



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE PIRAZINAMIDA  
EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR**

**Stefania de Medeiros Araujo Lucena**

Belém - PA

2018



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE PIRAZINAMIDA  
EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR**

Autora: Stefania de Medeiros Araujo Lucena

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos e Medicamentos, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Belém – PA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na  
Publicação (CIP) Sistema de Bibliotecas da  
Universidade Federal do Pará  
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos  
pelo(a) autor(a)

---

L935d Lucena, Stefania de Medeiros Araujo  
DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE PIRAZINAMIDA EM  
PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR / Stefania de Medeiros Araujo  
Lucena. — 2018 56 f. : il. color

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas  
(PPGCF), Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2018.  
Orientação: Prof. Dr. José Luiz Fernandes Viera

1. concentrações sanguíneas. 2. cromatografia líquida de alta eficiência. 3.  
pirazinamida. 4. tuberculose. I. Viera, José Luiz Fernandes , *orient.* II. Título

---

CDD 616.99494

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Stefania de Medeiros Araujo Lucena

### **DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE PIRAZINAMIDA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do título de Mestre.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Flávio de Vasconcelos  
Instituto de Ciências da Saúde (ICS)  
Universidade Federal do Pará

---

Prof. Dr. Eduardo Dias Almeida  
Instituto de Ciências da Saúde (ICS)  
Universidade Federal do Pará

---

Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira  
Instituto de Ciências da Saúde (ICS)  
Universidade Federal do Pará

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e à Nossa Senhora por sempre me acompanharem, protegerem e iluminarem o meu caminho, por colocarem as pessoas certas ao meu redor e por me darem forças para dar mais esse passo.

Aos meus pais, Gerlande e Jacinto, por sempre me incentivarem a continuar estudando, por serem um porto seguro diante das dificuldades e pelo amor incondicional.

À minha irmã, Stella, por estar sempre ao meu lado, me encorajando e animando. Pelo companheirismo absoluto e por ser luz na minha vida.

Aos meus avós (*in memoriam*), por todos os valores e ensinamentos deixados. São os anjos que me acompanham e que, com certeza, se orgulham de cada passo dado.

À minha família, que mesmo distante se faz presente. Por sempre acreditarem no meu potencial e pelo imenso amor que nos mantém unidos.

Ao meu orientador, professor Dr. José Luiz Vieira, por todos esses anos de orientação. Pela paciência, todo conhecimento passado a mim, pela confiança de realizar este trabalho e por ser minha melhor referência como pesquisador.

À minha melhor amiga, Ju, por ser a grande irmã que a vida me deu. Agradeço pela companhia diária, por estar sempre presente, por todo cuidado e amor.

Aos amigos do Latox – UFPa, em especial Ana Carla, Thiago, Margareth, Elinalva e Adriana, por toda a ajuda para desenvolver esse trabalho e pela convivência leve que temos.

Às amigas do PPGCF, Fernanda, Máisa, Rafaelli, Hellen, Natasha, Kalene e Míriam. A amizade de vocês foi uma grata surpresa e grande presente da vida.

Ao pneumologista Carlos Albério, por toda atenção e cuidado ao atender e orientar os pacientes desta pesquisa.

A todos os pacientes que participaram espontaneamente desta pesquisa. Por causa deles foi possível concretizar esta dissertação e deixar uma contribuição à ciência.

À Capes, pelo fomento da bolsa de estudos.

## RESUMO

LUCENA, S. M. A. **DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE PIRAZINAMIDA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR**. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2018.

A tuberculose constitui importante problema de saúde no Brasil. O esquema terapêutico de primeira linha é composto por rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol na fase intensiva (02 meses), e rifampicina e isoniazida na fase de manutenção (04 meses) do tratamento. A determinação das concentrações destes fármacos em fluidos biológicos permite confirmar a exposição adequada do bacilo, além de auxiliar na identificação das causas da multirresistência. No Brasil, ainda não foram descritas as concentrações destes fármacos no decorrer do tratamento da doença. Portanto, este trabalho tem o objetivo de determinar as concentrações sanguíneas de pirazinamida em pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de tuberculose pulmonar, avaliando a influência do sexo e da hiperglicemia nos níveis plasmáticos deste fármaco. Para tanto, foram incluídos 54 pacientes adultos, de ambos os sexos, diagnosticados com tuberculose pulmonar ativa, submetidos ao tratamento de primeira linha, dos quais foram coletadas amostras de sangue antes do tratamento (D0), ao final do primeiro mês (D30) e ao final do segundo mês de tratamento (D60). Foram coletados dados sócio-demográficos dos pacientes através de um questionário. As concentrações de pirazinamida foram determinadas por cromatografia líquida de alta eficiência, com detecção no ultravioleta, e a glicemia, por método espectrofotométrico convencional. Dos pacientes incluídos no estudo, 53% são do sexo masculino e 90% possuem entre 19 e 59 anos de idade. Além disso, 37% completou apenas o ensino fundamental. Foram excluídos 8 pacientes por abandono de tratamento. A concentração plasmática média de pirazinamida em amostras pré-doses foi de 3,4 µg/mL e nas amostras pós-doses foi 72,5 µg/mL. Estes dados indicam a exposição adequada do *M. tuberculosis* ao fármaco. O sexo dos pacientes não

influenciou nas concentrações plasmáticas de pirazinamida, entretanto pacientes hiperglicêmicos apresentaram níveis plasmáticos pós-dose do fármaco significativamente elevados. Estes resultados permitem concluir que as doses empregadas de pirazinamida em pacientes com tuberculose causada por *M. tuberculosis* asseguraram concentrações sanguíneas terapêuticas efetivas em amostras pós-doses, assim como, as concentrações pré-doses foram condizentes com a farmacocinética do fármaco. Por fim, o sexo não influenciou os níveis pré e pós-doses do fármaco, entretanto, as concentrações pós-dose foram significativamente superior em pacientes com hiperglicemia.

**Palavras-chave:** concentrações sanguíneas; cromatografia líquida de alta eficiência; pirazinamida; tuberculose.

## ABSTRACT

LUCENA, S. M. A. **DETERMINATION OF BLOOD CONCENTRATIONS OF PYRAZINAMIDE IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS.** Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Federal University of Pará, Belém, 2018.

Tuberculosis is an important health problem in Brazil. The first-line treatment regimen adopted by the Ministry of Health for the treatment of the disease consists of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol in the intensive phase (02 months), and rifampicin and isoniazid in the maintenance phase (04 months) of the treatment. The determination of the concentrations of these drugs in biological fluids is determinant to confirm the adequate exposure, besides helping to identify the causes of the multiresistance. In Brazil, the concentrations of these drugs have not yet been described in the course of treatment of the disease. Therefore, this study aims to determine the blood concentrations of pyrazinamide in patients with clinical and laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis, evaluating the influence of sex and hyperglycemia on the plasma levels of these drugs. For this, 54 adult patients of both sexes, diagnosed with active pulmonary tuberculosis, submitted to the first line treatment were included in the study, from which blood samples were collected before treatment (D0), at the end of the first month (D30) and at the end of the second month of treatment (D60). Patients' socio-demographic data were collected through a questionnaire. Pyrazinamide concentrations were determined by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection and glycemia by conventional spectrophotometric method. Of the patients included in the study, 53% are male and 90% are between 19 and 59 years old. In addition, 37% completed only elementary education. Eight patients were excluded by noncompliance. The mean plasma concentration of pyrazinamide in pre-dose samples was 3.4 µg / mL and in the post-dose samples it was 72.5 µg / mL. These data point to adequate exposure of M. tuberculosis to the drug. Patients' sex did not influence plasma pyrazinamide concentrations. These results allow us to conclude that the doses of pyrazinamide

used in tuberculosis patients caused by *M. tuberculosis* ensure effective therapeutic blood concentrations in post-dose samples, as well as the pre-dose concentrations were consistent with the pharmacokinetics of the drug. Finally, post-dose concentrations were significantly higher in patients with hyperglycemia.

**Keywords:** blood concentrations; high efficiency liquid chromatography; pyrazinamide; tuberculosis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Esquema básico para o tratamento da TB em adolescentes e adultos.....21

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura da nicotinamida e seu análogo, pirazinamida.....	22
Figura 2 - Conversão de pirazinamida a ácido pirazinóico através da enzima pirazinamidase.. ..	23
Figura 3 - Procedimento de extração de PZA das amostras de sangue para análise em HPLC.....	33
Figura 4 - Curva de calibração da pirazinamida em concentrações de 0,5 a 60 µg/mL. ....	38
Figura 5 - Cromatograma da pirazinamida na concentração de 10 µg/mL.....	39
Figura 6 - Cromatograma do metronidazol na concentração de 50 µg/mL .....	39

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 – Características dos pacientes com tuberculose pulmonar incluídos no estudo .....	35
Tabela 2 - Causas de exclusão dos pacientes .....	37
Tabela 3 - Concentrações de pirazinamida em amostras de vale e de pico de pacientes com tuberculose. ....	40
Tabela 4 - Concentração de pirazinamida de acordo com o sexo de pacientes com tuberculose.....	41
Tabela 5 - Concentração de pirazinamidade acordo com o perfil glicêmico de pacientes com tuberculose.....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
CIM	Concentração inibitória mínima
CLAE/HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
DM	Diabetes mellitus
DOTS	Tratamento diretamente observado
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
kg	Kilograma
L	Litro
µL	Microlitro
MDR-TB	Tuberculose multidroga resistente
mg	Miligrama
mL	Mililitro
min	Minuto
MTBE	Éter metil terc-butílico
nm	Nanômetro
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNCT	Plano Nacional de Controle da Tuberculose
PZA	Pirazinamida
rpm	Rotação por minuto
SIDA/AIDS	Síndrome da imunodeficiência humana adquirida
TB	Tuberculose
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
v	Volume

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	17
<b>2.1 Aspectos gerais</b> .....	17
<b>2.2 Manifestações clínicas</b> .....	18
<b>2.3 Diagnóstico</b> .....	19
<b>2.4 Tratamento</b> .....	20
2.4.1 PIRAZINAMIDA .....	22
<b>2.5 Exposição à pirazinamida no tratamento da tuberculose</b> .....	25
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	28
<b>3.1 Objetivo geral</b> .....	28
<b>3.2 Objetivos específicos</b> .....	28
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	29
<b>4.1 Aspectos éticos</b> .....	29
<b>4.2 Tipo e local do estudo</b> .....	29
<b>4.3 Pacientes</b> .....	29
<b>4.4 Esquema terapêutico e seguimento clínico e laboratorial</b> .....	30
<b>4.5 Coleta de sangue</b> .....	30
<b>4.6 Determinação de glicose no sangue</b> .....	31
<b>4.7 Metodologia analítica para determinação de pirazinamida</b> .....	32
<b>4.8 Análise dos dados</b> .....	33
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	34
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	44
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	45
<b>Anexo A – Pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará</b> .....	52
<b>ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)</b> .....	55
<b>ANEXO C – Formulário sócio-demográfico</b> .....	56

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa transmitida por bacilos do complexo *Mycobacterium*. É considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma das dez principais causas de óbito no mundo; em 2015 estimou-se que tenham ocorrido 10,4 milhões de novos casos e 1,4 milhões de óbitos relacionados à doença. No Brasil, a TB é considerada um problema relevante de saúde pública, e junto com outros 21 países concentram 80% da carga mundial da doença (WHO, 2016; BRASIL, 2017). Em 2015, foram registrados cerca de 69.000 novos casos e 4.500 óbitos associados à TB no país (BRASIL, 2017).

No Brasil, o esquema de primeira linha para o tratamento da TB segue as recomendações da OMS, sendo composto pela associação de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. É dividido em duas fases: intensiva durante dois meses, na qual são usados os quatro fármacos e a manutenção por quatro meses, com o uso de rifampicina e isoniazida (WHO, 2010).

A doença se associa à pobreza resultante da desigualdade social oriunda da distribuição inadequada de renda, que contribui para o baixo nível de escolaridade dos indivíduos acometidos. Ademais, o aumento dos casos de HIV, a falta de adesão ao longo tratamento e o surgimento de cepas multirresistentes aos esquemas de tratamento convencionais contribuem para a manutenção das altas taxas de prevalência de TB no país (HIJJAR et al., 2001; SOUZA & VASCONCELOS, 2005). Neste sentido, o Ministério da Saúde implantou em 1998 o Plano Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) com o objetivo de reduzir as taxas de óbito, assim como retardar o surgimento de resistência do bacilo aos quimioterápicos de primeira linha. Dentre as estratégias do PNCT se destacam o tratamento diretamente observado (DOTS), que visa assegurar a adesão plena ao esquema terapêutico, o tratamento de todos os casos diagnosticados, com cura de pelo menos 85% e o aumento da disponibilidade do teste de HIV (BRASIL, 1998).

A baixa adesão ao esquema terapêutico é frequente na TB e se deve principalmente ao tempo prolongado de tratamento, à baixa escolaridade dos pacientes e às reações adversas causadas pelos fármacos ou seus metabólitos. Ela é responsável pela falha terapêutica e pode levar à emergência de cepas resistentes,

dada a exposição do bacilo a concentrações subterapêuticas de quimioterápicos com consequente redução das taxas de cura. Outras fontes potenciais de exposição inadequada do microrganismo aos quimioterápicos são as interações medicamentosas e as características intrínsecas a cada paciente, como sexo, idade, comorbidades, dentre outras (VAN DEN ELSEN et al., 2017).

A avaliação da exposição do *M. tuberculosis* aos quimioterápicos é determinante para compreender a resposta terapêutica em diversas infecções, especialmente, naquelas de tratamento prolongado que requerem poliquimioterapia, como a tuberculose. É realizada através da mensuração de fármacos ou seus metabólitos em fluidos biológicos, e os níveis séricos reportados permitem inferir acerca do seguimento correto da terapia prescrita, assim como, sobre as causas de resistência (VAN DEN ELSEN et al., 2017).

Os níveis sanguíneos de fármacos anti-TB já foram reportados em diferentes grupos étnicos e faixas etárias (MUKHERJEE et al., 2015; DENTI et al., 2015; BEKKER et al., 2016). A comparação entre estudos mostrou considerável variabilidade intra e interindividual nas concentrações sanguíneas destes quimioterápicos após doses terapêuticas, o que reforça a importância da avaliação regular da exposição do *Micobacterium tuberculosis* a estes medicamentos. Ademais, não há registros das concentrações séricas destes fármacos na população brasileira. Neste sentido, propõe-se mensurar as concentrações sanguíneas de pirazinamida na fase intensiva de tratamento da TB, a fim de elucidar as seguintes questões: 1) quais as concentrações sanguíneas deste fármaco alcançadas após uso de doses terapêuticas em pacientes de etnia brasileira 2) o sexo ou o diabetes mellitus (DM) influenciam as concentrações sanguíneas de pirazinamida.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Aspectos gerais

Os primeiros relatos de TB datam do antigo Egito, com a descoberta de lesões pulmonares características em múmias daquela época. Em 1822, Robert Koch isolou a bactéria causadora da doença, o *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como bacilo de Koch (SOUZA & VASCONCELOS, 2005). Embora esta espécie seja o principal agente etiológico da doença, outras espécies do complexo *Mycobacterium* também podem causar a TB em humanos, como o *M. bovis* e o *M. africanum* (LIMA et al., 2011).

O *M. tuberculosis* é um bacilo reto ou discretamente curvo e suas dimensões variam de 0,2 µm a 0,6 µm por 1 µm a 10 µm. É imóvel, não esporulado e não produz toxinas. A parede celular é constituída principalmente por ácido micólico, que é um tipo de lipídio que confere resistência à descoloração por álcool e ácido, o que permite caracterizar o *M. tuberculosis* como um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) (COSTA et al., 2013).

O *M. tuberculosis* é um parasita intracelular obrigatório, transmitido principalmente pela via inalatória (COSTA et al., 2013). A TB é uma doença infectocontagiosa que afeta principalmente os pulmões (tuberculose pulmonar). Contudo, pode atingir outros órgãos (tuberculose extrapulmonar), como os rins, cérebro, coração, intestino, dentre outros (CDC, 2016).

Os pacientes com baciloscopia de escarro positiva são a principal fonte de infecção pois expelem gotículas contendo o *M. tuberculosis*. As partículas mais densas são mais propensas a se aglutinar à poeira do ambiente, enquanto as menores se dispersam em aerossóis e são inaladas pelo homem. Os bacilos aí presentes penetram nos alvéolos pulmonares onde se estabelecem e se desenvolvem. Destaca-se que o estado imune do indivíduo, a carga bacilífera e a virulência da cepa infectante são determinantes para progressão da doença (COSTA et al., 2013; BRASIL, 2011a).

A coinfeção entre o *M. tuberculosis* e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) é preocupante pois tem aumentado ao longo dos anos, assim como, tem sido associada a elevado número de óbitos atribuídos à TB. Há interação entre os microrganismos, na qual um exacerba a progressão do outro. Ademais, quando a síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA/AIDS) está estabelecida, a TB pode se manifestar com sintomas atípicos, o que torna o diagnóstico mais complexo, aumentando, conseqüentemente, o risco de sua transmissão (SANTOS & BECK, 2009).

## **2.2 Manifestações clínicas**

Os sinais e sintomas típicos da TB pulmonar são tosse persistente, com eventual presença de muco e/ou sangue na secreção brônquica, febre, perda de peso e sudorese noturna. Este quadro clínico constitui uma resposta do hospedeiro humano à presença do bacilo, uma vez que ao colonizar os alvéolos pulmonares desencadeia uma resposta imunológica, sendo fagocitado pelos macrófagos, levando a uma inflamação crônica progressiva (BRASIL, 2011b; COSTA et al., 2013).

Destaca-se que a tosse é um sintoma característico da maioria das infecções do trato respiratório e a suspeita de TB se diferencia pela duração do sintoma, quer seja, o paciente que apresenta tosse associada a outros sintomas por um período igual ou superior a três semanas tem risco elevado de ter contraído a doença (BRASIL, 2011b).

As manifestações extrapulmonares da doença afetam principalmente os pacientes imunocomprometidos e os sinais e sintomas estão relacionados ao órgão acometido, constituindo assim a tuberculose pleural, peritoneal, pericárdica, ganglionar, laríngea, geniturinária, suprarrenal, óssea, meníngea, intestinal, oftálmica e cutânea (BRASIL, 2011b; SILVA et al., 2011).

## 2.3 Diagnóstico

O diagnóstico da TB baseado apenas no quadro clínico do paciente é insuficiente, portanto, são necessários exames laboratoriais e radiológicos complementares para confirmar o diagnóstico.

O principal exame confirmatório é a pesquisa direta do bacilo no escarro ou baciloscopia, que consiste na observação microscópica de lâminas com esfregaço de amostra de escarro de pacientes sintomáticos. As lâminas são coradas pela técnica de Ziehl-Neelsen, que é específica para identificar os BAAR. Através da baciloscopia é possível caracterizar os pacientes bacilíferos, os quais são responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão da doença (BRASIL, 2008; BRASIL, 2011b).

Além da baciloscopia ser um método de diagnóstico extremamente eficaz, também é seguro, rápido e de baixo custo. Deve ser realizada, no mínimo, em duas amostras coletadas em diferentes ocasiões: uma para o primeiro diagnóstico no momento da consulta e a outra na manhã do dia seguinte, preferencialmente logo após o paciente despertar. A baciloscopia permite a identificação e a contagem aproximada de bacilos por campo microscópico (BRASIL, 2008; BRASIL, 2011b).

A cultura é um método bastante utilizado, no qual a amostra do paciente, geralmente o escarro ou lavado brônquico, é semeada em um meio de cultura adequado para o crescimento do bacilo. É um método sensível e específico, assim como, pode elevar entre 20% e 40% a confirmação de casos de TB nos quais a baciloscopia foi negativa. Além disso, permite a realização do teste de sensibilidade aos antimicrobianos e a exata identificação da espécie causadora da doença. Entretanto, é um exame que demanda mais tempo para obtenção do resultado, por se tratar de um bacilo de crescimento lento (BRASIL, 2008; CONDE et al., 2009).

A radiografia do tórax é comumente realizada como exame auxiliar nos casos suspeitos. Esta técnica diagnóstica permite identificar as alterações sugestivas da TB, assim como, de outras doenças que afetam os pulmões. Contudo, cerca de 15% dos casos de TB não apresentam alterações pulmonares significativas (CONDE et al.,

2009; SILVA JR., 2004). As imagens encontradas permitem inferir se a infecção está ativa ou foi adquirida no passado, assim como, o grau de comprometimento pulmonar (BRASIL, 2011b).

O teste tuberculínico ou de Mantoux também é considerado um método auxiliar de diagnóstico, no qual a tuberculina, uma proteína obtida a partir do cultivo de cepas selecionadas de *M. tuberculosis*, é inoculada, por via intradérmica, na região do antebraço (CASTELO FILHO et al., 2004; BRASIL, 2014). Este teste indica uma reação de hipersensibilidade cutânea às proteínas do bacilo causador da doença resultante da interação prévia entre antígeno-anticorpo. O resultado baseia-se no diâmetro da área de endurecimento formada entre 48 e 72 horas após a inoculação da proteína (BRASIL, 2014).

Outros métodos alternativos de diagnóstico da TB são a tomografia computadorizada do tórax, técnicas de biologia molecular e exame histopatológico, as quais são usadas de acordo com a disponibilidade e o quadro clínico do paciente (CASTELO FILHO et al., 2004).

## **2.4 Tratamento**

A TB é uma doença tratável e curável em praticamente todos os casos, desde que o tratamento seja conduzido de forma adequada. São empregadas associações de medicamentos, compondo esquemas terapêuticos específicos para o tratamento básico, forma meningoencefálica e para os casos de multirresistência bacteriana. A escolha dos fármacos também considera a localização do bacilo e seu metabolismo. A associação ideal deve conter fármacos com atividades bactericida e esterilizante, assim como prevenir o aparecimento de bacilos resistentes (BRASIL, 2011c; BRASIL, 2011a).

Até 1979, o tratamento da TB seguia o protocolo composto por rifampicina, isoniazida e pirazinamida na fase intensiva por 2 meses e rifampicina e isoniazida por

4 meses na fase de manutenção (2RHZ/4RH). Entretanto, dado ao aumento da resistência do bacilo à isoniazida e a considerável incidência de reações adversas, em especial, a hepatotoxicidade, o PNCT modificou em 2009 este protocolo de tratamento, acrescentando o etambutol na fase intensiva do tratamento (2RHZE/4RH), reduzindo as doses de rifampicina e isoniazida, além de reunir os quatro medicamentos em um comprimido de dose fixa combinada como forma de aumentar a adesão ao tratamento. O atual esquema de tratamento da doença está apresentado no Quadro 1 (BRASIL, 2011a).

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

Quadro 1 – Esquema básico para o tratamento da TB em adolescentes e adultos. Fonte: BRASIL, 2011a.

O tratamento deve ser realizado em doses únicas diárias pelo período de 6 meses. Uma das estratégias utilizadas para aumentar as taxas de adesão é o tratamento diretamente observado, no qual o paciente recebe a dose do medicamento na unidade de saúde sob a supervisão de um profissional qualificado, ou,

alternativamente, no domicílio, sob a supervisão de um familiar, devidamente esclarecido, pela equipe médica da Unidade de Saúde (BRASIL, 2011b).

#### 2.4.1 PIRAZINAMIDA

A pirazinamida (PZA) é um quimioterápico usado apenas na fase intensiva de tratamento da doença. É uma amida primária derivada do ácido pirazinóico, análoga da nicotinamida, sintetizada em 1936 e utilizada como tuberculostático desde 1952. Atua especificamente contra o *M. tuberculosis*. A sua estrutura química está descrita na Figura 1 (LIMA et al., 2011; ARBEX et al., 2010; BAVBEK et al., 2008).

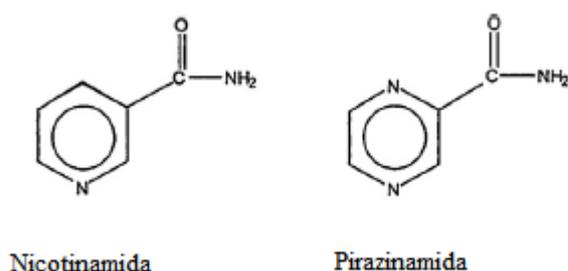


Figura 1 - Estrutura da nicotinamida e seu análogo, pirazinamida. Fonte: NJIRE et al., 2016.

A PZA é considerada um pró-fármaco cujo mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado, mas acredita-se que o ácido pirazinóico, seu metabólito ativo, possua atividade inibitória para o bacilo em pH ácido. No interior do microorganismo ocorre a conversão de PZA a ácido pirazinóico, às custas da enzima bacteriana pirazinamidase, como apresentado na Figura 2. Esta conversão ocorre no ambiente neutro do citoplasma, e uma porção do ácido pirazinóico sai do bacilo. O

meio ácido extracelular favorece a protonação dessas moléculas, que penetram novamente na célula bacteriana na forma protonada, alterando o potencial de membrana, levando à sua ruptura. Além disso, o bacilo possui um sistema ineficiente de efluxo da PZA, tornando a entrada de ácido pirazinóico mais rápida do que a sua saída. O acúmulo deste metabólito ácido diminui o pH intracelular, inativando funções dos transportadores de membrana e a síntese de ácidos graxos, o que altera a morfologia do *M. tuberculosis* (BAVBEEK et al,2008; LIMA et al., 2011;ZHANG &MITCHISON, 2003; ARBEX et al., 2010).

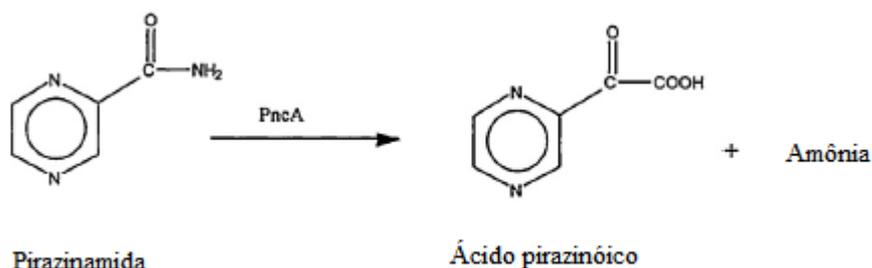


Figura 2 - Conversão de pirazinamida a ácido pirazinóico através da enzima pirazinamidase. Fonte: NJIRE et al., 2016.

Destaca-se que alguns bacilos podem permanecer em estado de latência no interior dos macrófagos e em áreas onde há lesão pulmonar com inflamação aguda. Estes bacilos são responsáveis pela recaída bacteriológica da TB e a PZA é o medicamento mais eficaz contra esses bacilos persistentes, dado que sua atividade bactericida e ação esterilizante potente são intensificadas pelo pH ácido do microambiente de inflamação (ARBEX et al., 2010; BLUMBERG et al., 2003; ZHANG &MITCHISON, 2003). Esta atividade pH-dependente justifica a maior eficácia clínica do fármaco nos dois meses iniciais de terapia, quando o microambiente de inflamação ainda está presente. Além disso, seu uso reduz o tempo de tratamento e sua associação à isoniazida reduz de 22% para 8% a taxa de recidiva da doença (WHO, 2010; BAVBEK et al., 2008).

A resistência bacteriana à PZA está associada a mutações gênicas, dentre elas do gene *pncA*, responsável por codificar a enzima pirazinamidase, pois ao não ser convertido a ácido pirazinóico, o fármaco não consegue exercer sua ação (NJIRE et al., 2016).

A PZA é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, com concentrações plasmáticas de pico alcançadas entre 1 e 2 horas após administração oral. A média da concentração sanguínea de pico de PZA mensurada em diversos grupos étnicos é cerca de 40 mg/mL. A biodisponibilidade oral é estimada em 90%. O fármaco é bem distribuído pela maioria dos fluidos e tecidos corporais, incluindo o líquido cefalorraquidiano e as meninges, regiões onde alcança entre 87% e 105% da concentração plasmática respectivamente, o que a torna indispensável para o tratamento da meningite tuberculosa. O volume de distribuição é de 0,7 L/kg (BAVBEEK et al., 2008; DONALD et al., 2012; ARBEX et al., 2010).

A biotransformação da PZA é realizada principalmente pelas enzimas microsossomais hepáticas. Os principais metabólitos formados, além do ácido pirazinóico, são o ácido pirazinúrico, a 5-hidróxi-pirazinamida e o ácido 5-hidróxi-pirazinóico. Estes metabólitos são excretados pelos rins, principalmente por filtração glomerular. A meia-vida biológica é cerca de 8 a 11 horas, podendo alcançar até 26 horas em pacientes com insuficiência renal (BAVBEEK et al., 2008; DONALD et al., 2012; ARBEX et al., 2010).

A principal reação adversa é a hepatotoxicidade, que é dose-dependente, e pode ocorrer em qualquer momento da terapia. Além disso, também há relatos de alterações gastrointestinais, como vômitos, náuseas e anorexia, além de hiperuricemia, dermatite e artralgia. A PZA não apresenta risco para uso durante a gravidez e a amamentação (BAVBEEK et al., 2008; DONALD et al., 2012; ARBEX et al., 2010).

O mecanismo de hepatotoxicidade induzida pela PZA é pouco conhecido, mas acredita-se estar relacionado à dose administrada. Além disso, fatores intrínsecos ao paciente contribuem para maior ocorrência deste efeito tóxico, como a idade, sexo, etilismo, doenças hepáticas crônicas e estado nutricional (CHANG et al., 2008; SINGH et al., 1995; DURAND et al., 1996). De fato, Yee et al. (2003) relataram maior incidência de hepatotoxicidade em pacientes do sexo feminino, de idade avançada e portadores do HIV. Outro fator que contribui para hepatotoxicidade é a associação da PZA aos outros tuberculostáticos, como isoniazida e rifampicina, que também são fármacos causadores desta reação adversa (COCA, 2009).

A hiperuricemia resulta da inibição da secreção tubular renal do ácido úrico causada pelo ácido pirazinóico, o que aumenta as concentrações sanguíneas do primeiro e conseqüente deposição nas articulações (VIEIRA & GOMES, 2008).

## 2.5 Exposição à pirazinamida no tratamento da tuberculose

A exposição apropriada do microrganismo à PZA é um dos pré-requisitos para cura da infecção. Entretanto, fatores relacionados ao hospedeiro humano, ao bacilo e à interação entre estes podem modificar de forma significativa as características da exposição, quer sejam, dose, duração, frequência e propriedades físico-químicas. Por exemplo, a localização do bacilo, nos casos de tuberculose extra-pulmonar é determinante para que sejam alcançadas concentrações efetivas do quimioterápico, o que, por outro lado, não representa questão relevante nos casos pulmonares da doença, dada a extensa vascularização do órgão, que favorece a distribuição de fármacos.

Em relação ao hospedeiro humano deve ser destacada a elevada variabilidade intra e interindividual dos parâmetros farmacocinéticos dos fármacos de primeira linha usados no tratamento da doença, inclusive de PZA. Além disso, a plena adesão ao tratamento proposto, as comorbidades, como diabetes mellitus e obesidade, e a qualidade dos fármacos dispensados devem ser considerados como potenciais variáveis na exposição à PZA (RUSLAMI et al., 2010).

Embora a concentração inibitória mínima da PZA para cepas sensíveis de *M. tuberculosis* apresente ampla variação entre 6,2 a 50 µg/mL, o que poderia ser favorável para contrapor a elevada variabilidade nas concentrações sanguíneas alcançadas após uso de doses terapêuticas, deve ser considerado que para alcançar altas taxas de cura é necessário assegurar que os níveis sanguíneos do fármaco sejam superiores a 20 µg/mL (CONTE et al., 1999).

Neste sentido, a dose preconizada para o tratamento de pacientes portadores de cepas sensíveis de *M. tuberculosis* à PZA é de 25 mg/kg (entre 20 e 30 mg/kg) e para pacientes com tuberculose multidroga resistente (MDR-TB) é de 35 mg/kg (entre 30 a 40 mg/kg). Estas doses recomendadas promovem diferentes níveis de exposição ao fármaco em função da massa corporal de cada paciente e das variáveis acima

citadas (CHIREHWA et al., 2017). Por fim, o uso de comprimidos de dose fixa combinada dificulta o ajuste de doses ao peso do paciente, uma vez que ao aumentar as doses de PZA, também aumenta aquelas de rifampicina e isoniazida o que pode elevar o risco de ocorrência de efeitos adversos (SAHOTA & PASQUA, 2012).

Portanto, a monitorização das concentrações sanguíneas de PZA é determinante para avaliar a exposição do bacilo a concentrações efetivas do fármaco. De fato, baixos níveis de PZA podem levar à falha terapêutica, com baciloscopia positiva após 4, 8, 24 ou 32 semanas. Ademais, o uso de doses maiores do fármaco, sem o conhecimento prévio de suas concentrações sanguíneas aumenta a formação de ácido 5-hidróxi-pirazinóico, que é o principal responsável pela hepatotoxicidade induzida pela PZA (BURHAN et al., 2013; MUKHERJEE et al., 2015).

Outro fator que modifica a exposição do bacilo às concentrações terapêuticas adequadas dos fármacos são as comorbidades, dentre elas a diabetes mellitus, que tem sido comumente relacionada à TB. De fato, é uma associação antiga, ocorre em ambos os sexos e em diferentes faixas etárias. A relação entre essas doenças aumenta a morbimortalidade nos pacientes acometidos com ambas, elevando entre 2 a 5 vezes o risco de infecção pelo *M. tuberculosis* em diabéticos (MARTINS & ARAÚJO, 1993).

De modo geral, a prevalência de diabetes na população varia entre 5 e 8%, atingindo com maior frequência pessoas acima de 50 anos, enquanto a tuberculose afeta uma faixa etária mais jovem, sendo esperada uma prevalência de DM menor nesse perfil de pacientes (MARTINS & ARAÚJO, 1993; GONZALES-CURIEL et al., 2011). Dentre as causas dessa relação, destaca-se que a DM diminui a atividade do sistema imunológico, aumentando a suscetibilidade à instalação da infecção. Além disso, a intolerância à glicose também é um fator comum em pacientes com TB (MARTINS & ARAÚJO, 1993).

Outro fator relevante na interação entre TB e DM é a potencial influência da última na farmacocinética dos medicamentos usados no tratamento da infecção. Neste sentido, vários estudos demonstraram que a DM modifica a absorção e a distribuição destes fármacos levando à falha terapêutica, como, por exemplo, a diminuição das concentrações sanguíneas de rifampicina em pacientes diabéticos tem reduzido as taxas de cura e aumentado os óbitos relacionados à TB. A exposição à isoniazida também é reduzida em casos de DM (BABALIK et al., 2013).

Os estudos relativos à influência de DM sobre as concentrações de PZA são conflitantes, pois alguns reportam aumento ou diminuição dos níveis do fármaco nestes pacientes e outros não indicam qualquer interferência da comorbidade, o que reforça a necessidade e importância de avaliação da exposição da PZA neste grupo de pacientes.

Por fim, a terapia com este grupo de fármacos pode promover hiperglicemia, dificultando o controle dos índices glicêmicos no paciente com diabetes (PONTE et al., 2010).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Determinar concentrações sanguíneas de pirazinamida na fase intensiva do tratamento para tuberculose pulmonar ativa.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar os aspectos sociais e demográficos dos pacientes incluídos no estudo;
- Mensurar as concentrações sanguíneas de pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar ativa;
- Avaliar a influência do sexo nas concentrações plasmáticas de pirazinamida;
- Esclarecer se a hiperglicemia influencia as concentrações sanguíneas de pirazinamida.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Aspectos éticos**

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, sob parecer de nº 1.591.019 (anexo A), conforme os preceitos das normas de pesquisa envolvendo seres humanos as quais obedecem a resolução 466/2012 do Ministério da Saúde.

### **4.2 Tipo e local do estudo**

Trata-se de um estudo prospectivo de casos realizado no Centro de Saúde Escola do Marco e no Hospital Universitário João de Barros Barreto no período de junho de 2016 a junho 2017.

### **4.3 Pacientes**

Foram incluídos pacientes acima de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico radiológico e laboratorial, por meio de exame de cultura e baciloscopia por Ziehl-Nielsen, de tuberculose pulmonar ativa por *M. tuberculosis*, que concordaram em participar da pesquisa assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo B).

Foram excluídos os portadores de HIV, grávidas e lactantes, aqueles com tuberculose extrapulmonar, os casos de multirresistência, os casos de retratamento por abandono, os fumantes e usuários de drogas de abuso, aqueles com doença pulmonar, renal e hepática pré-existentes e os que abandonaram o tratamento ou que se recusaram a assinar o TCLE e/ou discordaram de qualquer etapa do tratamento.

#### **4.4 Esquema terapêutico e seguimento clínico e laboratorial**

O esquema terapêutico adotado foi o mesmo preconizado pela OMS para o tratamento da TB usando comprimidos de dose fixa combinada administrados uma vez ao dia de preferência em jejum e na presença de um familiar composto por: 150 mg de rifampicina, 75 mg de isoniazida, 400 mg de pirazinamida e 275 mg de etambutol. Na fase de manutenção, foram usados comprimidos contendo 300 mg de rifampicina e 200 mg de isoniazida.

A dose administrada foi ajustada ao peso do paciente de forma que àqueles com peso superior a 50 kg foram administrados 4 comprimidos na fase intensiva e 2 na fase de manutenção; de 36 a 50 kg, 3 comprimidos na primeira fase e 2 na segunda fase e de 20 a 35 kg, 2 comprimidos na fase intensiva e 1 comprimido na fase de manutenção. No primeiro dia de tratamento os comprimidos foram dispensados pelos profissionais de saúde envolvidos no estudo, os quais instruíram o acompanhante do paciente a acompanhar a tomada dos medicamentos diário e em jejum.

Após diagnóstico laboratorial de tuberculose pulmonar, e antes do início da terapia os pacientes foram convidados a participar do estudo, e aqueles que concordaram preencheram o TCLE, passaram por avaliação clínica e laboratorial e responderam a um questionário social e demográfico contendo questões relativas ao sexo, idade, escolaridade, local de residência e ocupação (anexo C).

#### **4.5 Coleta de sangue**

Foram coletados de cada paciente incluído no estudo cerca de 4 mL de sangue venoso em tubo contendo EDTA como anticoagulante. A coleta foi realizada antes do início do tratamento (D0), e após 30 dias (D30) e sessenta dias (D60). Uma parte do material biológico, cerca de 2 mL, foi imediatamente separada e centrifugada a 3000 rpm por 5 minutos para separação do plasma destinado a medida da glicemia. O restante foi empregado para avaliação da exposição do *M. tuberculosis* à PZA.

Destaca-se que as amostras foram coletadas em dois momentos a saber: antes da administração dos quimioterápicos (pré-dose), que representa a concentração de vale e cerca de 50 a 60 minutos após a administração dos mesmos (pós-dose), que corresponde à concentração de pico.

As amostras foram transportadas a 4°C e armazenadas no Laboratório de Toxicologia da Universidade Federal do Pará, para posterior análise. O tempo decorrido entre a coleta e a medida de PZA nas amostras foi de 60 dias.

#### **4.6 Determinação de glicose no sangue**

O nível de glicose no sangue foi determinado em intervalo de até 60 minutos da coleta de material biológico através de método espectrofotométrico convencional, utilizando kits de glicose Labtest® e seguindo a metodologia proposta pelo fabricante: em tubos de ensaio devidamente identificados foram adicionados 0,01 mL de amostra de sangue e 1 mL do reagente de cor. Os tubos foram misturados vigorosamente e incubados em banho-maria a 37°C durante 10 minutos. O nível de água no banho-maria foi previamente ajustado para ficar superior ao nível do conteúdo dos tubos de ensaio. Além disso também foram analisadas de forma semelhante às amostras biológicas, uma amostra branco e a solução padrão do kit, em concentração de 110 mg/dL.

Decorridos 10 minutos, o conteúdo dos tubos de ensaio do branco, padrão e amostras foi transferido para cubeta de quartzo e levado ao espectrofotômetro para leitura em 505 nm.

A concentração de glicose foi calculada através da seguinte fórmula

$$Glicose (mg)/dL = \frac{Absorbância da amostra}{Absorbância do padrão} \times 100$$

#### 4.7 Metodologia analítica para determinação de pirazinamida

As concentrações de PZA nas amostras de sangue foram mensuradas por cromatografia líquida de alta eficiência, após prévia extração do analito de interesse da matriz biológica, seguindo a metodologia proposta por Siddartha et al. (2013) com as adaptações necessárias para otimizar os resultados. Foi utilizado cromatógrafo líquido de alta eficiência (Perkin Elmer, série Flexar®) composto por bomba quaternária, detector DAD, forno de coluna e sistema de desgaseificação. A coluna usada foi RP-18, 15 cm X 4 mm i.d. (Perkin Elmer®) mantida à temperatura constante de 30°C. A fase móvel foi composta por metanol:solução aquosa de trietilamina a pH 7 (15/85 v/v) e foi eluída em modo isocrático com fluxo de 1 mL/min. A detecção foi realizada em 268nm.

O analito foi extraído da matriz biológica por técnica de extração líquido-líquido a partir de 500 µL da amostra de sangue total, que foi transferida para tubo de polipropileno tipo eppendorf de capacidade de 2,0 mL. A seguir, foi acrescentado 25 µL de padrão interno (metronidazol em concentração de 50 µg/mL) e agitado em vórtex por 1 minuto. Adicionou-se 1,2 mL da solução éter metil terc-butílico (MTBE):diclorometano (70/30 v/v), homogeneizou-se em agitador mecânico por 20 minutos e centrifugou-se a 5000 rpm por 5 minutos a -4°C. A fase orgânica foi separada e submetida à evaporação a temperatura de 30°C sob corrente de ar. Por fim, o resíduo foi reconstituído com 200 µL de fase móvel para posterior injeção. O fluxograma do procedimento de extração está apresentado na Figura 3.

Para avaliação da linearidade, a solução padrão de pirazinamida foi obtida a partir da dissolução do padrão de 100 mg de pirazinamida cedido pelo Ministério da Saúde, em 10 mL de metanol, formando uma solução de trabalho em concentração de 10 mg/mL a partir da qual foram feitas as diluições para construção da curva de calibração nas concentrações de 0,5 µg/mL, 1 µg/mL, 5 µg/mL, 10 µg/mL, 30 µg/mL e 60 µg/mL. As soluções foram preparadas em triplicata, adicionado 25 µL do padrão interno e injetadas em volume de 20 µL no cromatógrafo.

A curva de calibração foi obtida a partir do enriquecimento de amostras de sangue de voluntários saudáveis com concentrações crescentes de pirazinamida de 0,5 µg/mL a 60 µg/mL, as quais foram submetidas ao procedimento de extração acima descrito e injetadas no HPLC. As relações das áreas do pico do analito e do padrão

interno em diversas concentrações foram plotadas nos eixos das abcissas e ordenadas, respectivamente. A seguir, foi traçada a equação da reta e determinado o coeficiente de determinação. Por fim, a equação da reta obtida foi usada para obtenção das concentrações de PZA presentes nas amostras de pacientes com tuberculose. Todas as análises foram realizadas em triplicata.

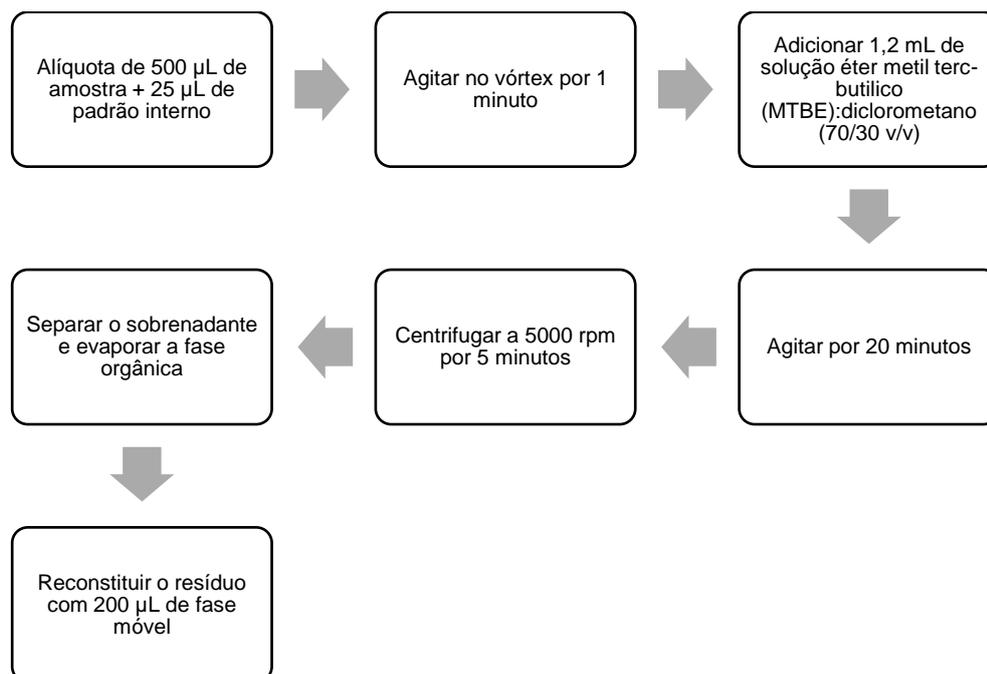


Figura 3 - Procedimento de extração de PZA das amostras de sangue para análise em HPLC.

#### 4.8 Análise dos dados

Os resultados foram expressos como média (desvio padrão) e frequência de distribuição. A normalidade da distribuição foi avaliada pelo Kolmogorov-Smirnov. As variáveis qualitativas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ). A comparação das concentrações de PZA entre os sexos dos pacientes, assim como entre aqueles normoglicêmicos e hiperglicêmicos foi realizada pelo teste U de Mann-Whitney. Para execução das análises estatísticas foi utilizado o software Statistica7.0. O nível de significância aceito para rejeição da hipótese da nulidade foi 5%.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos no estudo 78 pacientes com diagnóstico radiológico e laboratorial positivo para tuberculose pulmonar por *M. tuberculosis* que iriam iniciar o tratamento com o esquema terapêutico de primeira linha. Destes, 54 pacientes concluíram o tratamento e receberam alta por cura, enquanto 24 pacientes (30%), foram excluídos do estudo. As características sociais e demográficas daqueles que concluíram o tratamento estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características dos pacientes com tuberculose pulmonar incluídos no estudo

Perfil sócio epidemiológico	n = 54	(%)	p valor
Sexo			0,58
Feminino	25	46,3	
Masculino	29	53,7	
Faixa etária			
19 a 59	49	90,7*	<0,001*
60 a 98	5	9,2	
Residência			
Belém	47	87,2*	<0,0001*
Ananindeua	4	7,4	
Marituba	1	1,8	
Curuçá	1	1,8	
Moju	1	1,8	
Escolaridade			
Analfabeto	2	3,7	
Ensino fundamental	20	37,1*	<0,0001*
Ensino médio	25	46,3*	
Ensino superior	7	12,9	

\*teste do qui-quadrado

Dentre os pacientes incluídos no estudo, 53% são do sexo masculino e cerca de 90% se encontra na faixa etária entre 19 e 59 anos de idade. A distribuição da doença foi similar entre os sexos ( $\chi^2 = 0,296$ ;  $p = 0,586$ ), embora outros autores

tenham observado maior incidência de TB no sexo masculino, o que é corroborado pelo banco de dados do Sistema de Informação de Agravos e Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde (GIROTI et al., 2010; SANTO et al., 2009; CALIARI & FIGUEIREDO, 2011; SINAN, 2017a). A discrepância de resultados deveu-se, provavelmente, ao tamanho amostral deste estudo, pois a ocorrência da doença foi maior entre homens, contudo, não foi possível caracterizar diferença significativa.

A doença prevaleceu na faixa etária entre 19 e 59 anos, que corresponde àquela economicamente produtiva, o que também foi reportado por Cavalcante & Silva (2013), assim como, predomina nas notificações do SINAN (BRASIL, 2010; SINAN, 2017b). O fato da TB ser mais prevalente nos indivíduos do sexo masculino e na faixa etária economicamente ativa enfatiza a problemática social atrelada à infecção, uma vez que o paciente precisa se afastar de suas atividades ocupacionais, o que pode comprometer a renda familiar, por exemplo, no caso dos profissionais autônomos (CAVALCANTE & SILVA, 2013).

A maioria dos pacientes incluídos no estudo residia na cidade de Belém, capital do estado, e na região metropolitana, o que provavelmente deveu-se à maior concentração populacional nesses centros urbanos, assim como, maior facilidade de acesso aos serviços de saúde, quando comparado aos residentes nas pequenas vilas rurais do estado do Pará (VENDRAMINI et al., 2005).

Grande parte dos pacientes (37%) apresentou baixa escolaridade, tendo concluído apenas o ensino fundamental, o que é corroborado por outros estudos, que apontaram que a doença atinge principalmente os estratos sociais de menor escolaridade e, conseqüentemente, menor poder aquisitivo (BOWKALOWSKI & BERTOLOZZI, 2010; MEDEIROS et al., 2012). Além disso, este estrato populacional tem menor acesso à informação sobre a doença e a importância da adesão ao tratamento prescrito para a sua cura. De fato, a perda de seguimento clínico-laboratorial foi elevada entre os pacientes e constituiu 30% de casos incluídos no estudo (COELHO et al., 2010). Os fatores responsáveis pela exclusão do estudo estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Causas de exclusão dos pacientes

Motivo de exclusão	n = 24	(%)	p valor
Abandono, não retorno para exames de rotina e controle	8	54,1*	<0,0001
HIV positivo	1	4,2	
Tuberculose multirresistente	1	4,2	
Reação adversa grave	2	8,3	
Mudou local de tratamento	7	29,2	

A principal causa de exclusão foi o abandono do tratamento (54,1%). Chirinos & Meirelles (2011) caracterizam o abandono do tratamento quando o paciente passa 30 dias ou mais sem administrar a quimioterapia. Os mesmos autores relataram que o abandono ocorreu principalmente no primeiro trimestre do tratamento, provavelmente motivado pela melhora clínica dos sinais e sintomas, o que está em linha com os resultados obtidos no presente estudo, quando a maior taxa de abandono de tratamento foi ao final do primeiro mês.

Além disso, o abandono também pode estar associado a fatores sociais e econômicos, como o absenteísmo temporário de drogas de abuso devido o tratamento da doença, aos aspectos relacionados ao atendimento no serviço de saúde, as reações adversas, as comorbidades, a falta de recursos para deslocamento a unidade de saúde para recebimento dos quimioterápicos, dentre outros (MENDES & FENSTERSEIFER, 2004; SAGBAKKEN et al., 2008).

Uma das estratégias utilizadas pelas unidades de saúde para reduzir as taxas de abandono e consequentemente aumentar a adesão ao tratamento é estabelecer um vínculo entre a equipe de saúde e o indivíduo em tratamento da TB, mantendo uma relação de cuidado, interesse e atenção com o paciente (SOUZA et al., 2010). Por exemplo, a Gerência de Tuberculose do estado do Pará implantou o café da manhã para atrair os pacientes para retornar para recebimento das cartelas de medicamentos. Neste sentido, a adesão ao tratamento também pode refletir o comprometimento da equipe de saúde, o que evidencia a necessidade de manter

constante atenção dos profissionais na humanização do atendimento (JAISWAL et al., 2003; MUNRO et al., 2007).

O método para mensurar as concentrações sanguíneas de PZA mostrou-se linear no intervalo de concentrações de 0,5 µg/mL a 60 µg/mL. A equação da reta obtida pelo método dos mínimos quadrados foi  $y = 13652x - 12491$  e o coeficiente de determinação ( $r^2$ ) foi de 0,9928.

Já a curva de calibração, obtida a partir do enriquecimento de plasma de voluntários saudáveis com concentrações conhecidas e crescentes de PZA mostrou-se linear em concentrações de 0,5 µg/mL a 60 µg/mL. A equação da reta obtida pelo método dos mínimos quadrados foi  $y = 2195x + 0,03559$  e o coeficiente de determinação ( $r^2$ ) foi 0,9972 (Figura 4).

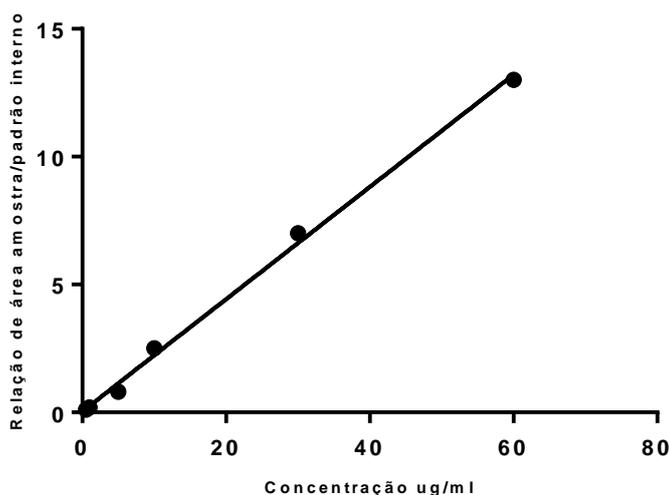


Figura 4 - Curva de calibração da pirazinamida em concentrações de 0,5 a 60 µg/mL.

O tempo da eluição da PZA seguindo as condições instrumentais padronizadas foi de 4,6 minutos (Figura 5), corroborando o valor reportado por Smith e colaboradores (1999) em condições instrumentais semelhantes.

O metronidazol, utilizado como padrão interno foi eluído em 8,4 minutos. O perfil cromatográfico da solução padrão de PZA em concentração de 10 µg/mL está apresentado na Figura 5. Já o perfil cromatográfico do metronidazol, em concentração de 50 µg/mL está apresentado na Figura 6.

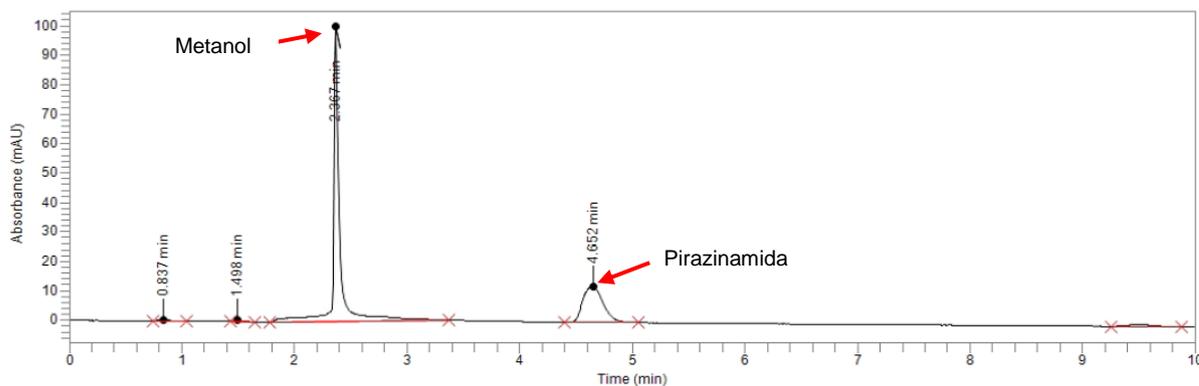


Figura 5 - Cromatograma representativo da pirazinamida na concentração de 10 µg/mL.

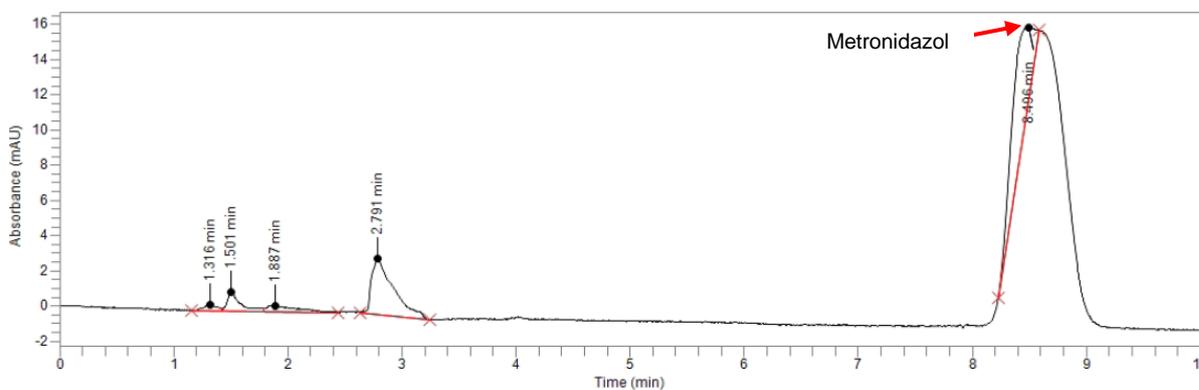


Figura 6 – Perfil cromatográfico do padrão interno, metronidazol, na concentração de 50 µg/mL.

As concentrações sanguíneas de pirazinamida foram mensuradas em 103 amostras dos 54 pacientes incluídos no estudo. Na Tabela 3 estão apresentados os valores médios das concentrações do fármaco em amostras pré-dose (vale) e pós-dose (pico).

Tabela 3 - Concentrações de pirazinamida em amostras de vale e de pico de pacientes com tuberculose.

Amostra	n	Pirazinamida ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\bar{x} \pm \text{d.p.}^*$
Pré-dose	73	3,4 $\pm$ 2,7
Pós-dose	25	72,5 $\pm$ 29,1

\*resultados expressos como média e desvio padrão

A concentração inibitória mínima (CIM) de PZA para cepas sensíveis de *M. tuberculosis* varia entre 6,2 a 50 $\mu\text{g/mL}$  (SALFINGER & HEIFETS et al., 1988). Além disso, alguns autores apontam como concentrações plasmáticas adequadas de PZA, após 2 horas da administração de uma dose de 25 a 35 mg/kg, níveis entre 20 e 60  $\mu\text{g/mL}$  (ZUUR et al., 2016; SHARMA et al., 2018). Ademais, concentrações sanguíneas inferiores a 20  $\mu\text{g/mL}$  são consideradas muito baixas, indicando problemas relacionados à absorção, relacionados a diferentes fatores, como falta de adesão, qualidade dos medicamentos dispensados, vômitos seguidos da ingestão do comprimido, comorbidades, dentre outros (BURHAN et al., 2013)

Portanto, todas as amostras pós-dose apresentaram concentrações sanguíneas acima da CIM para *M. tuberculosis* indicando a exposição adequada do bacilo ao fármaco, que pode ser corroborada pela baciloscopia negativa de todos os pacientes ao final da fase intensiva de tratamento. Além disso, estes dados sugerem a adesão adequada à terapia instituída.

Houve elevada variabilidade interindividual nas concentrações sanguíneas pós-doses, o que corrobora estudos prévios de farmacocinética da PZA (BURHAN et al., 2013). Ademais, uma potencial fonte de variação nas concentrações plasmáticas de pico é o tempo decorrido entre a administração do fármaco e a coleta do material biológico, que no presente estudo variou entre 50 e 90 minutos, que é próximo ao tempo médio requerido para alcançar concentrações plasmáticas de pico da PZA, entre 60 a 120 minutos (ZUUR et al., 2016). Neste sentido, foi relatado que concentrações de PZA coletadas após duas horas de administração do fármaco refletem de forma mais fidedigna o término da fase de absorção, assim como, há menor variabilidade interindividual dos níveis sanguíneos do fármaco (SHARMA et al., 2018).

A concentração sanguínea média de PZA obtida nas amostras pré-doses corroboraram seu perfil cinético previamente descrito em outros grupos populacionais, os quais reportaram meia vida biológica em torno de 8 a 11 horas e corroboraram a ausência de acúmulo significativo do fármaco em compartimentos biológicos (MCILLERON et al., 2006; PASIPANODYA et al., 2013). De fato, o tempo decorrido entre a administração do fármaco e a coleta das amostras pré-dose variou entre 22 a 24 horas, indicando que os valores encontrados no presente estudo correspondem às concentrações residuais do fármaco.

Dada a potencial influência do sexo nas concentrações sanguíneas de diversos quimioterápicos, associados, via de regra a distribuição diferenciada de gordura e as diferenças hormonais, investigou-se a possível influência do sexo nas concentrações sanguíneas de PZA. Os resultados apontam a falta de influência significativa do sexo tanto nas amostras pré-dose quanto naquelas pós-dose (Tabela 4), corroborando achados de Babalik et al. (2013) em pacientes na Turquia.

Tabela 4 - Concentração de pirazinamida de acordo com o sexo de pacientes com tuberculose.

Amostras	n	Pirazinamida ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\bar{x} \pm \text{d.p.}$	p valor*
Pré-dose			
Feminino	23	3,1 $\pm$ 2,0	0,7
Masculino	51	3,4 $\pm$ 2,9	
Pós-dose			
Feminino	10	74,6 $\pm$ 26,2	0,6
Masculino	15	71,1 $\pm$ 30,7	

\*teste U de mann-whitney

. No presente estudo, a comparação das concentrações sanguíneas de PZA em amostras pré-dose e pós-dose entre pacientes normoglicêmicos e hiperglicêmicos

mostrou o aumento significativo das concentrações sanguíneas do fármaco nas amostras de pós-dose de pacientes hiperglicêmicos (Tabela 5).

É possível que as alterações metabólicas decorrentes da DM possam interferir nas concentrações sanguíneas dos quimioterápicos usados no tratamento da TB. Estudos prévios apontaram redução das concentrações plasmáticas de rifampicina em pacientes com DM, o que repercutiu na resposta a terapia instituída (PONTE et al., 2010; BABALIK et al., 2013).

Tabela 5 - Concentração de pirazinamida acordo com o perfil glicêmico de pacientes com tuberculose.

Amostras	n	Pirazinamida ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\bar{x} \pm \text{d.p.}$
Normoglicêmicos		
Pré-dose	46	$3,2 \pm 2,4$
Pós-dose	11	$53,7 \pm 20^*$
Hiperglicêmicos		
Pré-dose	9	$4,6 \pm 2,8$
Pós-dose	8	$86,3 \pm 22,5^*$

\* $p < 0,05$ ; teste U de Mann-Whitney

O aumento das concentrações sanguíneas de PZA nas amostras pós-dose pode indicar alteração na velocidade ou na quantidade de fármaco absorvido pelo trato gastrointestinal. De fato, estudo comparando a farmacocinética de PZA entre pacientes normoglicêmicos e diabéticos demonstrou que os valores medianos das concentrações plasmáticas de pico do fármaco foram semelhantes, variando de 41.6 a 50 mg/L, e alcançados após 1,5 h e 1,0 h, respectivamente. Portanto, é provável que esta diferença significativa seja devida ao tempo de coleta das amostras pós-doses, e não da quantidade de fármaco absorvida, pois as concentrações pré-dose foram semelhantes em ambos os grupos (CARDOSO et al., 2010).

Por outro lado, Kumar et al. (2016) compararam as concentrações plasmáticas de PZA entre pacientes diabéticos e normoglicêmicos e relataram que os primeiros apresentaram menores concentrações do fármaco, o que pode ser devido as alterações metabólicas gastrintestinais de pacientes diabéticos, as quais reduziram a absorção de PZA.

Por fim, fatores intrínsecos aos pacientes, como estado nutricional, taxa de ligação a proteínas plasmáticas, etnia, qualidade dos medicamentos usados, dentre outros, também podem interferir nas concentrações plasmáticas de PZA após uso de doses terapêuticas.

Diante dessa associação, é importante estabelecer protocolos de controle de glicemia em pacientes com TB, além de acompanhar anualmente através de raio-x de tórax os pacientes com diabetes.

## 6 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo indicam que:

O perfil sócio-demográfico dos pacientes incluídos no estudo é caracterizado por distribuição semelhante de sexos, baixa renda social e baixa escolaridade.

As concentrações sanguíneas médias pré-doses de pirazinamida foram de 3,4 µg/mL e as concentrações pós-doses foram de 72,5 µg/mL.

O sexo não influenciou nas concentrações pré-dose e pós-dose de pirazinamida

A hiperglicemia aumentou as concentrações sanguíneas de pós-dose de pirazinamida, o que pode ser creditado ao horário de coleta das amostras biológicas neste grupo de pacientes.

## REFERÊNCIAS

ALENCAR, A. C. L. **Tuberculose e diabetes mellitus: abordagens na trajetória espaço-temporal**. 2014. 145 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

ARBEX, M. A.; VARELLA, M. C. L.; SIQUEIRA, H. R. de; MELLO, F. A. F. de. Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: Fármacos de primeira linha. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 5, p. 626-640, 2010.

BABALIK, A.; ULUS, I. H.; BAKIRCI, N.; KUYUCU T.; ARPAG, H.; DAGYILDIZ, L.; CAPANER, E. Pharmacokinetics and serum concentrations of antimycobacterial drugs in adult Turkish patients. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 17, n. 11, p. 1442-1447, 2013.

BABALIK, A.; ULUS, I. H.; BAKIRCI, N.; KUYUCU T.; ARPAG, H.; DAGYILDIZ, L.; CAPANER, E. Plasma concentration of isoniazid and rifampin are decreased in adult pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus. **Antimicrobial agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 77, 5740-5742, 2013.

BARONE, B.; RODACKI, M.; CENCI, M. C. P.; ZAJDENVERG, L.; MILECH, A.; OLIVEIRA, J. E. P. Cetoacidose diabética em adultos – Atualização de uma complicação antiga. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 9, p. 1434-1447, 2007.

BAVBEEK, S. et al. Pyrazinamide. **Tuberculosis**, v. 88, n. 2, p. 141-144, 2008.

BEKKER, A.; SCHAAF, H. S.; DRAPER, H. R.; VAN DER LAAN, L.; MURRAY, S.; WIESNER, L.; DONALD, P. R.; MCILLERON, H. M.; HESSELING, A. C. Pharmacokinetics of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol in infants dosed according to revised WHO-Recommended Treatment Guidelines. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 4, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Controle da Tuberculose**. 1998. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/0106pnct2.pdf>>. Acesso em: 30 ago. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 8. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 1 ed. Brasil: Ministério da Saúde, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Tratamento diretamente observado (TDO) da**

**tuberculose na atenção básica:** protocolo de enfermagem. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b.

BRASIL. Brasil. Ministério da Saúde. Grupo Hospitalar Conceição **Tuberculose na atenção primária à saúde**. 1 ed. Porto Alegre: Hospital Nossa Senhora da Conceição, 2011c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BOWKALOWSKI, C.; BERTOLOZZI, M. R. (2010). Vulnerabilidades em pacientes com tuberculose no distrito sanitário de Santa Felicidade–Curitiba, PR. **Cogitare Enfermagem**, v. 15, n. 1, p. 92-99, 2010.

BLUMBERG, H. M.; BURMAN, W. J.; CHAISSON, R. E.; DALEY, C. L.; ETKIND, S. C.; FRIEDMAN, L. N.; FUJIWARA, P.; GRZEMSKA, M.; HOPEWELL, P. C.; ISEMAN, M. D.; JASMER, R. M.; KOPPAKA, V.; MENZIES, R. I.; O'BRIEN, R. J.; REVES, R. R.; REICHMAN, L. B.; SIMONE, P. M.; STARKE, J. R.; VERNON, A. A. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 167, n. 4, p. 603-662, 2003.

BURHAN, E.; RUESEN, C.; RUSLAMI, R.; GINANJAR, A.; MANGUNNEGORO, H.; ASCOBAT, P.; DONDEERS, R.; VAN CREVEL, R.; AARNOUTSE, R. Isoniazid, rifampin, and pyrazinamide plasma concentrations in relation to treatment response in indonesian pulmonary tuberculosis patients. **Antimicrobial agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 8, p. 3614-3619, 2013.

CALIARI, J. S.; FIGUEIREDO, R. M. de. Tuberculose: perfil de doentes, fluxo de atendimento e opinião de enfermeiros. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 25, n. 1, p. 43-47, 2012.

CAVALCANTE, E. F. O.; SILVA, D. M. G. V. Perfil de pessoas acometidas por tuberculose. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v. 14, n. 4, 2013.

CASTELO FILHO, A.; KRITSKI, A. L.; BARRETO, Â. W.; LEMOS, A. C. M.; NETTO, A. R.; GUIMARÃES, C. A.; SILVA, C. L.; SANT'ANNA, C. C.; HADDAD, D. J.; LIMA, D. S.; MATOS, E. D.; MELO, F. C. Q.; MELO, F. A. F. de.; GERHARDT FILHO, G.; MARSICO, G. A.; SILVA, G.; SIQUEIRA, H. R.; CAMPOS, H.; SACONATO, H.; DOURADO, I.; ROSEMBERG, J.; BRAGA, J. U.; SANTOS, J. R. dos.; SEISCENTO, M.; CONDE, M. B.; DALCOMO, M. P.; ALMEIDA, M. M. B. de.; PENNA, M. L. F.; BARRETO, M. L.; HIJJAR, M. A.; ANDRADE, M. K. N.; CARDOSO, N. C.; PINEDA, N. I. S.; LEITE, O. H. M.; PICON, P.; SILVA, R. F.; CAVALCANTI, S.; PEREIRA, S. M.; AUGUSTO, V. M.; GALESI, V.; PINTO, W. P. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: diretrizes brasileiras para tuberculose 2004. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, S57-S86, 2004.

CDC. **Basic TB facts**.2016. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/tb/topic/basics/default.htm>>. Acesso em: 05 set. 2017.

CHANG, K. C.; LEUNG, C. C.; YEW, W. W.; LAU, T. Y.; TAM, C. M. Hepatotoxicity of pyrazinamide – cohort and case-control analyses. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 177, p. 1391-1396, 2008.

CHIREHWA, M. T.; MCILLERON, H.; RUSTOMJEE, R.; MTHIYANE, T.; ONYEBUJOH, P.; SMITH, P.; DENTI, P. Pharmacokinetics of pyrazinamide and optimal dosing regimens for drug sensitive and -resistant tuberculosis. **Antimicrobial agents and Chemoterapy**, v. 61, n. 8, 2017.

CHIRINOS, N. E. C.; MEIRELLES, B. H. S. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa. **Texto and Contexto Enfermagem**, v. 20, n. 3, p. 399, 2011.

COCA, M. N. S. S. M. **Hepatotoxicidade ao esquema rifampicina, isoniazida e pirazinamida no tratamento da tuberculose em pacientes com e sem a síndrome da imunodeficiência humana adquirida**. 2009. 90 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

COÊLHO, D. M. M.; VIANA, R. L.; MADEIRA, C. A.; FERREIRA, L. O. C.; CAMPELO, V. Perfil epidemiológico da tuberculose no Município de Teresina-PI, no período de 1999 a 2005. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 19, n. 1, p. 34-43, 2010.

CONDE, M. B.; MELO, F. A. F. de; MARQUES, A. M. C.; CARDOSO, N. C.; PINHEIRO, V. G. F.; DALCIN, P. D. T. R.; MACHADO JÚNIOR, A.; LEMOS, A. C. M.; RUFFINO NETTO, A.; DUROVNI, B.; SANT'ANNA, C. C.; LIMA, D.; CAPONE, D. BARREIRA, D.; MATOS, E. D.; MELLO, F. C. Q.; DAVID, F. C.; MARSICO, G.; AFIUNE, J. B.; SILVA, J. R. L. e; JAMAL, L. F.; TELLES, M. A. S.; HIRATA, M. H.; DALCOMO, M. P.; RABAHI, M. F.; CAILLEAUX-CESAR, M.; PALACI, M.; MORRONE, N.; GUERRA, R. L.; DIETZE, R.; MIRANDA, S. S. de.; CAVALCANTE, S. C.; NOGUEIRA, S. A.; NONATO, T. S. G.; MARTIRE, T.; GALES, V. M. N.; DETTONI, V. V.III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e TisiologiaIII Brazilian Thoracic Association Guidelines on Tuberculosis.**Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 10, p. 1018-1048, 2009.

CONTE, J. E. J.; GOLDEN, J. A.; DUNCAN, S.; MCKENNA, E.; ZURLINDEN, E. Intrapulmonary concentrations of pyrazinamide. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, n. 6, p. 1329-1333, 1999.

DENTI, P.; JEREMIAH, K.; CHIGUTSA, E.; FAURHOLT-JEPSEN, D.; PRAYGOR, G.; RANGE, N.; CASTEL, S.; WIESNER, L.; HAGEN, C. M.; CHRISTIANSEN, M.; CHANGALUCHA, J.; MCILLERON, H.; FRIIS, H.; ANDERSEN, A. B. Pharmacokinetics of isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol in newly diagnosed pulmonary TB patients in Tanzania. **PLoS One**, v. 10, n. 10, 2015.

DONALD, P. R.; MARITZ, J. S.; DIACON, A. H. Pyrazinamide pharmacokinetics and efficacy in adults and children. **Tuberculosis**, v. 92, p. 1-8, 2012.

DURAND, F.; JEBRAK G.; PESSAYRE, D.; FOURNIER, M.; BERNUAU, J. Hepatotoxicity of antitubercular treatments. **Drug Safety**, v. 15, n. 6, p. 394-405, 1996.

GIROTI, S. K. O.; BELEI, R. A.; MORENO, N. F.; SILVA, F. S. da. Perfil dos pacientes com tuberculose e os fatores associados ao abandono do tratamento. **Cogitare Enfermagem**, v. 15, n. 2, p. 271-277, 2010.

GONZALEZ-CURIEL, I.; CASTAÑEDA-DELGADO, J.; LOPEZ-LOPEZ, N.; ARAUJO, Z.; HERNANDEZ-PONDO, R.; GANDARA-JASSO, P.; MACIAS-SEGURA, N.; ENCISO-MORENO, A.; RIVAS-SANTIAGO, B. Differential expression of antimicrobial peptides in active and latent tuberculosis and its relationship with diabetes mellitus. **Human Immunology**, v. 72, n. 8, p. 656-662, 2011.

HIJJAR, M. A.; OLIVEIRA, M. J. P. R.de; TEIXEIRA, G. M. A tuberculose no Brasil e no mundo. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, p. 9-16, dez. 2001.

JAISWAL, A; SINGH, V.; OGDEN, J. A.; PORTER, J. D. H.; SHARMA, P. P.; SARIN, R.; ARORA, V. K.; JAIN, R. C. Adherence to tuberculosis treatment: lessons from the urban setting of Delhi, India. **Tropical Medicine & International Health**, v. 8, n. 7, p. 625-633, 2003.

KUMAR, A. K. H.; CHANDRASEKARAN, V.; KANNAN, T.; MURALI, A. L.; LAVANYA, J.; SUDHA, V.; SWAMINATHAN, S.; RAMACHANDRAN, G. Anti-tuberculosis drug concentrations in tuberculosis patients with and without diabetes mellitus. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 1, p. 65-70, 2017.

LIMA, C. H. S.; BISPO, M. L. F.; SOUZA, M. V. N. de. Pirazinamida: um fármaco essencial no tratamento da tuberculose. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 3, p. 159-180, ago. 2011.

MARTINS, A. C. P.; ARAÚJO, L. M. B. Tuberculose e diabetes mellitus. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 19, n. 2, p. 110-112, 1993.

MCILLERON, H.; WASH, P.; BURGER, A.; NORMAN J.; FOLB, P. I.; SMITH, P. Determinants of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol pharmacokinetics in a cohort of tuberculosis patients. **Antimicrobial agents and Chemotherapy**, v. 50, n. 4, p. 1170-1177, 2006.

MEDEIROS, C. D. J.; PRETTI, C. B. D. O.; NICOLE, A. G. Características demográficas e clínicas dos casos de tuberculose notificados pelo Núcleo de Epidemiologia Hospitalar no Município de Vitória, Estado do Espírito Santo, Brasil, 2009-2010. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 21, n. 1, p. 159-166, 2012.

MENDES, A. M.; FENSTERSEIFER, L. M. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento? **Boletim de Pneumologia Sanitária**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, p. 27-38, 2004.

MUNRO, S. A.; SMITH, H. J.; ENGEL, M. E.; FRETHEIM, A.; VOLMINK, J. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. **PLoS medicine**, v. 4, n. 7, p. 238, 2007.

NJIRE, M.; TAN, Y.; Mugweru, J.; WANG, C.; GUO, J.; YEW, W.; TAN, S.; ZHANG, T. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update. **Advances in Medical Science**, v. 61, p. 63-71, 2016.

PASIPANODYA, J. G.; MCILLERON, H.; BURGER, A.; WASH, P. A.; SMITH, P.; GUMBO, T. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 208, n. 9, p. 1464-1473, 2013.

PELOQUIN, C. A. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. **Drugs**, v. 62, n. 15, p. 2169-2183, 2002.

PELOQUIN, C. A.; JARESKO, G. S.; YONG, C. L.; KEUNG, A. C. F.; BULPITT, A. E.; JELLIFFE, R. W. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. **Antimicrobial agents and Chemotherapy**, v. 41, n. 12, p. 2670-2679, 1997.

PONTE, C. M. M.; GURGEL, M. H. C.; PONTE, G. A.; RAMOS, A. V. A.; MONTENEGRO JÚNIOR, R. M. Distúrbios metabólicos em doenças infecciosas emergentes e negligenciadas. **Arquivos Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 54, n. 9, p. 785-792, 2010.

RUSLAMI, R.; NIJLAND, H. M. J.; ADHIARTA, I. G. N.; KARIADI, S. H. K. S.; ALISJAHBANA, B.; AARNOUTSE, R. E.; VAN CREVEL, R. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with type 2 diabetes. **Antimicrobial agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 1068-1074, 2010.

SANTO, L. A. L. D. A.; SANTOS, P. C. H.; MOREIRA, M. E. Perfil clínico, epidemiológico e laboratorial dos pacientes com tuberculose em hospital universitário da região do Vale do Paraíba, Estado de São Paulo. **BEPA: Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 6, n. 68, p. 14-21, 2009.

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

SAGBAKKEN, M.; FRICH, J. C.; BJUNE, G. Barriers and enablers in the management of tuberculosis treatment in Addis Ababa, Ethiopia: a qualitative study. **BMC Public Health**, v. 8, n. 1, p. 11, 2008.

SALFINGER, M.; HEIFETS, L. B. Determination of pyrazinamide mics for *Mycobacterium tuberculosis* at different phs by the radiometric method. **Antimicrobial agents and Chemotherapy**, v. 32, n. 7, p. 1002-1004, 1988.

SHARMA, P. K.; BANSAL, R.; BHARDWAJ, A. K.; SOOD, V.; SOOD, A.; PADWAD, Y. Plasma levels of rifampicin, and pyrazinamide with pre and post meal administration in tuberculosis patients. **Indian Journal of Tuberculosis**, v. 65, n. 1, p. 35-46, 2018.

SIDDARTHA, T. S.; PRASANTHI, B.; SANTOSH, T.; RATNA, V. Development and validation of high performance liquid chromatographic method for the determination of pyrazinamide in human plasma. **Journal of Pharmacy Research**, v. 7, n. 1, p. 33-38, 2013.

SILVA, A. T. P.; MONTEIRO, S. G.; FIGUEIREDO, P. M. S. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de tuberculose extrapulmonar atendidos em hospital da rede pública no estado do Maranhão. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 9, n. 1, p. 11-14, 2011.

SILVA JR., J. B. D. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, S57-S86, 2004.

SINAN. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/tubercbr.def>>. Acesso em: 01 nov. 2017a.

SINAN. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação**. Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/tubercbr.def>>. Acesso em: 01 nov. 2017b.

SINGH, J.; ARORA, A.; GARG, P. K.; THAKUR, V. S.; PANDE, J. N.; TANDON, R. K. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors. **Postgraduate Medical Journal**, v. 71, p. 359-362, 1995.

SMITH, P. J.; DYK, J. van; FREDERICKS, A. Determination of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide by high performance liquid chromatography after their simultaneous extraction from plasma. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 3, n. 11, p. 325-328, 1999.

SOUZA, K. M. J.; SÁ, L. D. de.; PALHA, P. F.; NOGUEIRA, J. A.; VILLA, T. C. S.; FIGUEIREDO, D. A. Abandono do tratamento de tuberculose e relações de vínculo com a equipe de saúde da família. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 44, n. 4, p. 904-910, 2010.

SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 678-682, ago. 2005.

VAN DEN ELSEN, S. H. J.; OOSTENBRINK, L. M.; HEYSELL, S. K.; HIRA, D.; TOUW, D. J.; AKKERMAN, O. W.; BOLHUIS, M. S.; ALFFENAAR, J. W. C. Systematic review of salivary versus blood concentrations of antituberculosis drugs and their potential for salivary therapeutic drug monitoring. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 40, n. 1, p. 17-37, 2018.

VENDRAMINI, S. H. F.; GAZETTA, C. E.; CHIARAVALOTTI NETTO, F.; CURY, M. R.; MEIRELLES, E. B.; KUYUMJIAN, F. G.; VILLA, T. C. S. Tuberculose em município de porte médio do sudeste do Brasil: indicadores de morbidade e mortalidade, de 1985. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 31, n. 3, p. 237-43, 2005.

VIEIRA, D. E. O.; GOMES, M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 12, p. 1049-1055, 2008.

WHO. **Treatment of tuberculosis: guidelines**. 4 ed. Geneva: World Health Organization, 2010.

WHO. **Global Tuberculosis Report**. Geneva: World Health Organization, 2016.

YEE, D.; VALIQUETTE, C.; PELLETIER, M.; PARISIEN, I.; ROCHER, I.; MENZIES, D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 167, n. 11, 2003.

ZHANG, Y.; MITCHISON, D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, n. 7, v.1, p. 6-21, 2003.

ZUUR, M. A.; BOLHUIS, M. S.; ANTHONY, R.; DEN HERTOOG, A.; VAN DER LAAN, T.; WILFFERT, B.; DE LANGE, D.; VAN SOOLINGEN, D.; ALFFENAAR, J. W. C. Current status and opportunities for therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 12, n. 5, p. 509-521, 2016.

## Anexo A – Pareces do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará

	<p>NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL-NMT/ UNIVERSIDADE FEDERAL DO</p>	
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>		
<p><b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b></p>		
<p><b>Título da Pesquisa:</b> EFEITOS ADVERSOS AO NOVO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE.</p>		
<p><b>Pesquisador:</b> CARLOS AUGUSTO ABREU ALBERIO</p>		
<p><b>Área Temática:</b></p>		
<p><b>Versão:</b> 2</p>		
<p><b>CAAE:</b> 51037115.0.0000.5172</p>		
<p><b>Instituição Proponente:</b> Núcleo de Medicina Tropical-NMT/ Universidade Federal do Pará - UFPA</p>		
<p><b>Patrocinador Principal:</b> Departamento de Ciência e Tecnologia</p>		
<p><b>DADOS DO PARECER</b></p>		
<p><b>Número do Parecer:</b> 1.591.019</p>		
<p><b>Apresentação do Projeto:</b></p>		
<p>O projeto apresenta todos os itens exigidos. Esse estudo irá dosar os níveis séricos das drogas utilizadas no tratamento para tuberculose.</p>		
<p><b>Objetivo da Pesquisa:</b></p>		
<p>Os objetivos estão claros e adequados.</p>		
<p><b>Objetivo Primário:</b></p>		
<p>Associar as concentrações plasmáticas de rifampicina, isoniazida e pirazinamida à resposta terapêutica e à incidência de efeitos adversos.</p>		
<p><b>Objetivo Secundário:</b></p>		
<p>Determinar por cromatografia líquida de alta eficiência as concentrações plasmáticas da rifampicina, isoniazida e pirazinamida. Comparar as concentrações de rifampicina e isoniazida nas duas fases de tratamento. Caracterizar os efeitos adversos no decorrer do tratamento da tuberculose e correlacionar as concentrações séricas de rifampicina, isoniazida e pirazinamida. Avaliar a correlação da falha terapêutica e a concentração plasmática das drogas antituberculosas.</p>		
<p><b>Avaliação dos Riscos e Benefícios:</b></p>		
<p>Foram descritos no projeto e está adequado.</p>		
<p><b>Endereço:</b> Av. Generalíssimo Deodoro, 92</p>		
<p><b>Bairro:</b> Umarizal</p>		
<p><b>UF:</b> PA</p>		
<p><b>Município:</b> BELEM</p>		
<p><b>Telefone:</b> (91)3201-0961</p>		
<p><b>CEP:</b> 66.055-240</p>		
<p><b>E-mail:</b> cepbel@ufpa.br</p>		
<p>Página 01 de 03</p>		



NÚCLEO DE MEDICINA  
TROPICAL-NMT/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 1.591.019

**Riscos:**

Ocorrência de pequenos sangramentos ou formação de hematomas relacionados a coleta de amostras de sangue. Quebra de sigilo das informações dos sujeitos, o qual será minimizado através da codificação dos dados e manipulação exclusiva pelo responsável pela pesquisa.

**Benefícios:**

Acompanhamento clínico regular com equipe multidisciplinar, composta por médico pneumologista e fisiologista, enfermeira, técnico de enfermagem, nutricionista e farmacêutico bioquímico. Tratamento das complicações relacionadas a tuberculose. Identificação precoce dos efeitos adversos do tratamento, com o adequado manejo especializado, dificultando a interrupção da terapia e favorecendo a cura da doença. Determinação de alterações orgânicas relacionadas a terapia antituberculose, através da realização de exames laboratoriais periódicos. Identificação dos casos de falência de tratamento com o encaminhamento para os respectivos centros de referência.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa possui relevância científica e o projeto está descrito de maneira clara e objetiva.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos foram apresentados pelo autor.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Parecer do projeto aprovado. Favor enviar relatório deste protocolo, quando finalizado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Parecer aprovado ad referendum. O pesquisador submeteu as correções às pendências apontadas na última reunião do colegiado do CEP a tempo, bem antes do período definido para a coleta de dados, a qual foi definida para o mês de abril de 2016. Devido a demora na avaliação destes protocolo, o parecer final está sendo realizada apenas agora, o que autoriza o início da pesquisa a partir de então.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_533358.pdf	27/01/2016 12:42:43		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	27/01/2016 12:42:10	CARLOS AUGUSTO ABREU ALBERIO	Aceito

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92

Bairro: Umarizal

UF: PA

Município: BELEM

CEP: 66.055-240

Telefone: (91)3201-0961

E-mail: cepbel@ufpa.br



NÚCLEO DE MEDICINA  
TROPICAL-NMT/  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 1.591.019

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_TUBERCULOSE.pdf	25/01/2016 21:20:20	CARLOS AUGUSTO ABREU ALBERIO	Aceito
Outros	CARTA_DE_ACEITE_DA_INSTITUICA O.pdf	12/11/2015 22:35:52	CARLOS AUGUSTO ABREU ALBERIO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	12/11/2015 22:24:12	CARLOS AUGUSTO ABREU ALBERIO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELEM, 15 de Junho de 2016

Assinado por:

ANDERSON RAIOL RODRIGUES  
(Coordenador)

## ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Eu, Carlos Augusto Abreu Alberio, responsável pela pesquisa “Efeitos Adversos ao Novo Tratamento da Tuberculose”, estou fazendo um convite para você participar como voluntário deste estudo.

Esta pesquisa pretende descrever os efeitos adversos que possam estar relacionados ao novo tratamento para tuberculose no Brasil. Acredito que ela seja importante porque, com a identificação e tratamento dos efeitos adversos, se possa reduzir o abandono ao tratamento e melhorar as taxas de cura da doença.

Sua participação constará do comparecimento periódico ao local onde será realizado o estudo, conforme consultas agendadas pelo médico responsável pela pesquisa, quando deverá relatar toda e qualquer alteração apresentada durante o tratamento.

É possível que aconteçam os seguintes desconfortos ou riscos: dor e/ou queimação no estômago, inflamação no fígado, dores nas juntas, coceira, que são os efeitos adversos mais comuns. Pode haver necessidade de realizar coleta de sangue para a realização de exames, que servirão para diagnosticar as alterações provocadas pelo tratamento e avaliar a gravidade das mesmas. Durante essas coletas pode ocorrer pequenos sangramentos ou formação de hematoma no local. Os benefícios que esperamos com o estudo são: identificar o mais cedo possível os efeitos adversos, orientar a conduta a ser tomada, conseguindo controlar essas alterações e possibilitar a conclusão do tratamento com a cura da doença.

É importante esclarecer que, caso você decida não participar, o seu acompanhamento clínico será mantido, e os problemas relacionados ao tratamento da tuberculose serão prontamente assistidos pela equipe multiprofissional que coordena esse programa.

Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato, com o pesquisador.

Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou retaliação, pela sua decisão.

As informações desta pesquisa serão confidenciais, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação.

### AUTORIZAÇÃO

Eu, \_\_\_\_\_, após a leitura ou a escuta da leitura deste documento e ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável, para esclarecer todas as minhas dúvidas, acredito estar suficientemente informado, ficando claro para mim que minha participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade e esclarecimentos sempre que desejar. Diante do exposto expresso minha concordância de espontânea vontade em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário ou de seu representante legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura de uma testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste voluntário ou de seu representante legal para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pela obtenção do TCLE

Dados do pesquisador:

Nome: Carlos Augusto Abreu Alberio.

Conselho Regional de Medicina: 6249.

Endereço: Avenida Gentil Bittencourt, 867, apartamento 501, Bairro: Nazaré, CEP: 66.040-174.

Telefone: (91) 98115-5048

Endereço eletrônico: ca.alberio@gmail.com

Comitê de Ética do Núcleo de Medicina Tropical.

Endereço: Avenida Generalíssimo Deodoro, 92, Bairro: Umarizal.

Telefone: (91) 3201-0961.

## ANEXO C – Formulário sócio-demográfico


**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ / PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS /  
FICHA MÉDICA / PESQUISA EM TUBERCULOSE**

IDENTIFICAÇÃO					
Nº	Nome:				Prontuário:
Nascimento: ___/___/___	Idade: ___	Gênero: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Cor: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> B		Ocupação:
End:					Escolaridade
Bairro:	Cidade:	Estado:	Fone:	Celular:	
SINAIS E SINTOMAS 1-Sim 2-Não 9-Ignorado (início dos sintomas: ___/___/___)					
<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Dor torácica	<input type="checkbox"/> Anorexia	<input type="checkbox"/> Outros. Especificar:		
<input type="checkbox"/> Tosse	<input type="checkbox"/> Sudorese	<input type="checkbox"/> Astenia			
<input type="checkbox"/> Expectorção	<input type="checkbox"/> Calafrios	<input type="checkbox"/> Caquexia			
<input type="checkbox"/> Hemoptise	<input type="checkbox"/> Perda de peso	<input type="checkbox"/> Estertores			
ANTECEDENTES MÓRBIDOS PESSOAIS 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
<input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> Colagenose <input type="checkbox"/> Neoplasia <input type="checkbox"/> Outras. Especificar:					
HÁBITOS 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
<input type="checkbox"/> Tabagismo		<input type="checkbox"/> Etilismo		<input type="checkbox"/> Drogas de abuso	
LOCALIZAÇÃO DA DOENÇA 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
<input type="checkbox"/> Pulmonar			<input type="checkbox"/> Extra-pulmonar. Especificar:		
ACHADOS RADIOLÓGICOS PULMONARES (RX DE TÓRAX) 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
<input type="checkbox"/> Infiltrados		<input type="checkbox"/> Cavitação		<input type="checkbox"/> Padrão retículo-nodular	
<input type="checkbox"/> Consolidação		<input type="checkbox"/> Opacidades heterogêneas		<input type="checkbox"/> Padrão miliar	
				<input type="checkbox"/> Derrame pleural	
				<input type="checkbox"/> Outro. Especificar:	
ACHADOS RADIOLÓGICOS PULMONARES (TC DE TÓRAX) 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
<input type="checkbox"/> Nódulo no espaço aéreo		<input type="checkbox"/> Opacidades "árvore em brotamento"		<input type="checkbox"/> Consolidações	
<input type="checkbox"/> Nódulos centro-lobulares		<input type="checkbox"/> Opacidades "vidro fosco"		<input type="checkbox"/> Cavitações	
<input type="checkbox"/> Espessamento brônquico		<input type="checkbox"/> Espessamento intersticial		<input type="checkbox"/> Outro. Especificar:	
BACIOSCOPIA DO ESCARRO					
Data: ___/___/___			Quantificação: 1ª amostra: ___ 2ª amostra: ___ 3ª amostra: ___		
1º mês:	2º mês:	3º mês:	4º mês:	5º mês:	6º mês:
CULTURA PARA <i>Mycobacterium tuberculosis</i>					
Material:			<input type="checkbox"/> Positiva		<input type="checkbox"/> Negativa
HISTOPATOLÓGICO 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
Material:			<input type="checkbox"/> Presença do bacilo		<input type="checkbox"/> Necrose de caseificação
					<input type="checkbox"/> Granuloma
TEMPO DO TRATAMENTO					
Início do tratamento: ___/___/___			Término do tratamento: ___/___/___		
DESFECHO DO TRATAMENTO					
EVOLUÇÃO (EFEITOS ADVERSOS) 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
1º MÊS		2º MÊS		3º MÊS	
<input type="checkbox"/> Irritação gástrica	<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Irritação gástrica	<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Irritação gástrica	<input type="checkbox"/> Febre
<input type="checkbox"/> Hepatopatia	<input type="checkbox"/> Cefaléia	<input type="checkbox"/> Hepatopatia	<input type="checkbox"/> Cefaléia	<input type="checkbox"/> Hepatopatia	<input type="checkbox"/> Cefaléia
<input type="checkbox"/> Prurido cutâneo	<input type="checkbox"/> Hiperuricemia	<input type="checkbox"/> Prurido cutâneo	<input type="checkbox"/> Hiperuricemia	<input type="checkbox"/> Prurido cutâneo	<input type="checkbox"/> Hiperuricemia
<input type="checkbox"/> Artralgia	<input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/> Artralgia	<input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/> Artralgia	<input type="checkbox"/> Outros: _____
<input type="checkbox"/> Neuropatia	_____	<input type="checkbox"/> Neuropatia	_____	<input type="checkbox"/> Neuropatia	_____
4º MÊS		5º MÊS		6º MÊS	
<input type="checkbox"/> Irritação gástrica	<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Irritação gástrica	<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Irritação gástrica	<input type="checkbox"/> Febre
<input type="checkbox"/> Hepatopatia	<input type="checkbox"/> Cefaléia	<input type="checkbox"/> Hepatopatia	<input type="checkbox"/> Cefaléia	<input type="checkbox"/> Hepatopatia	<input type="checkbox"/> Cefaléia
<input type="checkbox"/> Prurido cutâneo	<input type="checkbox"/> Hiperuricemia	<input type="checkbox"/> Prurido cutâneo	<input type="checkbox"/> Hiperuricemia	<input type="checkbox"/> Prurido cutâneo	<input type="checkbox"/> Hiperuricemia
<input type="checkbox"/> Artralgia	<input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/> Artralgia	<input type="checkbox"/> Outros: _____	<input type="checkbox"/> Artralgia	<input type="checkbox"/> Outros: _____
<input type="checkbox"/> Neuropatia	_____	<input type="checkbox"/> Neuropatia	_____	<input type="checkbox"/> Neuropatia	_____
Data: ___/___/___					