i>	127
4.2.2.	<i>Género</i>	128
4.2.3.	<i>Nacionalidade</i>	129
4.2.4.	<i>Habilitações literárias</i>	130
4.2.5.	<i>Residência/Centro de Diagnóstico Pneumológico de referência</i>	132
4.2.6.	<i>Co-infecção tuberculose/SIDA</i>	133
4.2.7.	<i>Toxicodependência</i>	134

4.2.8.	<i>Tipo de tuberculose</i>	135
4.2.9.	<i>Toma de Observação Directa</i>	137
4.2.10.	<i>Co-morbilidade</i>	138
4.2.11.	<i>Tratamento farmacoterapêutico – medicamentos no início do estudo</i>	140
4.3.	<i>Indicadores de progresso</i>	142
4.3.1.	<i>Densidade de incidência de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação</i>	143
4.3.2.	<i>Proporção de doentes com pelo menos um resultado clínico negativo da medicação ou risco de resultado clínico negativo da medicação</i>	143
4.3.3.	<i>Número de resultados clínicos negativos da medicação ou riscos de resultados clínicos negativos da medicação por doente</i>	146
4.3.4.	<i>Número total de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação. Distribuição por categoria e tipo</i>	147
4.3.5.	<i>Medicamentos relacionados com os resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação</i>	150
4.3.6.	<i>Problemas de saúde relacionados com os resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação</i>	153
4.3.7.	<i>Via de comunicação da intervenção farmacêutica</i>	156
4.3.8.	<i>Número de intervenções farmacêuticas por resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação</i>	159
4.3.9.	<i>Número de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação sem intervenções farmacêuticas</i>	160
4.3.10.	<i>Aceitação das intervenções farmacêuticas</i>	161
4.3.11.	<i>Resolução dos resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação</i>	163
4.3.12.	<i>Relação entre intervenção e resolução de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação</i>	164
4.3.13.	<i>Resultados clínicos negativos da medicação evitáveis</i>	165
4.3.14.	<i>Adesão à terapêutica</i>	166
4.4.	<i>Variáveis de resultado</i>	166
4.4.1.	<i>Tempo de tratamento</i>	167
4.4.2.	<i>Mortalidade aos seis meses</i>	167
4.4.3.	<i>Internamento hospitalar aos três meses</i>	168
4.4.4.	<i>Complicações do estado de saúde durante o tratamento</i>	168
4.4.5.	<i>Tratamento farmacoterapêutico – diferença do número de medicamentos no início e no final do estudo</i>	169
4.4.6.	<i>Avaliação de parâmetros clínicos, analíticos e radiológicos</i>	170
5.	<b>DISCUSSÃO</b>	173
5.1.	<i>Desenho do estudo</i>	173
5.2.	<i>Validade interna</i>	174
5.3.	<i>Inclusão e exclusão de doentes no estudo</i>	175
5.4.	<i>Caracterização da população de estudo</i>	176
5.5.	<i>Indicadores de progresso</i>	182
5.6.	<i>Indicadores de resultado</i>	188
6.	<b>CONCLUSÃO</b>	191

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS \_\_\_\_\_ 193



## 1. INTRODUÇÃO

A melhoria da qualidade assistencial em saúde procura alcançar a satisfação do utente, a actuação coordenada dos profissionais de saúde, assim como a aplicação de estratégias necessárias para a melhoria contínua das actividades clínicas realizadas.

A prestação de cuidados de saúde aos doentes na província do Algarve, pelo serviço público, baseia-se numa rede assistencial de cuidados primários, cuidados continuados integrados e cuidados diferenciados, geridos pela Administração Regional de Saúde do Algarve, Instituto Público (IP), sob administração indirecta do Estado, tendo como objectivos centrais assegurar a eficácia da prestação de cuidados de saúde [Administração Regional de Saúde do Algarve, IP, 2009]. A gestão coordenada destes serviços prestadores de cuidados de saúde permite a melhoria da eficácia e efectividade das suas actuações e, conseqüentemente, melhores resultados clínicos para o doente. Por outro lado, o sistema de saúde deve garantir também a segurança do doente, prevenindo efeitos secundários de tratamentos instituídos, que são, por vezes, causa de morbilidade e mortalidade acrescida [Schneider P *et al.*, 2002].

Os documentos de consenso [The National Quality Forum – Agency for Healthcare Research and Quality, 2003], fundamentam a necessidade de orientação de esforços no sentido de garantir a segurança do doente. Importa, continuar a investigação que se tem vindo a desenvolver no âmbito das medidas de prevenção e resolução de efeitos adversos, particularmente com aqueles que envolvem os medicamentos, quer pelo seu impacto no tratamento do doente, quer pela sua frequência.

Alguns estudos publicados nesta área, nos últimos anos, pretendiam avaliar o impacto dos eventos adversos causados pela utilização dos fármacos. Nem sempre os medicamentos atingem os objectivos para os quais foram inicialmente prescritos. Por vezes não são atingidos os resultados clínicos pretendidos, ou porque não há efectividade, ou porque não há segurança, manifestando-se os efeitos adversos [Schneider P *et al.*, 2002; Gholami K *et al.*, 2006].

Os problemas de saúde que envolvem a necessidade, efectividade e segurança dos medicamentos são classificados globalmente como resultados clínicos negativos da medicação [Fernández-Llimós F *et al.*, 2004]. Os resultados clínicos negativos da medicação têm impacto não só sobre o estado de saúde do doente, mas também, de uma forma mais abrangente, sobre a qualidade de vida do doente e sobre o funcionamento de todo o processo assistencial, no que concerne a eficácia e efectividade [Baena MI *et al.*, 2005].

A instituição de tratamentos farmacológicos envolve o risco de resultados clínicos negativos da medicação. Por esta razão têm-se vindo a desenvolver estratégias que procuram controlar, prevenir e resolver estes problemas. Alguns autores indicam como procedimento eficaz nesta função, o acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico [Comité de Consenso, 2002]. Este procedimento implica a actuação coordenada entre os diferentes elementos da equipa de saúde envolvida no tratamento do doente. É a estreita comunicação entre os elementos, e o trabalho conjunto, que permitem melhorar a efectividade e a segurança do tratamento, oferecendo uma prestação de cuidados eficaz e com qualidade.

Os doentes com tuberculose (TB) em Portugal recebem acompanhamento das equipas de saúde nos Centros de Diagnóstico Pneumológico, de acordo com um programa de controlo da TB que cobre todo o território português. De acordo com este programa são recomendados os esquemas de tratamento standard recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), no entanto, cerca de um quarto dos casos em re-tratamento iniciam esquemas inadequados e a taxa de sucesso terapêutico encontra-se muito aquém da meta definida [Pina, 2000; European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2007]. A avaliação contínua do programa de controlo da TB, com resultados publicados anualmente pela Direcção Geral de Saúde, contempla um programa de melhoria da qualidade, fundamentado nas orientações internacionais.

Para a melhoria da qualidade dos processos de assistência em saúde é necessário repensar o papel ocupado pelos medicamentos e as estratégias farmacoterapêuticas em termos de efectividade e segurança. Para isto, poderá contribuir um melhor conhecimento dos resultados clínicos negativos da medicação e metodologias para a sua identificação, prevenção e resolução.

## **1.1 Processo assistencial da tuberculose em Portugal**

### *1.1.1 Aspectos históricos*

O primeiro sanatório para tratamento da TB foi construído em Portugal em 1862 no Funchal. Em 1899, a Rainha D. Amélia patrocinou a criação de uma fundação com uma rede de dispensários, hospitais, sanatórios e preventórios onde doentes e familiares e outros

conviventes de TB eram acolhidos para vigilância e tratamento. Esta fundação foi transformada em instituto público em 1946.

A luta contra a tuberculose beneficiou sempre de grande apoio político, social e público e de generosos financiamentos para toda a assistência gratuita, incluindo o fornecimento dos medicamentos anti-bacilares mais recentes, nomeadamente a estreptomicina que foi introduzida em 1949, a rifampicina em 1966, e esquemas de tratamento curto em 1979.

A TB continua a ocupar uma posição importante como problema de saúde pública em algumas regiões de Portugal, apesar dos avanços já conseguidos. Observou-se um declínio médio anual de 9% no final da década de 60 e início da década de 70 [Antunes ML *et al.*, 1996]. A revolução, a degradação social e o regresso em massa de cerca de 500 000 cidadãos das ex-colónias do continente africano, sob precárias condições sócio-económicas e vindas de regiões com alta prevalência de TB, aumentou o número de casos em 1975, com manutenção nos anos seguintes, apesar dos regimes de tratamento adequados, fornecimento de medicamentos eficazes e orientações técnicas específicas [Antunes ML *et al.*, 1996].

### 1.1.2. Sistemas de vigilância epidemiológica

A vigilância, em termos epidemiológicos, pode ser definida como o conjunto de acções envolvendo a recolha, compilação, análise, interpretação e difusão sistemáticas de dados junto dos responsáveis pela prevenção e controlo das doenças.

A vigilância da TB deve permitir a obtenção de um panorama sobre a evolução da doença numa determinada população e a concentração de recursos, permitindo assim exercer um maior impacto no controlo da doença. No caso da TB, a vigilância pode ser levada a cabo através da monitorização do risco de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, da incidência e prevalência da doença ou da mortalidade atribuída à tuberculose.

### *Euro-TB*

O Euro-TB é um projecto financiado pela Comissão Europeia que coordena a vigilância da TB em 53 países da Região Europeia da Organização Mundial de Saúde (OMS) desde o ano 1996. A sua finalidade é melhorar o contributo da vigilância epidemiológica da tuberculose para o controlo da doença. Os dados publicados pelo Euro-TB são fornecidos anualmente pelos responsáveis nacionais pela vigilância da TB, em formato normalizado e com carácter voluntário. Além da informação sobre a TB, o Euro-TB tem como objectivo a harmonização da metodologia utilizada na vigilância da tuberculose ao nível europeu, através da elaboração e difusão de recomendações. No actual contexto, o Euro-TB tem como principais preocupações a caracterização da tuberculose em imigrantes, o problema da resistência aos antibióticos e a associação entre tuberculose e a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). A difusão da informação é feita através da publicação de relatórios anuais, através do seu sítio na internet (<http://www.eurotb.org>).

### *Stop-TB*

Considerando também a grande interacção entre tuberculose e infecção por VIH, o Stop-TB (<http://www.stoptb.org>) estabeleceu um grupo de trabalho em 2001 para coordenar e promover intervenções na área do trinómio tuberculose/vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência humana adquirida. Este grupo desenvolveu uma rede estratégica global e *guidelines* de apoio para implementação que devem ser adaptadas

de acordo com as características de cada região da Organização Mundial de Saúde [Colombani P *et al.*, 2003].

### *1.1.2.1. Sistemas de vigilância em Portugal*

A vigilância em termos epidemiológicos em Portugal foi iniciada em 1951. O sistema de avaliação evoluiu do processo manual para um sistema de cartão perfurado e depois para um processamento rudimentar usando um computador central. A ficha estandardizada incluía dados acerca da identificação do doente, com local de residência, localização da doença, extensão radiológica nos casos pulmonares, resultados dos exames bacteriológicos, classificação como caso incidente ou recidiva, dados da vacina Bacilo Calmette-Guérin (BCG) e teste de Mantoux assim como o resultado do tratamento. Visto os casos serem tratados no sistema público e só raramente no sector privado, os dados estatísticos eram fiáveis e representativos da situação epidemiológica. Aceitava-se então que mais de 95% dos casos diagnosticados e tratados eram registados.

A integração do Programa Nacional de Luta Antituberculosa nos Cuidados de Saúde Primários foi feita formalmente em 1984 mas não foi inteiramente satisfatória. O sistema de notificação oficial foi mantido e ainda fornece informação de todos os doentes diagnosticados. Relatórios anuais têm sido publicados desde 1988 [Antunes ML *et al.*, 1996; Pina J, 2000].

No ano de 1991 desenvolveu-se um programa informático para melhorar o sistema existente, usando as definições da Organização Mundial de Saúde [Antunes ML *et al.*,

1996]. Este suporte informático permitiu a organização de informação mais detalhada sobre os casos, a troca de informação ficou facilitada e mais rápida, e foi melhorada a possibilidade de delinear medidas correctivas à execução do programa.

O Sistema de Vigilância da Tuberculose é o sistema de informação intrínseco ao Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose, que tem vindo a incorporar as orientações do Euro-TB. A publicação da Circular Normativa 8/DT de 29/05/2000 pela Direcção Geral de Saúde procedeu à normalização de critérios a aplicar ao nível nacional no que diz respeito à classificação de casos de TB para efeitos de registo, notificação e monitorização de resultados. Este sistema contribui para uma base de dados nacional desde 1992. A informatização dos dados é efectuada ao nível distrital com base em dois suportes de informação ('registo de um caso de tuberculose, confirmado ou provável, caso novo ou retratamento'; 'dados complementares ao registo de caso e declaração de termo de tratamento'). Este sistema informático foi revisto em 2000 com vista a possibilitar o cruzamento de dados com um sistema de vigilância com base laboratorial e com o Sistema de Doenças Transmissíveis de Declaração Obrigatória. Estas alterações foram formalizadas com a publicação da Circular Normativa 6/DT de 13/03/2001 publicada pela Direcção Geral de Saúde. O sistema de informação utilizado permite a extracção, após definição de critérios de selecção, dos seguintes tipos de dados: medidas de frequência, caracterização demográfica, indicadores de progresso, perfil da situação e infecção latente. A Direcção Geral de Saúde publica um relatório anual sobre a situação epidemiológica da tuberculose em Portugal disponibilizando-o no seu sítio (<http://www.dgs.pt>) [Direcção Geral da Saúde, 2007].

No ano 1997 foi criado pela Direcção Geral de Saúde o Sistema de Alerta e Resposta Apropriada com o objectivo de estabelecer uma forma de comunicação rápida entre as autoridades de saúde, de forma a permitir a detecção precoce e o controlo de situações

consideradas potenciais ameaças à saúde pública. No âmbito deste sistema está incluído um Sistema de Vigilância de Tuberculose Multiresistente que tem base laboratorial centralizada nos Centros Regionais de Saúde Pública, uma vez que a notificação de *Mycobacterium tuberculosis* multiresistentes (resistentes, pelo menos à isoniazida e rifampicina, de acordo com a OMS) implica um inquérito epidemiológico por parte do Delegado de Saúde Concelhio que, posteriormente, envia esta informação ao Centro Regional de Saúde Pública e à Direcção Geral de Saúde.

O Sistema de Doenças Transmissíveis de Declaração Obrigatória foi criado em 1994, concentrando-se na vigilância de doenças infecciosas. Relativamente à tuberculose, este sistema inclui a declaração obrigatória dos casos incidentes de tuberculose do sistema nervoso central, tuberculose miliar e tuberculose pulmonar, isto é, as formas graves e contagiosas da doença.

Além destes sistemas, é utilizado o sistema de classificação de Grupos de Diagnósticos Homogêneos de doentes internados em hospitais de agudos (Portaria nº 132/2003, Diário da República (DR) I Série B, de 5 de Fevereiro de 2003). Este sistema foi implementado em Portugal em 1984 com o propósito de permitir a definição da produção do internamento e o financiamento dos hospitais. Esta base de dados é gerida pela Administração Central do Sistema de Saúde, IP e permite a caracterização dos internamentos hospitalares por tuberculose.

O Instituto Nacional de Estatística publica estatísticas referentes a mortalidade, com base nos certificados de óbito, permitindo assim monitorizar a tendência de mortalidade devido à tuberculose.



O Instituto Nacional de Saúde dispõe de um Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis que é responsável pela vigilância da infecção VIH e Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA) em Portugal, tendo por base de trabalho as notificações de casos por parte da classe médica. Uma vez que a tuberculose passou a integrar a lista de doenças classificadas como indicadores de SIDA em 1993, desde este ano que os dados do Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis também incluem informação acerca da co-morbilidade tuberculose/VIH/SIDA [Pina J, 2000].

### *1.1.3. Assistência de cuidados de saúde*

#### *O Sistema Nacional de Saúde*

A organização dos Serviços de Saúde em Portugal foi moldada ao longo dos tempos, de acordo com variáveis como as novas doenças e o contexto político. A organização dos “Serviços de Saúde e Beneficência Pública” foi iniciada no ano 1899 e entrou em vigor em 1903, após regulamentação. Em 1946 é estabelecida a organização dos serviços prestadores de cuidados de saúde, nomeadamente os hospitais estatais, hospitais das misericórdias, e serviços médico-sociais, de saúde pública e privados. No início da década de 70 (1971), surge o primeiro Serviço Nacional de Saúde. São então estabelecidos princípios como o ‘direito à saúde’, cabendo ao Estado assegurar esse direito. No entanto, só em 1979, após a mudança política de 1974 foi criado o Serviço Nacional de Saúde, mediante o qual o Estado vem assegurar a promoção, prevenção e vigilância no direito à saúde de todos os cidadãos. Em 1976 é criada a Previdência Social, mais tarde designada como Segurança Social. Em 1993 foi publicado o novo estatuto do Serviço Nacional de Saúde através do Decreto-Lei n.º 11/93 de 15 de Janeiro, e em 1999 foi criado o regime dos Sistemas Locais de Saúde. Estes visam a articulação de recursos baseados na complementaridade e são organizados de

acordo com critérios geográfico-populacionais, que pretendem facilitar a participação social e que, em conjunto com os centros de saúde e hospitais, visam promover a saúde e a racionalização da utilização dos recursos.

O novo regime de gestão hospitalar estabelecido pela Lei nº 27/2002, de 8 de Novembro de 2002, introduziu modificações importantes na Lei de Bases da Saúde, estabelecendo-se um novo modelo de gestão hospitalar, de tipo empresarial.

“O Serviço Nacional de Saúde envolve todos os cuidados integrados de saúde, compreendendo a promoção e vigilância da saúde, a prevenção da doença, o diagnóstico e tratamento dos doentes e a reabilitação médica e social. Tem como objectivo a efectivação, por parte do Estado, da responsabilidade que lhe cabe na protecção da saúde individual e colectiva. Goza de autonomia administrativa e financeira, estrutura-se numa organização descentralizada e desconcentrada, compreendendo órgãos de âmbito central, regional e local, e dispõe de serviços prestadores de cuidados de saúde primários e serviços prestadores de cuidados de saúde diferenciados. É apoiado por actividades de ensino que visam a formação e aperfeiçoamento dos profissionais de saúde” [*in* Portal da Saúde, disponível em <http://www.portaldasaude.pt>].

#### *Assistência aos doentes com tuberculose*

A prestação de cuidados de saúde aos doentes com tuberculose em Portugal é disponibilizada, fundamentalmente, pelo Serviço Nacional de Saúde, que abrange todas as instituições e serviços oficiais prestadores de cuidados de saúde dependentes do Ministério da Saúde. Esta prestação de cuidados de saúde é gerida pelas Administrações Regionais de

Saúde, sob administração indirecta do Estado, tendo como objectivos centrais assegurar a eficácia, efectividade e segurança da prestação de cuidados de saúde.

Em Portugal o rastreio da doença é feito nos Centros de Diagnóstico Pneumológico, integrados nos Centros de Saúde, ou como entidades independentes. Os tratamentos de casos de tuberculose, casos incidentes (casos novos), re-incidências (casos *de novo*) são, maioritariamente, tratados nos Centros de Diagnóstico Pneumológico, em regime de ambulatorio, restringindo para tratamento em ambiente de internamento hospitalar os casos graves. Logo que estes doentes têm alta hospitalar passam a ser acompanhados, preferencialmente no Centro de Diagnóstico Pneumológico da sua área de residência [Pina J, 2000].

## **1.2. Problemas relacionados com o tratamento e erros de medicação**

A morbidade e mortalidade associada à terapêutica farmacológica há muito que tem vindo a ser estudada.

Os eventos adversos podem surgir no decurso da utilização de medicamentos, do tratamento não-medicamentoso, dos procedimentos médico-cirúrgicos, da gestão dos resultados laboratoriais, da demora ou incorrecção do diagnóstico. Um evento adverso relacionado com medicamentos (adiante referido apenas como evento adverso) diz respeito a qualquer dano no estado de saúde do doente que possa ser imputado ao medicamento [Margarinos-Torres R *et al.*, 2007]. Os eventos adversos podem ser causados por utilização incorrecta do medicamento, por falha ao acesso aos fármacos clinicamente necessários, ou

sem a necessidade destes, razão pela qual surgem inefectividades e inseguranças medicamentosas não previsíveis. Entende-se, por estes conceitos, que, para que a terapêutica farmacológica tenha o efeito desejado deve ser considerada a efectividade e a segurança, não só dos medicamentos mas de todos os procedimentos envolvidos na prestação dos cuidados de saúde.

Os componentes responsáveis pelos eventos adversos podem ser divididos em três grandes grupos: as reacções adversas medicamentosas, os erros de medicação e inefectividades não devidas ao erro ou à prescrição médica. As reacções adversas dizem respeito ao risco inerente à utilização correcta do medicamento, e por isso inevitáveis, dando assim origem a inseguranças não dependentes do erro; os erros de medicação são todos os eventos passíveis de prevenção relacionados com a utilização inadequada ou não utilização do medicamento necessário, e portanto, com provável relação com falhas nos procedimentos de prestação de cuidados de saúde. Os erros de medicação podem ser classificados como sendo associados aos procedimentos correspondentes aos actos de prescrição, distribuição ou administração. Salienta-se que um erro de medicação nem sempre dá origem a um resultado clínico negativo, pois pode não haver dano para o doente, mas uma reacção adversa ou uma inefectividade são sempre um evento adverso [Agency for Healthcare Research and Quality, 2009; Margarinos-Torres R *et al.*, 2007].

Os estudos levados a cabo em diferentes sistemas de saúde, salientam o impacto negativo dos eventos adversos no estado de saúde dos doentes, mas também, de uma forma mais abrangente, na vertente sócio-económica. Nos anos 50 já o investigador Barr D [Barr D, 1955] debatia os resultados ou efeitos não desejados aquando da implementação de uma terapêutica farmacológica. Neste estudo foram indicados como efeitos indesejáveis relacionados com o tratamento instituído: os erros de diagnóstico e de terapêutica, as complicações clínicas, as infecções nosocomiais e os efeitos indesejáveis com os

medicamentos. Os estudos desenvolvidos nesta área foram sobretudo levados a cabo nos Estados Unidos da América e maioritariamente em ambiente hospitalar. Neste país os erros de medicação são referidos como sendo a oitava causa de morte de acordo com relatório de 1999, publicado pelo Instituto de Medicina (*Institute of Medicine*), sobre a segurança dos doentes, intitulado “*To err is human – building a safer system*” [Agency for Healthcare Research and Quality, 2009].

Um artigo de revisão publicado por Thomsen L e colegas em 2007 [Thomsen L *et al.*, 2007], refere uma incidência média de eventos adversos com medicamentos de cerca de 14,9%, dos quais 21% eram eventos adversos preveníveis (ou evitáveis). Destes eventos adversos preveníveis, 64,7% surgiram aquando da prescrição médica, tendo 56% levado à admissão hospitalar do doente. Os erros que surgem durante a fase de monitorização estão implicados em 72,7% de eventos adversos preveníveis, dos quais 61,2% estão relacionados com admissão no hospital.

Os principais problemas relacionados com o tratamento farmacológico mais relacionados com eventos adversos preveníveis foram a inadequada utilização dos fármacos (42,7%), a incorrecta avaliação dos resultados clínicos ou laboratoriais (36,6%) e a inadequada monitorização (36,1%). Os problemas relacionados com a terapêutica associados com eventos adversos preveníveis relacionados com admissões hospitalares foram a inadequada monitorização (45,4%), não adesão à terapêutica (36,6%) e erros de dosagem ou frequência do fármaco (26,8%). Este estudo vem também salientar que a incidência de eventos adversos resolvidos em regime ambulatorio é substancialmente maior do que aqueles que levam à admissão hospitalar. Isto colabora para a fundamentação do conjunto de esforços que se têm vindo a tomar no sentido de melhorar a prestação de acompanhamento farmacoterapêutico em doentes em tratamento em regime ambulatorio.

A agência americana para desenvolvimento e qualidade na saúde (AHRQ – *Agency for Healthcare Research and Quality*) apresentou em 2003, no Fórum Nacional de Qualidade (*The National Quality Forum*), 30 recomendações, das quais a quinta recomendação indicava que os farmacêuticos devem participar activamente no processo de utilização do medicamento, incluindo, no mínimo, estar disponível para consulta pelos médicos acerca de prescrições de medicamentos, interpretação e revisão das prescrições, preparação, dispensa, administração e monitorização dos medicamentos. [The National Quality Forum – Agency for Healthcare Research and Quality, 2003].

### **1.3. Problemas relacionados com medicamentos e resultados clínicos negativos da medicação**

Nem sempre os medicamentos originam os resultados pretendidos, quer no que diz respeito à efectividade quer à segurança. Por vezes, a terapêutica farmacológica falha os seus objectivos e causa eventos adversos que podem causar o aparecimento de novos problemas de saúde, que em alguns casos podem necessitar de internamento hospitalar para a sua resolução.

Este grupo de problemas de saúde envolvendo questões como a necessidade, efectividade e segurança dos medicamentos receberam a designação global de problemas relacionados com medicamentos.

Foi com o estudo de Hepler CD e Strand LM, de 1990 [Hepler CD *et al.*, 1990], que surgiram os primeiros conceitos e definições sobre problemas relacionados com medicamentos abrindo espaço para o debate e investigação mais aprofundada sobre esta matéria.

No ano 1999, estes conceitos são redefinidos por Fernández-Llimós F e colegas [Fernández-Llimós F *et al.*, 1999] que apresenta uma nova definição e classificação de problemas relacionados com medicamentos. De acordo com este trabalho um problema relacionado com medicamentos é “um problema de saúde, relacionado com a farmacoterapia que interfere, ou pode interferir, com os resultados esperados na saúde do doente”. Na sequência deste trabalho foi desenhado o primeiro algoritmo de avaliação sistemática de problemas relacionados com medicamentos que foi revisto e actualizado cinco anos mais tarde, em 2004. No trabalho publicado em 2004, o mesmo investigador, e colegas [Fernández-Llimós F *et al.*, 2004], propôs uma nova definição e nova metodologia, algoritmo e ferramentas de trabalho: o problema relacionado com medicamentos é entendido como “resultado clínico negativo associado com a farmacoterapia, sendo classificado em 6 tipos agrupados em 3 categorias”.

O conceito de problemas relacionados com medicamentos é também enunciado como resultado do Segundo Consenso de Granada [Comité de Consenso, 2002] como “problemas de saúde, entendidos como resultados clínicos negativos, devidos à farmacoterapia que, provocados por diversas causas, conduzem ao não alcance do objectivo terapêutico ou ao aparecimento de efeitos não desejados”.

Em 2005 surgem 2 novos trabalhos de Fernández-Llimós F e colegas [Fernández-Llimós F *et al.*, 2005] abordando a questão da terminologia utilizada para designar um conceito até aí

não particularmente bem definido. É neste enquadramento que Fernández-Llimós e colegas sugerem a adopção da terminologia “resultados clínicos negativos da medicação”.

A classificação de resultados clínicos negativos da medicação, conforme apresentada no Segundo Consenso de Granada, é feita de acordo com três categorias: necessidade, efectividade e segurança, conforme detalhado na tabela 1.

Tabela 1 – Classificação de resultados clínicos negativos da medicação, conforme apresentada no Segundo Consenso de Granada

<b>Categoria</b>	<b>Tipo de RESULTADOS CLÍNICOS NEGATIVOS DA MEDICAÇÃO</b>	<b>Definição</b>
<b>Necessidade</b>	Problema de saúde não tratado	O doente sofre um problema de saúde associado ao facto de não receber uma medicação de que necessita
	Efeito de um medicamento não necessário	O doente sofre um problema de saúde associado ao facto de receber uma medicação de que não necessita
<b>Efectividade</b>	Inefectividade não quantitativa	O doente sofre um problema de saúde associado a uma inefectividade não quantitativa da medicação
	Inefectividade quantitativa	O doente sofre um problema de saúde associado a uma inefectividade quantitativa da medicação
<b>Segurança</b>	Insegurança não quantitativa	O doente sofre um problema de saúde associado a uma insegurança não quantitativa do medicamento
	Insegurança quantitativa	O doente sofre um problema de saúde associado a uma insegurança quantitativa do medicamento



Entende-se por:

- Problema de saúde – qualquer queixa, observação ou facto que o doente e/ou o médico percepcionam como um desvio à normalidade e que o afectou possa afectar ou afecte a capacidade funcional do doente;
- Medicamento necessário – quando prescrito ou indicado para um problema de saúde concreto apresentado pelo doente;
- Medicamento inefectivo – quando não alcança de forma suficiente os objectivos terapêuticos esperados;
- Medicamento inseguro – quando causa ou piora algum problema de saúde;
- Resultados clínicos negativos da medicação quantitativos – quando depende da magnitude de um efeito [Comité de Consenso, 2002].

Para a avaliação de resultados clínicos negativos da medicação é importante, como recomendam muitos autores, ponderar outros factores como as características do doente: idade, polimedicação [Lakshmanan MC *et al.*, 1986; Baena MI *et al.*, 2006], patologias concomitantes [Ebbesen J *et al.*, 2001; Runciman WB *et al.*, 2003], etc.

Como seria de esperar, é particularmente relevante a classificação farmacoterapêutica dos medicamentos envolvidos, seja pelas suas propriedades farmacodinâmicas, seja pelo seu perfil farmacocinético, ou por serem medicamentos de consumo alargado [Gholami K *et al.*, 2006].

#### **1.4. Acompanhamento farmacoterapêutico**

A definição de seguimento farmacoterapêutico apresentado pelo Comité de Consenso do Segundo Consenso de Granada [Comité de Consenso, 2002] diz-nos tratar-se “a prática profissional em que o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do doente relacionadas com os medicamentos. Isto realiza-se mediante a detecção, prevenção e resolução de problemas relacionados com medicamentos. Este serviço implica um compromisso, e deve disponibilizar-se de forma contínua, sistemática e documentada, em colaboração com o próprio doente e com os restantes profissionais de saúde, com o fim de alcançar resultados concretos que melhoram a qualidade de vida do doente”.

Em Portugal foram adoptadas, como equivalentes, as terminologias ‘seguimento’ e ‘acompanhamento’. No presente trabalho será utilizado o termo ‘acompanhamento’.

Várias entidades internacionais, como a Organização Mundial de Saúde e a Federação Internacional de Farmacêuticos recomendam a implementação de serviços prestadores de acompanhamento farmacoterapêutico, considerando-se tratar de uma “necessidade assistencial dos doentes” [Organização Mundial de Saúde – Direcção Geral de Saúde, 2004].

A formação científica do farmacêutico faz dele o profissional de saúde com capacidade de relacionar os problemas de saúde do doente com os efeitos dos medicamentos, detectando os problemas que alteram os resultados clínicos, podendo actuar na sua prevenção e resolução. Contribui assim para a optimização do tratamento farmacológico do doente no

que diz respeito à necessidade, efectividade e segurança dos medicamentos. Este acompanhamento do perfil farmacoterapêutico do doente e da sua situação clínica complementa e optimiza a actuação dos outros profissionais de saúde envolvidos no tratamento do doente.

A actuação do farmacêutico nestes moldes é corroborada também pelas recomendações do Fórum Nacional para a Qualidade em Saúde nos Estados Unidos da América (*National Quality Forum*) [The National Quality Forum – Agency for Healthcare Research and Quality, 2003], uma vez que o acompanhamento farmacoterapêutico reúne todos os requisitos de procedimento que permite melhorar a prestação de cuidados de saúde em geral, e a utilização dos medicamentos em particular, nomeadamente: a especificidade, evidência de efectividade, o benefício, a capacidade de generalização e a exequibilidade.

A metodologia a aplicar deve permitir a detecção, registo e resolução de resultados clínicos negativos da medicação, de uma forma standard, permitindo registar e avaliar os resultados com o intuito de melhoria contínua da qualidade. O acompanhamento farmacoterapêutico deve ter manuais de procedimentos e protocolos de trabalho validados de forma a permitir a avaliação de todo o processo e a análise dos resultados [The National Quality Forum – Agency for Healthcare Research and Quality, 2003].

### **1.5. Metodologia de acompanhamento farmacoterapêutico**

Uma das metodologias a utilizar para fazer acompanhamento farmacoterapêutico é aquela apresentada no Segundo Consenso de Granada, 2002. Esta metodologia tem por base a

obtenção da história farmacoterapêutica do doente, nomeadamente os problemas de saúde do doente. Com isto é possível identificar e resolver os possíveis resultados clínicos negativos da medicação, que serão alvo de intervenções farmacêuticas para a sua resolução.

Este método foi inicialmente desenhado para aplicação no âmbito da Farmácia Comunitária compreendendo as seguintes fases:

- Oferta do serviço;
- Primeira entrevista (história farmacoterapêutica) - obtenção de dados relativos a os problemas de saúde apresentados e medicamentos utilizados;
- Estado da situação - com base na história farmacoterapêutica é estabelecido um estado de situação da saúde do doente;
- Fase de estudo - é avaliado o estado de situação do doente averiguando a existência de resultados clínicos negativos da medicação;
- Fase de avaliação – avaliação do estado de situação para a identificação de resultados clínicos negativos da medicação;
- Fase de intervenção - mediante a informação disponível, o farmacêutico intervém para prevenção ou resolução dos resultados clínicos negativos da medicação;
- Novo estado de situação;
- Entrevistas/consultas sucessivas

## **1.6. Processo assistencial na tuberculose**

O acompanhamento farmacoterapêutico pode ser aplicado em diversos ambientes e realidades de prestação de cuidados de saúde. Apesar de não ter sido pensado para essa

aplicação, têm sido desenvolvidos vários trabalhos em ambiente de internamento hospitalar. Tratando-se de uma prestação de serviço enquadrada numa realidade diferente daquela para a qual o método foi desenhado, é necessário proceder à adaptação da metodologia às particularidades de funcionamento de cada lugar [Tuneu L *et al.*, 2000].

Os doentes com TB em Portugal recebem cuidados de saúde nos Centros de Diagnóstico Pneumológico de acordo com o programa de controlo da TB que cobre todo o território. Este programa segue as recomendações da OMS, tanto na acessibilidade aos cuidados como à terapêutica. Esta prática assegura a igualdade de cuidados e práticas em geral prestadas a estes doentes. Facilita também a avaliação de intervenções no processo assistencial destes doentes, já que a repetição dos procedimentos e protocolos minimiza a variabilidade [Organização Mundial de Saúde – Direcção Geral da Saúde, 2004].

O tratamento da TB pode exigir tratamento em ambiente hospitalar, em casos agudos, de co-infecção grave ou de TB multi-resistente ou extra-resistente. Para este estudo foram seleccionados apenas doentes tratados em regime de ambulatorio.

Apesar de serem utilizados, tratamentos farmacológicos standard, o facto de, nestes doentes existir, geralmente a combinação de vários factores, como por exemplo, o uso de medicamentos com um perfil de segurança estreito e outras infecções ou co-morbilidades, faz deles candidatos de vir a sofrer de resultados clínicos negativos da medicação, logo candidatos preferenciais para beneficiar da colaboração do farmacêutico.

O tratamento destes doentes varia também de acordo com a fase da infecção ou doença. Para o presente estudo foram seleccionados apenas casos novos de TB (casos incidentes).

O perfil da população infectada tende a sofrer mais alterações do que noutros locais do país, conduzida pela forte emigração e por ser destino privilegiado para turismo nacional e internacional.

## **1.7. Generalidades sobre a tuberculose**

No ano 1997 foram estimados 7,96 milhões de novos casos de tuberculose, incluindo 3,52 milhões (44%) de doença pulmonar (com cultura positiva) e existiam 16,2 milhões de casos de tuberculose doença, ao nível mundial. Estimou-se terem falecido cerca de 1,87 milhões de indivíduos. A taxa global de mortes foi de 23%, mas excedeu os 50% em alguns países do continente africano com elevadas taxas de infecção pelo VIH [Dye C *et al.*, 1999; European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2009; Zagorskiy A *et al.*, 2005].

### *1.7.1. Etiologia*

A tuberculose é uma patologia provocada por bacilos do género *Mycobacterium* (*M.*). Este género tem mais de 60 espécies de bactérias aeróbias, mas apenas três delas podem ser causa de TB: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*. A maioria dos bacilos do género *Mycobacterium* é saprófita e está largamente disseminada no ambiente, principalmente no

solo e água; estes bacilos são muitas vezes referidos como atípicos para se diferenciarem do *M. tuberculosis*. Entre as micobactérias, apenas a *M. tuberculosis* é um patógeno frequente nos humanos. Algumas micobactérias não-tuberculosas como a *M. kansasii*, *M. fortuitum* e do *M. avium complex* têm-se demonstrado patogénicas em indivíduos imunodeprimidos, principalmente devido a infecção por VIH [DiPiro J (ed) *et al.*, 2001; Antunes F (ed), 2003].

Apesar de toda a nova tecnologia disponível hoje em dia, o isolamento do *M. tuberculosis* em cultura de meio sólido continua a ser o método de referência com o qual todos os outros são comparados, permitindo a identificação posterior e o respectivo teste de sensibilidade aos fármacos anti-bacilares [DiPiro J (ed) *et al.*, 2001; Wilson W (ed) *et al.*, 2001].

#### *1.7.1.1. Culturas e testes de susceptibilidade*

São necessários meios sólidos especiais para fazer cultura de micobactérias (meio de Lowenstein-Jensen). A sensibilidade desta metodologia é superior ao exame ao microscópio. A cultura positiva é verificada ao fim de 15 a 20 dias e são necessários 30 dias para se poder estabelecer uma cultura como negativa. Existem, no entanto, sistemas rápidos de cultura que utilizam meios de cultura líquidos com indicadores de crescimento. Nestes casos a sensibilidade é superior à verificada com os meios sólidos bastando 5 a 15 dias para a obtenção de uma cultura positiva e 42 dias para uma cultura ser classificada como negativa. São exemplo destes sistemas o BACTEC™ 460 TB™, o BACTEC™/MGIT 960™ e o BACT™/ALERT™ [Palomino J, 2006].

Estão disponíveis outros meios para apoiar o médico na identificação do patógeno: Ácido Desoxiribonucleico (ADN) *fingerprinting*; a cromatografia de camada fina (TLC – *Thin*

*Layer Chromatography*); cromatografia líquida de alta performance (HPLC – *High Performance Liquid Chromatography*) e a cromatografia gasosa (GC – *Gas Chromatography*) para identificar as espécies de micobactérias isoladas [Pina J, 2000; DiPiro J (ed) *et al.*, 2001]. Em 2005, nos Estados Unidos da América, o Centro para Controlo e Prevenção das Doenças (*Center for Disease Control and Prevention* - CDC) emitiu orientações utilizando o teste *Quantiferon-TB Gold* para detectar TB latente e activa. Alguns anos mais tarde, a investigadora Cláudia Jafari [Jafari C *et al.*, 2009], do *Tuberculosis Network European Trialsgroup* vem sugerir a utilização do teste ELISpot (*Specific Enzyme-Linked Immunospot*) para detectar doentes com TB. No entanto, mantém-se o consenso entre os investigadores que a cultura é o teste padrão (*gold standard*) para o diagnóstico de TB pulmonar [Jafari C *et al.*, 2009].

#### 1.7.2. Testes bioquímicos

A identificação tradicional das micobactérias baseia-se na observação das características fenotípicas, tempo de crescimento, crescimento a diferentes temperaturas, aspecto das colónias e produção de pigmento. São utilizados também os testes bioquímicos nomeadamente: detecção da niacina; teste da catalase; teste da redução dos nitratos; susceptibilidade à hidrazida do ácido tiofeno-2-carboxílico. Os métodos de coloração usualmente aplicados são: o método de Ziehl-Nielsen e a coloração fluorescente [Pina J, 2000; Wilson W (ed) *et al.*, 2001].



### 1.7.3. Transmissão

A tuberculose é uma doença transmissível através do ar. É transmitida, inicialmente, por pequenas partículas (*droplet nuclei*) expelidas pelo indivíduo portador da tuberculose infecciosa, durante a tosse ou o espirro. Se outro indivíduo inala o ar contendo essas partículas pode ocorrer infecção. A infecção inicia com a multiplicação dos tubérculos bacilares nos macrófagos alveolares, alguns dos quais passam para a corrente sanguínea, no entanto, normalmente, o sistema imunitário previne o desenvolvimento da doença. Está estimado que cerca de 30% dos indivíduos que têm contacto directo prolongado com doentes de TB podem desenvolver infecção TB [DiPiro J (ed) *et al.*, 2001].

## 1.8. Patofisiologia

Para a acção patogénica do *M. tuberculosis* concorrem factores de virulência bacilar e os intervenientes celulares e humorais das respostas imunitárias e inflamatória do hospedeiro. Consoante a predisposição genética e o grau de imunidade do hospedeiro, tanto podem desenvolver-se mecanismos de controlo da infecção como poderão constituir-se vias de susceptibilidade nesses mecanismos, conducentes à doença, com extensão lesional e gravidade variáveis.

O *M. tuberculosis* é um agente patogénico intracelular facultativo, particularmente dotado para penetrar nos macrófagos. A infecção tuberculosa estabelece-se, em regra, por via inalatória, quando o inóculo atinge o pulmão [Pina J, 2000; Antunes F (ed) , 2003].

### 1.8.1. Resposta imunitária

As células responsáveis pela imunidade às micobactérias são os macrófagos e os linfócitos T. Um sub-grupo dos linfócitos T CD4 parece actuar contra as micobactérias (células Th-1). Estas diferem da sub-população Th-2 de CD4 que por sua vez activam as células B. As células Th-1 reconhecem o antígeno apresentado pelos macrófagos, é activado pela interleucina 12 (IL-12) e é suprimido pela IL-4 e IL-10. Estes linfócitos segregam interferão  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$  ), que activa os macrófagos para destruírem as micobactérias. Mais tarde os linfócitos T citolíticos colaboram também na destruição das micobactérias. Um terceiro grupo de linfócitos T possuem receptores  $\gamma$ - $\Delta$  (TCR  $\gamma$ - $\Delta$ ). Estas células parecem reconhecer ligandos diferentes daqueles reconhecidos pelas células T  $\alpha$ - $\beta$ . Como têm um papel imunoregulador, eles parecem contribuir para a resistência do indivíduo à infecção. Pelo facto de os linfócitos T CD4 estarem em depleção pela infecção VIH, percebe-se a dificuldade em controlar a infecção pelo *M. tuberculosis* nos doentes co-infectados pelo VIH [Collins HL *et al.*, 2001].

### 1.8.2. Infecção primária

A infecção primária é o resultado de inalação de organismos contidos em pequenas partículas conhecidas como *droplet nuclei*. Estas partículas têm uma dimensão suficientemente pequena (1 a 5  $\mu$ m) para escaparem às células epiteliais do tracto respiratório superior, levando ao depósito destes organismos na superfície alveolar [DiPiro J (ed) *et al.*, 2001]. Isto conduz a uma alveolite e inflamação intersticial iniciadas pela libertação de produtos bacilares e pela produção, por células residentes, de factores

modificadores da permeabilidade vascular e quimiotáticos, com relevo para as quimiocinas [Pina J, 2000; Hopewell P *et al.*, 2006]. O grau da subsequente progressão da infecção até à manifestação de doença clínica depende da dimensão do *inoculum* inicial, bem como do estado do sistema imunitário do indivíduo. Dependendo da concentração de antigéneo presente e da resposta inflamatória envolvida, podem ocorrer necrose tecidual e calcificação do local original da infecção e dos nódulos linfáticos. Isto resulta então na formação de uma área radiodensa (nódulo calcificado) referida como complexo de Ghon [Pina J, 2000]. Após esta fase de envolvimento dos nódulos linfáticos, os organismos podem ficar restringidos àqueles órgãos ou podem espalhar-se através da corrente sanguínea atingindo vários órgãos [DiPiro J (ed) *et al.*, 2001].

### 1.8.3. Tuberculose extra-pulmonar e miliar

Em alguns casos, o granuloma caseoso num local extra-pulmonar pode sofrer liquefação e libertar bacilos tuberculosos, resultando em doença sintomática. A TB extra-pulmonar ocorre num número limitado de doentes, mas é bastante comum entre a população co-infectada com VIH. Por poder apresentar-se de diferentes formas, o diagnóstico é, por vezes difícil e pode ser demorado. Podem estar envolvidos o sistema nervoso central (meningite e tuberculomas cranianos), peritoneu, tracto genito-urinário, sistema linfático, sistema esquelético, pericárdio, glândula adrenal e fígado. Como acontece para a forma pulmonar de TB, se a TB extra-pulmonar não for tratada pode continuar a espalhar-se no organismo do doente (TB miliar ou disseminada) e provocar-lhe a morte [Pina J, 2000; DiPiro J (ed) *et al.*, 2001].

#### 1.8.4. Influência do VIH na patogénese da infecção por TB

Os linfócitos T  $\alpha$ - $\beta$  CD4 multiplicam-se como resposta à infecção tuberculosa; o VIH multiplica-se no interior destes linfócitos e destrói-os selectivamente. Isto resulta numa deplecção de células com actividade anti-micobacteriana. Esta reduzida actividade de linfócitos CD4 aumenta a taxa e extensão de infecção tuberculosa [Collins HL *et al.*, 2001]. Portanto, a infecção por VIH aumenta o risco de um doente infectado pelo *M. tuberculosis* desenvolver o estadio activo da doença. O risco de desenvolver TB activa aumenta cerca de 10 vezes no caso de co-infecção pelo VIH, comparativamente a não infectados por este vírus. Com base em estudos epidemiológicos sofisticados usando ácido desoxirribonucleico *fingerprinting*, os investigadores estimam que 40% a 50% dos novos casos de TB desenvolva-se a partir de infecções recentes em determinadas populações. A presença da infecção por VIH tem sido apontada como o maior factor de risco para a infecção de TB

Como foi mencionado anteriormente, existe evidência de que a resposta imune associada à infecção por TB pode aumentar a replicação do VIH nas células linfocitárias e nos macrófagos e, conseqüentemente, aumentar a velocidade de progressão da infecção por VIH. Os marcadores de progressão da infecção por VIH, como as concentrações séricas de microglobulina  $\beta_2$  são mais elevadas nos doentes co-infectados por TB e VIH [Pina J, 2000].

#### 1.8.5. Estádios da doença

Existem 4 fases no curso natural da tuberculose (exposição, infecção, doença e morte):

### Exposição:

A probabilidade de exposição aumenta proporcionalmente ao número de casos infecciosos na comunidade, à probabilidade de contactos com estes casos, o estado da expectoração do caso infeccioso, intensidade da tosse do caso infeccioso, proximidade e duração do contacto com o caso infeccioso, factores ambientais (a concentração dos bacilos no ar pode variar com as condições de ventilação, filtração e irradiação).

### Infecção:

O desenvolvimento de uma resposta imunológica demora entre 6 a 14 semanas.

A reacção imunológica local inicia-se mediante a entrada dos bacilos nos alvéolos pulmonares que são ingeridos pelos macrófagos. Os antígenos micobacterianos são reconhecidos pelos linfócitos T que por sua vez segregam linfoquinas. Os macrófagos são activados por estas linfoquinas e procedem à destruição dos bacilos. Os macrófagos transformam-se então em células epiteloídes e células gigantes e o tecido pulmonar inicia o processo necrótico dando origem ao material caseoso. A reacção imunológica generalizada manifesta-se através da hipersensibilidade retardada tendo como consequência prática no diagnóstico o resultado positivo no teste da tuberculina. As lesões desenvolvidas podem curar-se completamente mas os bacilos existentes mantêm-se vivos. Pode ocorrer disseminação afectando outras partes do organismo além do pulmão (tuberculose extra-pulmonar); no caso de se verificar uma disseminação massiva, todos os órgãos podem ser afectados (tuberculose miliar).

Doença:

Os factores de risco para o desenvolvimento da doença são o número/concentração de bacilos inalados (embora um bacilo seja suficiente), o período decorrido desde a infecção, a idade do indivíduo infectado, a inexistência de imunidade específica e a condição do sistema imunitário (por exemplo devido a tratamentos de imunossupressão ou infecção pelo VIH).

Morte:

Os factores de risco para a morte devido a tuberculose são, principalmente, o atraso no diagnóstico, o tratamento inadequado e as condições de saúde pré-existentes [Pina J, 2000; Organização Mundial de Saúde - Direcção Geral da Saúde, 2004].

*1.8.5.1. Patofisiologia - aspectos históricos*

Os achados históricos indicam uma convivência entre o ser humano e o *M. tuberculosis*, desde a pré-história, havendo elementos datados do período neolítico [Frieden T *et al.*, 2000; Walker R (ed) *et al.*, 2003]. Algumas múmias egípcias e restos mortais de túmulos Incas e Maias evidenciam uma infecção por TB. No entanto, apesar destas evidências serem consistentes com TB, não tem sido possível determinar se esteve envolvido o *M. tuberculosis*, *M. bovis* ou outro. Algumas referências sugerem que o *M. tuberculosis* é uma variante do *M. bovis* que provoca sintomatologia semelhante à da TB no gado, que terá emergido na Europa vários séculos atrás. Na Europa e nos Estados Unidos da América a TB tornou-se um grave problema de saúde pública durante a Revolução Industrial devido ao aumento da população nas áreas urbanas. Durante os séculos XVIII e XIX cerca de 25% da mortalidade era atribuída à TB.

Em 1882, Robert Koch dá a conhecer o microrganismo responsável pela doença, que foi denominado por bacilo de Koch e desenvolveu a produção de tuberculina, que na altura se julgou ter um princípio terapêutico [Pina J, 2000].

## **1.9. Epidemiologia**

Anualmente são notificados, aproximadamente, 3 milhões de casos de tuberculose embora o número de novos casos esteja estimado nos 8 milhões. A maior parte dos casos dizem respeito a países sub-desenvolvidos do hemisfério sul, mas a TB está também emergindo na Europa de Leste que regista cerca de 250 mil casos por ano. Os números apresentados anualmente não permitem uma verdadeira avaliação da situação, uma vez que existe sub-notificação em todos os países. Em alguns países industrializados, como o Reino Unido, verificou-se uma alteração na faixa etária da população atingida. A terapêutica mais adequada e melhor utilizada levou a que a mortalidade se tenha vindo a verificar em maior número numa faixa etária superior. No final dos anos 50, no Reino Unido apenas 20% das notificações diziam respeito a doentes com mais de 45 anos; nos anos 80 55% dos casos ocorriam em doentes com idade superior a 55 anos [Walker R (ed) *et al.*, 2003].

### **1.9.1. Epidemiologia na Região Europeia da Organização Mundial de Saúde**

A situação da tuberculose é considerada crítica em 16 dos 53 países da Região Europeia da Organização Mundial de Saúde tendo-se verificado o novo surgimento da doença e um

aumento considerável nas taxas de notificação nos últimos 10 anos [World Health Organization, 2002].

De acordo com os dados do Centro de Prevenção e Controlo de Doenças Europeu da OMS, as notificações resultaram numa média de 54 casos por cada 100.000 habitantes, com uma grande variabilidade entre os países, apresentando, nos últimos anos, um aumento no gradiente nos países de Oeste para Este [European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2009].

### *1.9.2. Epidemiologia em Portugal*

Em Portugal a TB é também uma doença de declaração obrigatória.

As várias medidas utilizadas para a avaliação da frequência da TB baseiam-se nos conceitos de prevalência e incidência:

- A prevalência é o número de casos existentes numa determinada população, num momento específico;
- A incidência é o número de novos casos identificados num dado período de tempo e numa população especificada.

No nosso país, em 2006, foram notificados 3092 casos novos de TB, correspondendo a uma taxa de 29,4/100 000 habitantes. A distribuição geográfica é heterogénea, sendo os distritos



de Lisboa e Porto aqueles com maior incidência, conforme indicado no mapa abaixo. O distrito de Faro registou uma incidência de 31,1 (figura 1) [Direcção Geral de Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007].

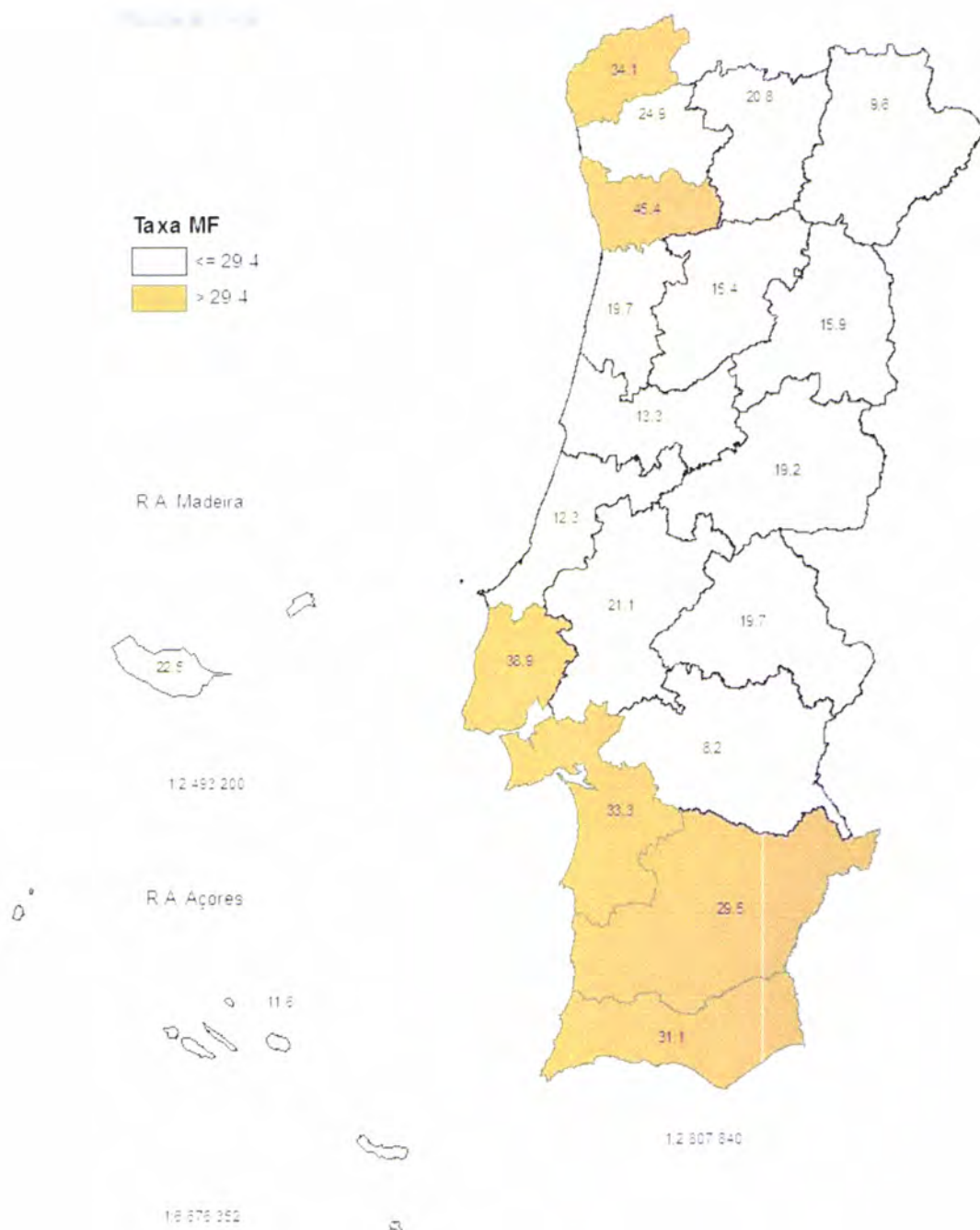


Figura 1 – Taxa de incidência de casos de TB no continente e regiões autónomas portuguesas, em 2006. (Fonte: Direcção Geral de Saúde, Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007).

Nota: MF – Género masculino e género feminino; R.A. – Região Autónoma

Apesar de se ter verificado uma descida, com menos 6% em relação ao ano anterior e 31% nos últimos 10 anos (conforme indicado na figura 2), o nosso país continua a apresentar a mais elevada incidência entre os países da União Europeia antes do alargamento de 2004 [Direcção Geral de Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007].

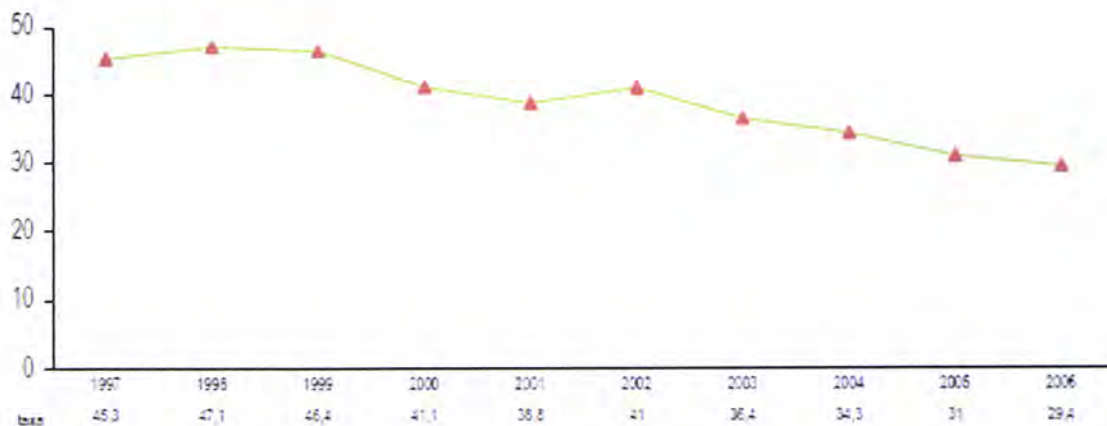


Figura 2: Taxa de incidência de casos novos de TB no continente e regiões autónomas. Evolução na década de 1997-2006 (Fonte: Direcção Geral de Saúde, Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007).

A figura 3 mostra a situação portuguesa comparativamente aos outros países. Neste caso é necessário considerar os diferentes valores da taxa de detecção da doença, pois os países com as mais elevadas taxas de detecção, acima da meta da OMS, têm taxas de incidência de casos notificados mais realista que os países com níveis de detecção mais baixos.

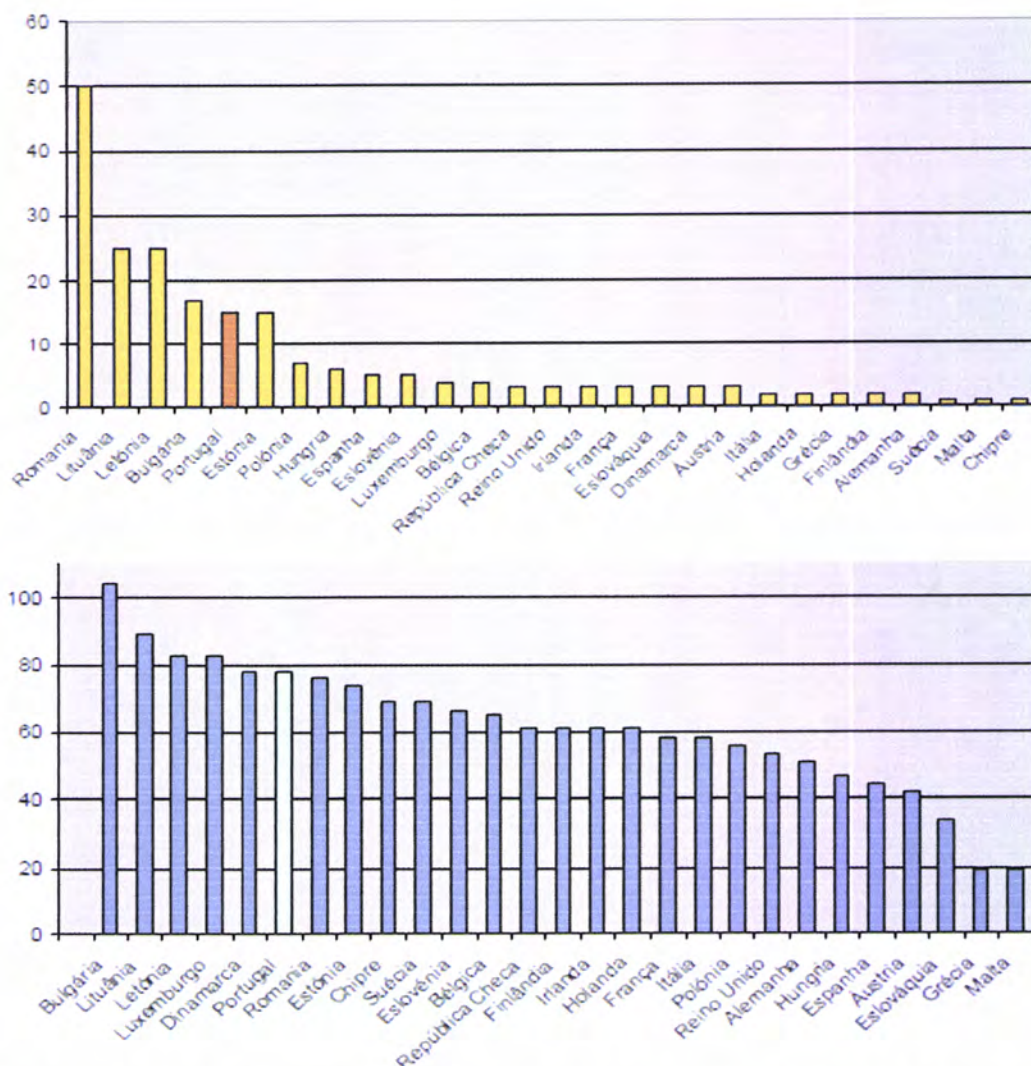


Figura 3: TB na União Europeia: casos infecciosos em 2004 (com exame directo positivo na expectoração). Em cima, a taxa de notificação de casos – verifica-se que Portugal ocupa o 5º lugar entre os países com maior incidência. Em baixo, a taxa de detecção de casos – Portugal é um dos 8 países que ultrapassaram a meta proposta pela OMS (Fonte: Direcção Geral de Saúde, Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007).

A incidência no género masculino foi duas vezes superior à do género feminino. A idade média foi 45 anos, 3% foram crianças com menos de 15 anos e 18% foram indivíduos com mais de 65 anos de idade. A figura 4 mostra a evolução da incidência na última década. Nota-se a redução da incidência entre a população dos 15 aos 44 anos, o que pode ser a



tradução no menor número de transmissões recentes (figura 4) [Direcção Geral de Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007].

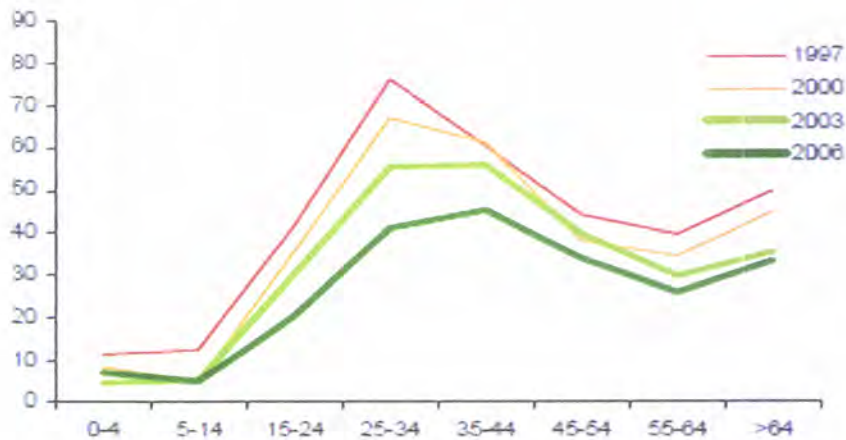


Figura 4: Evolução da taxa de incidência por 100.000 habitantes, por grupos etários, durante a década 1997-2006 (Fonte: Direcção Geral de Saúde, Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007).

Relativamente à nacionalidade dos doentes com TB, registou-se, no ano 2006, 373 doentes (11%) estrangeiros, dois terços dos quais originários do continente africano. A grande maioria concentra-se nos distritos de Lisboa e Setúbal, logo seguidos pelo distrito de Faro (figura 5) [Direcção Geral de Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007].

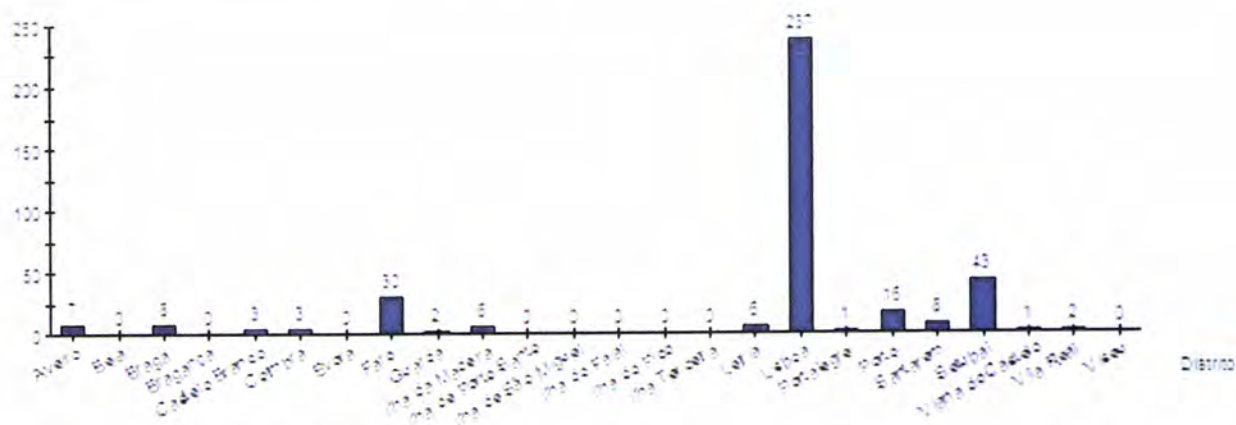


Figura 5: Número de casos de TB em imigrantes e distribuição por distritos e ilhas em 2006 (Fonte: Direcção Geral de Saúde, Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007).

A prevalência da infecção VIH/SIDA entre os casos de TB foi 13% em 2006, a mais alta proporção registada entre os 33 países da Região Europeia da OMS. Não obstante o número de casos de SIDA reportados como tendo TB ter vindo a diminuir nos últimos anos (entre 2002 e 2006 decresceu 40%), há regiões do país ainda com muito alta incidência como Lisboa, Porto e Setúbal. O distrito de Faro situa-se em quarto lugar, juntamente com Portalegre (figura 6) [Direcção Geral de Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007].

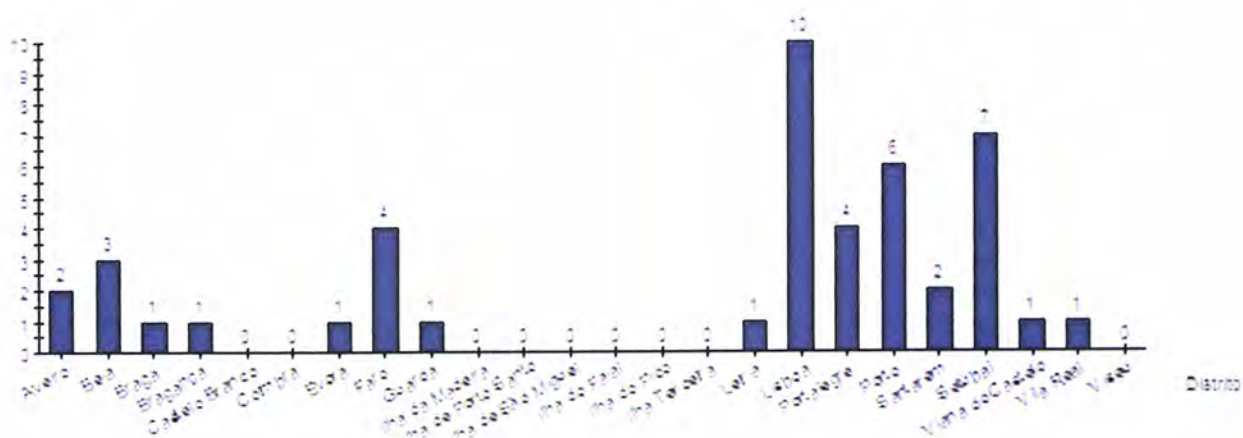


Figura 6: Taxa de incidência da TB/SIDA por 100.000 habitantes e distribuição, por distritos e ilhas em 2006 (Fonte: Direcção Geral de Saúde, Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007).

As pessoas com toxicod dependência têm um risco acrescido de contrair tuberculose comparativamente com a população geral. Em 2006 registaram-se 424 doentes, o que corresponde a um decréscimo consistente de 39% nos últimos 5 anos. Aqui o distrito de Faro situa-se em quarto lugar, logo após Lisboa, Porto e Setúbal (figura 7) [Direcção Geral de Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007].

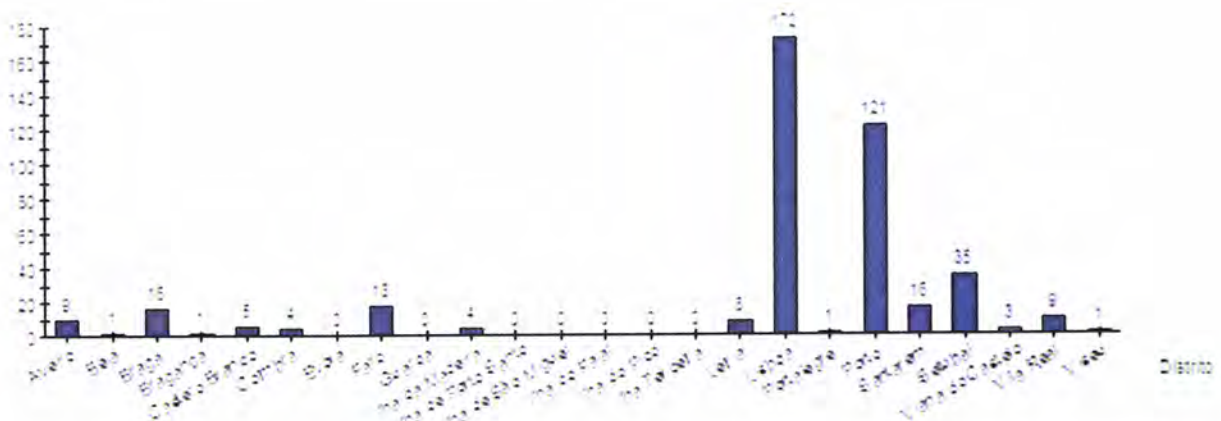


Figura 7: TB em toxicodependentes. Distribuição por distritos e ilhas em 2006 (Fonte: Direcção Geral de Saúde, Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007).

### *1.9.3. Epidemiologia no Algarve*

De acordo com a Direcção Geral de Saúde, os dados do Sistema de Vigilância da Tuberculose indicam que a região algarvia possui uma elevada taxa de incidência de TB em relação a Portugal (a tabela 2 mostra a evolução do número de casos desde o ano 2004 ao ano 2007) [Direcção Geral de Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007].

Os dados indicam uma incidência de 38 doentes em cada 100 mil habitantes. O número de casos aumentou 11 % em 2007 (em 2006 o valor era de 34 doentes em cada 100 mil habitantes) (tabela 3) [Administração Regional de Saúde do Algarve, IP, 2007].

Tabela 2: Número de casos novos de TB notificados durante os anos 2004 a 2007. (Fonte Direcção Geral de Saúde, Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007).

<i>Ano</i>	<i>Número de casos</i>	
	<i>Portugal</i>	<i>Algarve</i>
2004	3511	174
2005	3470	181
2006	3083	142
2007	2916	158

Tabela 3: Taxas de tuberculose no Algarve durante os anos 2004 a 2007. (Fonte: Direcção Geral de Saúde, Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007).

<i>Tuberculose no Algarve</i>				
<i>Taxas</i> <i>(por 100 mil habitantes)</i>	<i>2004</i>	<i>2005</i>	<i>2006</i>	<i>2007</i>
<i>Incidência</i>	36,21	33,78	31,59	38,39
<i>Tendência</i>	7,2	-7,4	-9,5	21,5
<i>Recidivas</i>	6,07	3,28	2,91	2,67
<i>Tendência</i>	108,6	-48,1	-11,3	-8,2
<i>Prevalência</i>	42,28	36,69	34,51	37,18

Nota: Taxas (número por 100 mil habitantes). Tendência (ano actual vs ano anterior).

Algumas freguesias são classificadas como sendo de risco, de acordo com as taxas de TB registadas (tabela 4). A maior parte das freguesias de risco no Algarve foram incluídas no estudo (7 freguesias, de um total de 10 freguesias de risco) [Administração Regional de Saúde do Algarve, IP, 2007].



Tabela 4: Tuberculose por freguesia de alto risco durante o ano 2006. (Fonte: Direcção Geral de Saúde, Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007).

<i>TB casos novos por Freguesia de Alto Risco</i>			
<b>Freguesia</b>	<b>CDP Referência</b>	<b>N° doentes</b>	<b>CDP no Estudo</b>
Quarteira	LLE	17	Sim
Sé	FAR	15	Sim
São Pedro	FAR	8	Sim
Olhão	OLH	6	Sim
Almancil	LLE	5	Sim
Albufeira	ALB	5	Sim
Vila Real Sto. Anto.	VRSA	4	Sim
Portimão	PTM	10	Não
Lagoa	LGA	9	Não
Armação de Pêra	SLV	8	Não

Relativamente à co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, em 2007, houve um aumento do número de seropositivos com tuberculose (n=37 doentes). Entre os anos de 2006 e 2007 registou-se um aumento de 131% dos doentes com TB e VIH/SIDA (tabela 5) [Administração Regional de Saúde do Algarve, IP, 2007].

Tabela 5: Distribuição dos doentes com tuberculose no Algarve, por co-infecção por VIH, durante os anos 2005 a 2007. (Fonte: Direcção Geral de Saúde, Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007).

<i>Tuberculose no Algarve</i>			
<i>Tuberculose</i>	<i>2005</i>	<i>2006</i>	<i>2007</i>
HIV +	27 (19,2%)	16 (11,3%)	37 (22,1%)
Estrangeiros	33 (23,4%)	30 (21,1%)	39 (24,7%)
Idade > 15 anos	151 (99,3%)	141 (99,3%)	156 (98,7%)
Idade < 15 anos	1 (0,7%)	1 (0,7%)	2 (1,3%)

Importa aqui fazer um parêntesis para referir quais as definições consideradas quando se avaliam os dados epidemiológicos sobre TB:

- Caso de tuberculose – baseia-se em três parâmetros: localização das lesões (pulmonar ou extrapulmonar), passado relativamente a tratamentos anti-tuberculosos (caso novo e re-tratamento), resultado do exame directo na expectoração (exame directo positivo e negativo);
- Caso novo de TB pulmonar com exame directo positivo (D+) – doente com pelo menos 2 amostras da expectoração, com exame directo positivo para bacilos ácido-álcool resistentes ou doente com amostra de expectoração positiva e alterações radiográficas sugestivas de TB ou doente com amostra positiva e cultura positiva;
- Caso novo de TB pulmonar com exame directo negativo (D-) – doente com sintomas sugestivos de TB e, pelo menos 3 amostras de expectoração com exame directo negativo para bacilos ácido-álcool resistentes e com alterações radiográficas sugestivas e decisão médica de tratar o doente com um esquema de tuberculostáticos com o propósito curativo;
- Caso de TB extra-pulmonar – doente com TB em qualquer órgão excepto os pulmões;
- Caso de TB em re-tratamento – doente com tratamento(s) anterior(es) e que está em falhanço terapêutico, tratamento interrompido ou recidiva;
- Caso de TB recidiva – doente anteriormente declarado como curado e que tem agora diagnosticado uma TB activa com exame directo positivo da expectoração [Pina J, 2000; Antunes F (ed), 2003; Organização Mundial de Saúde – Direcção Geral de Saúde, 2004].

O conhecimento da incidência da TB baseia-se no número de notificações dos casos e, apesar de ser obrigatória a sua notificação, sabe-se que, em todos os países se verifica a

sub-notificação [European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2009].

#### 1.9.4. Estratégias para o controlo da tuberculose

A Organização Mundial da Saúde estabeleceu como objectivos no controlo da tuberculose:

1. Redução da mortalidade, morbilidade e transmissão da doença
  - Para prevenir a transmissão definiram-se metodologias para:
    - i. Detecção de casos (diagnóstico precoce);
    - ii. Tratamento padronizado (standardizado);
    - iii. Prevenção da infecção.
  
  - Como medidas preventivas do desenvolvimento da doença num indivíduo infectado determinou-se:
    - i. Rastreio dos contactos (dos indivíduos com quem contactou o infectado) e quimioprofilaxia;
    - ii. Vacinação (Vacina Bacilo Calmette-Guérin) .
  
2. Prevenção do desenvolvimento de resistência aos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose [Raviglione MC *et al.*, 2002; Hopewell P *et al.*, 2006].

### *Plano Nacional de Luta contra a Tuberculose*

Num Programa de Luta Contra a Tuberculose são, geralmente, consideradas três prioridades com o propósito de a controlar:

- Identificação de todos os casos de tuberculose activa;
- Rastreio sistemático dos contactos, principalmente dos conviventes e familiares mais próximos, o que permite o diagnóstico de casos novos de tuberculose doença e tuberculose infecção;
- Rastreio sistemático de outras populações igualmente em risco elevado, nomeadamente os imigrantes, doentes VIH/SIDA, toxicodependentes, reclusos e profissionais dos estabelecimentos prisionais, idosos residentes em lares ou outras instituições, profissionais de saúde, sem abrigo, doentes com patologias específicas (insuficientes renais crónicos, diabéticos, corticodependentes, doentes com leucemias, linfomas), doentes em instituições de saúde mental [Organização Mundial de Saúde - Direcção Geral de Saúde, 2004; Direcção Geral de Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007; Hopewell P *et al*, 2006].

### *Toma de Observação Directa*

A OMS recomenda a aplicação da estratégia de ‘Toma de Observação Directa’ (TOD) – designada, na forma anglo-saxónica, DOTS (*Directly Observed Treatment, Short Course*). Esta é uma estratégia que garante a cura da maior parte dos doentes acompanhados pelos serviços de saúde apresentando também a melhor relação custo-eficácia [World Health Organization, 2002; Organização Mundial de Saúde - Direcção Geral de Saúde, 2004].

De acordo com a OMS [World Health Organization, 2002], a aplicação da estratégia Toma de Observação Directa suporta-se em pilares:

- i. Envolvimento governamental no programa de combate à tuberculose;
- ii. Detecção de casos através de análise microscópica à expectoração do indivíduo;
- iii. Tratamento farmacológico de curto termo, toma de observação directa;
- iv. Fornecimento regular e ininterrupto de fármacos tuberculostáticos;
- v. Sistema de monitorização para apoio ao programa de supervisão e avaliação.

#### 1.9.5. Factores de risco de infecção

A incidência da TB concentra-se numa população que é mais difícil de tratar: doentes com baixas condições socio-económicas, sem condições de acesso a cuidados de saúde e que vive em bairros sociais problemáticos; os doentes recalcitrantes que não aderem aos protocolos de tratamento farmacológico; os doentes imunodeprimidos, que são incapazes de combater a doença [Collins H *et al*, 2001; Antunes F (ed), 2003; Walker R (ed) *et al*, 2003].

#### *Raça, etnia e migrantes*

O peso relativo dos doentes originários de países estrangeiros varia entre 0% na República Checa e 83% em Israel [Pina J, 2000]. Em alguns países do mundo ocidental, a incidência de tuberculose nos imigrantes é a principal responsável pela incidência global do país.

Em Portugal o Sistema de Vigilância da TB só tem dados após o ano 1999, havendo dados de investigação nos distritos de Lisboa e Setúbal que revelam uma percentagem de cerca de 13,2% de origem estrangeira, praticamente todos dos países africanos de língua oficial portuguesa [Direcção Geral de Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007]. Desde

esta data, o perfil de imigração em Portugal variou bastante, nomeadamente em termos de indivíduos vindos da Europa de Leste. Estes emigrantes são oriundos de países de elevada prevalência e, teoricamente, segundo a literatura, são imigrantes recentes (<5 anos). No entanto, um número significativo de casos de tuberculose activa em imigrantes ocorre tardiamente como resultado de uma reactivação a partir de uma infecção latente adquirida no país de origem [Villar M *et al.*, 2003].

Em 2007 o Algarve registou um total de 39 indivíduos com TB doença caso incidente (caso novo) [Administração Regional de Saúde do Algarve, IP 2007].

#### *Idade, género e ocupação*

Os números de doentes infectados têm vindo a aumentar nas faixas etárias mais altas. Existe ainda, um número considerável de doentes idosos que são infectados, *de novo*, especialmente quando se encontram a residir em lares para a terceira idade. A taxa de infecção por TB nos lares para a terceira idade é o dobro daquela verificada para a população idosa no global, sendo um dos factores de risco o período de permanência na instituição. Apesar da elevada prevalência na população idosa, os maiores aumentos verificaram-se na população com idades compreendidas entre os 25 a 44 anos de idade. Por esta população estar em idade fértil, a taxa de TB em crianças também tem vindo a aumentar.

O género masculino apresenta uma taxa duas vezes superior à do género feminino.

Os trabalhadores em instituições de saúde e em lares para a terceira idade estão sujeitos a um maior risco de infecção, principalmente se estiverem envolvidos com tratamento do foro respiratório como por exemplo os médicos pneumologistas [Direcção Geral de Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007].

### *Co-infecção com o vírus da imunodeficiência humana (VIH)*

A infecção pelo VIH tem sido um contribuinte significativo para o aumento dos números relativos à infecção pela TB. Muitos hábitos e experiências habituais entre os doentes infectados pelo VIH podem aumentar o risco de infecção por TB [Pina J, 2000; Paixão MT *et al.*, 2002; Volmink J *et al.*, 2004].

O relatório da OMS para o ano 2007, indica que para o período do ano 2004 a 2007, no espaço europeu, Portugal apresentava a segunda proporção de doentes co-infectados pelo VIH (14%) [European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2009].

### *Toxicoddependência*

Os toxicodpendentes também são um grupo de risco acrescido para a tuberculose, uma vez que têm uma probabilidade acrescida cerca de 6 vezes maior de infecção por *M. tuberculosis* do que a população em geral.

O rastreio sistemático da tuberculose demonstrou ser bastante benéfico quando integrado em programas de desabilitação com a metadona em colaboração com os Centros de

Atendimento a Toxicodependentes [Direcção Geral de Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007].

#### 1.9.6. Factores de risco para a doença

Após a infecção, o período de risco até desenvolver o estado activo da doença é aproximadamente 10 anos, sendo os 2 primeiros anos depois da exposição, aqueles que representam maior risco. As crianças infectadas com menos de 2 anos de idade e os doentes geriátricos têm estimado um factor de risco 2 a 5 vezes superior ao dos outros grupos etários. Indivíduos com imunossupressão (insuficiência renal, cancro, tratamento com fármacos imunossupressores) têm um risco superior em cerca de 4 a 16 vezes. Os doentes infectados pelo VIH têm um risco de desenvolver a doença de mais de 100 vezes, enquanto para indivíduos não-infectados esse risco é de 10 vezes. Tendo em consideração isto, todos os doentes infectados pelo VIH devem ser testados para a infecção por TB e vice-versa [DiPiro J (ed) *et al.*, 2001].

#### *Perfil de resistências aos fármacos*

Importa, num contexto farmacoepidemiológico conhecer o perfil de resistência aos fármacos utilizados na TB, em determinada região [Narita M *et al.*, 2001]. A resistência aos fármacos anti-bacilares é resultante dos 50 anos de antibioterapia, o que é, desde há muito conhecido. As principais causas da resistência são os tratamentos inadequados por má adesão dos doentes, com interrupção ou com toma parcial dos regimes prescritos.



Em Portugal o perfil de resistência primária à isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomicina é o seguinte: prevalência mediana da prevalência primária a qualquer destes fármacos em Portugal, com 13,7%; especificamente, 7,1% para a isoniazida, 1,8% para a rifampicina, 11,7% para a estreptomicina e 0,2% para o etambutol; a multiresistência primária regista 1,7% em Portugal. Relativamente à resistência adquirida a estes 4 fármacos, em Portugal temos uma prevalência mediana de 37,6%. A multiresistência está estimada em cerca de 8,8% no nosso país [Pina J, 2000].

No nosso país, o programa de controlo de TB cobre todo o território, não há dificuldade no fornecimento dos fármacos e são recomendados os esquemas de tratamento standard recomendados pela OMS, no entanto, cerca de um quarto dos casos em re-tratamento iniciam esquemas inadequados e a taxa de sucesso terapêutico encontra-se muito aquém da meta definida [Direcção Geral de Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007].

### **1.10. Aspectos clínicos**

Sabe-se hoje que a TB é uma doença infecciosa que pode atingir, praticamente qualquer órgão, sendo, no entanto, rara a afectação do músculo estriado e cardíaco. Os mecanismos patogénicos da TB explicam a diversidade da sua expressão clínica. Assim, após a inalação dos bacilos, e uma vez ultrapassada a barreira muco-ciliar nasal e brônquica, quer ao nível do parênquima pulmonar, quer ao nível dos gânglios linfáticos pulmonares, decorre um conjunto de complexos mecanismos que têm como objectivo neutralizar a agressão micobacteriana. Na sequência da sucessão dos mecanismos patogénicos anteriormente mencionados, a expressão clínica da TB depende do local/órgão atingido [Collins HL *et al*, 2001]. Embora a expressão pulmonar seja a mais habitual existem outras menos usuais, por exemplo:

- Sintomatologia esofágica;
- Eritema nodoso ou uma querato-conjuntivite flictenular;
- Insuficiência supra-renal;
- Abcesso rectal e fissuras peri-anais;
- Abscessos frios mamários ou da parede do tórax;
- Obstruções da veia cava superior;
- Alterações hematológicas – leucopénia, monocitose, anemia, leucocitose e reacções leucemóides, etc.

Pelos motivos expostos, a TB pulmonar é a forma mais frequente. A existência de TB extra-pulmonar resulta de 3 contextos patogénicos diferentes: disseminação por via intracanicular, como acontece na maioria dos casos da TB brônquica, laringea e gastrointestinal; contiguidade, como acontece na TB pleural, pericárdica e peritoneal e a disseminação linfo-hematogénea, quer na infecção primária, quer nas reactivações posteriores [Antunes F (ed), 2003].

Tabela 6 – Expressões clínicas da TB primária. Adaptado de [Pina J, 2000].

<b>Expressão clínica</b>	<b>Percentagem</b>
Asténia	85
Tosse	76
Emagrecimento	68
Febrícula vespertina	59
Expectoração	53
Anorexia	44
Dispneia	31
Dor torácica	26
Sudação nocturna	24
Hemoptise	22

A TB pode apresentar-se através de sintomas generalizados como a perda ponderal, mal-estar, febrícula vespertina e sudorese nocturna. Com a progressão da doença o doente pode

desenvolver tosse persistente (durando mais de 3 a 4 semanas), que é muitas vezes produtiva de *sputum* (expectoração mucosa, purulenta e hemoptóica). É ainda característico o sopro anfórico, clássico da TB, que pode ser audível sobre áreas com grandes cavidades, dispneia (se existirem lesões pulmonares ou derrame pleural extensos) e dor torácica, em pontada (atingimento pleural) [Pina J, 2000; DiPiro J (ed) *et al.*, 2001; Walker R (ed) *et al.*, 2003] (tabela 6).

Frequentemente, o início da TB é insidioso e o diagnóstico de TB pode não ser considerado até ser feita uma radiografia torácica. Tipicamente, a radiografia apresenta infiltrados nodulares nas áreas apicais dos lóbulos superiores ou no segmento superior dos lóbulos inferiores. Infelizmente, a maioria dos doentes não procura ajuda médica enquanto não surgem sintomas mais dramáticos como a hemoptises (erosão de uma artéria pulmonar pelo granuloma) [Antunes F (ed), 2003].

Os aspectos clínicos relacionados com a TB extra-pulmonar, variam consoante os sistemas de órgãos afectados, mas tipicamente consistem no comprometimento progressivo das funções orgânicas. Assim, podemos ter:

- Linfadenite tuberculosa – surge em mais de 25% dos casos de TB extra-pulmonar, sendo particularmente comum entre pacientes infectados pelo VIH. Os linfonodos são normalmente cervicais e supraclaviculares e apresentam-se aumentados e indolores. Pode ocorrer drenagem fistulosa de restos caseosos. Em geral, os sintomas sistémicos só aparecem em pacientes infectados pelo VIH;
- Comprometimento pleural - é comum na TB primária e resulta de hipersensibilidade de tipo tardio aos bacilos no espaço pleural. Geralmente, estes microrganismos surgem em número reduzido. O derrame produzido pode ser pequeno e assintomático ou grande, com febre associada, dor torácica pleurítica e

dispneia. O líquido pleural possui uma cor amarelada, com conteúdo proteico, níveis de glicose normais ou baixos, pH inferior a 7,2 e leucócitos detectáveis (em geral 500 a 2500/ $\mu$ l. A biopsia pleural é frequentemente necessária para o estabelecimento do diagnóstico e revela a presença de granulomas ou cultura positiva em cerca de 70% dos casos;

- Tuberculose geniturinária – esta é responsável por 15% dos casos extra-pulmonares e pode afectar qualquer parte do tracto genito-urinário e, em geral, decorre da disseminação sanguínea após infecção primária. O exame de urina é anormal em 90% dos casos, com piúria, urocultura negativa e disúria. Nas mulheres, a TB genital pode causar infertilidade ou irregularidades menstruais. Os homens podem desenvolver epididimite ou prostatite. Essas infecções geniturinárias respondem de modo satisfatório à farmacoterapia;
- Tuberculose óssea – a TB óssea, ou esquelética, é responsável por aproximadamente 10% dos casos extra-pulmonares. As articulações que sustentam a maior parte do peso corporal (coluna vertebral, anca e joelhos) são afectadas com maior frequência. No estado avançado da TB da coluna vertebral (mal de Pott) pode ocorrer colapso vertebral;
- Tuberculose do sistema nervoso central – esta é responsável por 5% dos casos extra-pulmonares e ocorre com maior frequência em crianças pequenas e em pacientes infectados pelo HIV. A doença pode ocorrer de forma aguda ou subaguda. É comum haver paralisia dos nervos cranianos (particularmente dos nervos oculares) e hidrocefalia. O exame do líquido cefalorraquidiano revela pleocitose linfocítica, nível elevado de proteínas e hipoglicorraquia. Apesar da doença responder à farmacoterapia, as sequelas neurológicas são comuns;
- Tuberculose gastrointestinal – este tipo de TB pode afectar qualquer parte do tracto gastrointestinal. O íleo terminal e o cego são os locais mais afectados. As expressões clínicas comuns incluem dor abdominal, diarreia, obstipação, hematoquezia e massa abdominal palpável. Os casos com ulcerações da parede intestinal e fístulas podem simular a doença de Crohn. A intervenção cirúrgica é necessária na maioria dos casos. A peritonite tuberculosa apresenta-se com febre,

dor abdominal e ascite; o líquido ascítico é exsudativo, com nível elevado de proteínas e pleocitose linfocítica. A biopsia peritoneal é frequentemente necessária para o estabelecimento do diagnóstico;

- Tuberculose pericárdica – é mais vulgar nos indivíduos idosos, embora seja também comum em pacientes infectados pelo VIH. Sem tratamento, a TB pericárdica é fatal. Mesmo com tratamento, pode ocorrer pericardite constrictiva crónica;
- Tuberculose miliar – esta decorre da disseminação sanguínea e pode representar uma infecção recém-adquirida ou reactivação da doença latente. As manifestações clínicas são inespecíficas e múltiplas. A maioria dos casos caracteriza-se por febre, sudorese nocturna, anorexia, fraqueza e perda ponderal. Podem ocorrer hepatomegália, esplenomegália, linfadenopatia e tubérculos oculares;
- Tuberculose associada à infecção por VIH - a manifestação de TB em doentes co-infectados com VIH depende do estadio da infecção por VIH. Por a infecção por TB ser mais virulenta do que outras infecções oportunistas associadas ao VIH (*Pneumocystis carinii*, *M. avium*), ocorre numa fase inicial da imunodepressão. Na TB em doentes com VIH é menos comum verificar-se cavitação, teste da tuberculina positivo ou febre. No entanto, têm maior incidência de TB extrapulmonar, incluindo linfadenite, bacteriemia, envolvimento do sistema nervoso central, do tracto genito-urinário, medula óssea e doença miliar [Pina J, 2000; DiPiro J (ed) *et al.*, 2001].

A manifestação clínica nos doentes idosos é, frequentemente, atípica, mimetizando outras doenças respiratórias. Muitas características da doença podem estar alteradas ou mesmo ausentes. Comparativamente com doentes jovens, nos idosos a TB está associada só em 50% dos casos a febre e teste positivo de tuberculina, 40% a hemoptese e suores nocturnos só em 20%. A perda de peso tem uma frequência semelhante em ambos os grupos, por seu lado, as alterações mentais são 2 vezes mais comuns nos idosos [DiPiro J (ed) *et al.*, 2001].

## **1.11. Diagnóstico**

### *1.11.1. Teste cutâneo*

A chave para uma boa prevenção da disseminação da TB é uma boa identificação dos indivíduos que estão afectados. Isto envolve a utilização de um teste cutâneo com um derivado purificado proteico de tuberculina [Organização Mundial de Saúde – Direcção Geral da Saúde, 2004].

Por ser quantitativo, o teste de Mantoux (teste de tuberculina) é o preferido actualmente para diagnosticar os indivíduos infectados num rastreio. Neste teste são administradas, por via sub-cutânea, geralmente, 5 unidades de tuberculina no antebraço [DiPiro J (ed) *et al.*, 2001; Antunes F (ed), 2003; Walker R (ed) *et al.*, 2003].

### *1.11.2. Testes adicionais*

Os doentes diagnosticados com infecção por TB através do teste de Mantoux, bem como aqueles que apresentam sinais clínicos consistentes com TB devem, sofrer mais testes de diagnóstico no sentido de excluir a possibilidade de doença activa. A confirmação do diagnóstico deve ser feita com recurso a radiografias e exames microbiológicos do *sputum*

ou outro qualquer material biológico infectado [Organização Mundial de Saúde – Direcção Geral da Saúde, 2004; Hopewell P *et al*, 2006].

### 1.11.3. Radiografia

A radiografia torácica deve ser feita de forma rotineira em indivíduos sob suspeição de TB de forma a esclarecer o diagnóstico, e em doentes previamente diagnosticados, de forma a avaliar a extensão da infecção [Pina J, 2000].

### 1.11.4. Exame bacteriológico

O diagnóstico microbiológico/bacteriológico visa o isolamento do *M. tuberculosis* em cultura, a partir de um local de infecção. Este exame bacteriológico da expectoração não faz parte das metodologias aplicadas nos rastreios.

Como foi descrito anteriormente, o exame do *sputum* é importante na evidência microbiológica de TB pulmonar. Para tal são feitas 3 culturas matinais (considera-se que as colheitas matinais têm maior número de organismos). Os doentes que não tiverem expectoração devem, recorrer a aerossóis de solução salina de forma a facilitar a recolha da amostra. A alternativa é a broncoscopia e a aspiração gástrica de fluido (que deve ser evitada nos gerentes por haver risco de aspiração). No caso de doentes com suspeição de TB extra-pulmonar é colhida uma amostra do fluido biológico ou feita a biópsia do local infectado [DiPiro J (ed) *et al.*, 2001; Antunes F (ed), 2003].

#### 1.11.5. Tomografia Axial Computorizada

A Tomografia Axial Computorizada do tórax é um exame complementar muito útil quando é necessário esclarecer algumas situações, pelo facto de ser mais sensível do que a radiografia simples. É aplicada, por exemplo, na clarificação das formas miliares da doença, nos casos de esclarecimento de casos de estenose ou compressão brônquica e na confirmação, ou não, de cavidades [Pina J, 2000].

#### 1.11.6. QuantiferonTB-GOLD

Pode ser ainda aplicado um método serológico, designado por QuantiferonTB-GOLD™, já aprovado pela *Food and Drug Administration* nos Estados Unidos da América, com a finalidade de substituir a prova tuberculínica, uma vez que é mais específica. Os estudos que têm vindo a ser feitos indicam a utilidade desta técnica na tuberculose infecção [Jafari C *et al.*, 2009].

#### 1.11.7. Anatomia-patológica

Nos casos de tuberculose extra-pulmonar o isolamento do *M. tuberculosis* nos produtos colhidos no local responsável pelas queixas (pleura, gânglio, liquor, etc) nem sempre é



possível e nestas situações é necessário recorrer ao exame histológico da peça biopsiada [Pina J, 2000].

#### 1.11.8. Patologia clínica

Na maior parte dos casos, as alterações hematológicas e bioquímicas são inespecíficas, pelo que ajudam pouco na confirmação de diagnóstico da tuberculose:

- Hemograma: pode verificar-se anemia, moderada, geralmente normocítica, normocrómica. Pode, por vezes, ser hipocrómica e/ou microcítica. Nas formas dessiminadas, podem ser encontrados glóbulos vermelhos nucleados. Pode, também, ocorrer coagulopatia de consumo;
- Leucograma: os leucócitos apresentam uma contagem normal na maioria dos doentes; os monócitos podem estar aumentados, em número superior aos linfócitos (10 a 20% / 5 a 10%);
- Proteína C reactiva: Esta proteína encontra-se elevada em cerca de 60% dos doentes bacilíferos e tem vantagem sobre a velocidade de sedimentação, uma vez que não é influenciada por factores como a anemia, policitémia e hipergamaglobulinémia;
- Função hepática: Os enzimas hepáticos apresentam valores, geralmente, dentro do normal, o que, no entanto não exclui o envolvimento do fígado pela doença. A fosfatase alcalina pode encontrar-se elevada. [Pina J, 2000; Organização Mundial da Saúde - Direcção Geral da Saúde, 2004].

## 1.12. Tratamento

Os fármacos anti-bacilares são classificados, consoante a sua actividade sobre o *M. tuberculosis*, em: fármacos com actividade bactericida precoce (isoniazida e estreptomicina seguidos da rifampicina e etambutol); fármacos com actividade esterilizante (pirazinamida e rifampicina; a isoniazida é mais fraca); fármacos com actividade de prevenção de resistências (isoniazida, rifampicina seguidas do etambutol e estreptomicina; a pirazinamida é aqui pouco eficaz) [Walker R (ed) *et al*, 2003].

É o correcto esquema terapêutico de fármacos anti-bacilares que permite atingir os objectivos terapêuticos pretendidos:

- Rápida identificação de um novo caso de TB;
- Isolamento imediato do doente com doença activa, de forma a prevenir a disseminação da doença;
- Colheita adequada de amostras para esfregaços e culturas;
- Início de tratamento específico para TB;
- Resolução rápida dos sinais e sintomas da doença;
- Alcance do estado de não-infeccioso, permitindo o doente sair do isolamento;
- Adesão ao regime farmacoterapêutico do tratamento;
- Cura do doente no menor período de tempo possível (geralmente, pelo menos 6 meses).

Os objectivos secundários são o estudo do caso epidemiológico do doente, identificar todas as pessoas infectadas e fazer o tratamento adequado destes indivíduos [Pina J, 2000].

### 1.12.1. Abordagem geral do tratamento

O tratamento farmacológico da TB é o ponto crítico no tratamento desta doença. Outras intervenções são importantes complementares nos cuidados prestados ao doente mas não substituem o tratamento farmacológico. Pode ser utilizada monoterapia apenas em doentes que não têm TB activa (infecção latente, demonstrada através do teste cutâneo de Mantoux). Uma vez instalada a doença activa, são necessários, no mínimo 2 fármacos, mas geralmente devem ser utilizados 3 ou mais fármacos simultaneamente. A duração do tratamento depende da condição do hospedeiro e da sua tolerância às intervenções médicas. O período de tratamento mais curto é geralmente de 6 meses, embora sejam necessários 2 a 3 anos de tratamento em casos extremos de multi-resistência à farmacoterapia. Por o período de tratamento ser tão longo, e por os doentes se sentirem relativamente bem após algumas semanas de terapêutica, é fundamental fazer um bom acompanhamento farmacoterapêutico destes doentes. Tem-se verificado que a Toma de Observação Directa é custo-efectiva [DiPiro J (ed) *et al.*, 2001; Narita M *et al*, 2001; Navin T *et al*, 2002].

### 1.12.2. Terapêutica farmacológica

O tratamento da TB inclui múltiplos fármacos. Existem dois fármacos fundamentais, a isoniazida e a rifampicina, e os restantes fármacos desempenham papéis mais específicos. Dependendo da estratégia farmacoterapêutica, os aminoglicosidos (estreptomina,

canamicina e amicacina) podem desempenhar uma actividade significativa sobre o *M. tuberculosis*. Os restantes fármacos são consideravelmente mais fracos e a sua utilização requer períodos de tratamento mais longos. Estes parâmetros estão baseados na concentração mínima inibitória e nos dados farmacocinéticos. A utilização de doses superiores de tuberculostáticos para o tratamento de organismos moderadamente resistentes não tem sido sistematicamente estudada. Tipicamente, o *M. tuberculosis* é, ou muito susceptível ou muito resistente a determinado fármaco. Isto contrasta, por exemplo com o *M. avium*, em que é frequente a resistência moderada dos organismos. Teoricamente, os resultados da concentração mínima inibitória podem ser utilizados como guia nos doseamentos do tratamento de infecções por organismos moderadamente resistentes, no entanto, esta hipótese requer estudos prospectivos [DiPiro J (ed) *et al.*, 2001; Ait-Khaled N *et al.*, 2005].

Existem três propriedades essenciais nos fármacos antituberculosos, nomeadamente, a actividade bactericida, a actividade esterilizante e a capacidade de prevenir resistências. A rifampicina e a isoniazida são fármacos antimicobacterianos capazes de prevenir a resistência, seguindo-se o etambutol, a pirazinamida e a estreptomomicina [Pina J, 2000; World Health Organization. KNCV – The Royal Netherlands TB Association, 2001].

### 1.12.3. Objectivos do tratamento farmacológico

As características do microrganismo em causa fazem com que as regras para o tratamento desta doença se distanciem daquelas aplicadas para o tratamento de outras infecções. No entanto, um tratamento bem conduzido cura cerca de 95% dos casos e isto implica:

- A administração diária controlada da medicação – com Toma de Observação Directa;
- Utilização obrigatória de associação de fármacos - poliquimioterapia (de forma a prevenir o desenvolvimento de resistências);
- O tratamento prolongado (com cerca de 6 meses para a maior parte das situações);
- O tratamento é feito em duas fases: 1ª fase – diminuição rápida do número de bacilos; 2ª fase – esterilização das lesões [Organização Mundial da Saúde – Direcção Geral da Saúde, 2004; Hopewell P *et al.*, 2006].

A redução rápida do número de *M. tuberculosis* visa, em primeira instância, poupar os tecidos do hospedeiro matando rapidamente os bacilos em multiplicação e em segundo lugar encurtar a duração total do tratamento e em terceiro lugar tornar os doentes não infecciosos de forma a poderem regressar a um quotidiano mais próximo do habitual. [Organização Mundial da Saúde – Direcção Geral da Saúde, 2004].

Um tratamento inadequado leva ao desenvolvimento de mutantes resistentes aos fármacos geralmente usados, o que leva à falência do tratamento e a recaídas do doente [Constant C *et al.*, 2004].

Assim, os principais objectivos do tratamento são:

- Redução rápida do número de micobactérias;
- Evitar o desenvolvimento de resistências aos fármacos, clinicamente significativas;
- Esterilização, para evitar recaídas;
- Diminuição da transmissão da doença;
- Atingir a cura rápida, sem sequelas [World Health Organization, 2006].

### **1.13. Avaliação de *outcomes* terapêuticos**

Um dos problemas no tratamento da TB é a adesão à terapêutica por parte do doente. Infelizmente, não existe nenhuma forma fiável de identificação dos doentes mais problemáticos a este nível [Lertmaharit S *et al.*, 2005].

A forma mais efectiva de garantir a adesão à terapêutica é a utilização da Toma de Observação Directa. Embora isto pareça, à primeira avaliação, mais dispendioso, na realidade é a forma mais económica, a longo prazo, da prevenção da disseminação da doença. Assume-se que os indivíduos sem-abrigo constituem um grupo de pouca confiança para a adesão e a Toma de Observação Directa deve ser-lhes reservada; os doentes mais “responsáveis” podem ser tratados sem terapêutica supervisionada; de qualquer forma parece consensual que a expansão do uso da Toma de Observação Directa traz benefícios para quaisquer doentes [Lertmaharit S *et al.*, 2005]. Burman WJ sugere em casos mais complicados de adesão à terapêutica, o encarceramento dos doentes de risco durante um período curto inicial de tratamento [Burman WJ *et al.*, 2007].

Devem ser colhidas amostras de *sputum* diariamente que são avaliadas até a coloração do esfregaço ser negativa. Depois disto o doente pode sair do isolamento e após melhoria da sua sintomatologia pode ter alta hospitalar. É depois feita terapêutica de manutenção e feitas culturas mensalmente até estas serem negativas, o que pode demorar 2 meses. Se as culturas continuarem positivas após 2 meses deve ser testada a sensibilidade do microrganismo aos fármacos usados e verificadas as concentrações séricas [Organização Mundial de Saúde – Direcção Geral da Saúde, 2004].

As determinações bioquímicas como a creatinina, aspartato transaminase e alanina transaminase, e a contagem de células sanguíneas e plaquetas devem ser feitas periodicamente, podendo aumentar a sua frequência consoante a existência de outros factores de risco para o aumento da toxicidade (idosos, alcoólicos, grávidas) [Pina J, 2000].

A hepatotoxicidade deve ser avaliada no caso de doentes cujas transaminases aumentam cerca de 5 vezes o limite normal ou cuja bilirrubina excede os 3mg/dl. Nesta situação um ou mais agentes farmacológicos problemáticos devem ser descontinuados [Pina J, 2000].

Devem ser feitos testes audiométricos periódicos em doentes que fazem estreptomicina durante mais de 1 ou 2 meses. A avaliação da acuidade visual deve ser feita nos doentes que têm terapêutica com etambutol. Todos os doentes com TB devem ser testados para a infecção por VIH [Pina J, 2000; Wilson W (ed) *et al.*, 2001].

#### *Monitorização de concentrações séricas*

A monitorização farmacológica (TDM – *Therapeutic Drug Monitoring*) ou a avaliação farmacocinética são as formas de otimizar a terapêutica através da determinação das concentrações séricas.

Os doentes não infectados com VIH e sem TB multiresistentes, geralmente são tratados mais facilmente e a monitorização farmacológica deve ser utilizada só caso estes doentes não respeitem a Toma de Observação Directa. Por outro lado, os doentes com SIDA,

diabetes, fibrose quística, e com distúrbios ao nível do tracto gastrointestinal, têm geralmente má absorção dos fármacos utilizados na TB e são, por isso, bons candidatos para monitorização farmacológica. Os doentes com insuficiência hepática ou renal também devem ser monitorizados.

No tratamento da TB multiresistente as diferenças entre a concentração máxima e a concentração mínima inibitória nos agentes de segunda linha são muito menores que aquelas verificadas para a isoniazida e rifampicina, pelo que as alterações na absorção destes fármacos podem ser problemática. Embora não sejam conhecidas as concentrações plasmáticas óptimas no tratamento da TB, têm sido propostas concentrações séricas alvo (*target*). Têm sido usadas colheitas sanguíneas 2 e 6 horas após a administração dos fármacos, embora estes não sejam intervalos ideais para todos os fármacos utilizados. Para os fármacos com longos tempos de semi-vida (pirazinamida, cicloserina, levofloxacina) podem ser feitas colheitas às 2 e 10 horas após administração [Bass J *et al.*, 1994; Pina J, 2000]. Esta metodologia não é protocolar nos Centros de Diagnóstico Pneumológico.

#### **1.14. Considerações farmacoeconómicas**

A Organização Mundial da Saúde indica que o controlo da TB é das intervenções mais custo-efectivas em todo o mundo [World Health Organization. KNCV – The Royal Netherlands TB Association, 2001]. A identificação numa fase inicial dos casos de TB e o uso efectivo de isoniazida, rifampicina, pirazinamida (mais etambutol ou estreptomina) enquanto se aguarda os resultados do isolamento do agente infeccioso deve ser um dos objectivos primários dos departamentos de saúde pública. A investigação de contacto e tratamento dos indivíduos infectados, mas sem doença, é o objectivo seguinte, de forma a prevenir futuros casos de TB [Burman WJ *et al.*, 1997].



Os doentes que completam o tratamento da TB têm taxas de cura que se aproximam dos 100%. A não-adesão do doente, a resistência aos fármacos, a doença extra-pulmonar e a concomitância com outras doenças reduzem a efectividade da farmacoterapia em cerca de 75% [Pina J, 2000].

O tratamento da TB é particularmente dispendioso, especialmente se é necessário a hospitalização do doente [Pina J, 2000].

### **1.15. Qualidade no processo assistencial na tuberculose**

Para avaliar a efectividade dos cuidados de saúde prestados aos doentes com tuberculose, em tratamento em ambulatorio, é necessário estabelecer quais os dados, variáveis e factores envolvidos e quais as ferramentas e metodologias a aplicar:

- Indicadores de resultado;
- Indicadores de progresso.

Existem vários factores que podem condicionar o resultado do estudo (factores de risco para a infecção e para a doença, apresentados anteriormente). Importam por poderem influenciar tanto o resultado final como os procedimentos habituais do acompanhamento médico. Resumidamente, os factores são:

- Demográficos (idade, género, nacionalidade, residência);

- Psico-sociais (habilitações literárias);
- Clínicos (tipo/localização de TB, co-morbilidades, co-infecção TB/VIH; polimedicação, toxicoddependência).

Estes factores afectam o tratamento do doente, seja em termos de resultados clínicos, como na adesão à terapêutica e de uma forma geral a qualidade de vida do indivíduo [Organização Mundial da Saúde – Direcção Geral da Saúde, 2004].

### **1.16. Fundamentação para o estudo**

A tuberculose, sendo uma das doenças mais antigas da humanidade, tem agravantes como o contínuo aumento das estirpes multiresistentes, a SIDA, a terapêutica de difícil adesão pelos doentes e condições sociais precárias como o desemprego, a migração e a toxicoddependência, justificando a atenção particular dos profissionais de saúde, entre os quais o farmacêutico [Pina J, 2000; Mirtzyk BM, 2008].

O acompanhamento individualizado da situação clínica pode evitar o aparecimento de co-morbilidades e colaborar para melhorar a percepção do estado de saúde por parte do doente. A prevenção, detecção e tratamento das patologias associadas e a melhoria dos comportamentos de adesão à terapêutica são factores que podem condicionar o prognóstico do doente e como tal, a diminuição da morbidade e mortalidade deste grupo de doentes [Feldstein A *et al.*, 2006].

O controlo do tratamento farmacológico dos doentes com TB, no qual se centra este estudo, é também um dos factores a considerar na avaliação dos cuidados de saúde prestados a estes doentes.

O acompanhamento farmacoterapêutico personalizado é uma prática profissional em que o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do doente relacionadas com os medicamentos [Atreja A *et al*, 2005]. Este serviço implica um compromisso, que deve ser feito de forma continuada, sistematizada e documentada, em colaboração com o doente e os restantes profissionais de saúde, com o objectivo de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do doente [American Society of Health-System Pharmacists, 2004].

A importância da presença do farmacêutico nos serviços clínicos de hospitais de agudos foi, há muito, reconhecida em todo o mundo. Os estudos farmacoeconómicos [Bond CA *et al.*, 2000] revelam a diminuição dos custos totais com os cuidados de saúde prestados quando existe o serviço de acompanhamento farmacoterapêutico implementado.

Considerando a problemática inerente à patologia tuberculosa, e à estrutura assistencial a estes doentes, tem particular interesse a implementação de um programa de acompanhamento farmacoterapêutico. O conhecimento do perfil de resultados clínicos negativos da medicação permite a aplicação de estratégias de prevenção e resolução, proporcionando um impacto positivo no estado de saúde dos doentes e na qualidade da prestação de cuidados de uma forma geral.

Os resultados deste estudo poder-se-ão revelar importantes na tomada de futuras decisões estratégicas para o controlo e tratamento da tuberculose na Região de Saúde do Algarve.

## **2. OBJECTIVOS**

### **2.1. Objectivo principal**

O objectivo principal deste estudo é avaliar o impacto do acompanhamento farmacoterapêutico sobre o estado de saúde de doentes com tuberculose em regime de ambulatorio.

### **2.2. Objectivos secundários**

Os objectivos secundários são:

- a. Descrição da intervenção farmacêutica nos doentes do grupo de estudo.
  - o Descrição da intervenção e resolução dos resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados.
  - o Identificação dos fármacos e problemas de saúde associados aos resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados.
- b. Comparação de indicadores de qualidade do processo assistencial entre os doentes do grupo de estudo e os doentes do grupo controlo.
  - o Episódios de internamento hospitalar.

- Surgimento de co-morbilidades/complicações clínicas.
- Adesão à terapêutica.

### **3. MÉTODOS**

#### **3.1. Desenho do estudo**

Este é um estudo aberto, multicêntrico, randomizado, com um grupo de estudo e um grupo controlo.

#### **3.2. Período do estudo**

- 12 meses: 1 de Junho de 2006 a 31 de Maio de 2007

O estudo incluiu um período de rastreio (*screening*), e estudo piloto com duração de um mês. Durante o estudo piloto foram estudados e estabelecidos os procedimentos.

#### **3.3. Local de desenvolvimento do estudo**

O estudo teve lugar nos Centros de Diagnóstico Pneumológico do sotavento algarvio:

- Centro de Diagnóstico Pneumológico de Albufeira;
- Centro de Diagnóstico Pneumológico de Faro;

- Centro de Diagnóstico Pneumológico de Loulé;
- Centro de Diagnóstico Pneumológico de Olhão;
- Centro de Diagnóstico Pneumológico de Tavira;
- Centro de Diagnóstico Pneumológico de Vila Real de Santo António.

### **3.4. População de estudo**

Todos os doentes com tuberculose doença – casos incidentes – em tratamento em ambulatório nos Centros de Diagnóstico Pneumológico do sotavento algarvio durante o período de estudo.

#### **3.4.1. Critérios de inclusão**

- Diagnóstico de tuberculose doença (caso incidente);
- Doente em início de tratamento em ambulatório num Centro de Diagnóstico Pneumológico do sotavento algarvio;
- Consentimento informado do doente.

#### **3.4.2. Critérios de exclusão**

- Idade inferior a 18 anos;
- Mulheres grávidas.



### 3.4.3. Randomização dos doentes

Os doentes foram incluídos no grupo de estudo ou no grupo controlo, através de randomização. Para isto foi utilizado o método do saco opaco com bolas de duas cores: o doente retira aleatoriamente uma bola cuja cor dá ao investigador a indicação da selecção do doente para integrar o grupo de estudo (bola com cor branca) ou o grupo controlo (bola com cor preta).

### 3.4.4. Questões éticas

O estudo foi aprovado e autorizado por uma Comissão de Ética para a Saúde.

Uma vez que a Administração Regional do Algarve, Instituto Público (IP), entidade que tutela os Centros de Diagnóstico Pneumológico do sotavento algarvio, não dispõe de uma Comissão de Ética para a Saúde, foi solicitado e obteve-se o parecer positivo da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de Faro, Empresa Público Empresarial (EPE), com posterior autorização pelo Conselho de Administração da Administração Regional de Saúde do Algarve IP.

### 3.4.4.1. Confidencialidade e anonimato

O estudo mantém a confidencialidade dos dados e o anonimato dos doentes. Os doentes participaram no estudo mediante uma declaração de consentimento informado, após lhes ter sido prestada a informação oral e escrita sobre o estudo a desenvolver.

## 3.5. Calendarização dos eventos

A calendarização do estudo foi feita de acordo com o *flow chart* que se segue.

### CALENDARIZAÇÃO DE EVENTOS - FLOW CHART

	<i>Screening</i>	<i>Baseline</i>	<i>Intervenção</i>	<i>Intervenção/ Avaliação</i>	<i>Intervenção/ Avaliação</i>	<i>Avaliação</i>
Visita	1	2	3	4	...	14
Mês		0	1	2	...	12
Consentimento informado	X <sup>a</sup>					
Critérios de inclusão/exclusão	X <sup>b</sup>					
Dados demográficos	X					
História médica		X				
Estado da situação de saúde		X		X	X	X
Nº de fármacos		X		X	X	X
Parâmetros clínicos		X		X	X	X <sup>b</sup>
Parâmetros analíticos *		X		X	X	X <sup>b</sup>
Parâmetros radiológicos Δ		X			X	

*Legenda: a – Estes parâmetros também podem ser obtidos na visita 2; b – Podem não existir dados relativos à última visita; \* - Parâmetros analíticos podem incluir: bioquímica, hematologia, microbiologia; Δ – Parâmetros radiológicos são avaliados no mês 0 e no mês 6*

*O número mínimo de visitas é 4 e o máximo é 14.*

### **3.6. Definição operacional das variáveis**

#### *3.6.1. Intervenção*

A intervenção foi efectuada aplicando a metodologia de acompanhamento farmacoterapêutico apresentada no Segundo Consenso de Granada [Comité de Consenso, 2002].

A intervenção em acompanhamento farmacoterapêutico foi definida pelo Comité de Consenso do Segundo Consenso de Granada como sendo “a actuação dirigida a modificar alguma característica do tratamento, do doente que o utiliza ou das condições de utilização, e que tem como objectivo resolver um resultado clínico negativo da medicação”.

O acompanhamento farmacoterapêutico individualizado do doente consiste num procedimento da prática profissional do farmacêutico, através do qual este assume responsabilidade pelas necessidades do doente relacionadas com a medicação. Esta metodologia envolve a detecção, prevenção e resolução de resultados clínicos negativos da medicação, de uma forma sistemática, continuada e documentada. Envolve a colaboração do doente e da restante equipa de prestação de cuidados de saúde, sendo o objectivo final a melhoria do estado de saúde do doente e globalmente a sua qualidade de vida.

A intervenção, ou acompanhamento farmacoterapêutico, é uma variável independente dicotómica com as categorias:

- SIM existe acompanhamento farmacoterapêutico do doente;
- NÃO existe acompanhamento farmacoterapêutico do doente.

A intervenção e a não-intervenção nos doentes distingue-os em:

- Grupo de estudo (ou experimental) ou de intervenção: constituído pelos doentes sobre os quais se realiza acompanhamento farmacoterapêutico durante o seu tratamento em ambulatório;
- Grupo controlo: constituído pelos doentes sobre os quais não se realiza acompanhamento farmacoterapêutico durante o seu tratamento em ambulatório.

### *3.6.2. Variáveis modificadores do resultado*

As variáveis modificadores de resultado foram medidas no grupo de estudo e no grupo de controlo.

#### *3.6.2.1. Idade*

Variável quantitativa contínua. Número de anos de vida do indivíduo.

#### *3.6.2.2. Género*

Variável qualitativa dicotómica, cujas categorias são: Masculino; Feminino.

Define o género do indivíduo.

### 3.6.2.3. *Nacionalidade*

Variável qualitativa policotómica, cujas categorias são as nacionalidades dos indivíduos incluídos no estudo.

Para cada uma das categorias, as possíveis sub-categorias são: Sim/Não.

### 3.6.2.4. *Habilitações literárias*

Variável qualitativa policotómica, cujas categorias são:

- Ensino básico (inclui 1º ciclo: 1º ano ao 4º ano de escolaridade; 2º ciclo: 5º ano ao 6º ano de escolaridade; 3º ciclo: 7º ano ao 9º ano de escolaridade);
- Ensino secundário (inclui: 10º ano ao 12º ano de escolaridade)
- Ensino superior (inclui: ensino universitário/politécnico).

Foram utilizadas as categorias aplicadas pelo Ministério da Educação (disponível em <http://www.dgidec.min-edu.pt>).

Para cada uma das categorias, as possíveis sub-categorias são: Sim/Não.

### 3.6.2.5. *Residência/ Centro de Diagnóstico Pneumológico de referência*

Para efeitos de registo de área de residência dos indivíduos participantes no estudo foi utilizado como referência o Centro de Diagnóstico Pneumológico de referência para o doente (onde o doente é acompanhado para as consultas médicas de TB). Geralmente, os doentes são referenciados para o Centro de Diagnóstico Pneumológico do concelho da sua área de residência; existindo excepções:

- Concelho de S. Brás de Alportel: os doentes são referenciados para o Centro de Diagnóstico Pneumológico de Faro;
- Concelho de Alcoutim: os doentes são referenciados para o Centro de Diagnóstico Pneumológico de Vila Real de Santo António;
- Concelho de Castro Marim: os doentes são referenciados para o Centro de Diagnóstico Pneumológico de Vila Real de Santo António.

Estas excepções têm como justificação a proximidade a Centro de Diagnóstico Pneumológico com maior número de doentes e melhor gestão de recursos humanos especializados (enfermeiros e médicos).

Variável qualitativa policotómica, cujas categorias são:

- Centro de Diagnóstico Pneumológico de Albufeira;
- Centro de Diagnóstico Pneumológico de Faro;
- Centro de Diagnóstico Pneumológico de Loulé;
- Centro de Diagnóstico Pneumológico de Olhão;
- Centro de Diagnóstico Pneumológico de Tavira;

- Centro de Diagnóstico Pneumológico de Vila Real de Santo António.

Para cada uma das categorias, as possíveis sub-categorias são: Sim/Não.

#### 3.6.2.6. *Co-infecção tuberculose/SIDA*

A co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana é notificada pelo Sistema de Vigilância da Tuberculose classificada como: co-infecção tuberculose/SIDA positivo (+); co-infecção tuberculose/SIDA negativo (-); co-infecção tuberculose/SIDA desconhecido. Para este estudo foi utilizada a mesma classificação.

Variável qualitativa policotómica, cujas categorias são:

- Co-infecção tuberculose/SIDA positivo (+);
- Co-infecção tuberculose/SIDA negativo (-);
- Co-infecção tuberculose/SIDA desconhecido.

Para cada uma das categorias, as possíveis sub-categorias são: Sim/Não.

#### 3.6.2.7. *Toxicodependência*

A toxicodependência é tida como factor de risco para contrair TB e SIDA.

Variável qualitativa policotómica, cujas categorias são:

- Toxicodependência positivo (+);
- Toxicodependência negativo (-);
- Toxicodependência desconhecido.

Para cada uma das categorias, as possíveis sub-categorias são: Sim/Não.

#### *3.6.2.8. Tipo de tuberculose*

A classificação da tuberculose é feita em: pulmonar e extra pulmonar.

Uma vez que a TB pode afectar vários órgãos, foram considerados para efeitos de classificação, os tipos mais frequentes, conforme os dados do Sistema de Vigilância da Tuberculose.

Variável qualitativa policotómica cujas categorias são:

- TB pulmonar;
- TB músculo-esquelética (osteo-articular);
- TB sistema nervoso central;
- TB sistema linfático;
- TB sistema genito-urinário;



- TB pleural;
- Outras.

Para cada uma das categorias, as possíveis sub-categorias são: Sim/Não

#### *3.6.2.9. Toma de Observação Directa*

A maior parte dos doentes em tratamento de TB fazem Toma de Observação Directa dos medicamentos anti-bacilares, conforme recomendado pela OMS.

Variável qualitativa dicotómica, cujas categorias são: Toma de Observação Directa /Não Toma de Observação Directa.

#### *3.6.2.10. Co-morbilidades*

A co-morbilidade diz respeito à co-existência de duas ou mais patologias, apresentadas pelo doente no momento de início de tratamento da TB. Foram consideradas as patologias para as quais o doente faz tratamento farmacológico à data em que inicia o tratamento da TB.

Relativamente a esta variável foi medido:

- Número de co-morbilidades: Variável quantitativa discreta. Número total de co-morbilidades apresentado por cada doente no momento inicial do tratamento.

- Existência de co-morbilidades específicas: Variável qualitativa policotómica, cujas categorias são algumas patologias com particular interesse em doentes com TB:
- Doença pulmonar obstructiva crónica;
  - Asma;
  - Insuficiência renal;
  - Insuficiência hepática;
  - Doença oncológica;
  - Doença oftálmica;
  - Insuficiência cardíaca;
  - Hipertensão arterial;
  - Depressão;
  - Diabetes mellitus tipo I e II;
  - Co-infecção pelo VIH;
  - Toxicodependência.

Para cada uma das categorias, as possíveis sub-categorias são: Sim/Não.

#### *3.6.2.11. Tratamento farmacoterapêutico - medicamentos no início do estudo*

Foram considerados todos os medicamentos que o doente se encontra a fazer após a primeira consulta médica para tratamento da TB. A determinação dos medicamentos foi feita mediante a entrevista/consulta farmacêutica e os dados do processo clínico no caso dos doentes do grupo de estudo, e apenas com base nos dados do processo clínico no caso dos doentes do grupo controlo.

- Número de medicamentos no início do tratamento: Variável quantitativa discreta. Diz respeito ao número total de medicamentos que o doente toma após a primeira consulta médica de acompanhamento do tratamento da TB.
- Existência de medicamentos de grupos farmacoterapêuticos específicos: Variável qualitativa policotómica, cujas categorias são:

Classificação ATC 1º nível (grupo anatómico principal):

- A – Sistema digestivo e metabolismo;
- B – Sangue e órgão hematopoiéticos;
- C – Sistema cardiovascular;
- D – Medicamentos utilizados em dermatologia;
- G – Sistema genitourinário;
- H – Medicamentos hormonais;
- J – Medicamentos anti-infecciosos;
- L – Medicamentos anti-neoplásicos;
- M – Sistema músculo-esquelético;
- N – Sistema nervoso;
- R – Sistema respiratório;
- S – Órgãos dos sentidos;
- V – Vários.

Foi utilizada a classificação farmacoterapêutica do sistema de classificação anatómica, terapêutica e química (sistema de classificação ATC - *Anatomical. Therapeutic Chemical Classification System*) [World Health Organization, 2003]. Foi escolhido este sistema de classificação por ser recomendado pela OMS.

Para cada uma das categorias, as possíveis sub-categorias são: Sim/Não.

### 3.6.3. Indicadores de progresso

#### 3.6.3.1. *Resultados clínicos negativos da medicação*

Conforme apresentado no Segundo Consenso de Granada, os resultados clínicos negativos da medicação foram definidos como sendo “aqueles resultados obtidos na saúde do doente, não adequados ao objectivo da farmacoterapia, associados ou que podem estar associados com a utilização de medicamentos”

- a) A identificação de resultados clínicos negativos da medicação no grupo de estudo foi efectuada com base nos conceitos descritos no Segundo Consenso de Granada [Comité de Consenso, 2002]:
- Análise da informação obtida durante a entrevista/consulta farmacêutica ao doente;
  - História farmacoterapêutica obtida a partir dos registos existentes no processo clínico do doente;
  - História clínica obtida a partir dos registos existentes no processo clínico do doente;
  - Interação com os restantes membros da equipa prestadora de cuidados de saúde;
  - Aplicação da metodologia de acompanhamento farmacoterapêutico.
- b) A identificação de resultados clínicos negativos da medicação no grupo controlo foi efectuada mediante:

- História farmacoterapêutica obtida a partir dos registos existentes no processo clínico do doente.
- História clínica obtida a partir dos registos existentes no processo clínico do doente;

#### 3.6.3.1.1. Incidência de resultados clínicos negativos da medicação

A incidência é uma medida de frequência que diz respeito ao aparecimento de casos/eventos novos de TB durante o período de observação.

Neste estudo a incidência foi medida como densidade de incidência, calculada como o quociente entre o número de eventos novos na população durante um período de tempo (número de resultados clínicos negativos da medicação) e o somatório para cada doente, do tempo em que se encontrou em risco de sofrer um resultado clínico negativo da medicação (somatório dos dias em que participou no estudo).

#### 3.6.3.1.2. Proporção de doentes com pelo menos um resultado clínico negativo da medicação

Número de doentes que apresentaram algum resultado clínico negativo da medicação (pelo menos um) durante o seu tratamento em período de estudo dentro do conjunto total de indivíduos doentes.

#### 3.6.3.1.3. Número de resultados clínicos negativos da medicação por doente

Corresponde à medida do número de resultados clínicos negativos da medicação detectados por doente, ou seja, o quociente entre o número total de resultados clínicos negativos da medicação detectados durante o estudo e o número total de doentes incluídos no grupo de estudo.

#### 3.6.3.1.4. Tipo de resultados clínicos negativos da medicação

Perante a detecção de um resultado clínico negativo da medicação, foi feita a sua classificação utilizando a sistemática e classificação do Segundo Consenso de Granada [Comité de Consenso, 2002]. Consiste na classificação em seis tipos de resultados clínicos negativos da medicação agrupados em três categorias: necessidade, efectividade e segurança.

#### 3.6.3.2. *Riscos de resultados clínicos negativos da medicação*

Os riscos de resultados clínicos negativos da medicação, foram também definidos conforme o Segundo Consenso de Granada [Comité de Consenso, 2002] como “a situação na qual o doente está em risco de sofrer um problema de saúde associado ao uso de medicamentos”.

##### 3.6.3.2.1. Incidência de riscos de resultados clínicos negativos da medicação

A incidência é uma medida de frequência que diz respeito ao aparecimento de casos/eventos novos de TB durante o período de observação.

Neste estudo a incidência foi medida como densidade de incidência, calculada como o quociente entre o número de eventos novos na população durante um período de tempo (número de riscos de resultados clínicos negativos da medicação) e o somatório para cada doente, do tempo em que se encontrou em risco de sofrer um resultado clínico negativo da medicação (somatório dos dias em que participou no estudo).

#### 3.6.3.2.2. Proporção de doentes com pelo menos um risco de resultado clínico negativo da medicação

Corresponde ao quociente entre o número de doentes que apresentaram algum risco de resultado clínico negativo da medicação (pelo menos um) durante o período de tratamento e o número total de doentes.

#### 3.6.3.2.3. Número de riscos de resultados clínicos negativos da medicação por doente

Corresponde ao número de riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados por doente. É, portanto, o quociente entre o número total de riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados e o número total de doentes.

#### 3.6.3.2.4. Tipos de riscos de resultados clínicos negativos da medicação

A classificação adoptada para os riscos de resultados clínicos negativos da medicação é semelhante àquela utilizada para os resultados clínicos negativos da medicação. Assim, os riscos de resultados clínicos negativos da medicação são classificados em seis tipos diferentes, agrupados em três categorias: necessidade, efectividade e segurança.

- Riscos de resultados clínicos negativos da medicação de necessidade:
  - O doente encontra-se em risco de sofrer um problema de saúde como consequência de não receber um medicamento de que necessita;
  - O doente encontra-se em risco de sofrer um problema de saúde como consequência de receber um medicamento de que não necessita.
- Riscos de resultados clínicos negativos da medicação de efectividade:
  - O doente encontra-se em risco de sofrer um problema de saúde como consequência de uma inefectividade não quantitativa da medicação;
  - O doente encontra-se em risco de sofrer um problema de saúde como consequência de uma inefectividade quantitativa da medicação.
- Riscos de resultados clínicos negativos da medicação de segurança:
  - O doente encontra-se em risco de sofrer um problema de saúde como consequência de uma insegurança não quantitativa da medicação;
  - O doente encontra-se em risco de sofrer um problema de saúde como consequência de uma insegurança quantitativa da medicação [Comité de Consenso, 2002].

#### *3.6.3.3. Medicamentos relacionados com os resultados clínicos negativos da medicação e os riscos de resultados clínicos negativos da medicação*

Os medicamentos que estiveram envolvidos como causadores de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados no grupo de estudo foram classificados de acordo com o sistema de classificação anatómica, terapêutica e química (sistema de classificação ATC - *Anatomical. Therapeutic Chemical Classification System*) [World Health Organization, 2003]. Foi escolhido este sistema de classificação por ser recomendado pela OMS.



Variável qualitativa policotómica, cujas categorias são:

Classificação ATC 1º nível (grupo anatómico principal):

- A – Sistema digestivo e metabolismo;
- B – Sangue e órgãos hematopoiéticos;
- C – Sistema cardiovascular;
- D – Medicamentos utilizados em dermatologia;
- G – Sistema genitourinário;
- H – Medicamentos hormonais;
- J – Medicamentos anti-infecciosos;
- L – Medicamentos anti-neoplásicos;
- M – Sistema músculo-esquelético;
- N – Sistema nervoso;
- R – Sistema respiratório;
- S – Órgãos dos sentidos;
- V – Vários.

Para cada uma das categorias, as possíveis sub-categorias são: Sim/Não.

#### *3.6.3.4. Problemas de saúde associados aos resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação*

Os problemas de saúde associados com os resultados clínicos negativos da medicação e os riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados no grupo de estudo foram

classificados de acordo com o sistema *International Classification of Diseases* (ICD-10) [World Health Organization, 2007].

Variável qualitativa discreta policotómica, cujas categorias são:

- I. Doenças infecciosas e parasitárias;
- II. Neoplasias;
- III. Doenças do sangue;
- IV. Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas;
- V. Doenças mentais e de comportamento;
- VI. Doenças do sistema nervoso;
- VII. Doenças dos olhos;
- VIII. Doenças do ouvido;
- IX. Doenças do sistema circulatório;
- X. Doenças do sistema respiratório;
- XI. Doenças do sistema digestivo;
- XII. Doenças da pele;
- XIII. Doenças do sistema músculo-esquelético;
- XIV. Doenças do sistema genitourinário;
- XV. Sinais e sintomas e resultados laboratoriais não classificados em outro lugar;
- XVI. Lesões e envenenamentos;
- XVII. Outros.

Para cada uma das categorias, as possíveis sub-categorias são: Sim/Não.

### 3.6.3.5. *Via de comunicação da intervenção farmacêutica*

A intervenção farmacêutica foi efectuada e comunicada a diferentes alvos/destinatários de forma adaptada à situação em causa.

Variável qualitativa discreta, cujas categorias são:

- Médico de família – a intervenção farmacêutica é dirigida ao médico de família do doente, através de um documento escrito;
- Médico a acompanhar o doente na consulta de TB – a intervenção farmacêutica é dirigida ao médico que acompanha o doente relativamente à sua doença TB. A intervenção pode ser feita oralmente ou através de um documento escrito;
- Enfermeiro - a intervenção farmacêutica é dirigida ao enfermeiro que presta serviço na consulta de TB. A intervenção é feita via oral;
- Doente - a intervenção farmacêutica é dirigida ao próprio doente. A intervenção pode ser feita oralmente ou através de um documento escrito;
- Cuidador - a intervenção farmacêutica é dirigida ao cuidador do doente, geralmente um familiar. A intervenção pode ser feita oralmente ou através de um documento escrito.

Para cada uma das categorias, as possíveis sub-categorias são: Sim/Não.

3.6.3.6. *Número de intervenções farmacêuticas por resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação*

Corresponde ao número de intervenções realizadas pelo farmacêutico envolvido, no sentido de resolver um resultado clínico negativo da medicação ou risco de resultado clínico negativo da medicação. É o quociente entre o número total de intervenções e o número de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados.

3.6.3.7. *Resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação com intervenção*

Os resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação com intervenção foram aqueles sobre os quais o farmacêutico efectuou uma intervenção, dirigida a um elemento da equipa de prestação de cuidados de saúde ou ao doente, com o intuito de prevenir ou resolver o resultado clínico negativo da medicação.

Variável qualitativa dicotómica, cujas categorias são:

- Com intervenção;
- Sem intervenção.

3.6.3.8. *Resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação resolvidos*

Um resultado clínico negativo da medicação é considerado como resolvido quando o problema de saúde deixa de existir ou melhora. Um risco de resultado clínico negativo da

medicação é considerado como resolvido quando deixa de existir o risco de o doente vir a sofrer um resultado clínico negativo da medicação.

Variável qualitativa tricotómica, cujas categorias são:

- Resolvido;
- Não resolvido;
- Desconhece-se - Esta categoria diz respeito às situações em que o doente deixou de ter acompanhamento farmacoterapêutico, seja por ter terminado o período de estudo, seja por ter abandonado o tratamento. Nestas situações não é possível verificar o resultado da intervenção farmacêutica e classificar o resultado clínico negativo da medicação ou risco de resultado clínico negativo da medicação como resolvido ou não resolvido.

#### 3.6.3.9. *Resultados clínicos negativos da medicação evitáveis*

Considera-se um resultado clínico negativo da medicação como evitável conforme os critérios de evitabilidade descrito por Baena MI [Baena MI *et al.*, 2002].

Variável qualitativa dicotómica, cujas categorias são:

- Evitável;
- Não evitável.

Os riscos de resultados clínicos negativos da medicação não resolvidos dão origem a resultados clínicos negativos da medicação evitáveis.

#### *3.6.3.10. Adesão à terapêutica*

A avaliação da adesão à terapêutica por parte dos doentes, foi feita mediante a pesquisa de informação nos processo clínicos e durante a consulta/entrevista farmacêutica. Para os doentes que não estavam em programa de Toma de Observação Directa foi feita contagem de doses unitárias de medicamento [Bieszk N *et al.*, 2003]. Foi considerado o cumprimento da terapêutica quando e sempre que o doente cumprisse mais de 80% do seu plano terapêutico.

Variável qualitativa dicotómica, cujas categorias são: Cumpre a terapêutica/Não cumpre a terapêutica.

#### *3.6.4. Indicadores de resultado*

##### *3.6.4.1. Tempo de tratamento*

Variável quantitativa contínua. Foi considerado o número de meses entre o início do tratamento até ao final do tratamento (ou final do período de estudo).

#### 3.6.4.2. *Mortalidade aos seis meses*

Variável quantitativa discreta. É o número de doentes que faleceram 6 meses após o início do tratamento.

Esta variável foi expressa mediante uma medida de frequência: a incidência de mortalidade. Esta medida é o quociente entre o número de doentes falecidos durante os 6 meses após o início do tratamento e o número total de doentes.

#### 3.6.4.3. *Internamento hospitalar aos três meses*

Variável quantitativa discreta. Diz respeito ao número de doentes que necessitaram de internamento hospitalar, até aos três meses após o início do tratamento.

Foram considerados todos os internamentos, quer por agravamento da situação patológica inicial, quer por outro motivo. Esta variável foi expressa como o quociente entre o número de doentes com episódio de internamento hospitalar durante o período de três meses após o início do tratamento e o número total de doentes.

#### 3.6.4.4. *Complicações do estado de saúde durante o tratamento*

Foram consideradas algumas complicações generalistas e algumas mais específicas da patologia em estudo. Variável qualitativa policotómica, cujas categorias são:

- Complicações respiratórias;
- Complicações cardíacas;

- Complicações renais;
- Complicações dos sentidos (visão/audição);
- Complicações por co-infecção;
- Outras.

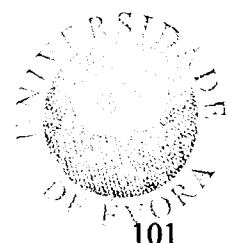
Para cada uma das categorias, as possíveis sub-categorias são: Sim/Não.

A classificação como complicação do estado de saúde do doente foi registada mediante descrição no diário clínico do processo clínico do doente. Também foram consideradas como complicações as situações em que foi necessário um tratamento específico, apesar de não surgir descrito no processo clínico.

#### 3.6.4.4.1. Incidência das complicações do estado de saúde do doente durante o tratamento

A incidência é uma medida de frequência que diz respeito ao aparecimento de casos/eventos novos de TB durante o período de observação.

Neste estudo a incidência foi medida como densidade de incidência, calculada como o quociente entre o número de eventos novos na população durante um período de tempo (número de complicações) e o somatório para cada doente, do tempo em que se encontrou em risco de sofrer um evento/complicação (somatório dos meses em que participou no estudo).





3.6.4.4.2. Proporção de doentes com pelo menos uma complicação do seu estado de saúde durante o tratamento

Diz respeito à relação entre o número de doentes que apresentaram alguma complicação do seu estado de saúde durante o tratamento e o número total de doentes, considerando apenas as complicações acima descritas.

3.6.4.4.3. Número de complicações do estado de saúde durante o tratamento por doente

É o número de complicações do estado de saúde por cada doente individualmente. Corresponde portanto ao quociente entre o número total de complicações do estado de saúde detectadas e o número total de doentes. Consideraram-se apenas as complicações acima descritas.

3.6.4.5. *Tratamento farmacoterapêutico – diferença do número de medicamentos no início e no final do estudo*

Variável quantitativa discreta. É a diferença do número total de medicamentos que o doente utilizava no início e no fim do tratamento da TB. Isto incluiu os medicamentos tuberculostáticos e os medicamentos domiciliários.

### 3.6.4.6. Avaliação dos parâmetros clínicos, analíticos e radiológicos

#### 3.6.4.6.1. Parâmetros clínicos

Variável qualitativa policotómica, cujas categorias são:

- Astenia;
- Tosse;
- Emagrecimento.

Foram considerados para a análise estes parâmetros clínicos, por serem os mais frequentes.

Para cada uma das categorias, as possíveis sub-categorias são: Sim/Não.

#### 3.6.4.6.2. Parâmetros analíticos

Variável qualitativa dicotómica, cujas categorias são:

- Teste directo da expectoração positivo (+);
- Teste directo da expectoração negativo (-).

Este parâmetro analítico/microbiológico é registado de acordo com o protocolo do Centro Diagnóstico Pneumológico, no início do tratamento e depois mensalmente até o resultado ser negativo (geralmente 2 meses).

#### 3.6.4.6.3. Parâmetros radiológicos

Variável qualitativa, cujas categorias são:

- Teste radiológico positivo (+);
- Teste radiológico negativo (-).

A resolução radiológica das condensações tuberculosas dá-se, geralmente, 6 a 24 meses após o início do tratamento. Assim, usualmente, estes doentes fazem um teste radiológico semestral.

### **3.7. Obtenção de informação sobre os doentes pertencentes ao grupo de estudo**

#### *3.7.1. Recolha de informação no grupo de estudo*

##### *3.7.1.1. Dados administrativos dos Centros de Diagnóstico Pneumológico*

Foram consultados os registos administrativos dos Centros de Diagnóstico Pneumológico. Esta consulta permite obter informação relativamente a admissão/accompanhamento de novos doentes na consulta de TB. A informação recolhida fornece:

- Classificação os doentes quanto à TB: TB caso incidente, TB doença, TB latente, TB re-infecção, profilaxia;

- Agendamento de consulta médica.

Esta informação permite agendar a entrevista/consulta farmacêutica com os doentes classificados como TB caso incidente.

### *3.7.1.2. Entrevista/consulta farmacêutica*

A entrevista/consulta farmacêutica permitiu recolher toda a informação necessária para completar os dados para a definição do estado de saúde do doente, principalmente no que diz respeito a:

- Informação acerca dos medicamentos que o doente utiliza no domicílio (não tuberculostáticos);
- Informação acerca do conhecimento que o doente tem acerca dos seus medicamentos tuberculostáticos e não tuberculostáticos;
- Informação acerca dos problemas de saúde referidos pelo doente.

Estes dados permitem completar os dados recolhidos no processo clínico do doente e avaliar a percepção e o conhecimento que o doente tem das suas doenças e medicamentos utilizados.

Permite também:

- Confirmar os dados demográficos;
- Hábitos de saúde e sociais do doente.

#### 3.7.1.2.1. Cuidados especiais durante a entrevista/consulta farmacêutica

Durante a entrevista/consulta farmacêutica foram seguidas as recomendações da OMS e do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC). Estas medidas dividem-se em três categorias: medidas administrativas (ou de gestão), medidas de controlo ambiental e medidas de protecção respiratória.

Durante as entrevistas/consultas farmacêuticas com doentes bacilíferos (em fase de contágio) foi usada máscara de uso individual de protecção respiratória (máscara tipo N95. O número 95 designa o nível de eficácia, em percentagem, na filtração de partículas em suspensão com 0,3 µm de diâmetro). Antes do início do estudo a investigadora foi treinada para a utilização correcta da máscara de protecção respiratória, bem como dos procedimentos de controlo de infecção instituídos, entre os quais a utilização de antissépticos antes e depois da consulta com os doentes.

À semelhança dos outros profissionais de saúde envolvidos no tratamento destes doentes, a investigadora foi submetida ao teste de Mantoux (início e final do estudo) e controlo vacinal.

#### 3.7.1.3. *Processo clínico*

Foi consultado o processo clínico utilizado pelo serviço da tuberculose e doenças respiratórias dos Centros de Diagnóstico Pneumológico.

### 3.7.1.3.1. Identificação e caracterização do doente

Recorrendo aos registos médicos dos doentes obteve-se informação acerca de:

- Dados demográficos (género, idade, residência, naturalidade);
- Motivo de apresentação na consulta (por sintomas, rastreio ocasional, por iniciativa do serviço de consulta de TB, enviado directamente por outra entidade);
- Inscrição na consulta de TB;
- Tratamento da TB (classificação, tratamento, pesquisa de bacilo de Koch, sensibilidade à tuberculina, exames citológicos e histo-citológicos, vigilância);
- Tratamento de outras doenças brônquio-pulmonares;
- Mudança de situação na consulta de TB (vigilância, tratamento de TB, tratamento de internamento, tratamento de outras doenças brônquio-pulmonares);
- Alta da consulta de TB (cura, falecimento, perdido de vista/abandono).

Aqui foram registados também:

- Antecedentes pessoais;
- Antecedentes familiares;
- Medicação domiciliária;
- Sinais e sintomas;
- Evolução clínica.

### 3.7.1.3.2. Registo de elementos de diagnóstico

A consulta da ‘folha de registo de elementos de diagnóstico’ permitiu fazer o acompanhamento dos resultados dos exames analíticos (relativos a parâmetros hematológicos), exame radiológico, exame directo da expectoração.

### 3.7.1.3.3. Registo de Toma de Observação Directa

A maioria dos doentes em tratamento fazem Toma de Observação Directa conforme recomendado pela OMS. A Toma de Observação Directa é registada pelo enfermeiro de serviço, indicando o medicamento e a dose diária. Caso o doente não compareça para a toma é assinalada a falta.

A análise destes registos permitiu avaliar a adesão à terapêutica.

### 3.7.2. Procedimento de intervenção no grupo de estudo

O acompanhamento farmacoterapêutico realizado nos doentes que integraram o grupo de estudo foi executado por um farmacêutico com formação na área.

Antes do início do estudo piloto com a duração de um mês, o farmacêutico envolvido visitou os locais de consulta (Centro de Diagnóstico Pneumológico), tomou conhecimento dos procedimentos envolvidos de forma a poder coordenar a sua intervenção com as funções dos restantes profissionais prestadores de cuidados de saúde.

Para todos os doentes que cumpriam os critérios de inclusão, foi agendada uma primeira entrevista/consulta farmacêutica durante a qual foram obtidos os consentimentos

informados dos doentes, após lhes ter sido explicado o fundamento, metodologia e objectivos do estudo.

Procedeu-se à randomização dos doentes entre grupo de estudo e grupo controlo. Pela simplicidade e proximidade com o doente foi seleccionado o método do saco opaco com bolas de duas cores: o doente retira aleatoriamente uma bola cuja cor dá ao investigador a indicação da selecção do doente para integrar o grupo de estudo (bola com cor branca) ou o grupo controlo (bola com cor preta).

A metodologia utilizada para fazer acompanhamento farmacêutico foi a metodologia descrita no Segundo Consenso de Granada [Comité de Consenso, 2002] adaptado às condições existentes nas instituições em causa.

As fases da metodologia são:

- Oferta do serviço (durante a qual foi obtido o consentimento informado do doente);
- Primeira entrevista/consulta farmacêutica com o doente;
- Elaboração do estado de situação do doente;
- Fase de estudo;
- Fase de avaliação;
- Fase de comunicação ou intervenção farmacêutica;
- Fase de intervenção da equipa prestadora de cuidados de saúde;
- Resultado da intervenção farmacêutica;
- Novo estado de situação;
- Entrevistas/consultas farmacêuticas sucessivas.



### 3.7.2.1. Fases da metodologia de acompanhamento farmacoterapêutico

As fases da metodologia de acompanhamento farmacoterapêutico foram ajustadas aos procedimentos existentes nas instituições onde decorreu o estudo.

#### 3.7.2.1.1. Oferta do serviço

Após ter sido feito o rastreio (*screening*) dos doentes com tuberculose doença, caso incidente, diagnosticada durante o período de estudo e confirmados os restantes critérios de inclusão, foi agendada uma primeira entrevista durante a qual foi explicado ao doente o estudo em causa, o fundamento do acompanhamento farmacêutico, os objectivos a alcançar e a metodologia a aplicar, convidando o doente a participar.

A informação foi prestada utilizando a via oral e escrita. O doente assinou a declaração de consentimento informado de participação no estudo. A declaração de consentimento informado foi elaborada em duplicado tendo ficado o original na posse do investigador e o duplicado na posse do doente participante.

A não aceitação dos doentes relativamente à participação no estudo também ficou registada como tal.

#### 3.7.2.1.2. Primeira entrevista/consulta farmacêutica com o doente

O principal objectivo da entrevista/consulta com o doente é obter a informação necessária acerca dos problemas de saúde do doente, a relevância que o doente lhes confere, o conhecimento que o doente tem acerca do seu estado de saúde, qual a medicação que o doente está a tomar. Esta informação, em conjunto com os dados obtidos na história clínica e resultados analíticos obtidos a partir do processo clínico, permite elaborar o estado de situação do doente.

A recolha de informação durante a entrevista/consulta mostrou-se particularmente importante no que diz respeito à medicação domiciliária, com outras indicações que não a TB, terapêutica não farmacológica e outras terapêuticas (fitoterapia, homeopatia, etc). A entrevista foi particularmente importante no que diz respeito à medicação domiciliária, não só na identificação dos medicamentos envolvidos mas também aos regimes posológicos utilizados, e ao cumprimento, ou não, da prescrição médica.

Quanto aos problemas de saúde mencionados pelo doente, a importância dada por este em relação a esses problemas também foi tida em consideração na elaboração do estado de situação do doente e no estabelecimento de prioridades na resolução de resultados clínicos negativos da medicação.

#### 3.7.2.1.3. Elaboração do estado de situação do doente

Tendo a informação relativa ao doente, obtida através do seu processo clínico e da entrevista/consulta farmacêutica, pôde-se elaborar o estado de situação do doente. Para isto foi utilizado o documento proposto para este efeito por Aguas Y e colegas [Aguas Y *et al.*,

2002], com as alterações que lhe foram propostas por Correr CJ e colegas [Correr CJ *et al.*, 2005].

A elaboração do estado de situação do doente tem uma importância fulcral nesta metodologia. É mediante o estado de situação que os problemas de saúde são identificados e emparelhados com a medicação a ser utilizada pelo doente. Permite também, mais facilmente identificar os resultados clínicos negativos da medicação e risco de resultados clínicos negativos da medicação.

#### 3.7.2.1.4. Fase de estudo

Uma vez elaborado o estado de situação do doente, procede-se ao estudo acerca dos problemas de saúde identificados e sobre os medicamentos utilizados. São revistos os aspectos fisiopatológicos dos problemas de saúde, seus sinais e sintomas e as características dos medicamentos em uso, quer as suas indicações, propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, quer as interações e efeitos secundários.

O conhecimento dos problemas de saúde e suas manifestações permite fazer uma avaliação acerca do controlo do problema e por sua vez avaliar a efectividade do medicamento utilizado.

O conhecimento mais aprofundado dos medicamentos, permite confirmar as suas indicações ou objectivos terapêuticos e por sua vez a necessidade da sua utilização; a averiguação do enquadramento das posologias e da margem terapêutica. Os efeitos

secundários dos medicamentos e as interações medicamentosas ou com alimentos, permitem avaliar a segurança da utilização do medicamento.

A análise destes dados facilita o reconhecimento, no doente, de manifestações de problemas de saúde descritas na literatura e basear a intervenção farmacêutica na evidência clínica.

#### 3.7.2.1.5. Fase de avaliação

As fases de elaboração do estado de situação e a fase de estudo culminam na fase de avaliação, mediante a qual a aplicação de um algoritmo de avaliação e reconhecimento de resultados clínicos negativos da medicação leva à identificação e classificação dos resultados clínicos negativos da medicação. Para isto foram considerados os seguintes conceitos descritos no Segundo Consenso de Granada [Comité de Consenso, 2002]:

- O medicamento é considerado necessário desde que tenha sido prescrito por um médico para um problema de saúde do doente;
- O medicamento é considerado inefectivo quando os seus objectivos terapêuticos não são totalmente alcançados;
- O medicamento é considerado inseguro quando a sua utilização se manifesta com o agravamento de um problema de saúde ou quando à a causa do aparecimento de um problema de saúde;
- Os resultados clínicos negativos da medicação são classificados como quantitativos quando a sua manifestação depende da magnitude de um efeito.

#### 3.7.2.1.6. Fase de comunicação ou de intervenção farmacêutica

Resultante da análise efectuada aos problemas de saúde e aos medicamentos utilizados, podem ser detectados resultados clínicos negativos da medicação ou risco de resultados clínicos negativos da medicação.

O destinatário da intervenção farmacêutica foi aquele que se considerou como mais indicado para actuar no processo de alteração de utilização do medicamento. Assim, houve intervenções farmacêuticas dirigidas a:

- Médico de família – sempre que se tratava de medicamentos que estavam sobre a sua responsabilidade e quando a intervenção farmacêutica incidia sobre aspectos que se encontram sob a responsabilidade do médico;
- Médico a acompanhar o doente na consulta de TB – sempre que se tratava de medicamentos que estavam sobre a sua responsabilidade e quando a intervenção farmacêutica incidia sobre aspectos que se encontram sob a responsabilidade do médico,
- Enfermeiro – sempre que a intervenção farmacêutica incidia sobre questões relacionadas com a administração, educação para a saúde e adesão;
- Doente – quando o próprio doente é o principal interveniente na mudança, como por exemplo, nas questões relacionadas com a adesão à terapêutica e educação para a saúde, interacções dos medicamentos com os alimentos, etc;
- Cuidador – quando o tratamento do doente está fundamentalmente sob a responsabilidade do cuidador a intervenção farmacêutica é dirigida a este e paralelamente ao próprio doente.

As vias de comunicação utilizadas foram a escrita, oral directa e oral via telefone. Em algumas situações houve combinações de vias de comunicação (escrita e oral directa).

A definição de prioridades quanto à intervenção sobre os resultados clínicos negativos da medicação, foram definidos os seguintes critérios:

- 1º - Resultados clínicos negativos da medicação que representam maior risco para a saúde do doente ou que colocam em risco a vida do doente;
- 2º - Problemas de saúde e resultados clínicos negativos da medicação que mais preocupam o doente;
- 3º - Restantes problemas de saúde e resultados clínicos negativos da medicação.

#### 3.7.2.1.7. Fase de intervenção da equipa prestadora de cuidados de saúde

Uma vez efectuada a intervenção farmacêutica dirigida aos elementos da equipa prestadora de cuidados de saúde, esta resultará, ou não, numa actuação por parte destes, no sentido de resolver os resultados clínicos negativos da medicação do doente.

Para a intervenção da equipa prestadora dos cuidados de saúde foi utilizada a definição “toda a acção que surge da decisão prévia que pretende modificar alguma característica do tratamento do doente que o utiliza ou das condições que o envolvem” [Sabater D *et al.*, 2005].

#### 3.7.2.1.8. Resultado da intervenção farmacêutica

Com o acompanhamento farmacoterapêutico pretende-se melhorar o estado de saúde do doente, reduzindo o número de problemas de saúde e melhorando os resultados clínicos

obtidos com os medicamentos utilizados. Em última análise, o resultado final da intervenção farmacêutica é manifestado no estado de saúde do doente e importa saber se houve, ou não resolução do problema de saúde.

#### 3.7.2.1.9. Novo estado de situação

Como resultado da intervenção farmacêutica obtém-se um novo estado de situação do doente. É com base neste novo estado de situação do doente que o farmacêutico volta a analisar e a estudar os novos problemas de saúde e as características dos medicamentos utilizados. Esta nova análise levará a novas suspeitas de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação, sobre os quais serão efectuadas novas intervenções farmacêuticas, resultando num novo estado de situação. O acompanhamento farmacoterapêutico desenvolve-se e evolui pela sua continuidade.

#### 3.7.2.1.10. Entrevistas/consultas farmacêuticas sucessivas

As entrevistas/consultas farmacêuticas foram agendadas conforme as consultas médicas. Este agendamento foi feito mensalmente pelo enfermeiro. As marcações das consultas médicas foram lembradas e confirmadas aos doentes no dia útil anterior ao dia da consulta. O farmacêutico confirmou periodicamente o agendamento das consultas. As entrevistas/consultas farmacêuticas permitem avaliar o novo estado de situação do doente, avaliar os resultados das intervenções farmacêuticas, os possíveis incumprimentos por parte do doente e detectar novos resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação.

### 3.7.2.1.11. Organização e gestão das entrevistas/consultas farmacêuticas

A organização e gestão das entrevistas/consultas farmacêuticas foram feitas em concordância com o estabelecido previamente para cada Centro de Diagnóstico Pneumológico. Foram cumpridos os seguintes horários de atendimento (tabela 7):

Tabela 7 – Agendamento semanal das entrevistas/consultas farmacêuticas nos Centros de Diagnóstico Pneumológico envolvidos no estudo.

<b>Horário</b>	<b>Segunda-Feira</b>	<b>Terça-feira</b>	<b>Quarta-feira</b>	<b>Quinta-feira</b>	<b>Sexta-feira</b>
9:00-10:00h	FAR /LLE	LLE	TVR	FAR	
10:00-11:00h	FAR /LLE	LLE	TVR	FAR	
11:00-12:00h	FAR /LLE	LLE	TVR	FAR	
12:00-13:00h	FAR		TVR	FAR	
13:00-14:00h					
14:00-15:00h	FAR	FAR/ ALB	FAR/ VRSA	FAR /LLE /OLH/ ALB	TVR
15:00-16:00h	FAR	FAR/ ALB	FAR/ VRSA	FAR /LLE /OLH/ ALB	TVR
16:00-17:00h	FAR	FAR/ ALB	FAR/ VRSA	FAR /LLE /OLH/ ALB	TVR

*Nota:*

*CDP: Centro de Diagnóstico Pneumológico*

*ALB: CDP de Albufeira; FAR: CDP de Faro (Central); LLE: CDP de Loulé; OLH: CDP de Olhão; TVR: CDP de Tavira; VRSA: CDP de Vila Real de Santo António.*

Quando necessário, o agendamento da consulta médica e da entrevista/consulta farmacêutica foi marcado para dia diferente daquele que seria habitual. Esta situação prendia-se com o facto de existir horários de consulta sobreponíveis entre Centros de Diagnóstico Pneumológico, e da deslocação extra ao Centro de Diagnóstico Pneumológico causar transtorno a alguns doentes.



O agendamento da primeira entrevista foi feita com base nos registos administrativos de casos novos de TB doença. As entrevistas sucessivas foram agendadas com o próprio doente aquando da prévia entrevista.

A preparação da primeira entrevista consistiu em analisar o processo clínico do doente e transcrever as anotações mais relevantes do médico assistente. Desta forma, foi possível desde logo avaliar o cumprimento do doente relativamente à sua medicação, bem como o conhecimento que tem da doença e medidas de saúde pública a adoptar.

### 3.7.3. Obtenção de informação relativa a algumas variáveis de resultado

As informações relativas às variáveis de resultado: mortalidade aos seis meses, internamento hospitalar aos três meses e complicações do estado de saúde foram obtidas através da consulta dos registos administrativos e/ou consultas dos processos clínicos dos doentes.

## **3.8. Obtenção de informação sobre os doentes pertencentes ao grupo controlo**

### 3.8.1. Recolha de informação no grupo controlo

### *3.8.1.1. Dados administrativos dos Centro de Diagnóstico Pneumológico*

Foram consultados os registos administrativos dos Centros de Diagnóstico Pneumológico. Esta consulta permite obter informação relativamente a admissão/accompanhamento de novos doentes na consulta de TB. A informação recolhida fornece:

- Classificação os doentes quanto à TB: TB caso novo (incidente), TB doença, TB latente, TB re-infecção, profilaxia.

### *3.8.1.2. Processo clínico*

A obtenção da informação relativa aos doentes pertencentes ao grupo controlo foi efectuada através da consulta dos registos administrativos e nos seus processos clínicos. Este processo foi feito mediante uma análise retrospectiva. O tipo de informação recolhida foi semelhante àquela recolhida para o grupo de estudo, tendo sido utilizadas as mesmas fontes.

### *3.8.2. Procedimento de recolha de informação no grupo controlo*

A recolha de informação relativa aos doentes incluídos no grupo controlo foi feita de forma retrospectiva. Foi feita recolha de dados a partir do processo clínico.

Para o primeiro estado de situação foi registada a informação:

- Dados demográficos;
- Co-morbilidade e tratamento farmacológico domiciliário no início do período do estudo;

- Tratamento farmacológico anti-tuberculose no início do período do estudo.

A análise dos dados recolhidos leva ao desenho do estado de situação do doente e avaliação da existência de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação.

Nas datas agendadas mensalmente, foram revistos os processos clínicos quanto a:

- Anotações do médico assistente;
- Alterações do tratamento farmacológico domiciliário;
- Alterações do tratamento farmacológico anti-tuberculose;
- Dados analíticos;
- Complicações do estado de saúde.

#### *3.8.2.1. Análise de resultados clínicos negativos da medicação no grupo controlo*

Para o grupo controlo foram seguidas as mesmas orientações que para o grupo de estudo.

#### *3.8.3. Obtenção de informação relativa a algumas variáveis de resultado*

As informações relativas às variáveis de resultado o grupo controlo seguiram as mesmas orientações que para o grupo de estudo: mortalidade aos seis meses, internamento hospitalar aos três meses, complicações do estado de saúde; diferença do número de

medicamentos utilizados o início e no final do estudo e os parâmetros clínicos, analíticos e radiológicos, foram obtidas através da consulta dos registos administrativos e/ou consultas dos processos clínicos dos doentes.

### **3.9. Documento suporte de registo de dados dos doentes**

O registo de dados dos doentes pertencentes ao grupo de estudo e ao grupo controlo foi feito em suporte de papel, utilizando os formulários habituais nos Centros de Diagnóstico Pneumológico e o formulário para registo do estado de situação proposto por Aguas Y e colegas [Aguas Y *et al.*, 2002] e modificado por Correr CJ e colegas [Correr CJ *et al.*, 2005].

### **3.10. Análise estatística dos dados**

Procedeu-se à descrição das variáveis de resultado e variáveis modificadoras de resultado, do grupo de estudo e do grupo controlo. Para as variáveis quantitativas foram utilizados resumos numéricos e para as variáveis qualitativas foram utilizadas distribuições de frequências e representações gráficas.

A análise dos resultados clínicos negativos da medicação e das complicações do estado de saúde dos doentes de ambos os grupos de estudo e controlo foi feita através de cálculo de densidades de incidência e respectivas taxas.

Para a comparação estatística das taxas foi calculado o intervalo da razão das taxas utilizando a distribuição de Poisson.

Os dados foram trabalhados em folha de cálculo Microsoft Office Excel 2003.

### **3.11. Limitações do estudo**

- Variabilidade nos processos clínicos

Uma das limitações do estudo foi a variabilidade da informação existente nos processos clínicos dos doentes, de ambos os grupos. A detecção de resultados clínicos negativos da medicação foi feita através de informação registada aquando da entrevista/consulta farmacêutica, mas também mediante a consulta dos processos clínicos. Aqui, a informação não esteve dependente do farmacêutico, nem este a podia controlar. A informação recolhida durante a entrevista/consulta foi mais homogénea e mais ampla, existindo, por isso, mais dados para trabalho no grupo de estudo, o que permitiu também maior detecção de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação.

- Veracidade da informação recolhida junto dos doentes

Muitos dos doentes incluídos no estudo detinham co-morbilidades associadas com a dependência do consumo de substâncias estupefacientes e psicotrópicas, o que poderá fazer suspeitar da veracidade de algumas informações. Este problema foi mais importante no grupo controlo, uma vez que, não havendo acompanhamento farmacoterapêutico, não havia possibilidade de confirmação.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. Doentes excluídos**

O número total de doentes casos novos TB registados nos locais do estudo, durante o período descrito foram 94. Destes, foram excluídos 2 por não cumprirem os critérios de inclusão (idade inferior a 18 anos); 7 deles apesar de cumprirem os critérios não deram o seu consentimento informado, recusando-se assim a participar no estudo. Iniciaram a participação no estudo 85 doentes. Completaram o período de estudo 76 doentes, conforme esquema abaixo (figura 8).

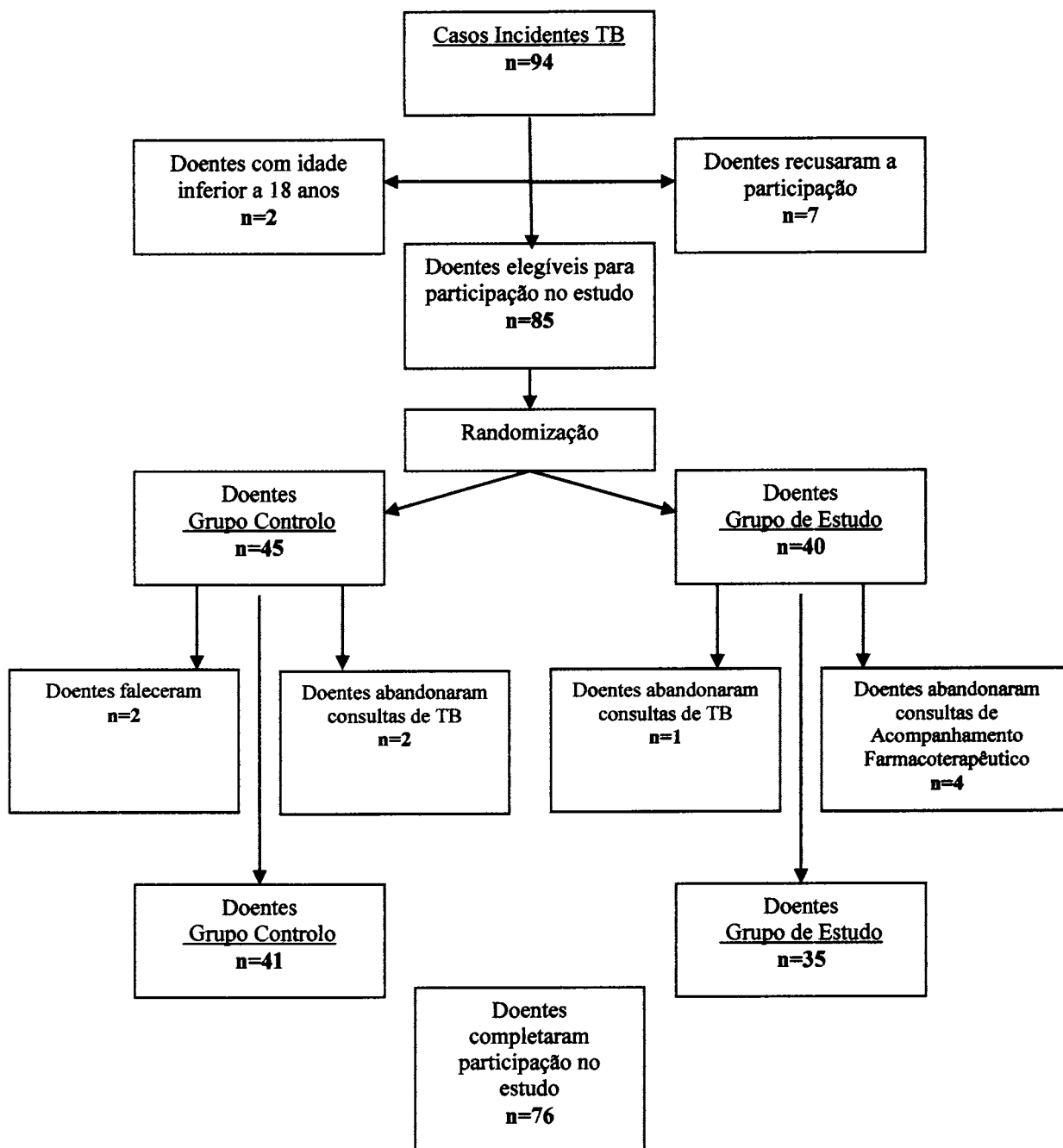


Figura 8: Diagrama de participação dos doentes no estudo.



Considerando os critérios de inclusão/exclusão do estudo eram elegíveis 85 doentes. Estes foram aleatoriamente incluídos no grupo controlo (n=45) ou no grupo de estudo (n=40).

No decorrer do período de estudo foram registados 2 falecimentos (ambos no grupo controlo). As causas de morte destes doentes foram registadas de acordo com a classificação internacional de doenças (*International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems – ICD-10*) como causa A17+ (tuberculose do sistema nervoso central) e causa A18.0+ (tuberculose dos ossos e das articulações) [World Health Organization, 2007].

Houve 3 doentes que abandonaram as consultas de TB (2 do grupo controlo, 1 do grupo de estudo) e 4 doentes que abandonaram as consultas de acompanhamento farmacoterapêutico (abandonando assim o estudo), apesar de manterem a presença nas consultas médicas de TB.

Do grupo inicial de 85 doentes elegíveis, apenas 76 completaram o período de estudo (grupo controlo n=41; grupo de estudo n=35). Para efeitos de tratamento de dados e análise de resultados foram considerados apenas os doentes que terminaram o estudo.

#### **4.2. Variáveis modificadoras de resultado**

As variáveis modificadoras de resultado foram medidas no grupo controlo e no grupo de estudo e permitiram fazer a caracterização da população de estudo.

A população de estudo era constituída por 76 indivíduos, 41 pertencentes ao grupo controlo e 35 pertencentes ao grupo de estudo.

#### 4.2.1. Idade

A idade média foi de 47,02 anos para o grupo de estudo (DP=15,445) e de 44,51 anos no grupo controlo (DP=15,536), não se encontrando diferença estatística entre ambos os valores para um valor de significância de  $\alpha=0,05$  ( $t$ -Student=0,487;  $p=0,980$ ).

A distribuição por idade indica que a faixa etária mais representativa se encontra entre os 35 a 44 anos de idade, em ambos os grupos (34,20% no grupo de estudo e 31,71% no grupo controlo) (figura 9). Foram utilizadas as mesmas classes que as aplicadas pelo Sistema de Vigilância da Tuberculose. Salienta-se que o Sistema de Vigilância da Tuberculose utiliza a classe correspondente a 15 a 24 anos de idade, no entanto, uma vez que o nosso estudo tem como critério de exclusão a idade inferior a 18 anos, foi aplicada a classe ajustada de 18 a 24 anos de idade.

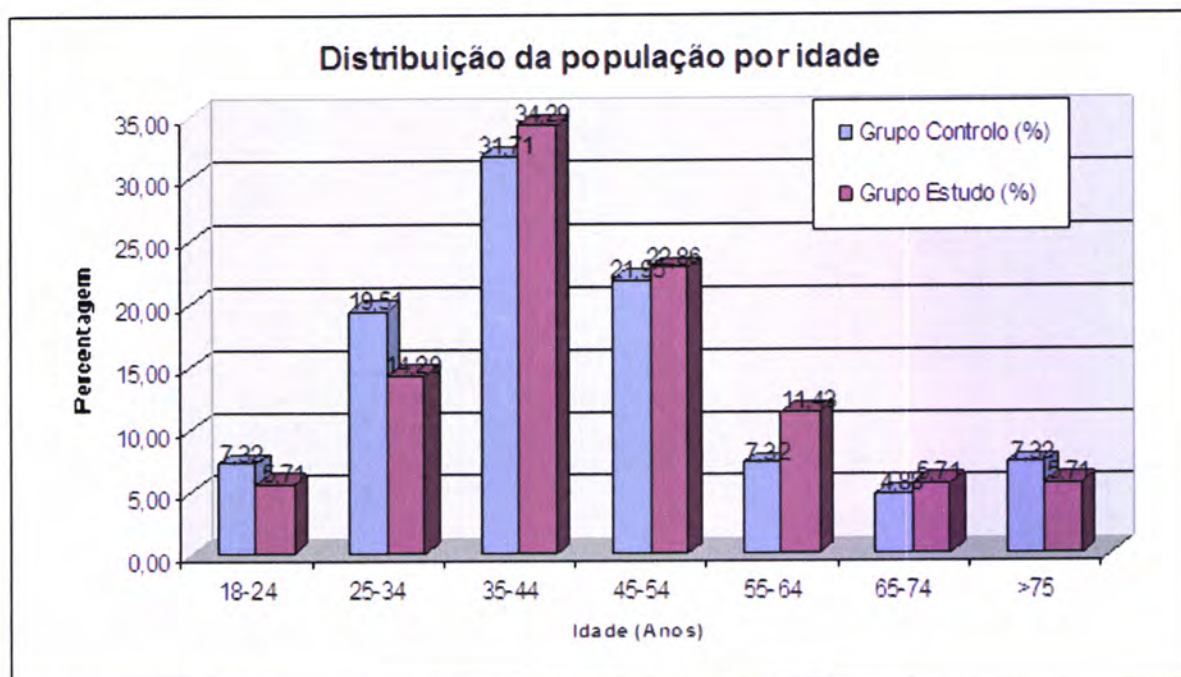


Figura 9 – Distribuição por idade dos doentes pertencentes ao grupo controlo e ao grupo de estudo.

#### 4.2.2. Género

Relativamente à distribuição quanto ao género, o grupo de estudo era composto por 74,29% de homens e o grupo controlo por 75,61% de homens, não existindo diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, para um valor de significância  $\alpha=0,05$  ( $\chi^2=0,341$ ;  $p=0,61$ ) (figura 10).

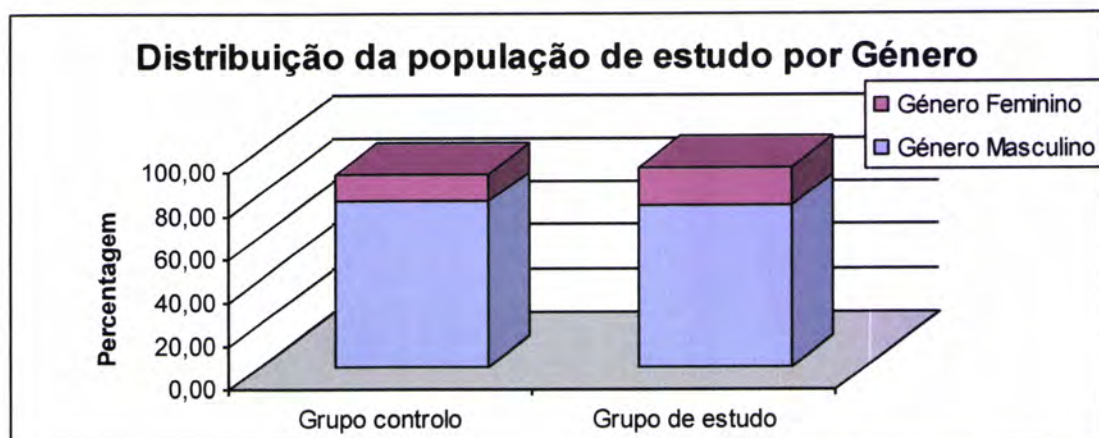


Figura 10 – Distribuição dos doentes pertencentes ao grupo controlo e ao grupo de estudo de acordo com o género.

#### 4.2.3. Nacionalidade

Os doentes participantes no estudo eram, maioritariamente, de nacionalidade portuguesa (65,71% no grupo de estudo e 65,85% no grupo controlo) seguindo-se as ex-colónias portuguesas (figura 11).

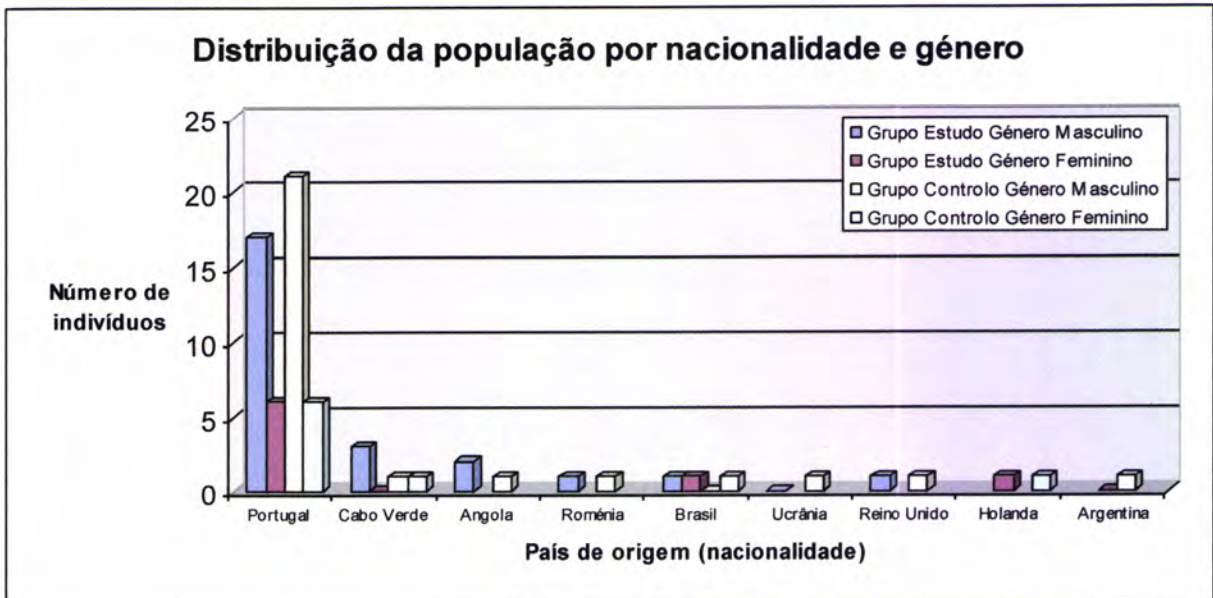


Figura 11 – Distribuição dos doentes pertencentes ao grupo controlo e ao grupo de estudo de acordo com o seu país de origem (nacionalidade) e género.

#### 4.2.4. Habilitações literárias

No que diz respeito às habilitações literárias dos doentes, verificou-se que em ambos os grupos a frequência do ensino secundário foi o mais expressivo (48,78% no grupo de controlo; 45,71% no grupo de estudo), sem diferença estatística na distribuição ( $\chi^2=0,239$ ;  $p=0,673$ ). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, relativamente à frequência do ensino básico e ensino superior (figura 12, tabela 8).



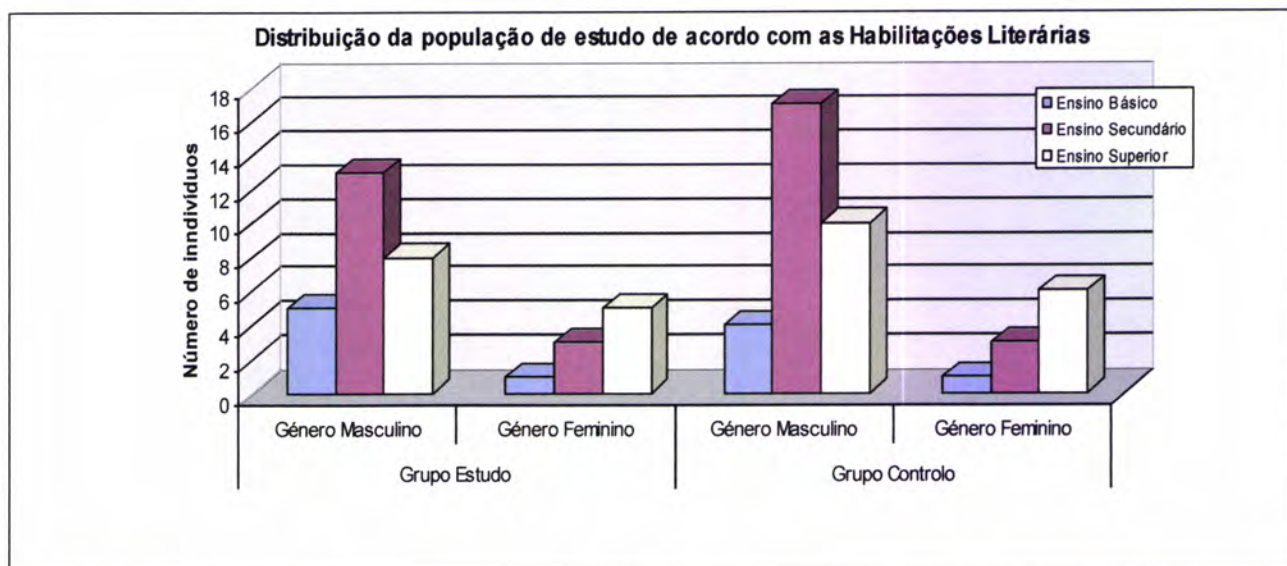


Figura 12 – Distribuição dos doentes pertencentes ao grupo controlo e ao grupo de estudo de acordo com as suas habilitações literárias (ensino básico, ensino secundário, ensino superior).

Tabela 8 – Distribuição dos doentes pertencentes ao grupo controlo e ao grupo de estudo de acordo com as suas habilitações literárias (ensino básico, ensino secundário, ensino superior).

Habilitações Literárias	Grupo controlo (n=41)		Grupo estudo (n=35)		$\chi^2$	p
	Nº doentes	Grupo controlo (%)	Nº doentes	Grupo de estudo (%)		
Ensino básico	5 (M=4; F=1)	12,20	6 (M=5; F=1)	17,14	0,634	0,556
Ensino secundário	20 (M=17; F=3)	48,78	16(M=13; F=3)	45,71	0,239	0,673
Ensino superior	16 (M=10; F=6)	39,02	13 (M=8; F=5)	37,14	0,573	0,129

Nota: M – Género masculino; F – Género feminino

4.2.5. Residência/Centro de Diagnóstico Pneumológico de referência

Quanto à distribuição da população de acordo com a sua área de residência/Centro de Diagnóstico Pneumológico de referência, destacam-se os Centro de Diagnóstico Pneumológico de Faro (31,71% no grupo controlo e 28,57% no grupo de estudo) e Loulé (26,83 % no grupo controlo e 34,29 % no grupo de estudo) (Figura 13). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto à área de residência/Centro de Diagnóstico Pneumológico de referência (tabela 9).

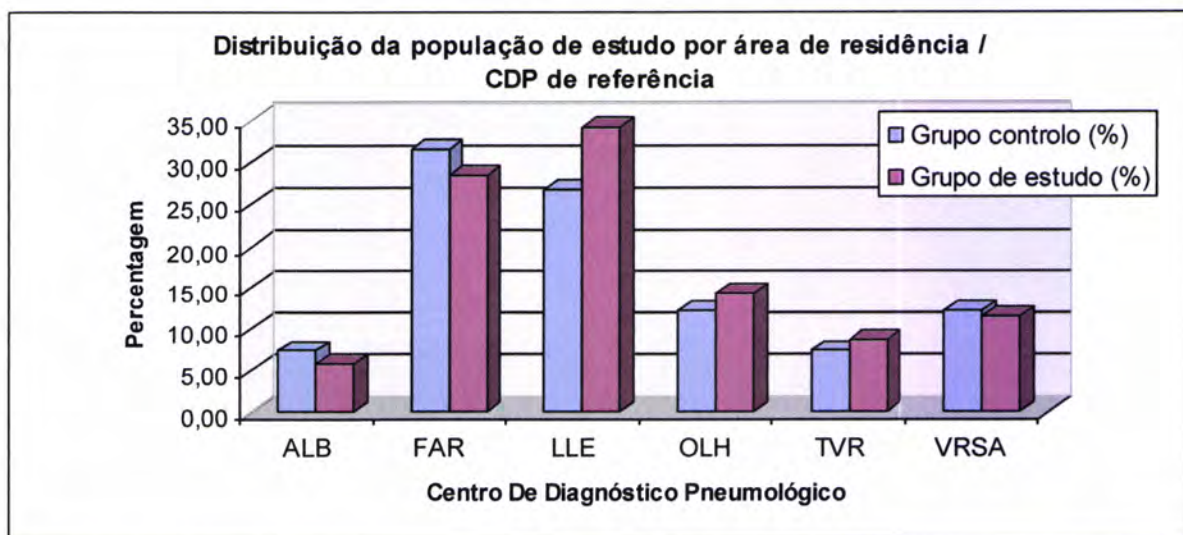


Figura 13: Distribuição da população de estudo de acordo com o Centro de Diagnóstico Pneumológico (CDP) de referência.

Nota: CDP: Centro de Diagnóstico Pneumológico

ALB – Albufeira; FAR – Faro; LLE – Loulé; OLH – Olhão; TVR – Tavira; VRSA – Vila Real de Santo António.

Tabela 9: Distribuição da população de estudo de acordo com o Centro de Diagnóstico Pneumológico (CDP) de referência.

Residência/CDP de referência	Grupo controlo (n=41)		Grupo de estudo (n=35)		$\chi^2$	p
	Nº doentes	Grupo controlo (%)	Nº doentes	Grupo de estudo (%)		
ALB	3 (M=2; F=1)	7,32	2 (M=2; F=0)	5,71	0,251	0,089
FAR	13 (M=12; F=1)	31,71	10(M=8; F=2)	28,57	0,347	0,781
LLE	11 (M=9; F=2)	26,83	12 (M=10; F=2)	34,29	1,573	0,097
OLH	5 (M=4; F=1)	12,20	5 (M=4; F=1)	14,29	0,874	0,992
TVR	3 (M=2; F=1)	7,32	3 (M=1; F=2)	8,57	0,749	0,376
VRSA	5 (M=2; F=3)	12,20	4 (M=1; F=3)	11,43	0,547	0,672

Nota: CDP: Centro de Diagnóstico Pneumológico.

ALB – Albufeira; FAR – Faro; LLE – Loulé; OLH – Olhão; TVR – Tavira; VRSA – Vila Real de Santo António;

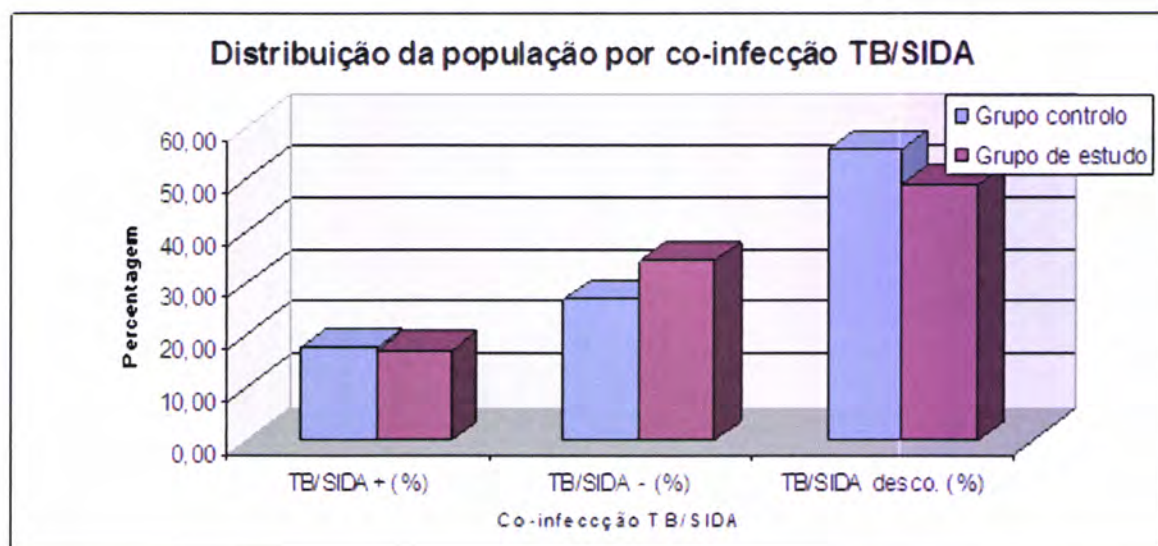
M – Género masculino; F – Género feminino

#### 4.2.6. Co-infecção tuberculose/SIDA

A co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana é notificada pelo Sistema de Vigilância da Tuberculose e classificada como: co-infecção tuberculose/SIDA positivo (+); co-infecção tuberculose/SIDA negativo (-); co-infecção tuberculose/SIDA desconhecido.

Na maior parte dos casos desconhece-se a situação de existência de co-infecção pelo VIH (55,47% no grupo controlo e 48,57% no grupo de estudo) (figura 14). Não existe diferença estatística entre os dois grupos ( $\chi^2 = 0,953; p = 0,347$ ).





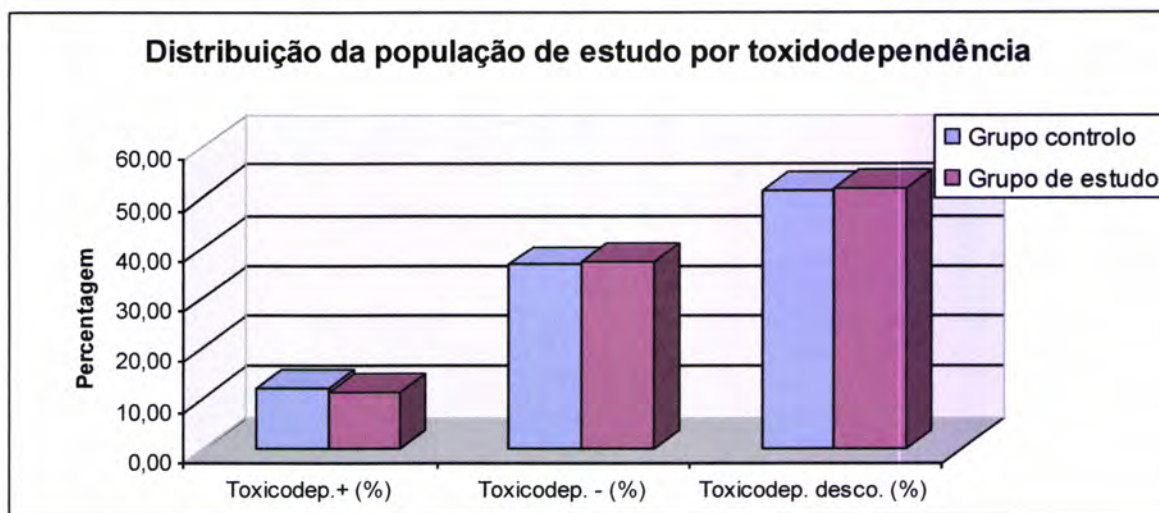
	TB/SIDA+ (%)	TB/SIDA - (%)	TB/SIDA desco. (%)
Grupo controlo	17,70	26,83	55,47
Grupo de estudo	17,14	34,29	48,57

Figura 14 – Distribuição dos doentes pertencentes ao grupo controlo e ao grupo de estudo de acordo com o seu estado de co-infecção por VIH/SIDA.

*Nota: TB/SIDA+: doentes com infecção por VIH/SIDA; TB/SIDA-: doentes sem infecção por VIH/SIDA; TB/SIDA desco.: doentes sobre os quais se desconhece a existência de infecção por VIH/SIDA.*

#### 4.2.7. Toxicoddependência

A toxicoddependência é tida como factor de risco para contrair TB e SIDA. Na nossa população de estudo, a distribuição por estado de toxicoddependência é semelhante à distribuição por co-infecção TB/SIDA (figura 15). Não existe diferença estatística entre os dois grupos ( $\chi^2= 1,003;p=0,983$ ).



	Toxicodep.+ (%)	Toxicodep. - (%)	Toxicodep. desco. (%)
Grupo controlo	12,00	36,60	51,40
Grupo de estudo	11,42	37,14	51,44

Figura 15 – Distribuição dos doentes pertencentes ao grupo controlo e ao grupo de estudo de acordo com o seu estado de toxicodependência (toxicodependente (+); não toxicodependente (-); toxicodependência desconhecida).

Nota: Toxicodep.+ : doentes toxicodependentes; Toxicodep.-: doentes não toxicodependentes; Toxicodep. desco.: doentes sobre os quais se desconhece a situação de dependência de drogas.

#### 4.2.8. Tipo de tuberculose

A classificação do tipo de tuberculose doença que afectou os doentes participantes no estudo mostrou que não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (controlo e de estudo). Em ambos os grupos a TB pulmonar foi a mais frequente (68,29% no caso do grupo controlo e 68,57% no grupo de estudo) ( $\chi^2 = 1,786$ ;  $p=0,956$ ) seguida pela TB pleural (17,17% no caso do grupo controlo e 17,14% no grupo de estudo) ( $\chi^2 = 1,003$ ;  $p=0,690$ ) (tabela 10, figura 16).



Tabela 10: Comparação de frequência de tipos de tuberculose, entre o grupo de estudo e o grupo controlo.

Tipo de Tuberculose	Grupo controlo (n=41)		Grupo de estudo (n=35)		$\chi^2$	p
	Nº doentes	Grupo controlo (%)	Nº doentes	Grupo de estudo (%)		
Pulmonar	28	<b>68,29</b>	24	<b>68,57</b>	1,786	0,956
Músculo-esquelética*	1	2,44	1	2,86	0,659	1
Sistema nervoso central	1	2,44	0	0,00	1,563	0,046
Sistema linfático	2	4,88	1	2,86	3,428	0,752
Sistema genito-urinário	1	2,44	1	2,86	1,890	1
Pleural	7	17,07	6	17,14	1,003	0,690
Outras	1	2,44	2	5,71	1,924	0,046

Nota: \* utilizada também a designação “tuberculose osteo-articular” ou “tuberculose óssea”.

Classificadas como “outras” ficaram 3 casos (1 caso de TB miliar e 2 casos de TB peritoneal/digestiva).

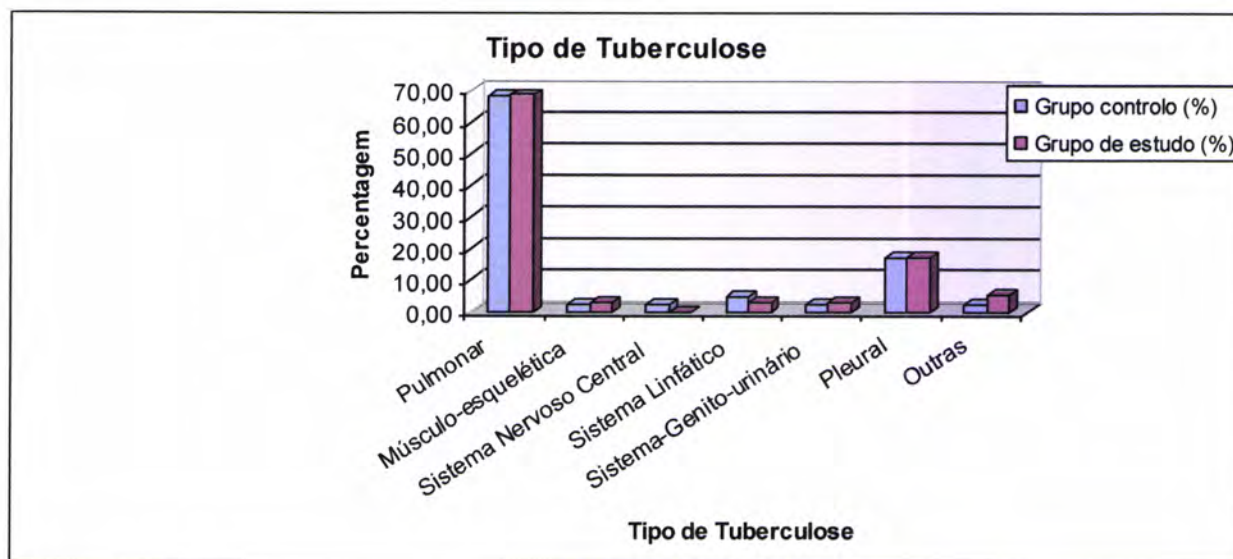
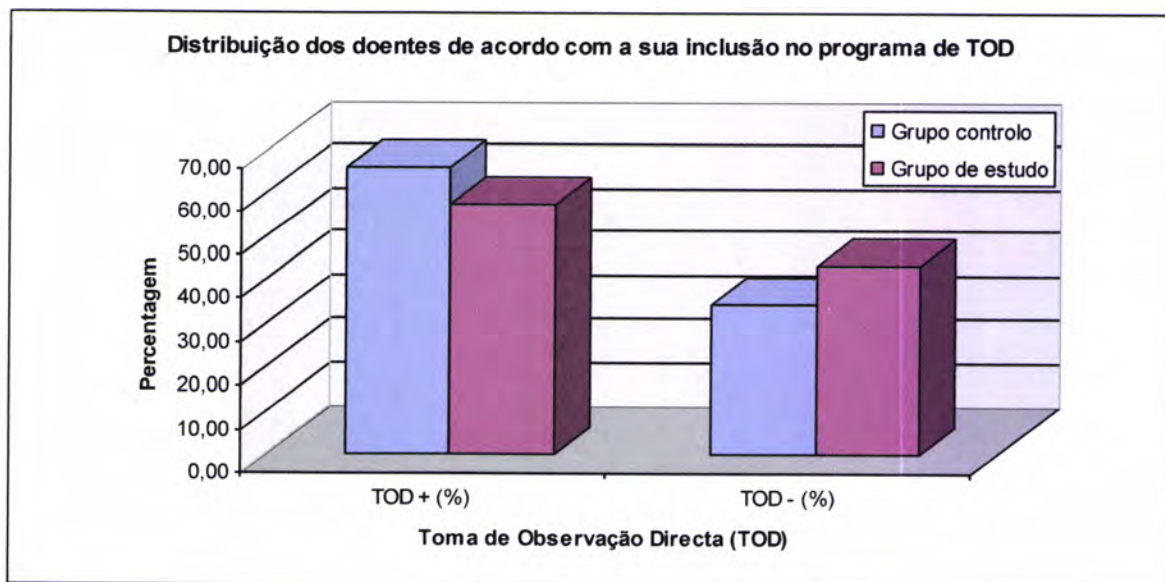


Figura 16 – Classificação, por tipo de tuberculose, dos doentes pertencentes ao grupo de estudo e ao grupo controlo.

4.2.9. Toma de Observação Directa

Alguns doentes encontram-se em programa de Toma de Observação Directa de forma a melhorar a adesão à terapêutica anti-bacilar.

A maior parte dos doentes (61,84%) fazem Toma de Observação Directa no seu Centro de Diagnóstico Pneumológico de referência, não existindo diferença estatisticamente significativa entre o grupo de controlo e de estudo ( $\chi^2=0,738$ ;  $p=0,091$ ) (figura 17).



	TOD + (n)	TOD + (%)	TOD - (n)	TOD - (%)	Total (n)
Grupo controlo	27	65,85	14	34,15	41
Grupo de estudo	20	57,14	15	42,86	35
Total	47	61,84	29	38,16	76

Figura 17 – Distribuição dos doentes pertencentes ao grupo de estudo e ao grupo controlo, de acordo com a inclusão no programa de Toma de Observação Directa.

Nota: TOD – Toma de Observação Directa

#### *4.2.10. Co-morbilidade*

A análise do número de co-morbilidades dos doentes com TB, aquando da entrada no estudo, revelou que, em média, os doentes têm 4,63 co-morbilidades (DP=1,50) e 4,66 co-morbilidades (DP=2,26) no caso do grupo de estudo e no grupo controlo, respectivamente, não existindo diferença estatística entre ambos os grupos para um valor de significância  $\alpha=0,05$  ( $t$ -Student=1,675;  $p=0,099$ ).

Quanto à presença de determinadas co-morbilidades, houve diferença estatística entre os dois grupos relativamente a patologias como a asma (60,98% no grupo controlo e 42,86% no grupo de estudo;  $\chi^2 = 2,281$ ;  $p=0,035$ ), a insuficiência hepática (17,07% no grupo controlo e 28,71% no grupo de estudo;  $\chi^2 = 3,428$ ;  $p=0,045$ ) e a insuficiência cardíaca (58,54% no grupo controlo e 45,71% no grupo de estudo;  $\chi^2 = 1,924$ ;  $p=0,038$ ). Quanto à distribuição das restantes co-morbilidades registadas não existiu diferença estatística (tabela 11, figura 18).



Tabela 11: Comparação de frequência de co-morbilidades entre o grupo de estudo e o grupo controlo.

Co-morbilidades	Grupo controlo (n=41)		Grupo de estudo (n=35)		$\chi^2$	p
	Nº doentes	Grupo controlo (%)	Nº doentes	Grupo de estudo (%)		
DPCO	20	48,78	16	45,71	0,234	0,072
Asma	25	60,98	15	42,86	2,281	<b>0,035</b>
Insuf. renal	18	43,90	17	48,57	1,563	0,157
Insuf. hepát.	7	17,07	10	28,57	3,428	<b>0,045</b>
D. oncológica	4	9,76	6	17,14	1,890	0,068
D. oftalmológ.	23	56,10	18	51,43	1,003	0,069
Insuf. cardíaca	24	58,54	16	45,71	1,924	<b>0,038</b>
HTA	16	39,02	15	42,86	1,253	0,087
Depressão	25	60,98	22	62,86	1,367	0,375
Diabetes I, II	13	31,71	14	40,00	0,012	0,673
VIH	5	12,20	4	11,43	0,042	0,698
Toxicodependência	7	17,07	6	17,14	0,003	0,457

Nota: DPCO – Doença pulmonar obstrutiva crónica; Insuf. renal – Insuficiência renal; Insuf. hepát. – Insuficiência hepática; D. oncológica – Doença oncológica; D. oftalmológ. – Doença oftalmológica; Insuf. cardíaca – Insuficiência cardíaca; HTA – Hipertensão arterial; VIH – Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.

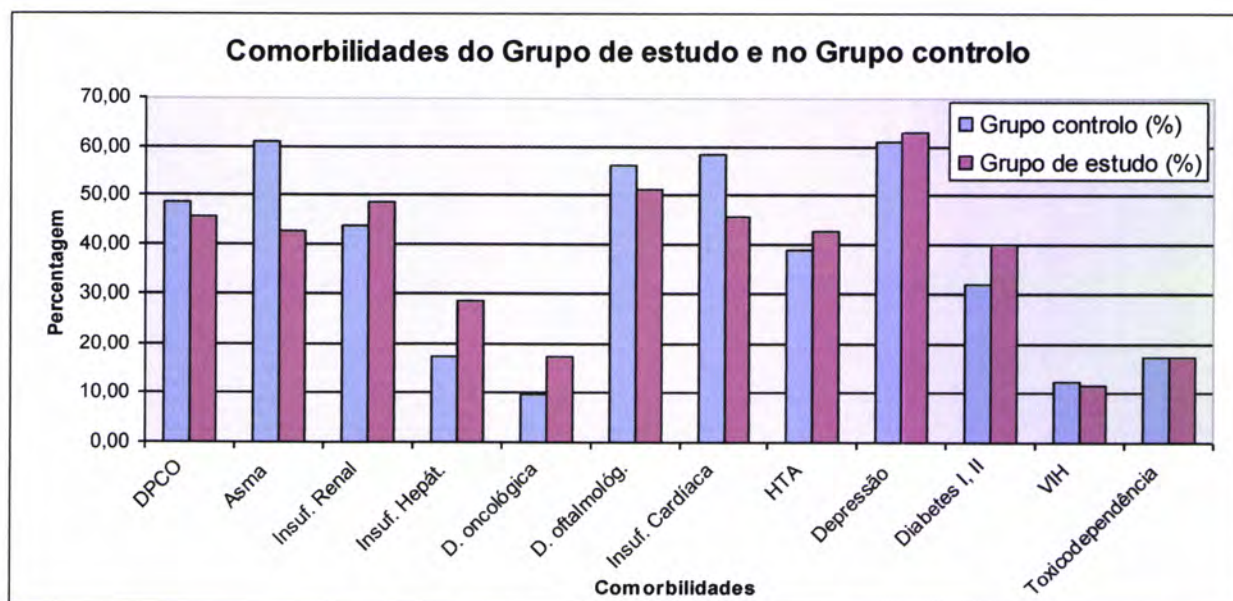


Figura 18 – Co-morbilidades, no início do estudo, dos doentes pertencentes ao grupo de estudo e ao grupo controlo.

*4.2.11. Tratamento farmacoterapêutico – medicamentos no início do estudo*

Relativamente aos medicamentos utilizados pelos doentes, no início do estudo, para o tratamento das suas co-morbilidades, verificou-se que os mais utilizados eram para o tratamento de patologias com o envolvimento do sistema cardiovascular (63,41% para o grupo controlo e 42,86% para o grupo de estudo); do sistema respiratório (58,54% para o grupo controlo e 65,71% para o grupo de estudo); do sistema músculo-esquelético (43,90% para o grupo controlo e 42,86% para o grupo de estudo) e do sistema digestivo e metabolismo (41,46% para o grupo controlo e 54,29% para o grupo de estudo) (tabela 12, figura 19).

Encontraram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de estudo e controlo no que diz respeito à utilização de medicamentos para as patologias do sistema cardiovascular ( $\chi^2 = 1,563$ ;  $p=0,007$ ), do sistema digestivo e metabolismo ( $\chi^2 = 2,031$ ;  $p=0,009$ ) e do sistema respiratório ( $\chi^2 = 4,654$ ;  $p= 0,003$ ).



Tabela 12: Comparação de frequência de terapêuticas/grupo farmacoterapêutico, no início do estudo, entre o grupo de estudo e o grupo controlo.

Grupo farmacoterapêutico	Grupo controlo (n=41)		Grupo estudo (n=35)		$\chi^2$	p
	Nº doentes	Grupo controlo (%)	Nº doentes	Grupo de estudo (%)		
A-Sistema digestivo e metabolismo	17	<b>41,46</b>	19	<b>54,29</b>	2,031	<b>0,009</b>
B-Sangue e órgãos hematopoiéticos	5	12,20	6	17,14	0,659	0,986
C-Sistema cardiovascular	26	<b>63,41</b>	15	<b>42,86</b>	1,563	<b>0,007</b>
D-Medicamentos utilizados em dermatologia	10	24,39	8	22,86	3,428	0,752
G-Sistema genitourinário	7	17,07	5	14,29	1,890	1,001
H-Medicamentos hormonais	9	21,95	8	22,86	1,003	0,069
J-Medicamentos anti-infecciosos	15	36,59	12	34,29	1,924	0,897
L-Medicamentos anti-neoplásicos	2	4,88	1	2,86	1,253	0,087
M-Sistema músculo-esquelético	18	<b>43,90</b>	15	<b>42,86</b>	1,367	0,375
N-Sistema nervoso	12	29,27	13	37,14	0,012	0,673
R-Sistema respiratório	24	<b>58,54</b>	23	<b>65,71</b>	4,654	<b>0,003</b>
S-Órgãos dos sentidos	5	12,20	3	8,57	0,003	0,457
V-Vários	12	29,27	11	31,43	1,236	1,003



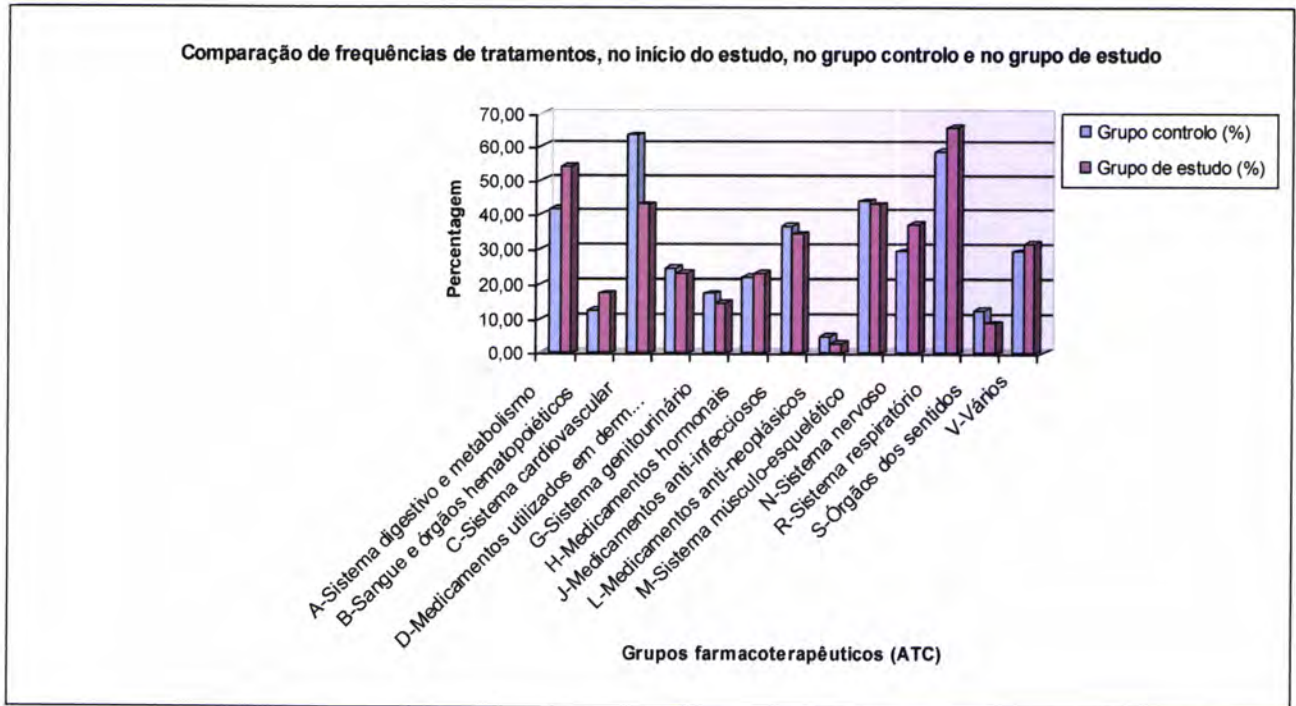


Figura 19 – Tratamentos terapêuticos (classificados por grupo farmacoterapêutico) no início do estudo, dos doentes pertencentes ao grupo de estudo e ao grupo controlo.

A média de número de medicamentos utilizados pelos doentes antes do início do estudo era de 5,54 (DP=1,476) no grupo controlo e de 4,94 (DP=1,259) no grupo de estudo, não existindo diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos ( $t$ -Student=-1,383;  $p=0,067$ ).

### 4.3. Indicadores de progresso

Estes indicadores dizem respeito a variáveis relacionadas directamente com a intervenção farmacêutica.

4.3.1. Densidade de incidência de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação

Para o cálculo da densidade de incidência no grupo de estudo foi utilizado o quociente entre o número de resultados clínicos negativos da medicação na população durante o período de estudo e o somatório para cada doente, do tempo em que se encontrou em risco de sofrer um resultado clínico negativo da medicação (somatório dos dias em que participou no estudo).

A densidade de incidência de resultados clínicos negativos da medicação no grupo de estudo foi de 4,270 resultados clínicos negativos da medicação por doente.

Relativamente aos riscos de resultados clínicos negativos da medicação, a densidade de incidência no grupo de estudo foi de 1,75 riscos de resultados clínicos negativos da medicação por doente.

4.3.2. Proporção de doentes com pelo menos um resultado clínico negativo da medicação ou risco de resultado clínico negativo da medicação

A proporção de doentes com pelo menos um resultado clínico negativo da medicação no grupo de estudo foi de 100% e a proporção de doentes com pelo menos um risco de resultado clínico negativo da medicação foi de 11,43% (n=4).

Os resultados clínicos negativos da medicação com maior número de registos foram aqueles por inefectividade quantitativa (23,70%) e por insegurança não quantitativa (21,48%) (tabela 13).

Tabela 13: Classificação de resultados clínicos negativos da medicação detectados no grupo de estudo.

<b>Tipo de resultado clínico negativo da medicação</b>	<b>Grupo de estudo (n=35)</b>	
	<b>Nº de RNM</b>	<b>(%)</b>
RNM por necessidade	63	11,67
RNM por não necessidade	56	10,37
RNM por inefectividade não quantitativa	85	15,74
RNM por inefectividade quantitativa	128	23,70
RNM por insegurança não quantitativa	116	21,48
RNM por insegurança quantitativa	92	17,04
Total	540	100

*Nota: RNM – Resultados clínicos negativos da medicação.*

A distribuição do tipo de riscos de resultados clínicos negativos da medicação registados seguem o mesmo perfil que os resultados clínicos negativos da medicação, mantendo-se o destaque para os resultados clínicos negativos da medicação por inefectividade quantitativa (24,87%) e por insegurança não quantitativa (22,34%) (tabela 14, figura 20).



Tabela 14: Classificação de riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados no grupo de estudo.

Tipo de risco de resultado clínico negativo da medicação	Grupo de estudo	
	Nº de Risco RNM	(%)
RNM por necessidade	21	10,66
RNM por não necessidade	21	10,66
RNM por inefectividade não quantitativa	30	15,23
RNM por inefectividade quantitativa	49	24,87
RNM por insegurança não quantitativa	44	22,34
RNM por insegurança quantitativa	32	16,24
Total	197	100

Nota: RNM – Resultados clínicos negativos da medicação.

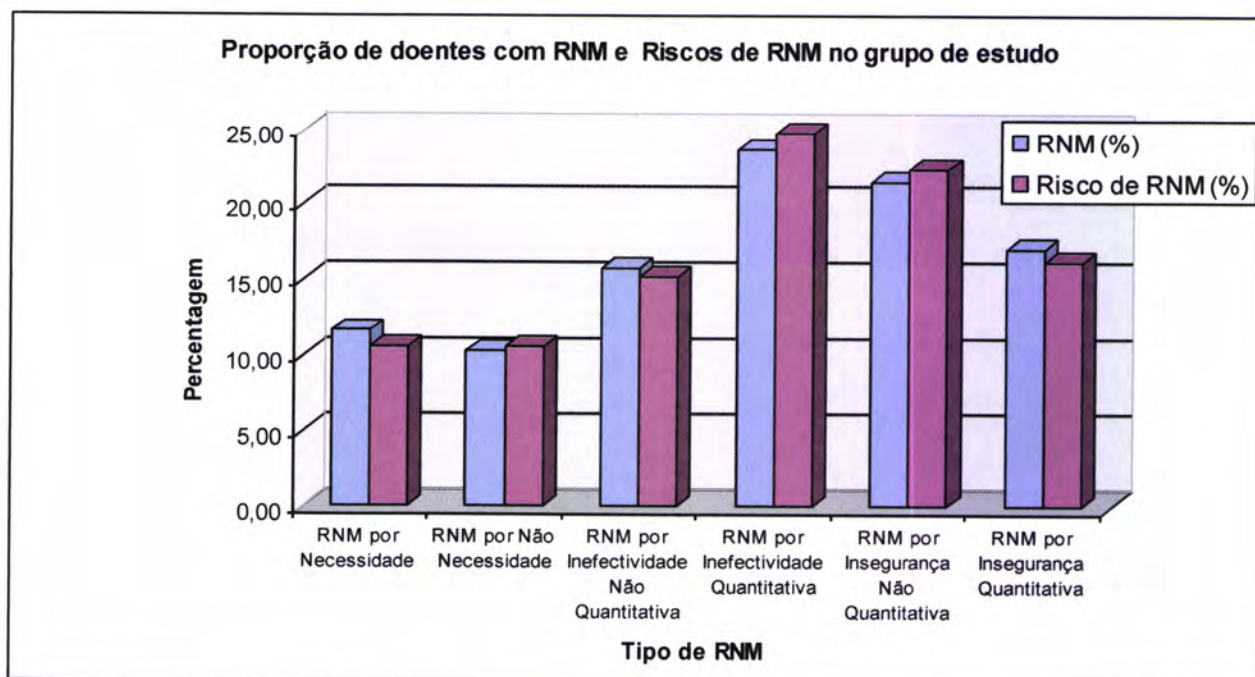


Figura 20: Proporção de doentes do grupo de estudo de acordo com o tipo de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados.

Nota: RNM – Resultados clínicos negativos da medicação.

Os resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação relativos à necessidade (quer por necessidade de tratamento quer por tratamento não necessário) foram os menos representativos (tabelas 13, 14; figura 20).

*4.3.3. Número de resultados clínicos negativos da medicação ou riscos de resultados clínicos negativos da medicação por doente*

Em média, o número de resultados clínicos negativos da medicação por doente foi de 15,43. Uma vez que o período de acompanhamento farmacoterapêutico variou entre os doentes, com um período mínimo de 1 mês (30 dias) e um período máximo de 12 meses (360 dias) foram calculados os valores médios de resultados clínicos negativos da medicação por dia. A média de resultados clínicos negativos da medicação por doente por dia foi de 0,13 (DP=0,064), com um mínimo de 1 resultado clínico negativo da medicação detectado por doente e um máximo de 81 resultados clínicos negativos da medicação detectados por doente no total do período de estudo.

Se considerarmos o somatório de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação então temos uma média por doentes por dia de 0,18 (DP=0,094) (tabela 15).



Tabela 15: Resumo de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação por doente.

Variável	Grupo de estudo (n=35)				
	Mínimo	Máximo	Média	Média/dia	DP
Nº de RNM/doente	1	81	15,43	<b>0,13</b>	0,064
Nº de Riscos de RNM/doente	0	16	5,63	<b>0,05</b>	0,046
Nº total de RNM+Riscos de RNM/doente	1	95	10,53	<b>0,18</b>	0,094

*Nota: RNM – Resultados clínicos negativos da medicação.*

#### 4.3.4. Número total de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação. Distribuição por categoria e tipo

O número total de resultados clínicos negativos da medicação detectados no grupo de estudo foi 540.

Considerando a classificação dos resultados clínicos negativos da medicação por categorias e tipos temos que, foram detectados 119 resultados clínicos negativos da medicação relacionados com necessidade de medicação, dos quais 63 diziam respeito a casos em que existia necessidade de utilização de medicamentos para tratamento de patologias que não estavam a ser tratadas, geralmente medicação domiciliária usualmente prescrita pelo médico de saúde familiar. Por outro lado, registaram-se 56 resultados clínicos negativos da medicação que diziam respeito a medicação a ser utilizada sem estar presente um problema de saúde coincidente com a terapêutica prescrita (tabela 16).

Relativamente à categoria que aborda a efectividade, detectaram-se 213 resultados clínicos negativos da medicação. Destes, 85 diziam respeito a resultados clínicos negativos da medicação correspondentes a casos de inefectividade não quantitativa, isto é, não está associada à quantidade/dosagem do fármaco utilizado; os restantes 128 resultados clínicos negativos da medicação diziam respeito a inefectividade quantitativa, em que a efectividade está dependente da quantidade/dosagem do fármaco utilizado pelo doente (tabela 16).

No caso da segurança, foram detectados 208 resultados clínicos negativos da medicação, sendo 116 relativos a insegurança não quantitativa e 92 relativos a insegurança quantitativa, conforme dependência da quantidade/dosagem do fármaco a ser utilizado (tabela 16).

Foi registado um total de 197 riscos de resultados clínicos negativos da medicação. Os registos dos riscos de resultados clínicos negativos da medicação resultaram em 42 resultados clínicos negativos da medicação associados a necessidade de tratamento, sendo 21 por necessidade de utilização de medicamento e 21 por não necessidade de utilização de medicamento (tabela 16).

Quanto à efectividade, detectaram-se 79 riscos de resultados clínicos negativos da medicação (30 por inefectividade não quantitativa e 49 por inefectividade quantitativa) (tabela 16).

No caso da segurança, detectaram-se um total de 76 riscos de resultados clínicos negativos da medicação. Destes, 44 disseram respeito a insegurança não quantitativa e os restantes 32



disseram respeito a insegurança quantitativa (conforme a insegurança era, ou não, dependente da quantidade/dosagem do fármaco utilizado (tabela 16).

Considerando a combinação de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação, obteve-se um total de 737 registos, sendo 161 por necessidade, 292 por efectividade e 284 por segurança (tabela 16).

A representação gráfica desta distribuição de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação, por categoria e tipo, encontra-se representada na figura 21.

Tabela 16: Resumo de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação classificados por categoria e tipo.

<b>Categoria</b>	<b>Tipo</b>	<b>Nº RNM</b>	<b>Nº Risco de RNM</b>	<b>Nº total (RNM+RiscoRNM)</b>	
Necessidade	Necessidade	63	21	84	161
	Não necessidade	56	21	77	
Efectividade	Inefectividade não quantitativa	85	30	115	292
	Inefectividade quantitativa	128	49	177	
Segurança	Insegurança não quantitativa	116	44	160	284
	Insegurança quantitativa	92	32	124	
Total		540	197	737	

*Nota: RNM – Resultados clínicos negativos da medicação.*



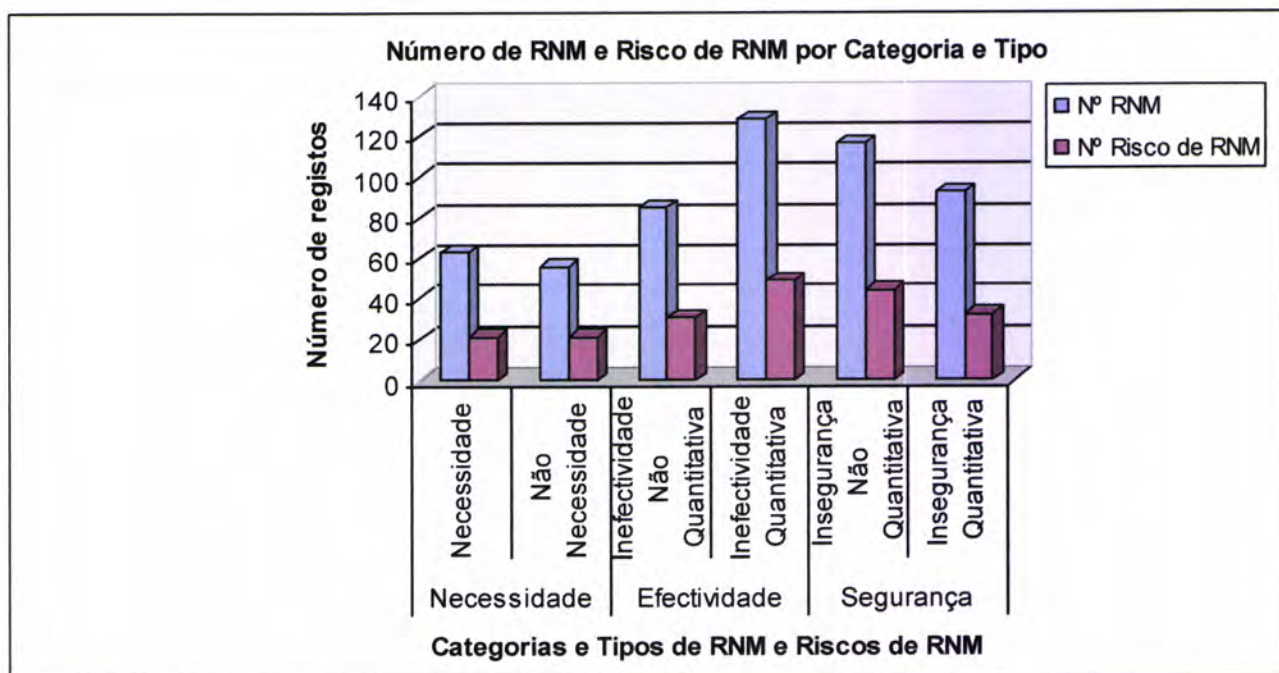


Figura 21: Número de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação classificados de acordo com as categorias e tipos.

Nota: RNM – Resultados clínicos negativos da medicação.

#### 4.3.5. Medicamentos relacionados com os resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação

Os fármacos associados com o aparecimento de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação foram classificados, por grupo farmacoterapêutico, de acordo com o sistema de classificação anatómica, terapêutica e química (Sistema de Classificação ATC).

Os grupos farmacoterapêuticos de fármacos mais vezes associados a resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação foram os grupos:

- R - (Sistema respiratório): com 24,29% de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados (24,44% de resultados clínicos negativos da medicação e 23,86% de riscos de resultados clínicos negativos da medicação);
- C - (Sistema cardiovascular): com 23,88% de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados (26,11% de resultados clínicos negativos da medicação e 17,77% de riscos de resultados clínicos negativos da medicação);
- A - (Sistema digestivo e metabolismo): com 12,75% de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados (11,48% de resultados clínicos negativos da medicação e 16,24% de riscos de resultados clínicos negativos da medicação) (tabela 17, figura 22).

Tabela 17: Classificação farmacoterapêutica dos fármacos associados a resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados no grupo de estudo.

Grupo farmacoterapêutico (ATC)	RNM (n)	RNM (%)	Risco de RNM (n)	Risco de RNM (%)	Total RNM+R RNM (n)	Total RNM+R RNM (%)
A-Sistema digestivo e metabolismo	62	<b>11,48</b>	32	<b>16,24</b>	94	<b>12,75</b>
B-Sangue e órgãos hematopoiéticos	21	3,89	5	2,54	26	3,53
C-Sistema cardiovascular	141	<b>26,11</b>	35	<b>17,77</b>	176	<b>23,88</b>
D-Medicamentos utilizados em dermatologia	2	0,37	0	0,00	2	0,27
G-Sistema genitourinário	17	3,15	5	2,54	22	2,99
H-Medicamentos hormonais	3	0,56	0	0,00	3	0,41
J-Medicamentos anti-infecciosos	38	7,04	12	6,09	50	6,78
L-Medicamentos anti-neoplásicos	1	0,19	0	0,00	1	0,14
M-Sistema músculo-esquelético	56	10,37	24	12,18	80	10,85
N-Sistema nervoso	61	11,30	36	18,27	97	13,16
R-Sistema respiratório	132	<b>24,44</b>	47	<b>23,86</b>	179	<b>24,29</b>
S-Órgãos dos sentidos	2	0,37	0	0,00	2	0,27
V-Vários	4	0,74	1	0,51	5	0,68
<b>Total</b>	<b>540</b>	<b>100</b>	<b>197</b>	<b>100</b>	<b>737</b>	<b>100</b>

*Nota: RNM – Resultados clínicos negativos da medicação, RRNM – Risco de resultados clínicos negativos da medicação.*

Estes valores espelham a maior utilização de medicamentos para o tratamento de patologias do foro respiratório e cardiovascular, como seria de esperar neste grupo de doentes, quer pela sua patologia, quer pelas suas características populacionais.



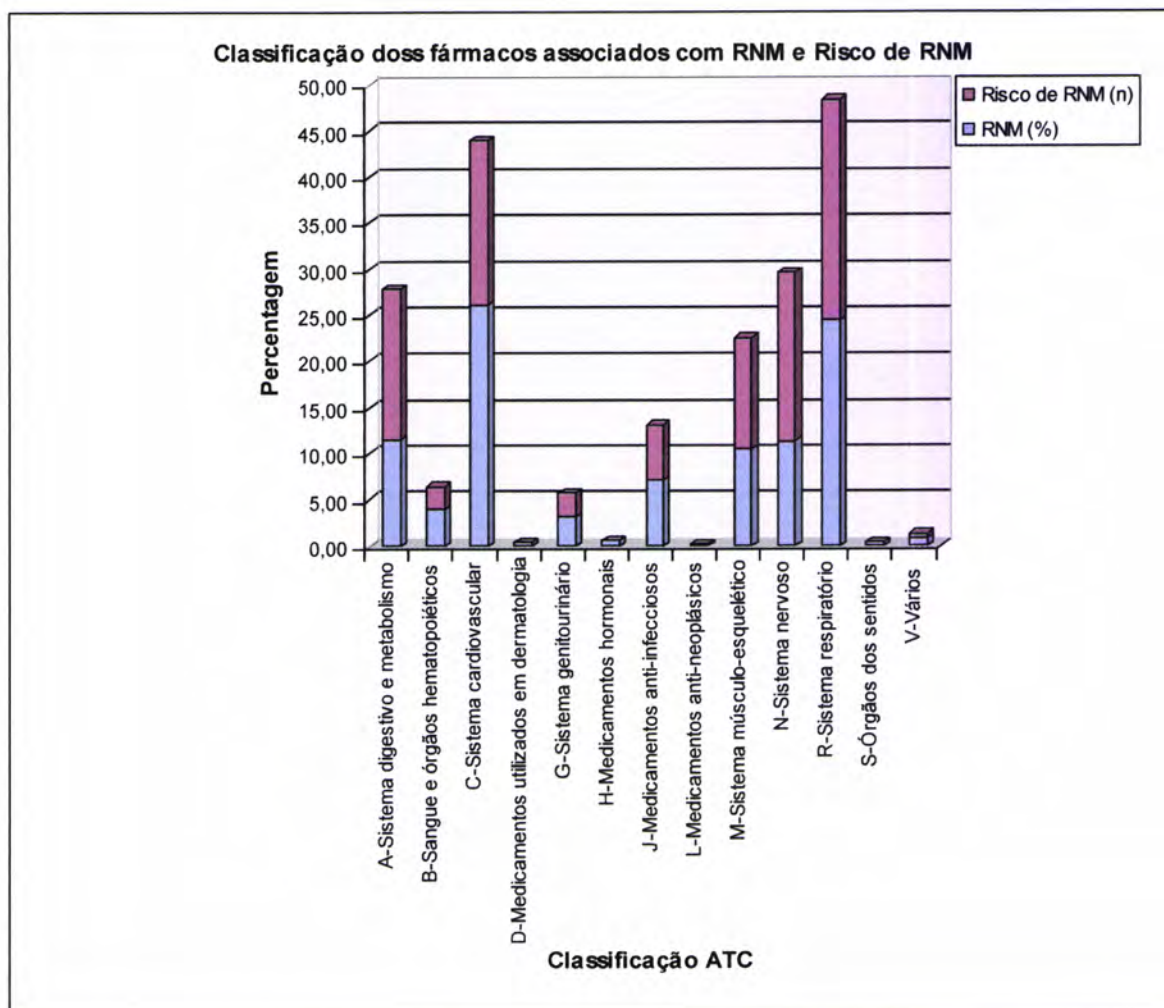


Figura 22: Classificação dos fármacos associados a resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação.

Nota: RNM – Resultados clínicos negativos da medicação; ATC - Classificação anatómica, terapêutica e química

#### 4.3.6. Problemas de saúde relacionados com os resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação

Os problemas de saúde associados com os resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados foram classificados de

acordo com o sistema internacional de classificação de doenças (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – ICD-10*).

Os problemas de saúde relacionados com os processo infecciosos e parasitários foram os que mais resultaram em resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação (n=274; 37,18%), correspondendo a 40,00% de resultados clínicos negativos da medicação (n=216) e 29,44% de riscos de resultados clínicos negativos da medicação (n=58) (tabela 15). Seguem-se os problemas de saúde que envolvem o sistema respiratório, com 22,12% (n=163) de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação, o sistema digestivo, com 12,08% (n=89) de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação e o sistema circulatório, com 10,72% (n=79) de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação (tabela 18; figura 23).



Tabela 18: Classificação das doenças/problemas de saúde (ICD-10) associadas a resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos da medicação detectados no grupo de estudo.

<b>Classificação de problemas de saúde (ICD-10)</b>	<b>RNM (n)</b>	<b>RNM (%)</b>	<b>Risco de RNM (n)</b>	<b>Risco de RNM (%)</b>	<b>Total RNM+ RRNM (n)</b>	<b>Total RNM+ RRNM (%)</b>
I - Doenças infecciosas e parasitárias	216	40,00	58	29,44	274	<b>37,18</b>
II-Neoplasias	0	0,00	3	1,52	3	0,41
III-Doenças do sangue	21	3,89	9	4,57	30	4,07
IV-Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	0	0,00	0	0,00	0	0,00
V-Doenças mentais e comportamentais	3	0,56	8	4,06	11	1,49
VI-Doenças do sistema nervoso	20	3,70	0	0,00	20	2,71
VII-Doenças dos olhos	12	2,22	15	7,61	27	3,66
VIII-Doenças do ouvido	9	1,67	0	0,00	9	1,22
IX-Doenças do sistema circulatório	62	11,48	17	8,63	79	<b>10,72</b>
X-Doenças do sistema respiratório	132	24,44	31	15,74	163	<b>22,12</b>
XI-Doenças do sistema digestivo	44	8,15	45	22,84	89	<b>12,08</b>
XII-Doenças da pele	2	0,37	0	0,00	2	0,27
XIII-Doenças do sistema músculo-esquelético	15	2,78	9	4,57	24	3,26
XIV-doenças do sistema genitourinário	4	0,74	2	1,02	6	0,81
XV-Sinais e sintomas não classificados	0	0,00	0	0,00	0	0,00
XVI-Lesões e envenenamento	0	0,00	0	0,00	0	0,00
XVII-Outros	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<b>Total</b>	<b>540</b>	<b>100,00</b>	<b>197,00</b>	<b>100,00</b>	<b>737,00</b>	<b>100,00</b>

*Nota: RNM – Resultados clínicos negativos da medicação, RRNM – Risco de resultados clínicos negativos da medicação.*

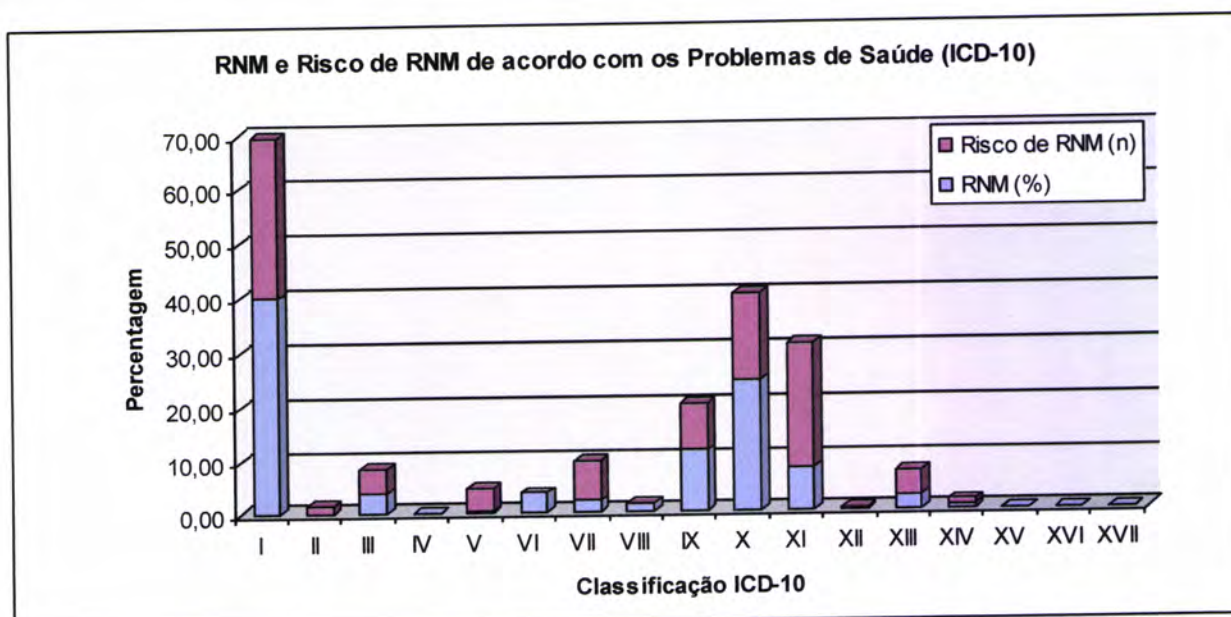


Figura 23: Resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação, de acordo com as doenças/ problemas de saúde, conforme a classificação ICD-10.

*Nota: RNM – Resultados clínicos negativos da medicação;*

*I - Doenças infecciosas e parasitárias; II-Neoplasias; III-Doenças do sangue; IV-Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas; V-Doenças mentais e comportamentais; VI-Doenças do sistema nervoso; VII-Doenças dos olhos; VIII-Doenças do ouvido; IX-Doenças do sistema circulatório; X-Doenças do sistema respiratório; XI-Doenças do sistema digestivo; XII-Doenças da pele; XIII-Doenças do sistema músculo-esquelético; XIV-doenças do sistema genitourinário; XV-Sinais e sintomas não classificados; XVI-Lesões e envenenamento; XVII-Outros*

#### 4.3.7. Via de comunicação da intervenção farmacêutica

Perante a deteção de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação o farmacêutico leva a cabo uma intervenção farmacêutica que pode ser dirigida a um profissional de saúde, ao doente ou ao cuidador do doente, geralmente um familiar.



Foram efectuadas 665 intervenções farmacêuticas (490 das quais dirigidas à resolução de resultados clínicos negativos da medicação e 175 dirigidas à resolução de riscos de resultados clínicos negativos da medicação).

Tabela 19: Via de comunicação utilizada para fazer a intervenção farmacêutica.

Receptor da IF	Via de comunicação (n; %)			Total
	Oral	Escrita	Oral/Escrita	
Médico Família		365 (54,89%)	26 (3,91%)	391 (58,80%)
Médico TB	65 (9,77%)		12 (1,80%)	77 (11,58%)
Enfermeiro	27 (4,6%)		4 (0,06%)	31 (4,66%)
Doente	108 (16,24%)	21 (3,16%)	24 (3,61%)	153 (23,01%)
Cuidador	13 (1,95%)			13 (1,95%)
<i>Total</i>				665 (100%)

*Nota: IF – Intervenção farmacêutica; Médico TB – Médico que desenvolve a consulta médica de tratamento da TB no Centro de Diagnóstico Pneumológico.*

A maior parte das intervenções farmacêuticas foram dirigidas ao médico de família do doente (391 intervenções farmacêuticas; 58,80%), tendo sido, maioritariamente, efectuadas utilizando a via de comunicação escrita (365 intervenções farmacêuticas; 54,89%).

Seguiram-se as intervenções farmacêuticas dirigidas ao próprio doente, com 23,01% (153 intervenções farmacêuticas) das intervenções farmacêuticas a serem-lhe dirigidas, maioritariamente utilizando a via de comunicação oral (108 intervenções farmacêuticas; 16,24%).



Seguiram-se depois o médico responsável pela consulta médica de tratamento de TB (77 intervenções farmacêuticas; 11,58%) e o enfermeiro que deu apoio à consulta (31 intervenções farmacêuticas; 4,66%) (tabela 19; figura 24).

Houve 13 intervenções farmacêuticas (1,95%) dirigidas ao cuidador do doente, em situações em que o doente mostrava incapacidade física ou mental para proceder à administração dos seus medicamentos e em caso de incumprimento do programa de tratamento farmacológico (não adesão à terapêutica em situações em que o doente não se encontrava em programa de Toma de Observação Directa).

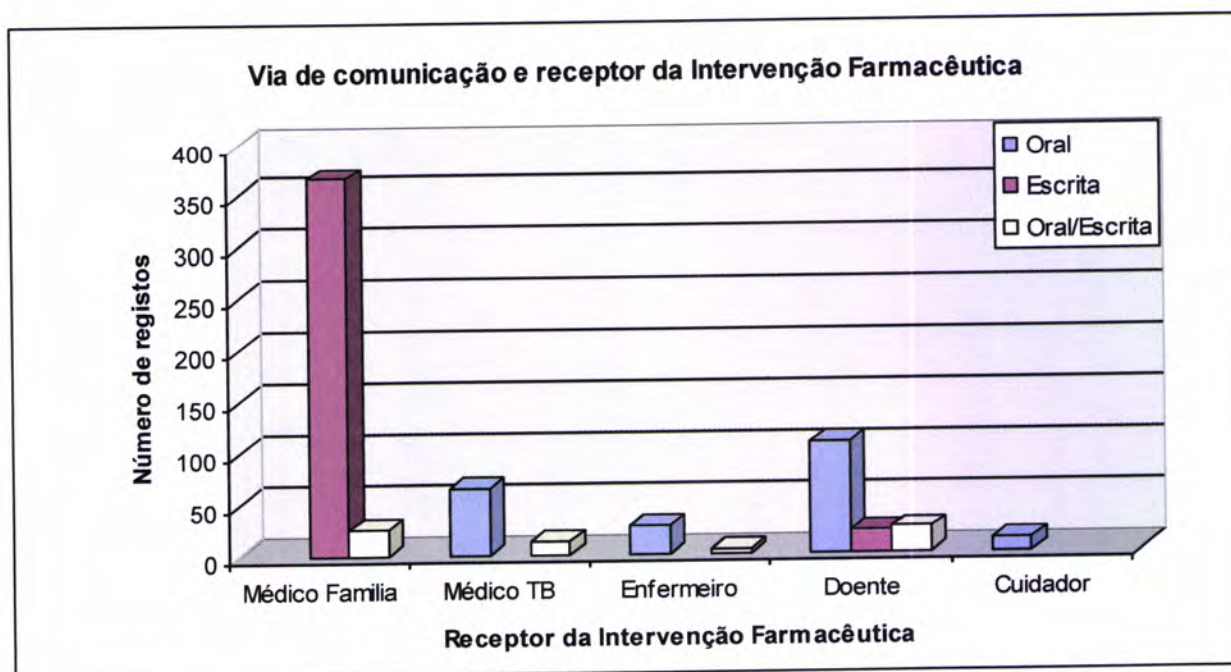


Figura 24: Via de comunicação utilizada para fazer a intervenção farmacêutica e receptores/alvos da intervenção farmacêutica.

4.3.8. *Número de intervenções farmacêuticas por resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação*

A maior parte dos resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados resultaram em apenas uma intervenção farmacêutica, dirigida a um dos elementos da equipa de saúde, doente ou cuidador do doente. Houve, no entanto, alguns resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação que resultaram em mais do que uma intervenção farmacêutica, bem como existiram resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados sobre os quais não se desenvolveu nenhuma intervenção farmacêutica.

Houve, em média, 0,95 intervenções farmacêuticas (DP= 0,353) por cada resultado clínico negativo da medicação e risco de resultado clínico negativo da medicação detectado, com um máximo de 2,07 intervenções farmacêuticas e um mínimo de 0,42 intervenções farmacêuticas por cada resultado clínico negativo da medicação e risco de resultado clínico negativo da medicação detectado.

Os casos em que houve necessidade de intervir mais do que uma vez estiveram relacionadas com situações em que houve necessidade de fazer o mesmo tipo de intervenção farmacêutica a mais do que um receptor (ao médico de TB e ao enfermeiro; ao doente e ao cuidador do doente; ao médico de família do doente e ao médico de TB).

*4.3.9. Número de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação sem intervenções farmacêuticas*

Houve resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação que, apesar de detectados, não resultaram em intervenções farmacêuticas com o intuito de alcançar a sua resolução ou prevenção, consoante se tratasse de resultados clínicos negativos da medicação ou riscos de resultados clínicos negativos da medicação.

Detectaram-se 72 resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação sobre os quais não foi efectuada nenhuma intervenção farmacêutica.

Os resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação sobre os quais não houve nenhuma intervenção farmacêutica foram, maioritariamente, por 'não necessidade' de medicamento (20,83% e 31,94% para os resultados clínicos negativos da medicação e de riscos de resultados clínicos negativos da medicação, respectivamente). Seguiram-se os resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação por 'inefectividade quantitativa' com 11,11% e 6,94%, respectivamente (tabela 20).

Tabela 20: Classificação dos resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação sobre os quais não se efectuou nenhuma intervenção farmacêutica.

Tipo de resultado clínico negativo da medicação	RNM e Risco de RNM			
	sem intervenção farmacêutica			
	Nº RNM	RNM (%)	Nº Risco de RNM	Risco de RNM (%)
RNM por necessidade	4	4,35	6	8,33
RNM por não necessidade	15	20,83	23	31,94
RNM por inefectividade não quantitativa	3	4,17	4	5,56
RNM por inefectividade quantitativa	8	11,11	5	6,94
RNM por insegurança não quantitativa	0	0,00	1	1,39
RNM por insegurança quantitativa	1	1,39	2	2,78
Total (RNM+Risco de RNM)				72

*Nota: RNM – Resultado clínico negativo da medicação.*

O facto de não se ter intervindo esteve relacionado com questões relacionadas com o período em que o doente esteve incluído no estudo (período mínimo de 30 dias) e com a necessidade de estabelecer prioridades sobre as intervenções farmacêuticas a desenvolver.

#### 4.3.10. Aceitação das intervenções farmacêuticas

As intervenções farmacêuticas tiveram como alvo/receptor diferentes elementos que podem influenciar o tratamento do doente: médico de família; médico de TB; enfermeiro de TB; doente; cuidador do doente.

Mediante a recepção da comunicação da intervenção farmacêutica relativa a um resultado clínico negativo da medicação ou riscos de resultado clínico negativo da medicação o receptor desta intervenção poderia, ou não, intervir, no sentido de resolver ou prevenir o

problema. A intervenção sobre o problema, por parte do elemento que recebeu a intervenção farmacêutica, demonstra a aceitação da intervenção levada a cabo por parte do farmacêutico.

De acordo com os registos, houve 598 intervenções farmacêuticas aceites, correspondendo a 89,92% de aceitação. Todos os elementos da equipa de saúde envolvida no tratamento do doente com TB tiveram uma percentagem de aceitação de intervenções farmacêuticas acima dos 90% (93,86% para o médico de família; 96,10% para o médico de TB e 96,77% para o enfermeiro que dá apoio na consulta de TB). As intervenções farmacêuticas dirigidas ao doente obtiveram maior aceitação do que aquelas dirigidas ao seu cuidador (77,78% e 61,54%, respectivamente) (tabela 21).

Tabela 21: Aceitação das intervenções farmacêuticas, por parte dos elementos da equipa de saúde, doente e cuidador.

Receptor da IF	Aceitação das intervenções farmacêuticas								
	IF Oral (n)	% IF aceite	IF Escrita (n)	% IF aceite	IF Oral/ Escrita (n)	% IF aceite	Total Receptor (%)	Total IF	Total IF aceite (%)
Médico Família	0	0,00	342	57,19	25	4,18	61,37	391	93,86
Médico TB	63	10,54	0	0,00	11	1,84	12,37	77	96,10
Enfermeiro	27	4,52	0	0,00	3	0,50	5,02	31	96,77
Doente	89	14,88	15	2,51	15	2,51	19,90	153	77,78
Cuidador	8	1,34	0	0,00	0	0,00	1,34	13	61,54
<b>Total</b>	<b>187</b>	<b>31,27</b>	<b>357</b>	<b>59,70</b>	<b>54</b>	<b>9,03</b>	<b>100</b>		

Nota: IF – Intervenção farmacêutica.

Houve, portanto, 67 intervenções farmacêuticas sobre resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação que não obtiveram

aceitação por parte dos receptores da intervenção. Estas intervenções farmacêuticas eram maioritariamente sobre resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação por não necessidade (22,39%) (tabela 22).

Tabela 22: Caracterização dos resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação sobre os quais incidiram as intervenções farmacêuticas que não obtiveram aceitação.

Tipo RNM e Risco RNM sobre o qual incidiu a IF	RNM e Riscos de RNM sem aceitação de IF			
	Nº RNM (n)	RNM (%)	Nº Risco de RNM (n)	Risco de RNM (%)
RNM por necessidade	6	8,96	8	11,94
RNM por não necessidade	12	17,91	15	22,39
RNM por inefectividade não quantitativa	3	4,48	9	13,43
RNM por inefectividade quantitativa	7	10,45	5	7,46
RNM por insegurança não quantitativa	0	0,00	2	2,99
RNM por insegurança quantitativa	0	0,00	0	0,00
Total (RNM+Risco de RNM)				67

Nota: RNM – Resultado clínico negativo da medicação; IF – Intervenção farmacêutica.

#### 4.3.11. Resolução dos resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação

Considerando o total de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados, (n=737), foram resolvidos 595 resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação, correspondendo a 80,73% do total de detectados (tabela 23, figura 25).

4.3.12. Relação entre intervenção e resolução de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação

Considerando os resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação, 79,51% (n=586) diziam respeito a resolução com intervenção farmacêutica e 1,22% (n=9) que se resolveram mesmo sem intervenção farmacêutica, revelando diferença estatística entre os dois grupos ( $t$ -Student=2,650;  $p=0,002$ ).

Houve um total de 101 resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação do qual se desconhece o resultado. Destes, 74 tiveram intervenção farmacêutica e sobre 27 deles não foi efectuada nenhuma intervenção farmacêutica (tabela 22) (figura 25).

Tabela 23: Número de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação resolvidos no grupo de estudo, com ou sem intervenção farmacêutica.

RNM	Com IF		Sem IF		Total		$t$	$p$
	n	%	n	%	n	%		
Resolvidos	586	79,51	9	1,22	595	80,73	2,659	<b>0,002</b>
Não resolvidos	5	0,68	36	4,88	41	5,56	0,439	1,083
Desconhece-se	74	10,04	27	3,66	101	13,70	0,737	1,065
total	665	90,23	72	9,77	737	100,00		

Nota: RNM - Resultados clínicos negativos da medicação; IF - Intervenção farmacêutica.

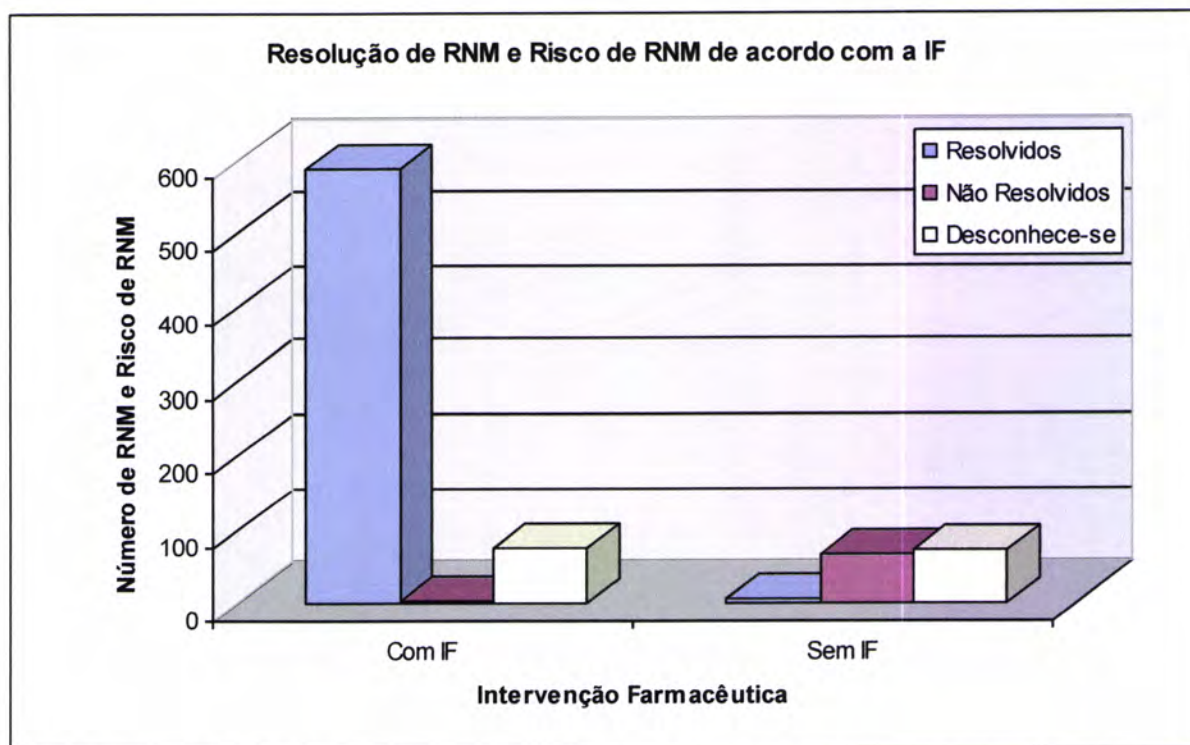


Figura 25: Resolução de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação de acordo com a existência de intervenção farmacêutica.

Nota: RNM – Resultado clínico negativo da medicação; IF – Intervenção farmacêutica.

#### 4.3.13. Resultados clínicos negativos da medicação evitáveis

Considerando o total de 737 resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados, dos quais 540 diziam respeito a resultados clínicos negativos da medicação, existiram 264 resultados clínicos negativos da medicação evitáveis, correspondendo a uma taxa de evitabilidade de 48, 89%. Dos 246 resultados clínicos negativos da medicação evitáveis 52,3% (n=138) foram relativos a segurança, 27,3% (n=72) foram relativos à efectividade e 20, 46% (n=54) foram relativos à necessidade de tratamento.



#### 4.3.14. Adesão à terapêutica

Os resultados acerca da adesão à terapêutica dos doentes, mostrou que no grupo controlo 73,17% dos doentes cumpriam o seu regime farmacoterapêutico enquanto que apenas 26,83% dos doentes do grupo controlo admitem cumprir a terapêutica, com diferença estatística entre os dois grupos ( $\chi^2=3,217$ ;  $p=0,010$ ) (tabela 24).

Tabela 24: Perfil de adesão à terapêutica do grupo controlo e do grupo de estudo.

	Não cumpre a terapêutica		Cumpre a terapêutica		Total (n)	Total (%)	$\chi^2$	p
	n	%	n	%				
Grupo de estudo	11	26,83	30	73,17	41	53,95	3,217	0,010
Grupo controlo	5	85,71	30	14,29	35	46,05	5,125	0,006
Total	16		60		76	100,00		

#### 4.4. Variáveis de resultado

As variáveis de resultado foram medidas no grupo de estudo e no grupo controlo.

Foram registados os resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação conforme indicado anteriormente.

#### *4.4.1. Tempo de tratamento*

O tempo de tratamento dos doentes com TB pode variar, sendo no entanto, geralmente, recomendado um regime de seis meses. Os doentes incluídos no estudo foram acompanhados por um período de 30 dias (1 mês) a 360 dias (12 meses) (tabela 25). Os casos que necessitaram de tratamento durante mais do que seis meses disseram respeito a complicações de tratamento e a TB multi-resistente e extra-resistente. Não existiu diferença estatística entre os dois grupos ( $t$ -Student=0,749;  $p=0,059$ ).

Tabela 25: Tempo de tratamento dos doentes do grupo de estudo e do grupo controlo.

	Tempo de tratamento (dias)						
	30	60	120	150	180	300	360
Grupo controlo	4	9	7	8	10	3	0
Grupo de estudo	5	8	5	9	6	1	1

#### *4.4.2. Mortalidade aos seis meses*

Houve apenas 2 doentes que faleceram durante o período de estudo. Ambos pertenciam ao grupo controlo e faleceram após 8 e 10 meses de tratamento. Estes doentes tinham entre as co-morbilidades a co-infecção pelo VIH e dependência de drogas. Assim, a mortalidade aos seis meses para os doentes incluídos no estudo foi de zero para ambos os grupos.

#### 4.4.3. Internamento hospitalar aos três meses

Dos 76 doentes incluídos no estudo, 4 deles sofreram internamento hospitalar durante o período de estudo, devido a agravamento da sua situação clínica. Estavam todos co-infectados por VIH e eram dependentes de drogas (tabela 26). Dos 4 doentes internados, 2 pertenciam ao grupo controlo e 2 ao grupo de estudo. Um dos doentes do grupo controlo teve 2 internamentos hospitalares, tendo resultado em falecimento.

Tabela 26: Internamento hospitalar dos doentes do grupo controlo e grupo de estudo, durante o período de estudo.

	Internamento hospitalar		
	0-3 meses	3-6 meses	6-12 meses
Grupo controlo	1	0	2
Grupo de estudo	1	1	0

#### 4.4.4. Complicações do estado de saúde durante o tratamento

Durante o período de estudo foram registadas as complicações do estado de saúde dos doentes envolvidos. Foram registadas 168 complicações. Destas, 127 complicações foram registadas no grupo controlo (média de 3,10 complicações/doente; DP=1,072) e 41 no grupo de estudo (média de 1,17 complicações/doente; DP=0,976), tendo-se verificado diferença estatística ( $\chi^2=4,127$ ;  $p=0,013$ ). A maior parte de complicações foi devida a co-infecções (33,93%), complicações de foro cardíaco (20,24%) e complicações respiratórias (18,45%) (tabela 27).

Tabela 27: Complicações do estado de saúde dos doentes do grupo controlo e do grupo de estudo.

Complicações	Grupo controlo		Grupo de estudo		Total (n)	Total (%)
	n	%	n	%		
Respiratórias	25,00	19,69	6,00	14,63	31,00	<b>18,45</b>
Cardíacas	23,00	18,11	11	26,83	34,00	<b>20,24</b>
Renais	19	14,96	4	9,76	23,00	13,69
Visão/audição	9,00	7,09	5	12,2	14,00	8,33
Co-infecções	42,00	33,06	15	36,58	57,00	<b>33,93</b>
Outras	9,00	7,09	0	0,00	9,00	5,36
Total	127,00	100,00	41,00	100,00	168,00	100,00

As complicações tiveram um valor incidência de 0,51 no caso do grupo de estudo e 1,60 no caso do grupo controlo, e a proporção de doentes com pelo menos uma complicação durante o período de estudo foi de 100%.

#### 4.4.5. Tratamento farmacoterapêutico – diferença do número de medicamentos no início e no final do estudo

No grupo de estudo houve uma diminuição média por doente de 0,57 medicamentos a ser utilizados no final do estudo comparativamente com a quantidade usada inicialmente. No início do estudo os doentes usavam uma média de 4,94 medicamentos e no final usavam apenas 4,37 medicamentos (DP= 2,030). No caso do grupo controlo, houve um aumento de recurso aos medicamentos, em média de mais 0,22 medicamentos por doente; inicialmente estes recorriam a uma média de 5,54 medicamentos e no final do estudo usavam 5,76 medicamentos (DP=1,827). Verificou-se diferença estatística significativa entre os dois grupos ( $t$ -Student=-2,549;  $p=0,003$ ).

4.4.6. Avaliação de parâmetros clínicos, analíticos e radiológicos

4.4.6.1. *Parâmetros clínicos*

Para a avaliação dos parâmetros clínicos dos doentes seleccionaram-se aqueles mais frequentemente descritos pelos clínicos [Pina J, 2000].

Os doentes pertencentes ao grupo controlo manifestaram mais frequentemente (durante um período superior) os parâmetros clínicos associados à TB. Os resultados não mostraram diferença estatística significativa entre os dois grupos ( $\chi^2=2,032$ ;  $p=0,083$ ) (tabela 28).

Tabela 28: Parâmetros clínicos do estado de saúde dos doentes do grupo controlo e do grupo de estudo.

		Mês 0		Mês 1		Mês 2		Mês 4		Mês 5		Mês 6		Mês 10		Mês 12	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grupo controlo	Astenia	37	90,24	35	85,37	35	85,37	32	78,05	21	51,22	13	31,71	3	7,32	0	0,00
	Tosse	39	95,12	28	68,29	22	53,66	22	53,66	9	21,95	4	9,76	0	0,00	0	0,00
	Emagrecimento	40	97,56	35	85,37	32	78,05	31	75,61	20	48,78	10	24,39	1	2,44	0	0,00
Grupo de estudo	Astenia	34	97,14	25	71,43	17	48,57	11	31,43	6	17,14	3	8,57	0	0,00	0	0,00
	Tosse	31	88,57	15	42,86	8	22,86	3	8,57	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	Emagrecimento	35	100,00	16	45,71	9	25,71	4	11,43	2	5,71	1	2,86	0	0,00	0	0,00

4.4.6.2. *Parâmetros analíticos*

Os resultados dos exames microbiológicos efectuados nos doentes do grupo controlo e no grupo de estudo revelaram uma diferença estatística entre ambos os grupos ( $\chi^2=1,524$ ;  $p=0,046$ ). Salienta-se que o grupo de estudo incluiu um doente cujo tratamento superou os 12 meses (o doente manteve tratamento após o período deste estudo). Este foi um caso de TB multi-resistente, (além de ser ter sido infectado por um bacilo multi-resistente, o doente encontrava-se igualmente infectado por VIH e assumiu dependência de drogas ilegais), de mais difícil controlo por parte da equipa de saúde envolvida (tabela 29).

Tabela 29: Parâmetros analíticos/microbiológicos do estado de saúde dos doentes do grupo controlo e do grupo de estudo.

		Mês 0		Mês 1		Mês 2		Mês 4		Mês 5		Mês 6		Mês 10		Mês 12	
Parâmetro analítico		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grupo controlo	Teste directo da expectoração (+)	41	100,00	41	100,00	35	85,37	32	78,05	27	65,85	8	19,51	1	2,44	0	0,00
	Teste directo da expectoração (-)	0	0,00	0	0,00	6	14,63	9	21,95	14	34,15	33	80,49	40	97,56	0	0,00
Grupo de estudo	Teste directo da expectoração (+)	35	100,00	35	100,00	15	42,86	10	28,57	3	8,57	1	2,86	1	2,86	0	0,00
	Teste directo da expectoração (-)	0	0,00	0	0,00	20	57,14	25	71,43	32	91,43	34	97,14	34	97,14	0	0,00

Para ser considerado como curado o doente deve apresentar 2 baciloscopias negativas (teste directo à expectoração) no decurso e antes do final do tratamento (usualmente 1 mês antes de terminar o tratamento) [Organização Mundial de Saúde – Direcção Geral de Saúde, 2004].

4.4.6.3. *Parâmetros radiológicos*

Os resultados dos exames radiológicos foram avaliados na fase inicial do tratamento e após 6 meses de tratamento farmacológico. Os resultados não revelam diferença estatística entre os dois grupos ( $\chi^2=1,894$ ;  $p=1,743$ ) (tabela 30).

Tabela 30: Parâmetros radiológicos do estado de saúde dos doentes do grupo controlo e do grupo de estudo.

		Mês 0		Mês 6	
		n	%	n	%
Grupo controlo	Parâmetro radiológico				
	Teste radiológico (+)	41	100,00	38	92,68
Grupo de estudo	Teste radiológico (-)	0	0,00	3	7,32
	Teste radiológico (+)	35	100,00	32	91,43
	Teste radiológico (-)	0	0,00	3	8,57

## **5. DISCUSSÃO**

### **5.1. Desenho do estudo**

O desenho do estudo pretendeu dar resposta à questão acerca do possível impacto exercido pela intervenção farmacêutica, enquadrada num processo de acompanhamento farmacoterapêutico, sobre os resultados de tratamento dos doentes com tuberculose, caso novo. Assim, pretendeu-se averiguar se o acompanhamento farmacoterapêutico resulta em diferenças, nas variáveis de resultado medidas, entre os grupos de doentes pertencentes ao grupo de estudo e ao grupo controlo. Para alcançar este objectivo, idealmente, deveríamos ter a medição das mesmas variáveis em ambos os grupos, nomeadamente no que diz respeito aos resultados clínicos negativos da medicação, aplicando a metodologia de acompanhamento farmacoterapêutico em ambos os grupos, com intervenção farmacêutica para resolução de resultados clínicos negativos da medicação em, apenas, doentes do grupo de estudo. Isto teria permitido obter diferenças mais reais relativamente à existência de resultados clínicos negativos da medicação e à diferença na percentagem de resultados clínicos negativos da medicação resolvidos, com e sem intervenção farmacêutica. No entanto, a aplicação de um estudo com estas características não pôde ser utilizada por razões éticas, uma vez que detectar, de forma activa, resultados clínicos negativos da medicação e não intervir no sentido de atingir a sua resolução e a melhoria do estado de saúde do doente, contraria o código de ética a seguir para uma boa prática clínica. Por esta razão, foi utilizada a metodologia de acompanhamento farmacoterapêutico para detecção e resolução de resultados clínicos negativos da medicação nos doentes do grupo de estudo, enquanto no grupo controlo foi aplicada uma análise retrospectiva do processo clínico do doente.



A revisão dos processos clínicos foi feita de forma retrospectiva para evitar possíveis alterações no desempenho profissional, de rotina, dos elementos incluídos na equipa de saúde, eventualmente motivados pela presença do farmacêutico.

O período de tempo de estudo foi de 12 meses por ser o período de tempo utilizado, habitualmente, pelas entidades de saúde nacionais e internacionais, para a apresentação sistemática de dados (podendo ser utilizado para extrapolação de dados), e permitiu a inclusão de um número de doentes suficiente para garantir a robustez da análise estatística.

## **5.2. Validade interna**

No grupo de estudo:

Existiu apenas um farmacêutico a aplicar a metodologia de acompanhamento farmacoterapêutico o que permitiu minimizar o risco associado com a variabilidade imputada por este interveniente.

No grupo de estudo e no grupo controlo:

Pode existir viés na classificação de resultados clínicos negativos da medicação em ambos os grupos associado ao facto de terem sido aplicados métodos diferentes para recolha de dados para detecção de resultados clínicos negativos da medicação. No grupo de estudo a detecção de resultados clínicos negativos da medicação foi efectuada no decorrer do acompanhamento farmacoterapêutico, enquanto no grupo controlo foi aplicada uma revisão retrospectiva do processo clínico do doente. Esta diferença surge porque no decorrer na

consulta/entrevista farmacêutica com doente do grupo de estudo, a revisão do seu processo clínico e interação com os outros elementos da equipa de saúde, o farmacêutico tem acesso a mais informação (e mais detalhada) do que no caso do grupo controlo. Este menor número de elementos de informação pode ter levado, também, à detecção de um número menor de resultados clínicos negativos da medicação no grupo controlo, do que aqueles que realmente terão existido. Isto resultaria numa sobrestimação da diferença encontrada na incidência de resultados clínicos negativos da medicação entre ambos os grupos.

Este diferente acesso à informação em ambos os grupos poderá ter influenciado, igualmente, a detecção de complicações clínicas, levando a um menor número de registo no caso do grupo controlo, esperando-se assim, que a diferença entre ambos os grupos fosse maior e favoreceria a hipótese de que o acompanhamento farmacoterapêutico permite diminuir o número de complicações clínicas.

### **5.3. Inclusão e exclusão de doentes no estudo**

A população alvo de estudo foi o conjunto de todos os doentes com TB doença caso novo diagnosticado durante o período descrito. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram considerados como elegíveis 85 doentes. Considerando as recusas em participar no estudo, desistências de participação no estudo (abandono das consultas de acompanhamento farmacoterapêutico), o abandono das consultas médicas de TB, e as mortes ocorridas durante o período de estudo, terminaram o estudo 76 doentes (grupo de estudo n=35; grupo controlo n=41).

Poder-se-ia ter utilizado os dados dos 85 doentes elegíveis para a avaliação das variáveis demográficas de caracterização da população do estudo, optou-se no entanto por usar apenas os dados relativos aos 76 doentes que terminaram o estudo, de forma a garantir maior fiabilidade nos indicadores/variáveis de processo.

#### **5.4. Caracterização da população de estudo**

A população de estudo era semelhante entre o grupo de estudo e o grupo controlo, para a maior parte das variáveis medidas.

##### *Idade:*

A distribuição por idade mostra que os indivíduos com idades compreendidas entre os 35 e 44 anos de idade são os mais afectados, conforme habitualmente notificado [Direcção Geral de Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007]. Os doentes do estudo tinham uma média de idade de 47,02 anos (DP=15,445) no grupo de estudo e 44,51 anos de idade (DP=15,536) no grupo controlo, não existindo diferença estatística entre ambos os grupos. A utilização das mesmas classes de frequências de idades que aquelas utilizadas pelo Sistema de Vigilância da Tuberculose permite uma mais fácil extrapolação para a realidade nacional.

##### *Género:*

A distribuição da população de acordo com o género resultou em uma maior percentagem de indivíduos do género masculino (74,29% no grupo de estudo e 75,61% no grupo

controlo), não existindo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $\chi^2=0,341$ ;  $p=0,612$ ). Esta distribuição por género tem vindo a ser característica do grupo populacional afectado pela patologia de TB, conforme descrito pelo Sistema de Vigilância da Tuberculose [Direcção Geral de Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007], que alerta que os homens são habitualmente mais afectados.

#### *Nacionalidade:*

Os dados mostram que os doentes com TB, casos novos, no sotavento algarvio, são, maioritariamente, de nacionalidade portuguesa (65,71% de doentes de nacionalidade portuguesa no grupo de estudo e 65,85% no grupo controlo). Seguem-se depois as nacionalidades correspondentes às ex-colónias portuguesas do continente africano, nomeadamente Cabo Verde e Angola. Esta proporção de doentes estrangeiros é mais baixa do que aquela que se verifica para a maioria dos países da União Europeia e, de acordo com os últimos dados das entidades oficiais (Direcção Geral da Saúde), este número tem vindo a diminuir significativamente [Direcção Geral de Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007]. Este aspecto pode ter influenciado a incidência na população nativa [Cobelens F *et al.*, 2000].

#### *Habilitações literárias:*

A literacia dos doentes com TB, situou-se, com maior frequência, nos anos de escolaridade correspondentes ao ensino secundário com 48,78% de indivíduos no grupo controlo e 45,71% no grupo de estudo, sem diferença estatística significativa ( $\chi^2=0,230$ ;  $p=0,673$ ).

*Residência/Centro de Diagnóstico Pneumológico de referência:*

A distribuição da população de estudo pelos diferentes concelhos do sotavento algarvio incidiu, maioritariamente, sobre Faro (Centro de Diagnóstico Pneumológico de Faro) com 31,71% de doentes do grupo controlo e 28,57% dos doentes do grupo de estudo. Este concelho corresponde à sede de distrito do Algarve, com maior número de população residente. Além disso, ao Centro de Diagnóstico Pneumológico de Faro dirigem-se também os doentes com TB do concelho vizinho de S. Brás de Alportel. Outro Centro de Diagnóstico Pneumológico com um número elevado de doentes foi o de Loulé, com 26,83% dos doentes do grupo controlo e 34,29% dos doentes do grupo de estudo. O concelho de Loulé é o concelho algarvio com maior número de habitantes, depois de Faro [Direcção Geral de Saúde. Sistema de Vigilância da Tuberculose, 2007]. Salienta-se também que, de acordo com os dados do Sistema de Vigilância da Tuberculose este dois concelhos têm, cada um, 2 freguesias consideradas de alto risco para TB, duas das quais as com maior risco do Algarve (Quarteira – Loulé; Sé – Faro). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

*Co-infecção tuberculose/SIDA:*

A notificação da co-infecção pelo VIH em doentes com TB é obrigatória e tem uma considerável importância no estado de saúde do doente e na estratégia terapêutica a aplicar. No entanto, para a maior parte dos casos novos de TB incluídos no estudo, desconhecia-se a situação de co-infecção, ou não, pelo VIH (60,98% no grupo controlo e 48,57% no grupo de estudo), não existindo diferença estatística entre ambos os grupos ( $\chi^2=0,953$ ;  $p=0,347$ ).

De acordo com as linhas orientadoras da Direcção Geral de Saúde para o “Programa Nacional para o Tratamento da TB” [Organização Mundial de Saúde – Direcção Geral de

Saúde, 2004] a co-infecção pelo VIH tem várias implicações no próprio programa de controlo da TB; são exemplo disso:

- Dificuldades no alcance das metas para as taxas de cura e de detecção de caso;
- Necessidade de maiores recursos (materiais e humanos) para o controlo da TB;
- Aconselhamento voluntário e o teste VIH em doentes com TB (permite que doentes que não conhecem a sua situação de seropositividade o venham a saber e possam iniciar tratamento anti-retroviral imediato).

Outros estudos mostraram quão complexo pode ser o tratamento dos doentes TB/SIDA [Narita M *et al.*, 1998] mesmo quando prestados os cuidados de saúde recomendados.

#### *Toxicoddependência:*

A distribuição da população de estudo, de acordo com o estado de dependência de drogas ilegais é semelhante àquela encontrada para a co-infecção TB/SIDA (12,00% toxicodependentes no grupo controlo e 11,42% no grupo de estudo, com cerca de 50% dos doentes com a situação de desconhecimento da situação de dependência, para os dois grupos. Não existe diferença estatística entre os grupos de estudo e controlo ( $\chi^2=1,003$ ;  $p=0,983$ ).

*Tipo de tuberculose:*

Os grupos de controlo e de estudo não mostraram diferenças estatísticas no que dizia respeito ao tipo de TB dos doentes neles incluídos. Em ambos os grupos a TB pulmonar foi a mais presente entre os doentes (68,29% no grupo controlo e 68,57% no grupo de estudo;  $\chi^2=1,023$ ;  $p=0,690$ ). Este aspecto é importante pelas características contagiosas deste tipo de TB, implicando tratamento profilático dos familiares que vivem com o doente.

*Toma de Observação Directa:*

Apesar de a Toma de Observação Directa ser uma medida recomendada pela OMS, como garante de adesão à terapêutica anti-bacilar, apenas 65,85% dos doentes no grupo controlo e 57,14% do grupo de estudo se encontravam com este regime. Este facto foi justificado pelo médico pneumologista responsável pelo controlo e tratamento de TB no Algarve, por estar associado a situações em que os doentes têm habitação a vários quilómetros de distância do seu Centro de Diagnóstico Pneumológico de referência, impossibilitando muitos deles de fazer a toma diária dos medicamentos no centro, por questões logísticas. Nestes casos a co-responsabilização dos familiares no cumprimento do plano terapêutico é fundamental.

*Co-morbilidade:*

O doente com TB tem, muitas vezes co-morbilidades que surgem no decorrer da infecção pelo bacilo, pelo facto de ser provável uma debilidade aumentada do doente, com perda ponderal, febre, mal-estar geral e tosse, entre outros sintomas. As co-morbilidades dos doentes do grupo controlo e do grupo de estudo foram classificadas de acordo com as patologias/situações clínicas mais frequentemente associadas à patologia em estudo [Pina J, 2000].

O número médio de co-morbilidades presentes nos doentes da população de estudo foi de 4,63 (DP=1,502) no grupo de estudo e de 4,66 (DP=2,260) no grupo controlo, sem diferença estatística entre os dois grupos ( $t$ -Student=1,675;  $p=0,099$ ). Tal como vem descrito por outros autores [Pina J, 2000], existem algumas co-morbilidades, geralmente mais associadas à TB; neste estudo a asma (60,98% no grupo controlo e 42,86% no grupo de estudo;  $\chi^2=2,281$ ;  $p=0,035$ ) e a depressão (60,98% no grupo controlo e 62,86% no grupo de estudo;  $\chi^2=1,367$ ;  $p=0,375$ ) foram as mais frequentes. A asma surge muitas vezes por agravamento de uma situação já controlada na infância e que é exacerbada pela presença da infecção pelo bacilo. O estado depressivo nestes doentes pode aparecer, apesar de, geralmente não ser necessário encaminhamento para uma consulta de especialidade (dos 76 doentes incluídos no estudo, apenas 8 foram atendidos em consulta de psiquiatria). De qualquer modo, os resultados de outras investigações mostram que, o apoio moral dos familiares e o apoio de elementos da equipa de saúde especializados em psicologia podem ter relevância [Dhingra VK *et al.*, 2003].

O perfil de co-morbilidades para o grupo de estudo e de controlo era diferente para o caso da asma ( $p=0,035$ ), insuficiência hepática ( $p=0,045$ ) e insuficiência cardíaca ( $p=0,038$ ).

Algumas co-morbilidades poderão ter aparecido como resultado do perfil de segurança dos medicamentos utilizados para o tratamento da TB. É de referir particularmente os problemas de saúde que surgem dependentes de uma insuficiência renal, insuficiência hepática e os problemas associados a deficiência dos órgãos dos sentidos, nomeadamente a visão e a audição [Organização Mundial de Saúde - Direcção Geral de Saúde, 2004]. Esta última não foi utilizada como categoria de classificação por, a sua taxa de incidência ser mais baixa que as restantes (geralmente devido à utilização de estreptomicina, o que só se justifica em TB multi-resistente ou extra-resistente).



*Tratamento farmacoterapêutico – medicamentos no início do estudo:*

A análise do perfil de medicamentos domiciliários utilizados pelos doentes no início do estudo mostrou que o grupo farmacoterapêutico com maior percentagem de presença no esquema terapêutico foi o grupo C (de acordo com o sistema de classificação anatómica, terapêutica e química – ATC) correspondente aos medicamentos para o sistema cardiovascular. No grupo controlo 63,41% dos doentes tinham medicamentos destes prescritos, e no grupo de estudo esta percentagem era de 42,86%, com diferença estatística significativa ( $\chi^2=1,563$ ;  $p=0,007$ ). Estes valores vão ao encontro dos restantes dados, relativamente à frequência de co-morbilidades como a insuficiência cardíaca e hipertensão arterial. Seguem-se os grupos farmacoterapêuticos relacionados com o sistema respiratório (58,54% no grupo controlo e 65,71% no grupo de estudo;  $\chi^2=4,654$ ;  $p=0,003$ ) e o sistema músculo-esquelético (43,9% no grupo controlo e 42,86% no grupo de estudo;  $\chi^2=1,367$ ;  $p=0,375$ ), existindo, portanto, diferença estatisticamente significativa para o grupo do sistema respiratório mas não para o grupo do sistema músculo-esquelético. É de notar, também que muitas das queixas dos doentes relativas a artralguas diziam respeito a insegurança medicamentosa não quantitativa dos anti-bacilares habitualmente usados, nomeadamente a pirazinamida.

## **5.5. Indicadores de progresso**

*Resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação:*

A detecção e registo de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação, permitiu fazer o acompanhamento do estado de saúde dos

doentes e planear a intervenção farmacêutica a desenvolver no sentido de se alcançar a resolução dos resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação.

Este estudo mostrou que a densidade de incidência de resultados clínicos negativos da medicação foi de 4,27 e de 1,75 para os riscos de resultados clínicos negativos da medicação e todos os doentes viram, pelo menos um resultado clínico negativo da medicação detectado durante o período de estudo. Os resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados foram maioritariamente devidos a inefectividade quantitativa e insegurança não quantitativa. Este último aspecto pode prender-se o perfil de segurança dos medicamentos utilizados para o tratamento da TB. Em média, foram detectados 0,18 resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação por doente por dia (DP=0,094).

Os grupos farmacoterapêuticos mais envolvidos com resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação foram os utilizados para o tratamento de patologias do sistema respiratório (24,29%) e o sistema cardiovascular (23,86%). Estes valores podem ser justificados pela existência de uma patologia infecciosa que envolve, usualmente, o sistema respiratório e o recurso a medicação anti-hipertensora por haver muitos indivíduos com idade superior a 40 anos de idade, o que é considerado como factor de risco para a hipertensão arterial [World Health Organization, 2007]. Este perfil de patologias é evidente nos resultados relativos aos problemas de saúde envolvidos com resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação, onde se destacam as doenças infecciosas e parasitárias, e as doenças dos sistemas respiratório, circulatório e digestivo.

*Intervenção farmacêutica:*

Da totalidade das intervenções farmacêuticas efectuadas, 58,80% foram dirigidas ao médico de família.

A via de comunicação seleccionada como preferencial para o médico de família foi a escrita, fundamentalmente pelo facto ser um profissional que, geralmente, presta serviço noutra local que não o Centro de Saúde onde está incorporado o Centro de Diagnóstico Pneumológico. Nas situações em que o médico de serviço prestava serviço no mesmo local onde decorreram as consultas de TB, sempre que foi possível, foi usada também a via de comunicação oral. Desta forma, registaram-se 54,89% de intervenções farmacêuticas comunicadas por escrito ao médico de família e 3,91% comunicadas via oral e escrita. As intervenções farmacêuticas sob a forma escrita foram entregues, em envelope fechado, ao funcionário administrativo que presta apoio às consultas nos Centros de Saúde centrais. Posteriormente, estas informações seguiram via serviço de expedição interno, sempre que aplicável, para as Extensões de Centro de Saúde onde o médico de família do doente prestava serviço.

As intervenções farmacêuticas dirigidas ao doente perfizeram 23,01%. Estas foram feitas, preferencialmente via oral (16,24%). Houve informação prestada aquando a intervenção farmacêutica que foi entregue sob a forma escrita ao doente (3,16%) ou usando ambas as vias, para comunicar a mesma mensagem (3,61%). A necessidade de utilizar a via de comunicação escrita prendeu-se com situações em que o doente demonstrou incumprimento da terapêutica por não entender o regime posológico ou não reconhecer o medicamento, bem como em situações em que a comunicação oral era dificultada pelo não conhecimento

da língua portuguesa. Nestas situações o farmacêutico recorreu, por exemplo a esquemas e pictogramas.

O destinatário/receptor da intervenção farmacêutica foi seleccionado de acordo com o tipo de intervenção a efectuar e o seu objectivo imediato. Assim, quando era pretendido, por exemplo, a suspensão de um medicamento, a alteração de dose ou via de administração, etc, a intervenção farmacêutica foi dirigida ao médico de família ou ao médico de TB, consoante fossem ou não os prescritores iniciais e estivessem a acompanhar a evolução clínica daquela patologia no doente. A intervenção farmacêutica foi dirigida ao enfermeiro nos casos, por exemplo, em que se pretendia melhorar a educação para a saúde, melhor cumprimento da terapêutica e correcta administração no domicílio. O doente foi o principal destinatário de intervenção farmacêutica abordando a questão da adesão à terapêutica e educação para a saúde. O cuidador do doente, geralmente um familiar convivente com o doente a ser tratado, foi envolvido principalmente nos casos de adesão à terapêutica.

Foram efectuadas, em média 0,95 intervenções farmacêuticas (DP=0,353) por cada resultado clínico negativo da medicação e risco de resultado clínico negativo da medicação, tendo ficado 72 resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação (9,77%) sem qualquer intervenção farmacêutica lhes ter sido dirigida.

Cerca de 90% da totalidade das intervenções farmacêuticas foram aceites (n=598; 89,92%), tendo sido obtida a melhor aceitação por parte dos enfermeiros que dão apoio à consulta de TB (aceitação=96,77%) seguidos dos médicos de TB (aceitação=96,10%). O facto de a maior parte das intervenções farmacêuticas dirigidas a estes profissionais terem utilizado a via de comunicação oral poderá ter influenciado estas percentagens de aceitação. O médico

de família teve uma aceitação de 93,86% das intervenções farmacêuticas que lhe foram dirigidas. Estes resultados revelam a elevada disponibilidade e aceitação que estes profissionais de saúde têm relativamente à participação do farmacêutico na consulta de TB.

A resolução dos resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação atingiu os 80,73%. Houve 79,51% (n=586) resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação que diziam respeito a resolução com intervenção farmacêutica e apenas 1,22% (n=9), revelando diferença estatística entre os dois grupos ( $t$ -Student=2,650;  $p=0,002$ ). Isto espelha a influência da intervenção farmacêutica na resolução de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação. No entanto, para um total de 101 resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação não se chegou a conhecer o resultado. Isto aconteceu, principalmente, por razões como a falta de registos no processo clínico.

Entre o total de 737 resultados clínicos negativos da medicação detectados, 264 foram considerados como evitáveis, correspondendo a uma taxa de evitabilidade de 48,89%, principalmente relacionada com questões de segurança e efectividade. Este valor mostra que apesar de serem detectados possíveis resultados clínicos negativos da medicação, muitas vezes não é atingida a sua resolução de forma a não chegarem a influenciar o estado de saúde do doente. Esta dificuldade, neste caso, prende-se também com a especificidade de alguma terapêutica específica, nomeadamente anti-bacilares e anti-retrovirais que, apesar de terem um perfil de segurança pouco favorável, é difícil a hipótese de substituição por um equivalente terapêutico. Geralmente, os desvios aos regimes pré-definidos e algoritmos de tratamento estabelecidos internacionalmente, só se verificam em situações de reacção adversa medicamentosa grave, ou outra situação, que justifique o risco da alteração do binómio risco/eficácia.

*Adesão à terapêutica:*

A adesão à terapêutica tem sido avaliada como factor associado à efectividade do tratamento da TB [Lertmaharit S *et al.*, 2005]. Neste contexto, foram analisados os resultados relativos a esta variável tendo sido encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $\chi^2=3,217$ ;  $p=0,010$ ).

Estes resultados não vão ao encontro daquilo descrito, em 2005 por outros investigadores [Menzies D *et al.*, 2005; Chumney E *et al.*, 2006; Clark P *et al.*, 2007], segundo o qual, os doentes aos quais fosse disponibilizada uma melhor monitorização durante os 2 primeiros meses da terapêutica, obteriam melhores resultados de tratamento. Por outro lado, o resultado na adesão pode variar também, de acordo com o tipo de esquema terapêutico instituído [Hess K *et al.*, 2009].

A avaliação da adesão à terapêutica por parte dos doentes, foi feita mediante a pesquisa de informação nos processos clínicos e durante a consulta/entrevista farmacêutica. Para os doentes que não estão em programa de Toma de Observação Directa foi feita contagem de doses unitárias de medicamento. Foi considerado o cumprimento da terapêutica quando e sempre que o doente cumprisse mais de 80% do seu plano terapêutico. Os doentes que não cumpriram a Toma de Observação Directa regularmente (100%), ou as consultas de tratamento de TB, foram considerados não-cumpridores para a terapêutica anti-bacilar. No entanto, poder-se-ia ter aplicado uma escala de adesão de forma a refinar os resultados obtidos, como fez Lertmaharit, S e colegas num estudo Tailandês em 2005 [Lertmaharit, S *et al.*, 2005]. A forma e via como foi feita a intervenção farmacêutica poderá ter influenciado este resultado, uma vez que outros investigadores mostraram que a forma de comunicação e as habilidades na área de comunicação podem conduzir a resultados mais

favoráveis à adesão à terapêutica [Wolman M *et al.*, 2002; Bhavaraju R, 2002; Peterson A *et al.*, 2003].

## **5.6. Indicadores de resultado**

### *Tempo de tratamento:*

Relativamente ao tempo de tratamento dos doentes do grupo controlo e de estudo, não se verificou diferença estatística ( $t$ -Student=0,749;  $p=0,059$ ). Este resultado pode dever-se ao facto de os doentes terem sido acompanhados apenas durante o período do estudo, significando que houve poucos doentes que terminaram os 6 meses habituais de tratamento.

### *Mortalidade aos seis meses:*

O falecimento de apenas 2 doentes durante o período de estudo aconteceu apenas aos 8 meses e 10 meses de tratamento, o que significa que, para este indicador os grupos de estudo e controlo são equivalentes.

### *Internamento hospitalar aos três meses:*

Apenas 4 doentes necessitaram de internamento hospitalar durante o período de estudo, sendo que a distribuição pelos grupos de estudo e de controlo foi paritária, com 2 doentes pertencentes a cada um dos dois grupos, significando que relativamente a este indicador os grupos são equivalentes. Todos os casos foram relativos a doentes co-infectados com VIH e com historial de dependência de drogas ilícitas.

*Complicações do estado de saúde durante o tratamento:*

Houve maior número de complicações do estado de saúde registadas no grupo controlo, com 3,10 complicações por doente (DP=1,072) enquanto que no grupo de estudo a média foi de 1,17 complicações por doente (DP=0,976), existindo diferença estatística entre ambos os grupos ( $\chi^2=4,127$ ;  $p=0,013$ ). Estas complicações foram devidas, principalmente à presença de co-infecções, o que era expectável em virtude da patologia de base e pelo facto de clinicamente debilitar o doente. A presença do binómio TB/SIDA e a toxicoddependência dos doentes são também factores, geralmente associados à maior presença de infecções e outras co-morbilidades.

*Tratamento farmacoterapêutico – diferença do número de medicamentos no início e no final do estudo:*

No grupo de estudo houve uma diminuição média por doente de 0,57 medicamentos a ser utilizados no final do estudo comparativamente com a quantidade usada inicialmente. No início do estudo os doentes usavam uma média de 4,94 medicamentos e no final usavam apenas 4,37 medicamentos (DP= 2,030). No caso do grupo controlo, houve um aumento de recurso aos medicamentos, em média de mais 0,22 medicamentos por doente; inicialmente estes recorriam a uma média de 5,54 medicamentos e no final do estudo usavam 5,76 medicamentos (DP=1,827). Verificou-se diferença estatística significativa entre os dois grupos ( $t$ -Student=-2,549;  $p=0,003$ ).

O facto de no grupo de estudo ter existido uma diminuição no número de medicamentos utilizados, ainda que pequena, favorece a presunção de que o acompanhamento farmacoterapêutico actua como factor favorável ao uso mais racional do medicamento, de



uma forma geral, e à menor utilização de medicamentos para o controlo dos problemas de saúde do doente e particular [Fincham J, 1997; Zarowitz B *et al.*, 2005]

Importa ainda referir que a identificação da utilização de medicamentos nos doentes pertencentes ao grupo de estudo poder estar facilitada pelo facto de ser aplicada a consulta/entrevista farmacêutica. O recurso à consulta/entrevista farmacêutica permite obter mais informação e mais completa, por parte do doente. Permitiu também identificar o uso de tratamentos farmacológicos não medicamentosos que podem estar envolvidos em resultados clínicos negativos da medicação.

No grupo controlo foi usada apenas a informação disponível no processo clínico dos doentes, que está dependente da quantidade e qualidade de registos feitos pelos outros elementos da equipa de saúde, nomeadamente médicos e enfermeiros.

#### *Parâmetros clínicos, analíticos e radiológicos:*

Os doentes pertencentes aos dois grupos manifestaram homogeneidade relativamente à sintomatologia compatível com TB. Apesar de se ter verificado menos frequência nos sintomas de astenia, tosse e emagrecimento nos doentes do grupo de estudo a diferença verificada não resultou em significado estatístico. Os exames radiológicos também não mostraram diferença entre os dois grupos, no entanto, o facto de serem, usualmente, necessários 6 a 24 meses para se verificar a resolução das condensações resultantes da TB, após o início do tratamento farmacológico, talvez ajude a explicar a não existência de diferença estatística [Pina J, 2000]. Os resultados dos testes directos à expectoração mostraram diferença entre ambos os grupos, tendo-se obtido negatificação dos testes em maior número percentual dos doentes do grupo de estudo antes dos 6 meses de tratamento.

## 6. CONCLUSÃO

1. No grupo de estudo, com 35 doentes, foram efectuadas 665 intervenções farmacêuticas, sobre 490 resultados clínicos negativos da medicação e 175 riscos de resultados clínicos negativos da medicação de um total de 737 detectados. Houve intervenção sobre 90,23% dos resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação, tendo-se resolvido 80,73% de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação detectados.
2. Os grupos farmacoterapêuticos mais frequentemente implicados no surgimento de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação foram os do sistema respiratório e o cardiovascular.
3. Os problemas de saúde mais implicados no surgimento de resultados clínicos negativos da medicação e riscos de resultados clínicos negativos da medicação foram os que envolvem patologias infecciosas e parasitárias e as doenças dos sistemas respiratório, circulatório e digestivo.
4. Os doentes do grupo de estudo têm uma melhor adesão à terapêutica, comparativamente com os doentes sobre os quais não existe intervenção farmacêutica.

5. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre o grupo de estudo e de controlo no que diz respeito ao tempo de tratamento, mortalidade aos seis meses e internamento hospitalar aos três meses.
  
6. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os dois grupos relativamente aos parâmetros clínicos e radiológicos, apesar de os resultados microbiológicos serem estatisticamente favoráveis no grupo de estudo.

De acordo com estas conclusões, pode-se afirmar que o acompanhamento farmacoterapêutico permite detectar, prevenir e resolver resultados clínicos negativos da medicação, resultando assim num impacto positivo sobre o estado de saúde dos doentes com tuberculose em tratamento em regime ambulatorio

Dever-se-ia considerar a possibilidade de os farmacêuticos fazerem, habitualmente, parte da equipa multidisciplinar (com enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais) no sentido de garantir o sucesso da farmacoterapia da TB nos doentes e suas famílias.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO ALGARVE, IP. 2009. (em <http://www.arsalgarve.min-saude.pt>, consultado em 20-04-2008)

ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO ALGARVE, IP. Relatório de Actividades ARS Algarve IP. Direcção Geral de Saúde 2007. 61-63

AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY. Reducing errors in healthcare – translating research into practice. Agency for Healthcare Research and Quality. US Department of health & human services. (em <http://www.ahrq.gov/qual/errors.htm>, consultado em 16-03-2007)

AGUAS Y, De Miguel E, Suárez de Venegas C. Modelo para presentación de casos adaptado a la metodología Dáder. Pharm Care Esp 2002; 4:60-63

AIT-KHALED N, Enarson D. Tuberculosis – A manual for medical students. World Health Organization. International union against tuberculosis and lung disease. Paris.2005. WHO/CDS/TB/99.272

AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. ASHP Guidelines on the pharmacist's role in the development, implementation, and assessment of critical pathways. Am J Health-Syst Pharm 2004; 6(9):939-945

ANTUNES F (ed). Manual sobre doenças infecciosas. Permanyer Portugal 2003. ISBN 972-733-136-X, 397-406

ANTUNES ML, Fonseca-Antunes A. A situação da tuberculose em Portugal. Uma perspectiva histórica ate 1994. Euro Surveill. 1996;1(3):199

ATREJA A, Bellam N, Levy S. Strategies to enhance patient adherence: making it simple. *Medscape General Medicine* 2005.

BAENA MI, Faus MJ, Fajardo PC, Luque FM, Sierra F, Martínez-Olmos J. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:387-93

BAENA MI, Marín R, Martínez-Olmos J, Fajardo P, Vargas J, Faus MJ. Nuevos critérios para determinar la evitabilidad de los problemas relacionados con medicamentos. Una revisión actualizada a partir de la experiencia con 2558 personas. *Pharm Care Esp* 2002; 4:393-6

BAENA MI, Martínez-Olmos J, Faus MJ, Fajardo P, Martínez-Martínez F. El seguimiento farmacoterapêutico: un componente de calidad en la atención al paciente. *Ars Pharm* 2005; 46(3)213-232

BARR D; Hazards of modern diagnosis and therapy – the price we pay. *JAMA* 1955; 159:1452-1456

BASS J, Farer L, Hopewell P, O'Brien R, Jacobs R, Ruben F, Snider Jr. D, Thornton G. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1359-1374

BHAVARAJU R. Designing a tuberculosis standardized patient program for medical students. New Jersey Medical School. National Tuberculosis Center 2002

BIESZK N, Patel R, Heaberlin A, Walsuk K, Zarowitz B. Detection of medication nonadherence through review of pharmacy claims. *Am J Health-Syst* 2003; 60(4):360-366

BOCK N, Tapia J, Herron G, DeVoe B, Geiter L. Acceptability of short-course rifampicin and pyrazinamide treatment of latent tuberculosis infection among jail inmates. *Chest*. 2001; 119(3):833-837

BOND CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and the total cost of care in United States hospitals; *Pharmacotherapy*. 2000 Jun;20(6):609-21

BURMAN WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Reves RR. Short-term incarceration for the management of non compliance with tuberculosis treatment. *Chest* 2007; 112:57-62

BURMAN WJ, Dalton CB, Cohn DL, Butler JR, Reves RR. A cost-effectiveness analysis of directly observed therapy vs self-administered therapy for treatment of tuberculosis. *Chest* 1997; 112: 63-70

CHUMNEY E, Robinson L. The effects of pharmacist interventions on patients with polypharmacy. *Pharmacy practice* 2006; 4(3):103-109

CLARK P, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin F. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. Clinical report. *Am J Health-Syst Pharm* 2007, 64(5): 497-505

COBELENS F, Deutekom H, Draayer-Jansen I, scheep-Beelen A, van Gerven P, van Kessel R, Mensen M. Risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. *Lancet* 2000; 356:461-65

COLLINS HL, Kaufmann HE. Prospects for better tuberculosis vaccines. *Lancet Infect Dis* 2001; 1:21-27

COLOMBANI P, Banatvala N, Zalenkis R, Maher D. European Framework to decrease the burden of TB/HIV. World Regional Office for Europe Health Organization 2003. ISBN 92-890-1089-4. p 1-40

COMITÉ DE CONSENSO. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados com Medicamentos. *Ars Pharm* 2002; 43 (3-4):75-84

CONSTANT C, Ferreira P, Valadas E, Antunes F. Tuberculose multiresistente. *Acta Médica Portuguesa* 2004; 17:157-166

CORRER CJ, Melchior AC, Rossignoli P, Fernández-Llimós F. Aplicabilidad del estado de situación en el cálculo de complejidad de la medicación en pacientes diabéticos. *Seguimiento Farmacoterapêutico* 2005; 3(2):103-111

DHINGRA VK, Rajpal S. Health related quality of life (HRQL) scoring in tuberculosis. *Ind J Tub* 2003; 50:99-104

DIPIRO J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey L (eds). *Pharmacotherapy – a pathophysiologic approach*. 4th Ed.; McGraw-Hill. 2001. New York ISBN 934-376-122-X, 1717-34

DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE. Sistema de Vigilância da Tuberculose. Tuberculose: Ponto da situação em Portugal em 2006, dados preliminares em Março de 2007. Direcção Geral da Saúde. 2007 (disponível em <http://www.dgs.pt>, consultado em 04-10-2008)

DYE C; Scheele, S, Dolin P, Pathania V, Raviglione M. Global Burden of Tuberculosis - Estimated Incidence, Prevalence, and Mortality by Country. *JAMA* 1999;282:677-686

EBBESEN J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H, Sandvik L. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Inter Med*. 2001; 161:2317-23

EUROPEAN CENTER FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL - WHO Regional Office for Europe: Tuberculosis Surveillance in Europe 2007. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2009. ISBN 978-92-9193-138-5.p 3-4, 109-133

FELSTEIN A, Smith S, Perrin N, Yang X, Rix M, Raebel M, Magid D, Simon S, Soumerai S. Improved therapeutic monitoring with several interventions. A randomized trial. Arch Intern Med 2006 Sep; 166(17):1848-54

FERNANDÉZ-LLIMÓS F, Faus MJ, Gastelurrutia A Baena MI; Martínez Martínez F. Evolución del concepto de problemas relacionados con medicamentos. Resultados como el centro del nuevo paradigma. Seguimiento Farmacoterapêutico, 2005, 3(4):167-188

FERNANDÉZ-LLIMÓS F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Tuneu L, Martínez Martínez F. Identificación sistemática de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. Seguimiento Farmacoterapêutico 2004; 2(3):195-205

FERNANDÉZ-LLIMÓS F, Faus MJ. From “drug-related problems” to “negative clinical outcomes”; Am J Health Syst Pharm; 2005; 62(15):2348-2350

FERNANDÉZ-LLIMÓS F, Martínez Romero F, Faus Dáder MJ. Problemas relacionados con la medicación. Conceptos y sistemática de clasificación/Drug related related problems. Concepts and classification system. Pharm Care Esp 1999; 1:279-288

FINCHAM J. The role and economic impact of pharmacist care. J Pharm Care 1997; Jan. 1:1

FRIEDEN T, Lerner B, Rutherford B, Lessons from the 1800s: tuberculosis control in the new millennium. Lancet 2000; 355:1085-92



GHOLAMI K, Kamali E, Hajiabdolbaghi M, Shalviri G. Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients. *Pharmacy practice* 2006; 4(3):134-138

HEPLER CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47:553-43

HESS K, Goad J, Wu J, Johnson K. Isoniazid completion rates for latent tuberculosis infection among college students managed by a community pharmacist. *J Am Coll Health* 2009. Mar-Apr; 57(5):553-5

HOPEWELL P, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione M. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:710-25

JAFARI C, Thijsen S, Sotgiu G. Bronchoalveolar Lavage Enzyme-linked Immunospot for a Rapid Diagnosis of Tuberculosis: A Tuberculosis Network European Trialsgroup Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 666-673

LAKSHMANAN MC, Hershey CO, Breslau D. Hospital admissions caused by iatrogenic disease. *Arch Inter Med* 1986; 146:1931-4

LERTMAHARIT S, Kamol-Ratankul P, Sawert H, Jittimane S, Wangmanee S. Factors associated with compliance among tuberculosis patients in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2005 Sep, 88 Suppl 4S:149-56

MARGARINOS-TORRES R, Osório-de-Castro C. Gerenciamento de efeitos adversos relacionados com medicamentos em hospitais. *Revista eletrônica de administração hospitalar do Rio de Janeiro*, 2007 Jan/Mar; 3:1

MARITA M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender E, Pitchenik A, Ashkin D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida 1994-1997. *Chest.* 2001; 120-(2):330-348

MENZIES D, Dion MJ, Francis D, Parisien I, Rocher I, Mannix S, Schwartzman K. In closely monitored patients, adherence in the first month predicts completion of therapy for latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(12):1343-1348

MIRTZYK BM. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis and role of the pharmacist. *Pharmacotherapy* 2008 Oct; 28(10):1243-54

NARITA M, Ashikin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:157-161

NASUR H. Tuberculosis: Advances in diagnosis and therapy. From Medscape 2006

NAVIN T, McNabb S, Crawford J. The continued threat of tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(11)

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Tratamento da tuberculose: linhas orientadoras para programas nacionais. Direcção Geral da Saúde 2004. ISBN 972-675-146-2. 17-58

PAIXÃO MT, Valadas E, Cortes-Martins H, Avillez F, Ventura FA. AIDS and tuberculosis: a growing concern in Portugal. *Int Conf AIDS* 2002. Jul 7-12; 14: Abstract no. TuPeC4691

PALOMINO J. Newer diagnostics for tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(3):172-178

PETERSON A, Taklya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60(7):657-665

PINA J. A tuberculose na viragem do milénio. Lidel 2000 Março, ISBN 972-757-131-X, 38-137

PORTAL DA SAÚDE. História do SNS. Direcção Geral da Saúde. (disponível em <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/a+saude+em+portugal/servico+nacional+de+saude/historia+do+sns/historiadosns.htm>, consultado em 04-11-2008)

RAVIGLIONE MC, Pio A. Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948-2001. *Lancet* 2002; 359:775-80

RUNCIMAN WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care* 2003. 15. Suppl 1:149-59

SABATER D, Fernandez-Llimós F, Parras M, Faus MJ. Tipos de intervenciones farmacêuticas en seguimiento farmacoterapêutico. *Seguimiento farmacoterapêutico* 2005; 3(2): 90-7

SCHNEIDER P. Applying Human Factors in Improving Medication-Use Safety. *Am J of Health-Syst Pharm.* 2002; 59(12)

THE NATIONAL QUALITY FORUM. Safe Practices for Better Healthcare: A Consensus Report. Summary. Agency for Healthcare Research and Quality. August. Agency for Healthcare Research and Quality, 2003 (disponível em: <http://www.ahrq.gov/qual/nqfpract.htm>, consultado em 04-11-2008)

THOMSEN L, Winterstein A, Haugbølle L. Systematic review of incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *The Annals of Pharmacotherapy* 2007. 41(9):1411-1426

TUNEU L, García Peláez M, López S, Serra G, Alba G, de Irala C. Problemas relacionados co los medicamentos en pacientes que visitan un servicio de urgências. *Pharm Care Esp* 2000, 2:177-192

VILLAR M, Rifes G. Imigração e tuberculose. Experiência de cinco anos. *Rev Port Pneumol.* IX (3): 195-204, 2003

VOLMINK J, Woldehanna S. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.:CD000171.DOI:10.1002/14651858.CD000171.pub2

WALKER R, Edwards C (eds). Clinical Pharmacy and therapeutics. 3<sup>rd</sup> Ed. Churchill Livingstone 2003. ISBN 983-575.310-X, 583-594

WILSON W, Drew W, Henry N, Sande M, Relman D, Steckelberg J, Gerberding J (eds). Current diagnosis & treatment in infectious diseases. Lange Medical Books/McGraw-Hill 2001. ISBN 0-07-118185-3. 644-651

WOLMAN M, Bahavaraju, R Napolitano E, Kantor D. Performance guidelines for contact investigation: The TB interview – a supervisor’s guide for the development and assessment of interviewing skills. New Jersey Medical School. National Tuberculosis Center 2002

WORLD HEALTH ORGANIZATION. ATC Index with DDDs 2003. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2003. (<http://whocc.no/atcddd/system.html>, consultado em 10-12-2006)

WORLD HEALTH ORGANIZATION. DOTS expansion plan to stop TB in the WHO European Region 2002-2006. World Health Organization Regional Office for Europe 2002. ISBN 92-890-1367-2

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, Version for 2007. (<http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>, consultado em 10-12-2006)

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International statistical classification of diseases and health related problems. ICD-9. (<http://apps.who.int/classifications/apps/icd/> , consultado em 10-12-2006)

WORLD HEALTH ORGANIZATION. KNCV – The Royal Netherlands TB Association. TB Manual National Tuberculosis Programme Guidelines. World Health Organization Regional Office for Europe 2001. Warsaw. EUR/01/5017620

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Prevention of cardiovascular disease. Pocket guidelines with cardiovascular prediction charts for assessment and management of cardiovascular risk. 2007 ([http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/guidelines/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/) , consultado em 10-12-2006).

ZAGORSKIY A, WHO/KNCV Regional Training in Tuberculosis Control Program Management in Warsaw, Poland. 2005 October 3 – 11: Trip Report. ([http://pdf.usaid.gov/pdf\\_docs/PDACH070.pdf](http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PDACH070.pdf) , consultado em 10-12-2006)

ZAROWITZ B, Stebelsky L, Muma B, Ro T, Peterson E. Reduction of high-risk polypharmacy drug combination in patients in a managed care setting. *Pharmacotherapy* 2005; 25(11):1636-45

