

Artigo Original

Open Access

## Gerenciamento da terapia medicamentosa em pacientes com tuberculose e HIV/aids: série de casos

Natália Helena de RESENDE<sup>1</sup> , Jonathan Augusto de SOUZA<sup>1</sup> , Úrsula Carolina MARTINS<sup>1</sup> , Adriano Moreira REIS<sup>1</sup> ,  
Silvana Spíndola de MIRANDA<sup>2</sup> , Wânia da Silva CARVALHO<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, <sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Autor correspondente: Resende NH, nataliaresende@yahoo.com.br

Submetido em: 09-09-2021 Reapresentado em: 26-11-2021 Aceito em: 26-11-2021

Revisão por pares: Revisor cego e Maria Rita Novaes

### Resumo

**Objetivos:** Descrever casos de pacientes com coinfeção tuberculose (TB) e HIV/aids acompanhados em um Hospital Referência em doenças infecciosas. Identificar, classificar e resolver os Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos (PRM). E classificar a situação clínica e farmacoterapêutica. **Métodos:** Para a identificação, classificação e resolução do desfecho de PRM bem como a classificação da situação clínica e farmacoterapêutica, utilizou-se a metodologia *Pharmacotherapy Workup*. Trata-se um estudo observacional, descritivo, longitudinal, do tipo série de casos realizado em Hospital de Referência terciária em Belo Horizonte, seguindo as diretrizes CARE da *Enhancing the Quality and Transparency Of health Research* (EQUATOR). Foram incluídos pacientes coinfectados com TB e HIV/aids, expostos ao tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde, com 18 anos ou mais, de ambos os sexos, acompanhados por um período mínimo de seis meses. **Resultados:** Foram descritos seis casos de pacientes coinfectados com tuberculose e HIV/aids. A média de encontros com o farmacêutico foi de 6,33 (desvio padrão=0,82). Foram identificados 69 PRM, dos quais 40/69 (58,0%) relacionados à adesão, 17/69 (24,6%) à indicação, 8/69 (11,6%) à segurança e 4/69 (5,8%) à efetividade. Do total de pacientes 4/6 (66,6%) apresentaram hepatotoxicidade durante o acompanhamento. A situação clínica e farmacoterapêutica foi classificada como positiva para todos os pacientes. **Conclusão:** Houve alto número de PRM de adesão e indicação nos pacientes coinfectados. O monitoramento da efetividade e segurança dos tratamentos deve ser realizado, devido à maior susceptibilidade de reações adversas, como a hepatotoxicidade.

**Palavras-chave:** conduta do tratamento medicamentoso; tuberculose; HIV; efetividade; adesão à medicação; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

## Medication therapy management in patients with tuberculosis and HIV/AIDS: case series

### Abstract

**Objectives:** To describe cases of patients with tuberculosis (TB) and HIV / AIDS coinfection followed up at a Reference Hospital in infectious diseases. Identify, classify, and resolve the Drug Related Problems (DRP). And classify the clinical and pharmacotherapeutic situation. **Methods:** For the identification, classification, and resolution of the DRP outcome as well as the clinical and pharmacotherapeutic situation, the Pharmacotherapy Workup methodology was used. This is an observational, descriptive, longitudinal, case series study carried out in a tertiary referral hospital in Belo Horizonte, following CARE guidelines endorsed by Enhancing the Quality and Transparency Of health Research (EQUATOR) Network. Patients coinfecting with TB and HIV/AIDS, exposed to the treatment recommended by the Ministry of Health, aged 18 years or older, of both genders, followed for a minimum period of six months, were included. **Results:** Six cases of patients co-infected with TB and HIV/AIDS were described. The average number of meetings with the pharmacist was 6.33 (standard deviation=0.82). A total of 69 DRPs were identified, of which 40/69 (58.0%) were related to adherence, 17/69 (24.6%) to the indication, 8/69 (11.6%) to safety and 4/69 (5.8%) to effectiveness. Of the total number of patients 4/6 (66.6%) had hepatotoxicity during follow-up. The clinical and pharmacotherapeutic situation was classified as positive for all patients. **Conclusion:** There was a high number of adherence and indication DRP in coinfecting patients. Monitoring the effectiveness and safety of treatments must be carried out, due to the greater susceptibility to adverse reactions, such as hepatotoxicity.

**Keywords:** medication therapy management; tuberculosis; HIV; effectiveness; medication adherence; drug related side effects and adverse reactions.



## Introdução

O uso de medicamentos é uma das principais opções para cura, tratamento e prevenção de inúmeras doenças. No entanto, os pacientes podem apresentar Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos (PRM) que se não forem identificados, prevenidos e solucionados podem interferir na efetividade e segurança dos tratamentos.<sup>1,2</sup>

A tuberculose (TB) representa um grande problema de saúde pública, agravado pela presença do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). No ano de 2020 aproximadamente 10 milhões de pessoas desenvolveram TB e estimava-se que havia 1,3 milhões de óbitos por TB e um adicional de 214.000 óbitos entre pessoas que vivem com HIV/aids (PVHIV).<sup>3,4</sup> A presença de comorbidades, incluindo a infecção pelo HIV, e o atraso no início do tratamento têm sido considerados causas das altas taxas de mortalidade tanto intra-hospitalar como extra-hospitalar.<sup>3,5,6</sup>

O tratamento da coinfeção diminui a mortalidade, a recidiva de TB e a transmissão na comunidade. A farmacoterapia é complexa, pois envolve inúmeros medicamentos com interações medicamentosas de importância clínica e potenciais, além de outras doenças associadas.<sup>7,8</sup>

Essa série de casos é única e do nosso conhecimento é o primeiro estudo em que os pesquisadores acompanharam e avaliaram a farmacoterapia de forma holística em pacientes coinfectados com TB e HIV/aids. Os pacientes apresentam características singulares da coinfeção, além de apresentarem outras condições clínicas que aumentam a complexidade da farmacoterapia e interferem nos desfechos dos tratamentos.

O acompanhamento centrado nas necessidades farmacoterapêuticas dos pacientes é fundamental para otimizar os desfechos. Entretanto, o número de trabalhos publicados sobre o acompanhamento farmacoterapêutico na coinfeção TB e HIV/aids é escasso.<sup>8,9</sup> O Gerenciamento da Terapia Medicamentosa (GTM) pode reduzir o impacto que a coinfeção TB e HIV/aids traz para a saúde pública contribuindo para a efetividade e a segurança do tratamento. Nesse sentido, o estudo visa descrever casos de pacientes coinfectados expostos ao tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde de TB e HIV/aids acompanhados em um Hospital Referência em doenças infecciosas. Além de identificar, classificar e resolver os desfechos de PRM, a situação clínica e farmacoterapêutica.

## Métodos

Trata-se de estudo observacional, longitudinal, descritivo, tipo série de casos descrito de acordo com as diretrizes CARE da *Enhancing the Quality and Transparency Of health Research* (EQUATOR).<sup>10</sup> Foram relatados casos de pacientes coinfectados com TB e HIV/aids, atendidos em Hospital Referência em doenças infecciosas. Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de TB e HIV/aids, com início do tratamento da TB a partir de setembro de 2015 e concomitantemente com o diagnóstico de HIV/aids, com idade igual ou superior a 18 anos e que aceitaram participar do estudo. Foram excluídos os pacientes coinfectados com TB e HIV/aids que tiveram abandono, óbito, transferência anterior a abordagem, déficit de cognição e mudança de diagnóstico.

Inicialmente os pacientes foram convidados a participar do estudo em uma sala reservada após a consulta médica no hospital dia

ou na enfermaria durante a internação por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Cada caso foi acompanhado pelo farmacêutico até o término do tratamento da TB, totalizando no mínimo seis encontros. O método PW proposto por Cipolle, Strand & Morley (2012) foi utilizado para o GTM. Por meio desse acompanhamento objetivou-se prevenir, identificar e resolver PRM. Os PRM podem ocorrer por diversas causas e são classificados em: indicação (PRM 1 – medicamento desnecessário; PRM 2 – necessidade de medicamento adicional), efetividade (PRM 3 – medicamento inefetivo; PRM 4 – dose baixa), segurança (PRM 5 – reação adversa a medicamento; PRM 6 – dose alta) e conveniência (PRM 7 – medicamento não conveniente).<sup>1,2</sup>

O farmacêutico avaliou os resultados reais dos pacientes e determinou o progresso em relação aos objetivos terapêuticos. Após identificar e documentar os PRM avaliou-se o estado ou situação de cada problema de saúde como resolvido, estável, melhora, melhora parcial, sem melhora, piora, fracasso ou morte, Material suplementar 1.<sup>2</sup>

A situação clínica e farmacoterapêutica foi considerada positiva quando classificada como resolvida, estável, melhora ou melhora parcial. Foi considerada negativa quando classificada como sem melhora, piora, fracasso ou morte.<sup>2</sup>

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

## Resultados

Foram acompanhados seis pacientes coinfectados, com média de idade no início do acompanhamento farmacoterapêutico de 37,5 anos (desvio padrão=9,52). Sendo três do sexo masculino e três do sexo feminino, Figura 1. Todos os pacientes foram diagnosticados com TB pulmonar e eram casos novos, ou seja, que nunca se submeteram ao tratamento antituberculose (antiTB) ou o fizeram por até 30 dias. Os pacientes relatados nos casos 4 e 6 também apresentaram TB ganglionar. Nos casos 2 e 5 o diagnóstico de TB foi de probabilidade, os demais tiveram diagnóstico confirmado e foram tratados. O tratamento da TB variou de seis a sete meses.

O diagnóstico do HIV ocorreu no período entre 2014 e 2016, com exceção do paciente do caso 1, que foi diagnosticado em 2007. Do total de pacientes, 4/6 (66,6%) necessitaram de internação durante o acompanhamento. Os pacientes relatados nos casos 4 e 6 necessitaram de duas internações e os casos 3 e 5 foram internados uma vez.

A maioria dos pacientes, casos 3, 4, 5 e 6, apresentou hepatotoxicidade com aumento das transaminases e bilirrubinas. Como conduta, foi suspenso o esquema básico e iniciado o esquema especial composto por estreptomicina, ofloxacino e etambutol. O esquema básico foi reiniciado, fármaco a fármaco, iniciando por rifampicina e etambutol a fim de minimizar as Reações Adversas a Medicamentos (RAM) e com acompanhamento da função hepática, Figura 1.

O paciente do caso 2 apresentou uma reação adversa grave de exantema causada pelo efavirenz e necessitou de troca da farmacoterapia da TB e do HIV/aids, Figura 1.



**Figura 1.** Características dos pacientes incluídos no estudo (n=6). Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2015-2016.

Caso, Idade, Sexo	Esquemas TB	Esquemas HIV	Carga viral (Cópias/mL)	Linfócitos T CD4 (cópias/ $\mu$ l)	Doenças associadas	Problema relacionado a medicamento <sup>1</sup>	Situação clínica e farmacoterapêutica
<b>1, 30, F</b>	RMP+INH+PZA+ETH RMP+INH	AZT 3TC EFV TDF+3TC+EFV	Inicial:7019 Final:47	Inicial: 178 Final: 281	Rinossinusopatia de repetição e depressão.	Condição não tratada: 4 Não adesão ao tratamento: 11	resolvida para TB, estável para HIV, sem melhora para a ansiedade e depressão e resolvida para a rinossinusite.
<b>2, 38, M</b>	RMP+INH+PZA+ETH Rifabutin+INH+PZA+ETH Rifabutin+INH +ETH	TDF+3TC+EFV TDF+ 3TC ATZ/r TDF 3TC RAL	Inicial:1.637.085 Final: <Lim. Detecção	Inicial: 25 Final: 207	Herpes zoster e Síndrome de Wallemberg	Condição não tratada: 1 Produto mais efetivo disponível: 1 Efeito indesejável: 2 Não adesão ao tratamento: 1	resolvida para TB, estável para HIV e resolvida para herpes zoster.
<b>3, 48, F</b>	RMP+INH+PZA+ETH S+O+ETH RMP+ETH RMP+ETH+INH RMP+INH+PZA+ETH RMP+INH	TDF+3TC+EFV	Inicial: 690.550 Final: <Lim. detecção	Inicial: 101 Final: 554	Convulsão e epilepsia	Condição não tratada: 1 Efeito indesejável: 1 Não adesão ao tratamento: 12	resolvida para TB, estável para HIV e melhora parcial para convulsão e epilepsia.
<b>4, 34, M</b>	RMP+INH+PZA+ETH S+O+ETH RMP+ETH RMP+ETH+INH RMP+INH+PZA+ETH RMP+INH	TDF+3TC+EFV ABC+3TC+ EFV	Inicial: 39220 Final: <Lim. detecção	Inicial: 202 Final: 762	Osteomielite, proscitite, uretrite por candida, sepse de foco pulmonar	Condição não tratada: 2 Interação medicamentosa: 1 Efeito indesejável: 3 Não adesão ao tratamento:13	resolvida para TB, estável para HIV e resolvida para prostatite, osteomielite e uretrite por cândida.
<b>5, 19, F</b>	RMP+INH+PZA+ETH S+O+ETH RMP+ETH RMP+ETH+INH RMP+INH+PZA+ETH RMP+INH +ETH	TDF+3TC+EFV TDF+ 3TC ATZ/r	Inicial: 5.975.406 Final: 5.317	Inicial: 84 Final: 485	Alopécia, hipotireoidismo e candidíase esofagiana	Condição não tratada:4 Dose muito baixa: 1 Efeito indesejável: 1 Medicamento não efetivo para a condição: 1	resolvida para TB, estável para HIV, alopecia e hipotireoidismo.
<b>6, 33, M</b>	RMP+INH+PZA+ETH S+O+ETH RMP+ETH RMP+ETH+INH RMP+INH+PZA+ETH RMP+INH	TDF+3TC+EFV TDF+ 3TC ATZ/r	Inicial: 13.222 Final:181.052	Inicial: 204 Final: 215	Candidíase e herpes em orofaringe	Condição não tratada: 5 Efeito indesejável: 1 Medicamento não efetivo para a condição: 1 Não adesão ao tratamento: 3	resolvida para TB, resolvida para candidíase e estável para HIV.

3TC: lamivudine; ABC: abacavir; ATZ/r: atazanavir/ritonavir; AZT: zidovudine; EFV: efavirenz; ETH: ethambutol; INH: isoniazid; O: ofloxacina; PZA: pirazinamida; RAL: raltegravir; RMP: Rifampicina; S: streptomycin; TDF: tenofovir disoproxil fumarate; PRM: Problema Relacionado a Medicamento; TB: tuberculosis; HIV: Human Immunodeficiency Virus; < Lim detecção: menor que o limite de detecção. <sup>1</sup>PRMs identificados através do método Pharmacotherapy Workup (PW).

A média de encontros com o farmacêutico foi de 6,33 (desvio padrão=0,82). Foram identificados, no total 69 PRM dos quais, 40/69 (58,0%) relacionados à adesão 17/69 (24,6%) à indicação, 8/69 (11,6%) à segurança e 4/69 (5,8%) à efetividade. As causas para a não adesão foram: não entender as instruções 16/69 (23,2%), medicamento muito caro 11/69 (15,9%), medicamento não disponível 9/69 (13,1%) e preferir não utilizar os medicamentos 4/69 (5,8%).

Dois pacientes apresentaram falha virológica devido à resistência do vírus ao efavirenz no fim do tratamento da TB e necessitaram trocar de esquema para tratar o HIV.

relacionados à adesão. Em um estudo realizado com indivíduos coinfectados identificou-se dificuldades no acompanhamento. O tratamento era interrompido por diversos motivos, como óbito anterior à abordagem, transferência para outro serviço de saúde e abandono. <sup>9</sup> Nessa série de casos houve também retornos fora da data agendada para dois pacientes. Isso pode interferir na logística do atendimento bem como na efetividade do tratamento, uma vez que o indivíduo fica dias sem utilizar os medicamentos apesar da disponibilidade dos mesmos no Sistema Único de Saúde.

A TB, apesar de ser uma doença antiga ainda é subjugada e o HIV, apesar de ser uma doença mais recente, carrega um estigma social grande, principalmente quando associadas.<sup>11</sup> A adesão é uma rede complexa que envolve desde os custos com tratamento, os serviços de saúde, o estigma social da própria doença, a aceitação da doença, o nível socioeconômico do indivíduo, a baixa escolaridade, o preconceito<sup>11</sup> além de envolver toda a experiência do paciente com o medicamento. Isso pode fazer com que o próprio paciente altere o seu regime terapêutico independente de indicação médica, o que interfere diretamente na efetividade do tratamento.<sup>12</sup>

## Discussão

A partir dessa série de casos observa-se muitas lacunas no conhecimento em relação ao acompanhamento dos pacientes coinfectados com TB e HIV/aids, principalmente no contexto do mundo real. Além da necessidade de entender a experiência com o uso de medicamentos, uma vez que os PRM mais frequentes foram



A necessidade de farmacoterapia adicional também apresentou elevada frequência nesse estudo, o que alerta para a necessidade de avaliar durante todo o acompanhamento a presença de condições clínicas não tratadas. Essas condições podem ser causadas pelo próprio tratamento ou necessidades de profilaxias e tratamentos de doenças agudas (sinusite, candidíase, herpes) ou crônicas concomitantes (depressão, hipotireoidismo, epilepsia), bem como necessidade de cuidados intensivos por se tratarem de casos graves.

A hepatotoxicidade, descrita para a maioria dos pacientes desse trabalho, é muito frequente uma vez que para obter a cura é necessário utilizar os medicamentos com esse potencial de RAM. Também houveram trocas da TARV e acompanhar a efetividade desse tratamento após a troca é importante, pois nem sempre todos os pacientes conseguem a supressão virológica do HIV após o término do tratamento da TB.

A troca de esquema de tratamento do HIV por atazanavir/ritonavir devido a uma reação adversa grave de exantema causada pelo efavirenz no paciente do caso 2, levou à necessidade da troca do esquema de TB pela rifabutin. Esse fármaco não está disponível em dose fixa combinada, o que levou o paciente a utilizar uma maior quantidade de comprimidos. No período do estudo, o raltegravir era utilizado como medicamento de resgate. Recentemente, houve alteração do protocolo clínico do tratamento do HIV/aids em pacientes coinfectados com TB com a inclusão dos inibidores da integrase como alternativa ao tratamento com efavirenz. Tal conhecimento e incorporação desses medicamentos como alternativa terapêutica são importantes na atenção centrada no paciente. Essa alternativa é primordial para a prevenção de PRM, aumento da efetividade, segurança e do uso racional de medicamentos.<sup>13,14</sup> No entanto, por se tratar de um medicamento novo como primeira escolha, as ações de farmacovigilância com acompanhamento da efetividade do tratamento devem ser realizadas.

Uma limitação do estudo é o não acompanhamento para a avaliação da efetividade da terapia antirretroviral após a cura da TB. O desenho do estudo não permite generalização dos dados devido à quantidade de casos. Entretanto, a população de pacientes coinfectados necessita de uma assistência terapêutica individualizada, considerando a gravidade dos casos e a grande perda de acompanhamento. Assim, relatos de casos e série de casos têm importância na literatura e na prática clínica por sua alta sensibilidade em detectar novidades inesperadas e nortear o desenvolvimento de outros estudos.<sup>15</sup> Após o desenvolvimento dessa série de casos, novos trabalhos desse grupo de pesquisa estão em andamento.

## Conclusão

Houve alto número de PRM de adesão e indicação nos pacientes coinfectados. O monitoramento da efetividade e segurança dos tratamentos deve ser realizado, devido à maior susceptibilidade de reações adversas, como a hepatotoxicidade.

## Fonte de financiamento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## Colaboradores

NHR, WSC e JAS participaram da concepção, desenho e planejamento do estudo. UCM participou da coleta dos dados, da discussão dos resultados e da revisão crítica do artigo. WSC, AMR e SSM coordenaram o projeto, participaram da análise e da discussão dos dados e realizaram a revisão crítica do artigo. Todos os autores são responsáveis pelas informações do trabalho e aprovaram a versão final do manuscrito.

## Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer à Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG)/Hospital Eduardo de Menezes, ao Programa de Pós Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica e à CAPES pelo apoio.

## Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

## Referências

1. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical CarePractice: The patient-centered approach to medication management services*. New York: McGraw-Hill; 2012.
2. Ramalho de Oliveira D. *Atenção Farmacêutica: da filosofia ao gerenciamento da terapia medicamentosa*. São Paulo: RCN Editora; 2011.
3. WHO- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020. *Global Tuberculosis Report*. Available in: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> Accessed on 29th Oct 2021.
4. Getahun H, Gunneberg C, Granich R *et al.* HIV infection–associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis*. 2010;50:S201–7. doi: 10.1086/651492.
5. Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF *et al.* Características clínicas e evolução de pacientes imunocomprometidos não HIV com diagnóstico intra-hospitalar de tuberculose. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):475-484. DOI: 10.1590/S1806-37132010000400013.
6. Ford N, Matteelli A, Shubber Z *et al.* TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2016; 19:207-14. DOI: 10.7448/IAS.19.1.20714.
7. Lobo IS, Carvalho WS, Resende NH. Drug utilization research in coinfecting patients with tuberculosis and HIV/AIDS. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2020;11(1):0420. DOI: 10.30968/rbfhss.2020.111.0420.
8. Resende NH, Miranda SS, Ceccato MGB, *et al.* Assessment of factors associated with potential drug-drug interactions in patients with tuberculosis and HIV/AIDS. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2021; 54. DOI: 10.1590/0037-8682-0103-2021
9. Resende NH, Miranda SS, Ceccato MGB, *et al.* Problemas Relacionados ao uso de Medicamentos em pacientes com tuberculose e HIV/aids em hospital referência. *einstein (São Paulo)*. 2019;17(4):eAO4696. DOI: 10.31744/einstein\_jour



nal/2019AO4696

10. EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research. Available in: <https://www.equator-network.org> Accessed on 26th Nov 2021.
11. Rossetto M, Maffaccioli R, Rocha CME, *et al.* Coinfecção tuberculose/HIV/aids em Porto Alegre, RS - invisibilidade e silenciamento dos grupos mais afetados. Rev Gaúcha Enferm. 2019;40:e20180033. doi: 10.1590/1983-1447.2019.20180033.
12. Ramalho DO, Brummel AR, Miller DB. Medication therapy management: 10 years of experience in a large integrated health care system. J Manag Care Pharm, 2010; 16(3):185-95. doi: 10.18553/jmcp.2010.16.3.185.
13. Ministério da Saúde (MS). Comissão Nacional de incorporação de tecnologias (Conitec). Dolutegravir para pacientes coinfectados com HIV e tuberculose. Brasília, 2019. Available in: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_Dolutegravir\\_HIV\\_TB\\_CP\\_49\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_Dolutegravir_HIV_TB_CP_49_2019.pdf) Accessed on 29th Oct 2021.
14. Ministério da Saúde (MS). Substituição do ofício circular nº 46/2019/CGAHV/DCCI/SVS/MS- Ampliação do uso de dolutegravir (DTG) 50mg 2X/dia para paciente com coinfecção tuberculose e HIV em uso de rifampicina. Brasília, 2019. Available in: [https://siclom.aids.gov.br/informativo/Informe%20n%C2%BA%2001\\_20%20-%20Of%C3%ADcio%20circular%2047\\_19%20-%20DTG%20para%20coinfec%20TB.HIV.pdf](https://siclom.aids.gov.br/informativo/Informe%20n%C2%BA%2001_20%20-%20Of%C3%ADcio%20circular%2047_19%20-%20DTG%20para%20coinfec%20TB.HIV.pdf) Accessed on 29th Oct 2021.
15. Albrecht, J, A Meves, e M Bigby. Case reports and case series from Lancet had significant impact on medical literature. J Clin Epidemiol, 2005: 1227–1232. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2005.04.003.

