



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

**MIGUEL WANZELLER RODRIGUES**

**MONITORAMENTO DAS REAÇÕES ADVERSAS AO NOVO TRATAMENTO DA  
TUBERCULOSE**

**Belém – PA  
2016**



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

**MONITORAMENTO DAS REAÇÕES ADVERSAS AO NOVO TRATAMENTO DA  
TUBERCULOSE**

Autor: Miguel Wanzeller Rodrigues

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira (Professor  
Associado).

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**  
**2016**

## MIGUEL WANZELLER RODRIGUES

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.

Aprovada em:

Conceito:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira (Orientador – PPGCF/UFGPA)

Instituição: Universidade Federal do Pará Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Luiz Carlos de Souza Rodrigues

Instituição: Universidade Federal do Pará Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Marcos Valério Santos da Silva

Instituição: Universidade Federal do Pará Assinatura: \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

Para Deus por nos permitir a existência.

Aos meus pais e a minha família por tudo.

Aos sujeitos que permitiram contribuir com este estudo.

Ao Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira, meu orientador e, grande responsável pelo êxito deste aprendizado científico.

A todos os Professores que participaram neste Curso de Mestrado nos dando a oportunidade de aprender.

Ao Centro de Saúde Escola do Marco-UEPA, que permitiu o desenvolvimento deste projeto.

À Enfermeira, Dra. Antônia Margareth Moita Sá, aos Técnicos em Enfermagem Josiane Quaresma Trindade, Maria Raimunda Maciel Rodrigues Pinho e André Luís de Castro, pelo acolhimento, parceria e ajuda em todos os momentos dentro do Centro de Saúde Escola do Marco.

Ao Hospital Universitário João de Barros Barreto – HUJBB, principalmente o laboratório de análises clínicas, por permitir a execução dos exames.

Ao Farmacêutico-Bioquímico Daniel Santos da Silva, Ao Técnico em patologia clínica Guilherme Feio Costa, a Gracilene do Socorro Borges, representando toda equipe do laboratório, pela execução dos exames e pelo fraterno acolhimento.

Ao Médico, Carlos Augusto Abreu Albério, doutorando e parceiro neste projeto, pela serenidade e atenção com que conduziu a responsabilidade técnica deste estudo.

À Nutricionista, Andréa das Graças F. Frazão, doutoranda e parceira na execução deste projeto e pela harmoniosa convivência.

Às Farmacêuticas, Estefânia de Medeiros Araújo Luceno e Shirlene Cabral da Silva, pela contribuição neste projeto.

À Acadêmica de Nutrição, Jessica Cordeiro dos S. Sousa, pela contribuição neste projeto.

À Universidade Federal do Pará, representada pelo coordenador do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas – PPGCF, Farmacêutico, Prof. Dr. José Otavio Carrera Júnior, início do mestrado.

Amai o próximo como a si mesmo.

Jesus Cristo.

## RESUMO

RODRIGUES, M. W. **Monitoramento das reações adversas pelo novo tratamento da tuberculose multirresistente em pacientes atendidos em uma unidade de referência.** 2016. 56 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Pará, Pará, 2016.

A Tuberculose é uma doença infectocontagiosa que, apesar dos recursos terapêuticos e profiláticos eficazes, é um dos mais graves problemas de saúde pública mundial. Em 2014, foram registrados 67.966 casos novos da doença no Brasil, com maior taxa de incidência nos estados do Amazonas, Rio de Janeiro, Acre, Pernambuco, Mato Grosso e Pará. Três fatores contribuem para continuidade da tuberculose no Brasil: a pandemia de HIV, o desenvolvimento de cepas multirresistentes e a falha da vacina BCG. A falta de adesão ao tratamento é um dos principais motivos que levam a disseminação da resistência. Com o intuito de reduzir este problema e minimizar as reações adversas, a OMS, em 2006, recomendou um novo esquema terapêutico: 2RHZE (Fase intensiva) e 4RH (Fase de manutenção), o qual foi adotado pelo Brasil em 2010. Porém, a ocorrência de reações adversas que requeiram a interrupção do tratamento não foi estimada com o novo esquema terapêutico, o que justifica a realização deste estudo que objetivou analisar a ocorrência de reações adversas em sujeitos com tuberculose em uso do novo esquema terapêutico de tratamento (Isoniazida, Rifampicina, Etambutol, Pirazinamida). Um estudo longitudinal prospectivo envolvendo 57 sujeitos com diagnóstico clínico, laboratorial e radiológico de tuberculose. As provas de função renal (ureia e creatinina) e hepática (AST, ALT, fosfatase alcalina, bilirrubinas e gama GT) foram realizadas a cada mês do tratamento. No estudo, a doença acometeu mais indivíduos do sexo masculino, com baixa escolaridade, que faziam uso de tabaco e álcool e independente da faixa etária. Houve elevação dos valores de uréia nos dois últimos meses de tratamento, porém a creatinina mostrou-se normal durante o tratamento. Em relação à avaliação da função hepática, foram observadas flutuações nos parâmetros bioquímicos analisados, contudo se mantiveram no intervalo de normalidade. Destaca-se que um sujeito desenvolveu quadro de doença colestática, a qual regrediu com a interrupção do tratamento. O diagnóstico precoce, somado ao tratamento imediato, possibilita ao paciente um resultado eficaz no combate à tuberculose, uma vez que mantém os parâmetros bioquímicos sem grandes alterações, permitindo uma melhor adesão e melhora do quadro clínico do paciente.

**Palavras-chave:** Avaliação Bioquímica; Reações Adversas; Tratamento; Tuberculose.

## ABSTRACT

RODRIGUES, M. W. **Monitoring of adverse reactions with the new treatment of multidrug-resistant tuberculosis in patients from a reference unit.** 2016. 56 f. Dissertation (Mastership) - Faculty of Pharmacy, Federal University of Para, Para, 2016.

Tuberculosis is an infectious disease that despite the effective prophylactic and therapeutic resources is one of the most serious problems of global public health. In 2014, there were 67,966 new cases of the disease in Brazil, with the highest incidence rate in the states of Amazonas, Rio de Janeiro, Acre, Pernambuco, Mato Grosso and Pará. Three factors contribute to continuity of tuberculosis in Brazil: the HIV pandemic the development of multiresistant strains and failure of BCG. The lack of adherence to treatment is one of the main reasons the spread of resistance. In order to reduce this problem and minimize adverse reactions, WHO in 2006 recommended a new regimen: 2RHZE (intensive phase) and 4R (maintenance phase), which was adopted by Brazil in 2010. However, adverse reactions requiring discontinuation of treatment has not been estimated with the new regimen, which justifies this study aimed to analyze the occurrence of adverse events in subjects with tuberculosis in the use of new treatment regimen (Isoniazid, Rifampin, Ethambutol, Pyrazinamide). A prospective longitudinal study of 57 subjects with clinical diagnosis, laboratory and radiological tuberculosis. The renal function tests (urea and creatinine) and liver (AST, ALT, alkaline phosphatase, bilirubin and gamma GT) were performed every month of treatment. In the study, Disease affected more males with low education, who used tobacco and alcohol and regardless of age. There were increasing urea values in the last two months of treatment, but creatinine was normal during treatment. Regarding the assessment of liver function, fluctuations were observed in biochemical parameters analyzed, but remained in the normal range. It is noteworthy that a subject has developed framework of cholestatic liver disease, which resolved upon discontinuation of treatment. Early diagnosis, coupled with immediate treatment enables the patient an effective outcome in the fight against tuberculosis, as it keeps the biochemical parameters without major changes, allowing for a better adherence and clinical improvement of the patient.

**Keywords:** Adverse Reactions; Biochemical Evaluation; Treatment; Tuberculosis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÃO

- Figura 1 – Incidência de novos casos de tuberculose, por 100 mil habitantes, no mundo em 2012. **14**
- Figura 2 – Slide de baciloscopia positiva pelo método de Ziehl-Neelsen, 2012. **23**

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Parâmetros bioquímicos de referências para sujeitos adultos de ambos os gêneros. **37**
- Tabela 2 – Perfil sócio epidemiológico dos sujeitos incluídos no estudo. **40**
- Tabela 3 – Proporção de valores bioquímicos alterados, dos sujeitos do estudo, referentes às avaliações das funções renal e hepática, do primeiro mês (basal) antes do tratamento e, durante o tratamento (demais meses). **42**
- Tabela 4 – Parâmetros bioquímicos que avaliam função renal e hepática, antes do tratamento (primeiro mês) e durante o tratamento (os demais meses). **43**

## LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

<b>5'NTD</b>	Cinco linha nucleotidase
<b>A.C</b>	Antes de Cristo
<b>ANA</b>	Marcador sorológico antimúsculo liso
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>AIDS</b>	Síndrome da imunodeficiência humana
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>AST</b>	Alanina aminotransferase
<b>BAAR</b>	Bacilo álcool ácido resistente
<b>BCG</b>	Bacilo de Calmette – Guérin modificado (vacina)
<b>BD</b>	Bilirrubina Direta
<b>BI</b>	Bilirrubina Indireta
<b>BT</b>	Bilirrubina Total
<b>DOTs</b>	Tratamento diretamente observado por curto período
<b>EDTA</b>	Ácido etilenodiaminotetraacético
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FDCs</b>	Fixed dose combinations
<b>GGT</b>	Gama glutamil transferase
<b>GLDH</b>	Glutamato desidrogenase
<b>HIV</b>	Vírus da síndrome de imunodeficiência humana
<b>HPOA</b>	Ácido conjugado do ácido pirazinóico
<b>HUJB</b>	Hospital Universitário João de Barros Barreto
<b>IRA</b>	Insuficiência renal aguda
<b>IRC</b>	Insuficiência renal crônica
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquidiano
<b>LDH</b>	Lactato desidrogenase
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>NADH</b>	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato reduzido
<b>NAT-2</b>	<i>N</i> -acetiltransferases 2

<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PCR</b>	Reação em cadeia de polimerase
<b>pH</b>	pH – Potencial hidrogeniônico
<b>PNTC</b>	Plano Nacional de Controle da Tuberculose
<b>POA</b>	Ácido pirazinóico
<b>PPD</b>	Prova da tuberculina
<b>RAM</b>	Reação adversa a medicamento
<b>RH</b>	Rifampicina e isoniazida
<b>RHZE</b>	Rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<b>TAP</b>	Tempo de protrombina ativada
<b>TBHA</b>	Ácido 2,4,6-tribromo-3-hidroxibenzóico
<b>TBL</b>	Tuberculose latente
<b>TBMDR</b>	Tuberculose multirresistente
<b>TP</b>	Tempo de protrombina
<b>WHO</b>	World Health Organization

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	14
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b>	18
2.1 HISTÓRICO	18
2.2 EPIDEMIOLOGIA	19
2.3 FISIOPATOGENIA	21
2.4 DIAGNÓSTICO	22
2.5 TRATAMENTO	24
2.5.1 Isoniazida (H)	25
2.5.2 Rifampicina (R)	26
2.5.3 Etambutol (E)	27
2.5.4 Pirazinamida (Z)	28
2.5.5 Reações adversas no tratamento da tuberculose	29
2.5.6 Hepatotoxicidade induzida por medicamento usados no tratamento da tuberculose	30
2.5.6 Nefrotoxicidade induzida por medicamentos usados no tratamento da tuberculose	32
<b>3. OBJETIVO</b>	34
3.1 Geral	34
3.2 Específicos	34
<b>4 METODOLOGIA</b>	35
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	35
4.2 LOCAL DO ESTUDO	35
4.3 POPULAÇÃO ALVO	35
4.3.1 Critérios de Inclusão	35
4.3.2 Critério de Exclusão	35
4.4 PROCEDIMENTOS	36
4.4.1 Material biológico	36
4.4.2 Avaliação laboratorial	36
4.4.3 Dosagens bioquímicas	36
4.4.3.1 Bilirrubinas	37
4.4.3.2 Creatinina	37
4.4.3.3 Fosfatase Alcalina	37

<b>4.4.3.4 Gama-GT</b>	<b>38</b>
<b>4.4.3.5 Aspartato Aminotransferase (AST)</b>	<b>38</b>
<b>4.4.3.6 Alanina Aminotransferase (ALT)</b>	<b>38</b>
<b>4.4.3.7 Ureia</b>	<b>38</b>
<b>4.5 ANÁLISE DOS DADOS</b>	<b>39</b>
<b>4.5.1 Aspectos Éticos</b>	<b>39</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>40</b>
<b>6 CONCLUSÕES</b>	<b>47</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>48</b>
<b>ANEXO</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é doença infectocontagiosa causada pelo *Micobacterium tuberculosis* que acarreta elevada morbidade e mortalidade, especialmente nos países com condições sociais e econômicas desfavoráveis (BASTA et al, 2013). Um terço da população mundial está infectado pelo *Micobacterium tuberculosis* e, em 2013, foram estimados nove milhões de casos, 80% destes concentrados em 22 países. O óbito de pacientes com tuberculose é elevado, a exemplo, em 2013, ocorreram 1,5 milhão em pacientes com esta doença e soro negativos para HIV, 360 mil associados à coinfeção com HIV e 300 mil devidos a multirresistência (WHO, 2014).

Entre os 22 países com elevada ocorrência de tuberculose, as taxas de incidência variam de 150 a 300 casos por 100 mil habitantes (WHO, 2014). Já as menores taxas de incidência, menos de 10 casos por 100 mil habitantes, se concentram nos países de alta renda como aqueles da Europa Ocidental, Canadá, Japão, Estados Unidos, Nova Zelândia e Austrália (Figura 1). Os países das Américas apresentam taxas inferiores a 50 casos novos por 100 mil habitantes (WHO, 2014).

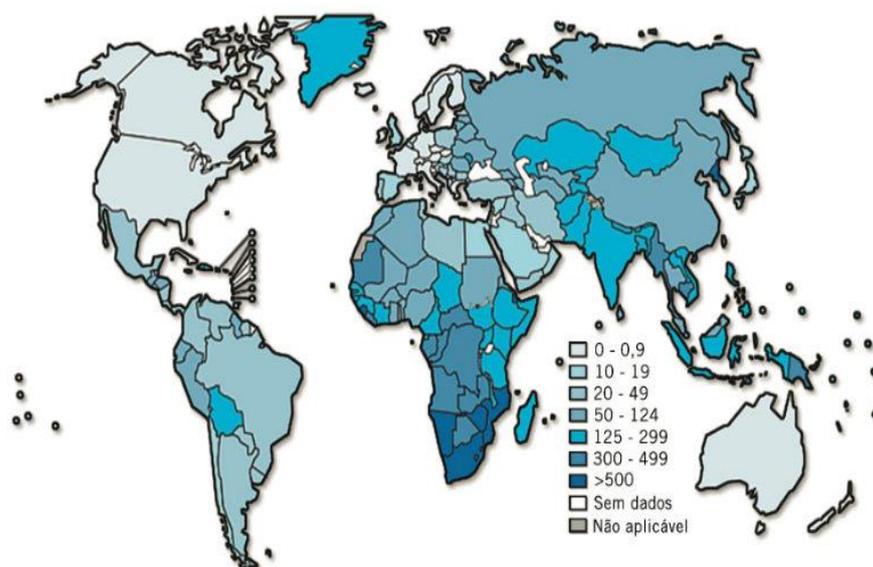


Figura 1 - Incidência de novos casos de tuberculose, por 100 mil habitantes, no mundo em 2014.  
Fonte: WHO, 2014.

O Brasil ocupa a 111ª posição dentre os países do mundo em relação à taxa de incidência da doença, com 92 mil casos novos, 115 mil casos prevalentes e mortalidade estimada de 4,4 mil pessoas a cada ano. É considerada a terceira causa de óbito por doenças infecciosas e a primeira causa de mortes em pacientes com AIDS (WHO, 2014).

Em 2014, a maior taxa de incidência da doença foi no estado do Amazonas com 66,7 para cada 100 mil habitantes, seguido dos estados do Rio de Janeiro, Acre, Pernambuco, Mato Grosso e Pará. Já o estado do Tocantins apresentou a menor incidência (11,1 casos: 100.000 habitantes). Ao se considerar as capitais brasileiras, a cidade de Cuiabá apresentou maior incidência (103,9 casos: 100.000 habitantes), seguida pela cidade de Belém (BRASIL, 2015).

Três fatores contribuem para continuidade da tuberculose no Brasil: a pandemia de HIV, o desenvolvimento de cepas multirresistentes e a falha da vacina BCG (bacilo de Calmette-Guérin modificado), em prevenir a forma pulmonar da doença (BURRIL et al, 2007; NANDI, BEHARI, 2011). Os grupos populacionais de maior risco são os índios, presidiários, moradores de rua e soropositivos para HIV.

Neste sentido, o aumento de 129% da população carcerária nos últimos dez anos, assim como, dos moradores de rua e dos infectados pelo vírus HIV totalizaram cerca de 3.962.903 indivíduos com risco aumentado de contrair a doença no Brasil, requerendo ações permanentes e elevado investimento financeiro na vigilância em saúde (BOMBARDA et al, 2009).

O Ministério da Saúde (MS) implementou o plano emergencial de contenção da doença em 1999, que considera o controle da tuberculose prioritário, estabelecendo diretrizes e metas de ação, tais como: diagnóstico de pelo menos 90% dos casos, cura de pelo menos 85% dos casos diagnosticados, bem como, a expansão das ações de controle para todos os municípios do país, através da consolidação dos programas de agentes comunitários de saúde e do Programa Saúde da Família em parceria com as Prefeituras Municipais (BRASIL, 1998).

Tais estratégias fortaleceram o Plano Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), promovendo avanço significativo na qualidade da informação, na expansão do esquema de tratamento supervisionado (tratamento diretamente observado por curto período/DOTS), no diagnóstico precoce e na oferta de exames para diagnóstico do HIV neste grupo de pacientes. De forma conjunta, estas ações estão

reduzindo a incidência e a mortalidade, assim como, aumentando a adesão ao tratamento (WHO, 2009; BRASIL, 2014a).

A adesão ao tratamento é relevante para o efetivo controle da doença, entretanto, vários fatores contribuem para interrupção ou abandono do tratamento, como a falta de recursos para deslocamento à unidade de saúde para dispensação e administração supervisionada dos medicamentos; hábitos individuais que comprometem a evolução favorável do tratamento; uso abusivo de drogas lícitas e ilícitas; abordagem e acolhimento inadequados do paciente pelos profissionais de saúde; reações adversas; tempo prolongado de tratamento, dentre outros (NATAL et al, 1999).

A falta de adesão ao tratamento contribui para emergência e disseminação da resistência, a exemplo, cerca de quatrocentos e cinquenta mil pessoas contraíram o bacilo resistente ao esquema convencional em 2012. De fato, nas últimas décadas, aumentaram os casos de tuberculose resistentes a isoniazida e a rifampicina (TB MDR-multirresistente) principalmente na Índia, China, Rússia e África do Sul (WHO, 2014).

Com o intuito de reduzir a resistência ao tratamento de primeira linha, estimada para isoniazida em 5,96%, rifampicina 1,53% e rifampicina/isoniazida 1,38%, assim como, minimizar as reações adversas, a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2006, recomendou as seguintes alterações no esquema terapêutico: acrescentou etambutol na fase intensiva (dois meses), reduziu as doses de isoniazida e rifampicina e elevou o peso mínimo requerido para administração da dose plena, que passou de 46 kg para 51 kg (NATAL et al, 2003).

Neste sentido, o esquema utilizado desde 1979 no Brasil foi modificado em 2010, passando a ser empregada a associação de fármacos em doses fixas combinadas em formulação de comprimidos (fixed-dose combinations – FDCs) 4 em 1 (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol – RHZE) para fase de tratamento intensivo e 2 em 1 (Rifampicina e Isoniazida – RH) para manutenção (BOMBARDA et al, 2009; CONDE, MARQUES, PINHEIRO, 2010).

O diagnóstico precoce, o tratamento imediato e a adesão plena ao tratamento, são essenciais para alcançar a meta proposta pela OMS de “eliminar a tuberculose como problema de saúde pública até 2050”. Entretanto, a duração do tratamento e a ocorrência de reações adversas, algumas das quais, requerem a

interrupção da terapia, como por exemplo, a hepatotoxicidade, constitui desafios à meta proposta pela OMS (CAMPOS, 2006b).

Para colaborar no alcance desta meta, bem como na melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nas reações adversas, oriundas do tratamento da tuberculose com o novo esquema terapêutico, este estudo objetiva analisar a ocorrência de reações adversas em sujeitos com tuberculose em uso do novo esquema terapêutico de tratamento (Isoniazida, Rifampicina, Etambutol, Pirazinamida).

A participação de vários profissionais acompanhando o tratamento dos indivíduos com tuberculose é de grande importância, porém, ressalta-se o papel do farmacêutico atento aos cuidados obrigatórios na dispensação dos fármacos (orientando sobre os efeitos adversos, sinais, sintomas e possíveis reações adversas), assim como, na realização das análises bioquímicas para avaliação das funções hepática e renal, permitindo maior segurança e qualidade no tratamento da tuberculose.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 HISTÓRICO

A tuberculose acompanha o homem desde a antiguidade. Há evidências da doença em ossos humanos pré-históricos na Alemanha (8000 a.C), em esqueletos Egípcios (2.500 a.C; Mal de Pott), em sacerdotes (5000 a.C) e em múmias da civilização Tebas de 3700 a 1000 a.C, etc. Nas civilizações antigas, era considerada “castigo divino”, porém, Hipócrates demonstrou o caráter natural da doença. Pelo esgotamento físico dos pacientes, passou a ser denominada “tísica”, do Grego *phthisikosi*, isto é, “que consome” (ROSEMBERG, 1999).

A doença era comum entre os romanos, sendo citada nos escritos de Plínio, Galeno e de Ateneu da Capadócia. A tuberculose se disseminou pelo mundo, em consequência da miséria advinda com as guerras. Nos séculos XIV e XV, os médicos da região que corresponde à Itália, relataram a possibilidade da transmissão entre as pessoas e procuraram meios de bloqueá-la, isolando os doentes e seus pertences (ROSEMBERG, 1999).

Com o advento da Anatomia Humana, nos séculos XVII e XVIII, pesquisadores como Manget, Morton e Morgani descreveram estruturas com aspecto de tubérculos nos pulmões e nas vísceras dos doentes, a partir de então, a doença passou a ser melhor compreendida, recebendo a denominação de tuberculose (CONDE et al, 2002).

A colonização disseminou a doença para África, Américas e Ásia. Inácio de Loyola (1555) e José de Anchieta (1583) citaram em suas cartas: “*Os índios adoecem com escarro, tosse e febre, muitos cuspiendo sangue, a maioria morrendo com deserção das aldeias*”. O rei espanhol, Fernando VI promulgou uma lei em 1751 que obrigava as autoridades a informarem todos os casos de tuberculose (ROSEMBERG, 1999).

Os pacientes eram afastados do convívio social, e aqueles que faleciam tinham seus pertences incinerados. No século XVIII, a revolução industrial proporcionou condições insalubres de trabalho aos camponeses, favorecendo a disseminação da doença, pois multidões operárias viviam em cortiços e trabalhavam amontoadas, subalimentadas, com extenuante jornada de trabalho (ROSEMBERG, 1999).

Em 1882, Robert Koch associou o *Mycobacterium tuberculosis* à doença e a descoberta da radiografia por Roentgen em 1885 facilitou o diagnóstico e acompanhamento do tratamento da tuberculose. Por fim, a partir de 1940 surgiram os antibióticos eficazes para o tratamento da doença (CONDE et al., 2002).

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA

Apesar de ser uma doença milenar e com recursos terapêuticos e profiláticos eficazes, ainda representa grave problema de saúde pública global, pois cerca de 2 bilhões da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose latente-TBL) e em risco de desenvolver a doença (PILLER, 2012; WHO, 2014).

Atualmente, é considerada a principal causa de morbidade e mortalidade entre as doenças infectocontagiosas, sendo responsável por um quarto das mortes evitáveis em adultos. A OMS estima mais nove milhões de casos novos e três milhões de óbitos anuais associados à doença (WHO, 2014).

Os países em desenvolvimento são responsáveis por 95% dos casos novos e por 98% dos óbitos pela doença. No sudeste Asiático e na Índia, a incidência pode alcançar 200-400/100 mil habitantes (PAIXÃO & GONTIJO, 2007). Na África, até 250/100 mil habitantes. No Mediterrâneo Oriental, 120/100 mil habitantes, e em países do Pacífico Ocidental, cerca de 100/100 mil habitantes (PILLER, 2012).

Por outro lado, os países desenvolvidos apresentam baixo coeficiente de incidência, menos de 10/100 mil habitantes, e a doença se concentra nos imigrantes, moradores de rua, minorias étnicas, portadores de HIV, usuários de drogas injetáveis e idosos, principalmente os residentes em asilos. No continente Americano, o Brasil e o Peru concentram cerca de 50% dos casos de tuberculose (COUTINHO et al., 2012; WHO, 2014).

Em 2014, o Ministério da Saúde registrou 67.966 casos novos de tuberculose. Ao longo dos anos, observa-se redução do coeficiente de incidência, passando de 41,5/100 mil habitantes em 2005 para 33,5 por 100 mil habitantes em 2014, o que corresponde a uma redução média de 2,3% ao ano nesse período.

Apesar da redução do coeficiente de incidência da tuberculose, ainda restam desafios para a redução do número de casos da doença, visto que o Brasil ainda registra cerca de 73 mil casos novos por ano. Além disso, os valores

encontrados entre as Unidades da Federação são heterogêneos e variaram, em 2014, de 11,0 a 68,4/100 mil habitantes, nos estados de Goiás e Amazonas, respectivamente (BRASIL, 2015).

A região norte do Brasil é importante área endêmica, registrando elevado coeficiente de incidência e taxa de letalidade. Em 2014, a taxa de incidência bruta foi superiores às demais regiões do País (44,4/100 mil habitantes), seguida do Sudeste (36,2 casos por 100 mil habitantes). Já a menor taxa de incidência foi relatada na região Centro-Oeste 21,4/100 mil habitantes (BRASIL, 2015).

Neste mesmo ano, os Estados com a maior taxa de incidência bruta da região norte foram Amazonas (68,4/100 mil hab.), Acre (43,8/100 mil hab.), Pará (39,2/100 mil hab.) e Rondônia (30,5/100 mil hab.). Dentre as capitais com maior taxa de incidência, destaca-se que Belém é a terceira Capital do País com incidência de 83,2/100 mil habitantes (BRASIL, 2015).

Muitos destes índices estão associados à distribuição desigual de renda, a exclusão social que afetam as populações que vivem em condições de moradia e saneamento precárias, alimentação inadequada, aliadas ao uso abusivo de drogas (álcool, tabaco e outras). Soma-se a deficiência da rede pública de saúde, resultante da má gestão administrativa que dificulta o acesso ao serviço de saúde público de qualidade, e a carência de profissionais treinados para diagnóstico, notificação e acompanhamento dos casos da doença (MACIEL et al, 2008; SCATENA et al, 2009).

O perfil de casos novos da doença no Brasil é caracterizado por indivíduos do sexo masculino (50,2/100 mil habitantes - 2,1 vezes maior que o do sexo feminino), na faixa etária de 40 a 59 anos, cor negra/parda e ensino fundamental completo (BRASIL, 2014b). Quanto à cor, em 2014, 57,5% dos casos de tuberculose ocorreram na população negra, sendo 12,3% em pretos e 45,2% em pardos. Os indígenas representaram 1,1%, amarelos 0,7% e brancos 32,8% (BRASIL, 20115).

Quando se trata da coinfeção com HIV, os municípios da região Norte (10,8/100 mil hab.) reportaram valores superiores às outras capitais brasileiras, exceto aos Estados do Sul (18,2/100 mil hab.; BRASIL, 2015). Ressalte-se que a associação da tuberculose à AIDS constitui grande desafio aos órgãos de saúde pública, dada as dificuldades para integração das ações de controle das duas doenças, executadas por programas distintos, desarticulados e em diferentes níveis da atenção à saúde (GUIMARÃES et al, 2012).

A OMS, através da parceria para eliminar a Tuberculose (*STOP TB Partnership*) e da Assembleia Mundial de Saúde elaborou metas globais e indicadores para controle da doença, considerando meta de impacto reduzir, até o ano de 2015, a incidência para 25,9/100.000 habitantes e taxa de prevalência e mortalidade à metade em relação a 1990. Espera-se até 2050, que a incidência global de tuberculose ativa seja inferior a 1/100.000 habitantes ao ano (WHO, 2014)

### 2.3 FISIOPATOGENIA

É uma doença infectocontagiosa de evolução crônica que acomete principalmente os pulmões (pulmonar), apesar de também ocorrer em outros sítios anatômicos (extrapulmonar) ou de forma disseminada (miliar; PANDOLFI et al, 2007).

A transmissão ocorre pela via aérea, a partir dos aerodispersóides contendo bacilos expelidos pelo paciente na fase ativa da doença, por meio da tosse, espirro ou fala. Os bacilos são atomizados em gotículas microscópicas, que após evaporação permanecem suspensas no ar, na forma de um núcleo infeccioso, medindo dois a dez micra de diâmetro, contendo um a dois bacilos.

Após inalação, as gotículas são transportadas à árvore brônquica e alcançam os alvéolos, onde os bacilos darão início aos danos típicos da doença, caso consigam ultrapassar os mecanismos de defesa inespecíficos e se multiplicar no macrófago alveolar. O *M. tuberculosis* não apresenta exotoxinas, endotoxinas ou enzimas hidrolíticas, e sua patogenicidade resulta da capacidade de escapar da destruição por macrófagos e induzir hipersensibilidade retardada (MELLO, 2001; PANDOLFI et al, 2007).

A partir do local da reação inflamatória ocorre disseminação linfática ao gânglio satélite e disseminação hematogênica pelo organismo. O pulmão é o primeiro órgão a ser atingido pelo bacilo, bem como, apresenta condições ideais para seu desenvolvimento e multiplicação, assim, 90% dos casos se localizam neste órgão (PANDOLFI et al, 2007).

A infecção evolui a partir dos bacilos que conseguiram ultrapassar as defesas inespecíficas do trato respiratório. Nos primeiros dias, o organismo ainda não desenvolveu resposta imunológica específica para impedir a multiplicação celular, podendo alcançar até  $10^5$  bacilos ao final de quinze dias (CAMPOS, 2006a).

Ressalta-se que a transmissão entre humanos ocorre apenas na forma pulmonar (ROSEMBERG, 1999; CAMPOS, 2006a).

## 2.4 DIAGNÓSTICO

O bacilo da tuberculose pode se instalar em vários órgãos, sendo capaz de se dividir nos meios extra e intracelular. Outras micobactérias atípicas também causam sinais e sintomas similares à tuberculose, requerendo o uso de vários recursos para confirmação diagnóstica, como achados clínicos, imunológico (teste da tuberculina) microbiológico, histopatológico, radiológico, endoscópico, sorológico e molecular (BRASIL, 2008; CONDE et al, 2009b).

O diagnóstico clínico considera os achados clínicos e epidemiológicos aliados a exames complementares inespecíficos. Dentre estes, tosse seca ou produtiva com duração superior a quatro semanas, febre baixa e, geralmente, vespertina, sudorese noturna, perda ponderal significativa, alterações pulmonares de segmentos superiores e posteriores, evidenciadas pela ausculta e radiografia de tórax, dor pleural em indivíduos menores de 45 anos, derrame pleural moderado e, geralmente, unilateral, acompanhado ou não de lesões parenquimatosas, aumento de volume da cadeia ganglionar, geralmente única, cervical e indolor, disúria, polaciúria e dor lombar persistentes, associadas à bacteriúria estéril ou hematúria (CONDE et al, 2009b).

A radiografia de tórax constitui, muitas vezes, a primeira abordagem diagnóstica na maioria das doenças pulmonares incluindo a tuberculose. As alterações parenquimatosas são caracterizadas por opacidade de limite impreciso, sem predileção por lobos, as quais resultam, na maioria das vezes, dos efeitos compressivos sobre as vias respiratórias (BURRILL et al, 2007; DALEY et al, 2009).

A identificação do *M. tuberculosis* através da baciloscopia direta ou da cultura do escarro é método diagnóstico largamente usado em saúde pública. A coleta, conservação e transporte do material biológico, são essenciais para confiabilidade dos resultados (CONDE et al, 1999). Recomenda-se a coleta de duas amostras, uma por ocasião da primeira consulta e a segunda, independente do resultado da primeira, pela manhã ao despertar.

Uma amostra significativa de escarro provém da árvore brônquica espontaneamente ou induzida (nebulização ultrassônica com solução salina

hipertônica a 3%). A baciloscopia usando a técnica de coloração de Ziehl-Neelsen (Figura 2) apresenta boa especificidade em áreas de alta prevalência, porém a sensibilidade é limitada, pois o número mínimo de bacilos (*M. tuberculosis*) necessário para produzir um esfregaço com resultado positivo tem sido estimado em 5 a 10 mil bacilos por mililitros da amostra (BRASIL, 2008).

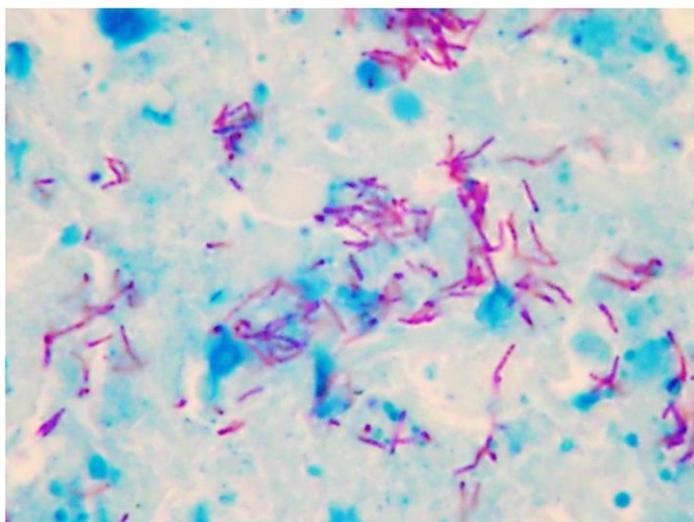


Figura 2 - Slide de baciloscopia positiva pelo método de Ziehl-Neelsen. Fonte: Moçambique, 2012.

A cultura de escarro, além de ser eficaz para o diagnóstico da doença, também possibilita a realização dos testes de sensibilidade antimicrobiana. É considerada padrão ouro no diagnóstico da tuberculose e a sensibilidade é de 80% a 85% (CAMPOS, 2006).

O diagnóstico histopatológico evidencia, na maioria das vezes, a presença de bacilo álcool ácido resistente (BAAR), no entanto, a presença de granuloma com necrose de caseificação é clássica, indicando reação do hospedeiro humano ao *M. tuberculosis*. É recomendado nas formas pulmonares difusas, extrapulmonares e miliar. Já as provas sorológicas, como hemaglutinação, aglutinação em látex, fluorescência indireta, radioimunoensaio e imunofluorescência apresentam sensibilidade limitada (GUPTA et al, 2010).

O diagnóstico fenotípico é recente, usa diretamente o material biológico e permite a identificação do *M. tuberculosis*. O mais utilizado é o ensaio da enzima nitrato redutase, baseado em indicadores colorimétricos, simples e rápido em relação aos demais métodos colorimétricos. Apresenta boa acurácia, sendo largamente empregado apesar de ainda não ter sido aprovado pela OMS (FURINI et al, 2013).

Já a detecção direta do *M. tuberculosis* em amostras clínicas por técnicas moleculares possui duas metodologias aprovadas pelo FDA: O amplicor *M. tuberculosis* (Roche Diagnostic Systems, Inc., Branchburg, NJ) e Enhancel *M. tuberculosis* direct test (E-MTD, Gen-probe, San Diego, CA; WHO, 2008).

O inno-lipamycobactéria é outro teste disponível (Innogenetics, Ghent, Belgium), baseado na hibridização reversa utilizando a região 16S-23S RNAr do *M. tuberculosis*. A PCR é o método de escolha para diagnóstico quando a baciloscopia for negativa, mas com suspeita clínica, nas formas assintomáticas, nos casos de origem não identificada e não contactantes residentes na mesma moradia (WHO, 2008; DA CRUZ, 2008).

Por fim, o diagnóstico da infecção latente é realizado pela prova da tuberculina (PPD-Rt 23), que indica se o sujeito foi infectado pelo bacilo. Contudo, não permite a distinção entre infecção e a doença, e a sensibilidade e especificidade são limitadas no Brasil, dado à vacinação em massa com BCG (FURINI et al, 2013).

## 2.5 TRATAMENTO

O tratamento é dividido em duas fases, nas quais são empregadas associações de quimioterápicos: a primeira é denominada intensiva, e os fármacos empregados são rifampicina (150mg), isoniazida (75mg), pirazinamida (400mg) e etambutol (275mg) diários por dois meses.

A segunda fase é denominada de manutenção, sendo empregados rifampicina (150mg) e isoniazida (75mg) diários por quatro meses (Quadro 1). As doses utilizadas levam em consideração o peso do paciente; aqueles com peso superior a 50 kg utilizam a dose plena, isto é, quatro comprimidos, enquanto que entre 36 a 50 kg três comprimidos e entre 20 a 35 kg apenas dois comprimidos (BRASIL, 2011; DA PAZ et al, 2012).

Quadro 1 - Esquema básico para tratamento da tuberculose no Brasil

Esquema	Fármacos	Peso	Dose	Meses
<b>2RHZE</b> <b>Fase</b> <b>intensiva</b>	RHZE*	Até 20kg	R: 10mg/kg/dia H:10mg/kg/dia Z: 35mg/kg/dia E: 25mg/kg/dia	2
		20-35kg	2 comprimidos	
		36-50kg	3 comprimidos	
		> 50kg	4 comprimidos	
<b>4RH**</b> <b>Fase de</b> <b>manutenção</b>	RH	Até 20kg	R: 10mg/kg/dia H:10mg/kg/dia	4
		20-35kg	2 comprimidos	
		36-50kg	3 comprimidos	
		> 50kg	4 comprimidos	

Quadro 1 - Esquema básico para tratamento da tuberculose no Brasil

O número antecedendo a sigla indica o número de meses de tratamento.

Dose por comprimido: R = 150mg; H = 75mg; Z = 400mg; E = 275mg.

\*RHZE = R (Rifampicina); H (Isoniazida); Z (Pirazinamida); E (Etambutol)

\*\* Nos primeiros meses de implantação do novo esquema, a fase de manutenção continuará sob a forma de cápsulas.

Fonte: BRASIL, 2015.

### 2.5.1 Isoniazida (H)

É um tuberculostático eficaz contra as formas latente e em divisão do bacilo, sendo considerado também bactericida. É a hidrazida do ácido 4-piridinocarboxílico, sintetizada por diferentes vias, como a partir da condensação de isonicotinato de metila com hidrato de hidrazina em meio alcoólico. Apresenta-se como pó branco, inodoro e hidrossolúvel (STERLING et al, 2011).

Várias hipóteses foram propostas para explicar o mecanismo de ação da isoniazida, dentre elas, ação sobre lipídios, proteínas, biossíntese de ácidos nucleicos e glicólise (CAMPOS et al, 2004; CHIABAI, 2013). Takayama et al. (1975), sugeriram que a isoniazida inibe a biossíntese de ácido micólico, que é um importante constituinte da parede celular das micobactérias.

Após administração oral, a isoniazida é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, e distribuída pelos tecidos e líquidos corporais, incluindo o LCR e as lesões tuberculosas caseosas. É excretada principalmente pela urina tanto inalterada, quanto como metabólitos. Diferentes rotas estão envolvidas na

biotransformação da isoniazida, como hidrólise a ácido isonicotínico, o qual é posteriormente conjugado a isonicotilglicina, e outros como isonicotil-hidrazona e metilação a *N*-metilisoniazida (ZHANG, 2005). Entretanto, a acetilação é a principal via de metabolismo hepático. Ressalta-se que o polimorfismo genético da *N*-acetiltransferase, exerce influência significativa na meia-vida biológica do fármaco, que nos acetiladores lentos é cerca de três horas, ao passo que nos rápidos de apenas uma hora (CHIABAI, 2013).

As reações adversas após uso de doses terapêuticas são, via de regra, dose dependentes e ocorrem em cerca dos 5% dos pacientes em tratamento. A erupção cutânea de origem alérgica é o evento mais notificado. Outras reações incluem febre, hepatotoxicidade, alterações hematológicas, artrite e vasculite (ANDRADE et al, 2007).

O fármaco pode causar anemia hemolítica em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. Há efeitos sob o sistema nervoso central e periférico, os quais resultam da deficiência de piridoxina e são comuns nos pacientes desnutridos (HOWES et al, 2013).

### 2.5.2 Rifampicina (R)

É um antibiótico semissintético, obtido a partir das rifamicinas produzida por *Streptomyces mediteranei*. Quimicamente, é o 21-acetato de 5,6,9,17,19,21hexaidroxi-23-metoxi-2,4,12,16,18,20,22-heptametil-8-[N-(4-metil 1 piperazini 1 piperazini) formimidóil] 2,7-(hepoxipentadeca [1,11,13] trienimino) nafto [2,1-b] furan-1,11(2h)-diona, que se apresenta como pó cristalino vermelho-castanho, solúvel em solventes orgânicos, pouco solúvel em água, no entanto, solúvel em água com pH ácido (ZHANG, 2005).

É bactericida contra microrganismos de localização intra e extracelular, inibindo a ARN-polimerase e ADN-dependente de micobactérias e outros microrganismos, pois forma um complexo fármaco-enzima estável, suprimindo a formação da cadeia (mas não seu alongamento) de ARN.

A subunidade beta desta enzima constitui o sítio de ação do fármaco, apesar de se ligar apenas à holoenzima. Em altas concentrações também inibe a transcriptase reversa viral (ZHANG, 2005).

Após absorção pelo trato gastrointestinal, se distribui por todo organismo humano e as concentrações plasmáticas de pico de rifampicina, em torno de 7ug/ml, são alcançadas entre duas a quatro horas após administração de 600mg. Apresenta rápida eliminação através da bile, contudo, sofre recirculação entero-hepática, contudo, a reabsorção intestinal é reduzida na forma acetilada, bem como, na presença de alimento e, por conseguinte, a excreção é aumentada (STEELE, BURK, DESPREZ, 1991).

Ocorre deacetilação do fármaco, e cerca de seis horas após administração, grande parte se encontra na forma deacetilada, a qual retém quase toda atividade antibacteriana do fármaco original (STERLING et al, 2011;CHIABAI, 2013).

A meia-vida varia de 1,5 a 5 horas, sendo aumentada na presença de danos hepáticos. Por outro lado, pode ser reduzida quando coadministrada com isoniazida, em especial nos acetiladores lentos. É indutor de isoformas do CYP-450, levando a redução progressiva de até 40% da sua própria meia vida biológica nos 14 dias iniciais de tratamento (BAINS, 2013).

É excretada tanto pela urina, quanto pelas fezes, na forma inalterada ou como produto de biotransformação. Confere coloração laranja-avermelhada à urina, fezes, saliva, escarro, lágrima e suor (BRUNTON, 1987 apud PETRI JUNIOR, 2006).

Os efeitos adversos nas doses terapêuticas ocorrem em menos de 4% dos pacientes. Consistem de exantemas, icterícia, distúrbios gastrintestinais (desconforto epigástrico, náusea, vômitos, cólicas abdominais, diarreia), neurológicos (fadiga, sonolência, cefaleia, tontura, ataxia, confusão, incapacidade de concentração, entorpecimento generalizado, dor nas extremidades e fraqueza muscular), reações de hipersensibilidade (febre, prurido, urticária, erupções cutâneas, hipersensibilidade da boca e da língua) e hematológicos (trombocitopenia, leucopenia transitória e anemia). Em raras ocasiões ocorrem hemólise, hemoglobinúria, hematúria e insuficiência renal aguda (WHO, 2003, 2008).

### **2.5.3 Etambutol (E)**

É um bacteriostático que age nos bacilos localizados nos meios intra e extracelular. Foi utilizado por vários anos como fármaco de segunda linha no tratamento da tuberculose devido sua toxicidade. O nome químico é (R)-2,2'-(1,2-etanodiildiimino) bis-1-butanol. Apresenta-se como pó cristalino, branco, inodoro e

hidrossolúvel, possui três isômeros, dextro, meso e levo. O primeiro é cerca de doze vezes mais ativo que o isômero meso, bem como, cerca de 200 a 500 vezes que o isômero levogiro. A apresentação farmacêutica usual é sob a forma de comprimido de 275 mg e a concentração mínima inibitória para o *M. tuberculosis* é de 1 a 5 ug/ml (ZHANG, 2005; CONDE et al, 2009a).

O etambutol inibe a arabinosil transferase que é responsável pela polimerização da arabinose a arabinogalactano, principal constituinte da parede celular do *M. tuberculosis*. A resistência se desenvolve lentamente *in vitro*, porém é constantemente relatada *in vivo* quando o fármaco é administrado isoladamente (CONDE et al, 2009a).

Cerca de 75 a 80% da dose administrada é absorvida pelo trato gastrointestinal. A concentração plasmática de pico é alcançada entre 2 a 4 horas. A biotransformação é hepática, e a principal via é a oxidação a um aldeído intermediário, seguido de conversão à ácido dicarboxílico. Após 24 horas da administração oral, cerca de 75% da dose é excretada na forma inalterada na urina e 8 a 15% como metabólito. Cerca de 20% são excretados pelas fezes (WHO, 2014).

Os efeitos adversos são doses dependentes, com destaque para neurite ótica, que acarreta diminuição da acuidade visual e perda da capacidade de diferenciar entre o vermelho e o verde. Outras reações adversas são: hematológicas (eosinofilia, leucopenia e trombocitopenia), exantema cutâneo, febre, prurido, dor articular, desconforto gastrointestinal (náuseas, vômito e dor abdominal) e hepatotoxicidade (BABALIK et al, 2012; DEVARBHAVI et al, 2012).

Também ocorrem hiperuricemia e gota pela redução do volume de ácido úrico excretado, cefaleia, tontura, confusão mental, desorientação, neurite periférica e anafilaxia. Ressalte-se que pacientes com função renal comprometida apresentam maior risco de reações adversas, assim como, o fármaco deve ser evitado em crianças, dada a dificuldade de avaliação da acuidade visual (BRUNTON, 1987 apud PETRI JUNIOR, 2006; WHO, 2014).

#### **2.5.4 Pirazinamida (Z)**

Apresenta atividade bactericida *in vitro* em pH levemente ácido. É a pirazino carboxamida, um análogo pirazínico sintético da nicotinamida. É um pró-fármaco,

pois se converte em ácido pirazinóico (POA) pela pirazinamidase, uma enzima bacteriana dependente de ferro. O POA é convertido no ácido conjugado (HPOA), no pH ácido do lisossomo, e retorna ao citoplasma bacteriano acarretando sua acidificação, promovendo alteração do potencial de membrana, o que induz a morte do bacilo (ZHANG, YEW, 2009).

Ressalta-se que a pirazinamida é altamente específica para *M. tuberculosis*, e não tem atividade significativa contra outras micobactérias como *M. smegmatis* e *M. bovis* Calmette-guerin, pois nesses micro-organismos a pirazinamidase apresenta mutações no gene codificador (pnCA), que altera o sítio catalítico de ligação com o metal ou a ruptura da estrutura da proteína (LIMA, BISBO, SOUZA, 2011).

A pirazinamida é bem absorvida pelo trato gastrointestinal e se distribui amplamente por todo o organismo. A administração oral de 1000mg acarreta concentrações plasmáticas médias de 45ug/ml após 2 horas e de 10ug/ml após 15 horas. É excretada principalmente por filtração glomerular renal e as concentrações urinárias alcançam 50 a 100 mg/ml. É hidrolisada em ácido pirazinóico e, subsequentemente, a ácido 5-hidroxipirazinóico, o principal produto de excreção (ZHANG, YEW, 2009; WHO, 2014).

As reações adversas em doses terapêuticas incluem gota, resultante de altas concentrações de uratos plasmáticos, transtornos gastrointestinais e febre. A hepatotoxicidade nas doses terapêuticas é rara, no entanto, recomenda-se monitoramento da função hepática no decorrer do tratamento (LIMA, BISPO, de SOUZA, 2011).

### **2.5.5 Reações Adversas no Tratamento da Tuberculose**

Os medicamentos que compõem o esquema terapêutico de primeira linha para o tratamento da tuberculose podem acarretar interações medicamentosas indesejáveis e reações adversas leves, moderadas ou severas (BRASIL, 2011; WHO 2014).

A reação adversa a medicamento (RAM) é qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não-intencional a um medicamento, que se manifesta após a administração de doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou modificação de função de fisiológica (FUCHS et al, 2004). Pode ser classificada em tipo A e tipo B. A primeira é mais

frequente e relacionada à dose administrada. De menor gravidade, previsível e a diminuição da ocorrência se dá pela redução da dose administrada. Ocorre com maior frequência em pacientes que fazem uso de dose superior à prescrita, e naqueles que apresentem alguma alteração genética, que acarrete uma resposta exacerbada, mesmo nas doses usuais (ARBEX et al, 2010).

A reação do tipo B não é previsível, nem dose dependente, tem incidência e morbidade baixa, entretanto a mortalidade pode ser elevada. Requer a suspensão do fármaco e ocorre por diferentes mecanismos, como: hipersensibilidade, idiossincrasia, intolerância e até mesmo por alterações na formulação farmacêutica, como, decomposição de constituintes ativos, solubilizantes, estabilizantes, corantes, excipiente e produtos secundários aos constituintes ativos gerados durante a fabricação (CHUNG-DELGADO et al., 2011; RESENDE et al, 2015).

As reações adversas aos fármacos empregados no tratamento da tuberculose são classificadas pelo MS em dois grupos, a saber, reações adversas menores e os maiores. No primeiro grupo não se faz necessário suspender o tratamento, enquanto no segundo normalmente é necessária a suspensão do tratamento (BRASIL, 2011).

As reações adversas menores são: náusea, vômito, dor abdominal (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), sudorese, urina de cor avermelhada (rifampicina), prurido ou exantema leve (isoniazida e rifampicina), dor articular (pirazinamida, isoniazida), neuropatia periférica (isoniazida, etambutol), hiperuricemia sem sintomas (pirazinamida) ou com artralgia (pirazinamida, etambutol), cefaleia, ansiedade, euforia e insônia (isoniazida; CONDE et al, 2009a).

Já as reações maiores são: exantema, hipersensibilidade de grave a moderada (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol), psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica ou coma (isoniazida), neurite ótica (etambutol), hepatotoxicidade (pirazinamida, isoniazida, rifampicina), trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, vasculite (rifampicina), nefrite intersticial (rifampicina), rabdomiólise com mioglobinúria e insuficiência renal (pirazinamida; CONDE et al, 2009a).

### **2.5.6 Hepatotxicidade induzida por medicamentos usados no tratamento da tuberculose**

A hepatotoxicidade é, provavelmente, o mais sério efeito adverso nos pacientes em tratamento para tuberculose. O fígado possui papel central na biotransformação dos fármacos, e está conseqüentemente, mais exposto aos efeitos deletérios dos xenobióticos e seus metabólitos (SHU et al, 2013). Os danos podem ocorrer nos hepatócitos, ductos e canais biliares, endotélio vascular e nas células estreladas (TOSTMANN et al, 2008).

A hepatotoxicidade associada ao uso de medicamentos é um evento comum, representando mais de 10% das reações adversas aos medicamentos, a exemplo, nos Estados Unidos é considerada a causa mais comum de falência hepática aguda, e também responsável por cerca de 10% das consultas a hepatologistas, 30% dos casos de hepatite aguda e por mais de 50% dos casos de icterícia aguda (SHU et al, 2013; SATYARADDI et al, 2014).

A apresentação clínica, os achados laboratoriais e histológicos dependem do mecanismo de ação do fármaco envolvido. Entretanto, alguns fatores contribuem para aumento da susceptibilidade a lesão hepática como: idade, sexo, condições de exposição (dose, duração, frequência e via de administração), interações medicamentosas, alcoolismo, tabagismo, oxigenação tecidual, comorbidades, fatores genéticos, dentre outros (BABALIK et al, 2012)

A lesão hepática subclínica manifesta-se apenas pelo aumento das enzimas séricas. Já as lesões agudas, incluem necrose, esteatose ou ambas. A necrose hepática acarreta icterícia e alterações laboratoriais semelhantes a hepatite viral, a exemplo, as enzimas séricas AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) podem aumentar cerca de 8 a 100 vezes e a fosfatase alcalina até 3 vezes (ANDRADE et al, 2007).

Os casos severos podem evoluir à insuficiência hepática fulminante. A taxa de mortalidade chega a 10% na hepatotoxicidade induzida pela isoniazida. A lesão hepática crônica induzida por medicamentos se assemelha em vários aspectos a hepatite crônica ativa autoimune, como a predominância do sexo feminino, marcadores sorológicos antimúsculo liso (ANA), hipergamaglobulinemia e padrão histológico semelhante (ANDRADE et al, 2007).

As provas de função hepática representam um conjunto de parâmetros quantificados no sangue que fornecem informações acerca da fisiologia hepática e das vias biliares, são elas: AST e ALT, fosfatase alcalina, Gama GT (Gama glutamil transpeptidase), bilirrubinas (direta, indireta e total), TAP (tempo de protrombina ativada) ou TP (tempo de protrombina) e INR, Albumina, 5' nucleotidase (5'NTD) e LDH (lactato desidrogenase; TOSTMANN et al, 2008; BABALIK et al, 2012).

Em pacientes assintomáticos e sem hepatopatia conhecida são solicitados, em geral, apenas os quatro primeiros parâmetros, os quais permitem rastrear danos ocultos do fígado e/ou das vias biliares. Por outro lado, naqueles sabidamente com alteração hepática, a avaliação de todos os parâmetros é necessária para acompanhamento da evolução do dano hepático (ANDRADE et al, 2007).

### **2.5.7 Nefrotoxicidade induzida por medicamentos usados no tratamento da tuberculose**

A nefrotoxicidade se caracteriza por alterações renais, funcionais e /ou estruturais, decorrentes da ação de fármacos ou seus produtos de biotransformação sob o parênquima renal, tanto por elevadas concentrações neste sistema, quanto por suas características fisiológicas, que o tornam mais susceptível a toxicidade seletiva de alguns xenobióticos (VENERANDA, 2006).

Os fármacos e seus produtos de biotransformação, ativos ou inativos, são excretados, via de regra, por filtração glomerular ou secreção tubular, ativa ou passiva, juntamente com a urina ou reabsorvidos pelo epitélio tubular. As substâncias filtradas se concentram na luz tubular, alcançando concentrações urinárias até 500 vezes superiores às plasmáticas (FERREIRA, DA SILVA, BOTELHO, 2004).

O elevado suprimento sanguíneo e a extensa área superficial, sem dúvidas, são determinantes para exposição do sistema renal aos fármacos e seus metabólitos. Dentre os mecanismos fisiopatológicos da nefrotoxicidade se destacam: perfusão renal inadequada, toxicidade tubular direta e toxicidade renal mediada por reação imune (LUNA, 2003).

A nefrotoxicidade induzida por fármacos e/ou metabólitos manifesta-se clinicamente através de, pelo menos, seis síndromes: insuficiência renal aguda (IRA), insuficiência renal crônica (IRC), síndrome nefrótica, distúrbio de

concentração/diluição, distúrbio do equilíbrio ácido base e tubulopatias (VENERANDA, 2006).

Destaca-se que cerca de 20% dos casos de IRA em adultos são causados por medicamentos. Além disso, de 2 a 5% dos pacientes hospitalizados e 15% de pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva desenvolvem IRA causadas por medicamentos, especialmente os antibióticos (KLEINKNECHT, 1998).

As provas de função renal representam um conjunto de parâmetros quantificados no sangue que fornecem informações sobre o funcionamento do sistema renal, como: ureia, creatinina e ácido úrico (BABALIK et al, 2012).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Analisar a ocorrência de reações adversas em sujeitos com tuberculose em uso do novo esquema terapêutico de tratamento (Isoniazida, Rifampicina, Etambutol, Pirazinamida).

#### **3.2 Específicos**

- Descrever aspectos sóciodemográficos dos sujeitos incluídos no estudo;
- Analisar marcadores fisiopatológicos dos sujeitos durante o tratamento da tuberculose com esquema convencional;
- Avaliar os parâmetros bioquímicos renais (Ácido Úrico, Creatinina, Ureia) e hepáticos (Bilirrubinas, Fosfatase Alcalina, Gama-GT, AST, ALT) no decorrer do tratamento da tuberculose.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Foi realizado estudo longitudinal prospectivo, através do acompanhamento por todo o tratamento de sujeitos com diagnóstico clínico, radiológico e laboratorial de tuberculose por *M. tuberculosis*.

### **4.2 LOCAL DO ESTUDO**

Ambulatório do Centro de Saúde Escola do Marco (CSE) e no Hospital Universitário João de Barros Barreto, ambos em Belém do Pará de setembro de 2013 a setembro de 2015.

### **4.3 POPULAÇÃO ALVO**

Sujeitos com diagnóstico clínico, radiológico e laboratorial de tuberculose, antes do início do tratamento, referenciados para o Centro de Saúde Escola do Marco (CSE) ou diagnosticados no próprio centro.

#### **4.3.1 Critérios de Inclusão**

Foram incluídos 63 sujeitos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos, com diagnóstico clínico, laboratorial e radiológico de tuberculose, antes do início do tratamento, e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

#### **4.3.2 Critério de Exclusão**

Sujeitos com sorologia positiva para HIV, portadores de insuficiência renal ou hepática, grávidas, com doenças pulmonares prévias, doenças neurológicas ou psiquiátricas, insuficiência cardíaca, doença do colágeno e silicose, em uso de outros medicamentos: fenitoina, ácido valpróico, carbamazepina, benzodiazepínicos, teofilina, dissulfiram, acetaminofeno, anticoagulantes orais, levodopa, antidepressivos, barbitúricos, bloqueadores beta-adrenérgicos, cetoconazol,

fluconazol, itraconazol, cloranfenicol, anticoncepcionais, corticosteroides, ciclosporina, dapsona, digoxina, diltiazem, enalapril, haloperidol, nifedipina, quinidina, rapamicina, verapamil, probenecida. Também foram excluídos aqueles que se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

#### 4.4 PROCEDIMENTOS

##### 4.4.1 Material Biológico

Após assepsia apropriada, foram coletados com seringa plástica cerca de 10 ml de sangue total que foi fracionado em dois tubos de ensaio, um com ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA), para realização do hemograma, e outro sem anticoagulante para realização dos exames bioquímicos. Foram realizadas coletas seriais de sangue antes do início do tratamento e a seguir em cada mês, quando os sujeitos se dirigiam a unidade de saúde para dispensação dos medicamentos.

##### 4.4.2 Avaliação Laboratorial

Os seguintes parâmetros laboratoriais foram avaliados nos sujeitos incluídos no estudo: ureia, creatinina, bilirrubinas, AST, ALT, fosfatase alcalina e gama GT.

Na fase pré-analítica, foi feita a orientação dos sujeitos do estudo, sobre o preparo para o procedimento de coleta, a própria coleta, a identificação dos medicamentos em uso, o armazenamento e transporte da amostra e o cadastro no sistema informatizado do laboratório.

##### 4.4.3 Dosagens Bioquímicas

As dosagens bioquímicas foram realizadas no espectrofotômetro architectc 8000 (AbbottDiagnostics®). Os parâmetros bioquímicos de referência para sujeitos adultos utilizado neste estudo foram do Laboratório Clínico do Hospital Universitário João de Barros Barreto no ano de 2015 (Tabela 1).

Tabela 1 - Parâmetros bioquímicos de referências para sujeitos adultos de ambos os gêneros.

<b>Parâmetros</b>	<b>Masculino e Feminino</b>
<b>Ureia</b>	10 a 40 mg/dL
<b>Creatinina</b>	0,4 a 1,2 mg/dL
<b>AST</b>	5,0 a 34 UI/mL
<b>ALT</b>	0 a 55 UI/mL
<b>Fosfatase Alcanina</b>	42 a 141 UI/L
<b>GGT</b>	Até 50 UI/L
<b>Bilirrubina Total</b>	Até 1,2 mg/dL

Fonte: Laboratório Clínico do Hospital Universitário João de Barros Barreto (2015).

Os kits de determinação apresentam os seguintes fundamentos:

#### 4.4.3.1 **Bilirrubinas**

A amostra é solubilizada em meio ácido e a bilirrubina direta (BD) reage com a dicloroanilina diazotada formando azobilirrubina, cuja intensidade de cor é diretamente proporcional à concentração de bilirrubina direta da amostra analisada Bilirrubina Total (BT).

A bilirrubina indireta (não conjugada) é liberada da albumina e solubilizada por ação do acelerador, sendo dosada juntamente com a bilirrubina direta por formação de azobilirrubina na reação com a dicloroanilina diazotada. A intensidade de cor formada é diretamente proporcional á concentração de bilirrubina total da amostra analisada. Por diferença entre BT e BD tem-se o valor da bilirrubina indireta (BI).

#### 4.4.3.2 **Creatinina**

A creatinina forma um complexo de coloração laranja-avermelhado, em uma solução de picrato alcalina. A diferença na absorção em tempos fixos durante a conversão é proporcional à concentração da creatinina na amostra.

#### 4.4.3.3 Fosfatase Alcalina

Vários substratos, como o glicerolfosfato, fenil fosfato, *p*-nitrofenilo fosfato, tem sido usado para medir a atividade da fosfatase alcalina. Neste estudo foi usado o *p*-nitrofenilo fosfato. A fosfatase alcalina presente na amostra catalisa a hidrólise do *p*-nitrofenilo fosfato incolor, formando o *p*-nitrofenilo e fosfato inorgânico (KAPLAN e PESCE, 1996).

No pH do teste (alcalino), o *p*-nitrofenilo está na forma de ferróxido amarelo. O aumento da absorbância a 404nm é diretamente proporcional à atividade da fosfatase alcalina na amostra (KAPLAN e PESCE, 1996).

#### 4.4.3.4 Gama-GT

A Gama-GT catalisa a transferência do grupamento gamaglutamil da gama-glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida para glicilglicina liberando gamaglutamilglicilglicina e *p*-nitroanilina. A *p*-nitroanilina apresenta elevada absorção em 405nm e a quantidade liberada é diretamente proporcional à atividade da gama glutamil transferase na amostra.

#### 4.4.3.5 Aspartato Aminotransferase (AST)

A AST presente na amostra catalisa a transferência do grupo amina de L-aspartato para alfa-cetoglutarato, formando oxalacetato e L-glutamato. O oxalacetato na presença de NADH e malato desidrogenase (MDH), é reduzido a L-malato. Nesta reação o NADH é oxidado a NAD. A reação é monitorizada medindo a taxa de decréscimo da absorbância a 340nm devido à oxidação de NADH a NAD.

#### 4.4.3.6 Alanina Aminotransferase (ALT)

A ALT presente na amostra catalisa a transferência do grupo amina da L-alanina para alfa-cetoglutarato, formando piruvato e L-glutamato. O piruvato na presença de NADH e lactato desidrogenase (LD) reduz-se a L-lactato. Nesta reação o NADH é oxidado a NAD, sendo a reação monitorizada medindo a taxa do decréscimo da absorbância aos 340nm devido à oxidação do NADH a NAD.

#### 4.4.3.7 Ureia

A ureia é hidrolisada pela uréase a íons amônia e CO<sub>2</sub>. A amônia reage com o 2-cetoglutarato e NADH em uma reação catalisada pela glutamato desidrogenase (GLDH), ocorrendo oxidação do NADH a NAD<sup>+</sup>.

O controle interno da qualidade foi realizado através de amostra-controle de valores conhecidos, fornecida pelo PNCQ, analisadas diariamente (PRO-IN) e amostras de valor desconhecido, enviado para avaliação mensal (PRO-EX). Acompanhamento através do gráfico de Levey-Jennings.

### 4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados são apresentados como média e desvio-padrão. A normalidade dos parâmetros bioquímicos foi avaliada pelo Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. A análise univariada foi empregada para comparar as concentrações de cada parâmetro bioquímico nos diferentes dias de estudo. Para descrição dos dados e realização da análise univariada foi utilizado o programa Biostat 5.3. O nível de significância aceito foi 5%.

#### 4.5.1 Aspectos Éticos

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, através do protocolo nº 040/2011 e, verificando que foram atendidas todas as exigências da resolução 196/96-CNS/MS, manifestou-se pela sua aprovação (ANEXO 1).

Os sujeitos, após diagnóstico, foram convidados a participar do estudo e depois dos devidos esclarecimentos, caso concordassem, assinavam o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A perda de seguimento correspondeu a 9%, tanto por abandono (cinco sujeitos) quanto por reação adversa (um paciente). Dos 57 pacientes acompanhados por todo o tratamento, 88% eram oriundos da própria Capital (Belém) e 12% foram da região metropolitana de Belém ( $X^2= 57,7$ ;  $p<0,001$ ).

As características sóciodemográficas dos pacientes incluídos no estudo estão apresentadas na Tabela 2. Nesta casuística, predominou o sexo masculino ( $X^2=10,24$ ;  $p=0,0014$ ), dados que corroboram com os estudos de Barbosa et al. (2014), Almeida et al. (2013), Ximenes et al. (2009) e Cheng et al. (2005), os quais demonstram que a tuberculose é uma doença predominantemente do sexo masculino.

Tabela 2 - Perfil sócio epidemiológico dos sujeitos incluídos no estudo.

<b>Parâmetros</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Origem</b>	Interior do Estado	7	12
	Capital	50	88
<b>Sexo</b>	Masculino	35	61
	Feminino	22	39
<b>Faixa Etária</b>	18-30	20	35
	31-40	7	12
	41-50	13	23
	51 em diante	17	30
<b>Escolaridade</b>	Fundamental	21	37
	Ensino Médio	28	49
	Superior	8	14
<b>Hábitos</b>	Fumante	8	14
	Não Fumante	49	86
	Usuário de Álcool	11	19
	Não Usuário de Álcool	46	81

Fonte: Unidade de Saúde Escola do Marco, setembro de 2013 a setembro de 2015.

De fato, a maior ocorrência de doenças em indivíduos do sexo masculino tem sido geralmente associada às atividades ocupacionais, entretanto, fatores de risco adicionais na tuberculose, como alcoolismo, tabagismo e consumo de outras drogas de abuso, também devem ser considerados para maior incidência da doença neste sexo.

Dentre os sujeitos participantes do estudo, a proporção de uso de tabaco e álcool foram 14% e 19%, achados também encontrados nos estudos de Rabahi (2012), Ximenes et al. (2009) e Cheng et al. (2005). Estes hábitos, além de representar fator de risco, comprometem a adesão ao tratamento da doença, aumentando as taxas de abandono e, conseqüentemente, a necessidade de retratamento dos sujeitos, contribuindo para manutenção e disseminação da doença.

A doença se distribuiu de maneira uniforme nas diferentes faixas etárias dos participantes do estudo, indicando que esta variável não é fator de risco considerável para ocorrência da doença. Contudo, muitos estudos mostram que a tuberculose, mesmo com o envelhecimento da população, continua acometendo pessoas jovens, na faixa etária produtiva (MACHADO, 2016; BARBOSA, ALMEIDA, MARTINS, 2014; ALMEIDA, BARBOSA, ALMEIDA, 2013).

Portanto, destaca-se o impacto social e econômico da doença, o que pode comprometer as atividades laborais, causando prejuízos econômicos (WHO 2014). Na verdade, o grau de escolaridade da casuística, na qual a maioria dos participantes tinha o ensino fundamental ou médio completo, corrobora que a doença prevalece nas camadas sociais mais desfavoráveis e vulneráveis ao adoecimento.

O nível escolar é determinante para o conhecimento da doença, as medidas de prevenção, assim como, sobre a necessidade de adesão a terapia proposta. Neste sentido, estudo com sujeitos com tuberculose ativa, demonstrou que a cada nível de escolaridade, aumenta em 11% a chance de não abandonar o tratamento (FURLAN, DE OLIVEIRA, MARCON, 2012).

Os parâmetros bioquímicos utilizados no monitoramento dos efeitos adversos estão expostos nas tabelas 2 e 3, as quais, respectivamente, apresentam a proporção de valores de parâmetros bioquímicos acima da normalidade, considerados individualmente, e os valores da média e desvio-padrão, considerando todos os sujeitos em estudo.

Tabela 3 - Proporção de valores bioquímicos alterados, dos sujeitos do estudo, referentes às avaliações das funções renal e hepática, do primeiro mês (basal) antes do tratamento e, durante o tratamento (demais meses).

PARÂMETROS	n	VALOR REFERÊNCIA	PROPORÇÕES (MENSAL)					
			1º(%)	2º(%)	3º(%)	4º(%)	5º(%)	6º(%)
<b>Ureia</b>	57	10 a 40 mg/dL	9,6	9,1	6,3	5,9	16,7	22,2
<b>Creatinina</b>	57	0,4 a 1,2 mg/dL	2,7	0	0	0	0	0
<b>AST</b>	57	5 a 34 UI/mL	21,9	15	4,8	14,3	10,5	6,3
<b>ALT</b>	57	0 a 55 UI/mL	25	5	0	0	5,6	0
<b>Bilirrubina Total</b>	57	Até 1,2 mg/dL	0	0	0	0	0	0
<b>Fosfatase Alcalina</b>	57	42 a 141 UI/L	11,4	5	15,8	14,3	12,5	10,5
<b>Gama GT</b>	57	Até 50 UI/L	38,9	55	65	50	37,5	22,2

Fonte: Hospital Universitário João de Barros Barreto, setembro de 2013 a setembro de 2015

Tabela 4 - Parâmetros bioquímicos que avaliam função renal e hepática, antes do tratamento (primeiro mês) e durante o tratamento (os demais meses).

<b>Parâmetros</b>	<b>n</b>	<b>2º Mês</b>	<b>3º Mês</b>	<b>4º Mês</b>	<b>5º Mês</b>	<b>6º Mês</b>	<b>7º Mês</b>
<b>Ureia (mg/dl)</b>	57	28 (± 9)	26 (± 10)	28,9 (± 7,1)	27,4 (± 14,3)	30,1 (± 11,6)	29,1 (±12)
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	57	1 (± 0,1)	0,9 (± 0,1)	0,9 (± 0,1)	0,9 (± 0,2)	0,9 (± 0,1)	0,9 (± 0,1)
<b>TGO</b>	57	31(± 16)	28,9 (± 14,1)	27,7 (± 6,4)	25,1 (± 10)	23,5 (± 8,5)	23,7 (±7,3)
<b>TGP</b>	57	38 (± 33)	35,9 (± 28,8)	31,7 (± 11,3)	26,8 (± 13,1)	24,8 (± 15,1)	23,9 (± 9,7)
<b>Bilirrubina total</b>	57	0,5 (± 0,2)	0,5 (± 0,2)	0,5 (± 0,2)	0,5 (± 0,3)	0,6 (± 0,2)	0,5 (± 0,2)
<b>Bilirrubina direta</b>	57	0,2 (± 0,1)	0,2 (± 0,1)	0,3 (± 0,1)	0,2 (± 0,1)	0,2 (± 0,1)	0,2 (± 0,1)
<b>Bilirrubina indireta</b>	57	0,2 (±0,1)	0,3 (± 0,1)	0,3 (± 0,1)	0,3 (± 0,1)	0,4 (± 0,2)	0,3 (± 0,1)
<b>Fosfatase alcalina</b>	57	131 (± 86)	97,3 (± 30,8)	108,9 (± 37,8)	101,7 (± 30,9)	97,9 (± 29,7)	105,5 (± 37,1)
<b>Gama GT</b>	57	72 (± 122)	63,4 (± 34,8)	65,8 (± 32)	62,6 (± 61,1)	50,4 (± 21,6)	42,8 (± 23,1)

Fonte: Hospital Universitário João de Barros Barreto, setembro de 2013 a setembro de 2015.

Na avaliação da função renal, percebeu-se que a proporção de indivíduos com níveis de creatinina acima do valor normal foi baixa e apenas antes do início do tratamento, mantendo-se nos valores normais no decorrer do tratamento. Entretanto, todos os valores médios de creatinina antes e no decorrer do tratamento estavam na faixa de normalidade, assim como, a análise de variância não indicou diferença significativa deste parâmetro bioquímico nos diferentes dias de estudo ( $F=0.7093$ ;  $p=0.6201$ ).

Em relação à ureia, percebeu-se um aumento significativo nos dois últimos meses de tratamento da proporção de sujeitos com valores aumentados em relação a normalidade ( $X^2$ ,  $p<0.0001$ ). Já em relação aos valores individuais, a comparação dos valores médios indicou resultados semelhantes ( $F=0.3986$ ;  $p=0.8497$ ).

Os resultados aumentados da ureia no final do tratamento, provavelmente indicam alteração do metabolismo proteico, resultante da ação dos fármacos usados no tratamento da tuberculose, em especial a rifampicina e isoniazida, sendo que o primeiro pode induzir lesão tubular e intersticial e, mais raramente, glomerulonefrite. Com isso, os pacientes afetados geralmente se apresentam com insuficiência renal aguda e nefrite intersticial (biópsia renal; EASTWOOD, CORBISHLEY, GRANGE, 2011).

As provas de função hepática da casuística foram AST, ALT, Bilirrubina total, fosfatase alcalina e gama GT. As enzimas aspartato aminotransferase (AST) e alanina amino transferase (ALT) são consideradas boas avaliadoras das funções hepáticas. A proporção de valores alterados destas enzimas foi diminuindo no decorrer do tratamento, indicando que o atual esquema terapêutico não acarretou alteração significativa na função hepática.

A redução da atividade destas enzimas foi significativa quando comparados os valores antes da introdução da poliquimioterapia e ao término do tratamento ( $X^2=12,03$ ,  $p=0.0014$ ) para AST e ( $X^2=9,02$ ;  $p<0,001$ ) para ALT. Inclusive no último período de tratamento não foi relatado nenhum valor de ALT acima daqueles considerados normais.

Estes dados corroboram estudo prévio, que demonstrou que os episódios de hepatopatia foram menores no grupo de sujeitos que foi submetido ao novo tratamento, com uma taxa de 0% contra 16,7% do antigo tratamento no primeiro mês de tratamento (ANDRADE et al, 2007; TOSTMANN et al, 2008; BABALIK et al, 2012; SATYARADDI et al, 2014). Entre os fármacos que compõem o tratamento, a

pirazinamida é considerada a mais hepatotóxica, conforme Conde et al. (2009a). Portanto, a redução das doses da Isoniazida e da Pirazinamida no novo tratamento, provavelmente foi responsável pela redução dos comprometimentos hepáticos encontrados neste trabalho.

A hepatotoxicidade é um dos mais importantes efeitos adversos no decorrer do tratamento da tuberculose. Resulta da toxicidade direta do fármaco original ou de seus metabólitos, bem como de uma resposta mediada via sistema imune, afetando os hepatócitos, as células epiteliais e dos vasos hepáticos. Os principais achados da injúria hepática causada por estes quimioterápicos são hepatite aguda, injúria hepatocelular, colestase e hepatite granulomatosa (ROXO et al, 2015).

A isoniazida, rifampicina e pirazinamida têm sido frequentemente associadas aos danos hepáticos no decorrer do tratamento da tuberculose. O principal achado clínico da hepatotoxicidade induzida pela isoniazida são esteatose hepática e necrose. A rifampicina modifica o metabolismo da bilirrubina e promove lesão hepática caracterizada por injúria hepatocelular e necrose centrilobular, as quais são associadas à colestase na maioria dos casos (OROFINO et al, 2012).

Os mecanismos responsáveis pela hepatotoxicidade dos medicamentos usados no tratamento da tuberculose permanecem desconhecidos. O envolvimento do estresse oxidativo tem sido proposto como uma possibilidade plausível, e o polimorfismo das isoformas do citocromo P-450 e da *N*-acetiltransferases, em especial a NAT-2, pode aumentar a produção de radicais livres, como por exemplo, a biotransformação da isoniazida depende da NAT-2 e das enzimas do citocromo P-450, e nos sujeitos considerados acetiladores lentos, a incidência de hepatotoxicidade é maior (STEELE, BURK, DESPREZ, 1991; MANCA et al, 1999).

No estudo, todos os sujeitos apresentaram teores de bilirrubina na faixa de normalidade, assim como, não houve diferença significativa no decorrer do tratamento ( $F=1.387$ ;  $p=0.912$ ). Merece destaque um paciente do sexo masculino com 24 anos de idade que foi excluído do estudo por evoluir no primeiro mês de tratamento, com perda significativa de peso, náuseas e dores epigástricas, assim como, achados clínicos de hepatite.

O tratamento da tuberculose foi interrompido, e foi realizada sorologia para hepatite, juntamente com as provas de função hepática. Os níveis de ALT e AST encontravam-se nos valores normais, entretanto, foi observado alta concentração de bilirrubina indireta (1.5mg/dL), que foi responsável pela elevação da bilirrubina total

(2,1mg/dL). Os demais resultados se encontravam normais e a sorologia para hepatite foi negativa.

Após sete dias de suspensão do tratamento o paciente foi reavaliado e foi observada remissão dos sinais e sintomas clínicos e o retorno aos valores normais da bilirrubina indireta (0,84mg/dL) e total (1,26mg/dL). A poliquimioterapia foi reintroduzida de acordo com recomendação do Ministério da Saúde: rifampicina/etambutol, isoniazida e pirazinamida. Em seis meses o paciente evoluiu satisfatoriamente e foi liberado curado.

A icterícia com elevados valores de bilirrubina, conforme apresentado acima, é padrão de doença colestática clássica. É um achado pouco frequente em sujeitos em tratamento da tuberculose, pois ocorre em aproximadamente 2,7% deste grupo de sujeitos, e tem sido associado ao uso da rifampicina (MARRA et al, 2007).

Após absorção, a rifampicina sofre deacetilação parcial pela enzima arilacetamidase acetilase e posteriormente é secretada pela bile. A rifampicina pode interferir com a conjugação da bilirrubina pela inibição da UDP-glicuronil transferase, que é responsável pela conjugação da bilirrubina.

A proporção de níveis de fosfatase alcalina acima dos valores de referência manteve-se constante no decorrer do estudo. Assim como, a comparação dos valores médios deste marcador foram semelhantes nos diferentes dias de estudo ( $F=0.5678; p=0.569$ ).

Dados semelhantes foram observados com os valores de Gama-GT, cuja proporção de valores acima da faixa de normalidade aumentaram até o terceiro mês, e a seguir decaíram de forma não significativa ( $X^2=9.204; p=0.10$ ). De maneira conjunta, tais dados demonstram a redução dos danos hepáticos induzidos pela poliquimioterapia para tuberculose, alcançando assim, uma das metas almejadas com a alteração do esquema de tratamento da doença, visto que, a ocorrência de reações adversas contribui para o abandono do tratamento.

## 6 CONCLUSÕES

A tuberculose é uma doença que acomete mais indivíduos do sexo masculino, de baixa escolaridade, porém sem associação com a faixa etária. Dentre os fatores de risco, o uso de tabaco e álcool esteve prevalente no estudo, acreditando-se comprometer a adesão ao tratamento da doença e, conseqüentemente, elevando as taxas de abandono. Na avaliação da função renal, apenas a ureia teve aumento significativo nos dois últimos meses de tratamento, resultante da ação dos fármacos, especialmente a rifampicina, a qual pode induzir insuficiência renal.

Enquanto que, houve uma redução nos valores de AST e ALT, demonstrando que o atual esquema terapêutico não acarretou alteração significativa na função hepática, mesmo com aumento significativo no início do tratamento dos níveis de fosfatase alcalina e Gama-GT, os quais normalizaram com o decorrer do tratamento. Apenas um caso de doença colestática em paciente sob tratamento foi observado, que evoluiu de forma favorável, após uma semana de retirada dos medicamentos.

O diálogo entre os profissionais envolvidos no diagnóstico e tratamento do indivíduo acometido de tuberculose, assim como, a terapêutica e monitoramento laboratorial exercidos por tais profissionais, asseguram maior cuidado na identificação dos possíveis danos hepáticos e renais, conseqüentemente evitando as reações adversas mais severas, melhorando a adesão, o quadro clínico, o que culmina com a alta por cura.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M.G. DE; BARBOSA, D.R.M.; ALMEIDA, D.F. DA S. Epidemiologia e distribuição espacial de casos notificados de tuberculose multirresistente (TBMR) no Brasil, 2008-2012. **Revista de Epidemiologia Controle e Infecção**, v. 3, n. 4, p. 117-122, 2013.
- ANDRADE, R.J.; ROBLES, M.; FERNÁNDEZ-CASTAÑER, A.; LÓPEZ-ORTEGA, S.; LÓPEZ-VEJA M.C.; LUCENA, M.I. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: A challenge for gastroenterologists. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 3, p. 329-340, 2007.
- ARBEX, M.A.; VARELLA, M.C.L.; SIQUEIRA, H.R.; MELLO, F.A.F. 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.; ARDA, H.; BAKIRCI, N.; AGCA, S.; ORUC, K.; IZILTAS, S.; ETİNTAS, G.; CALISIR, H. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. **Tuberk Toraks**, v. 60, n. 2, p. 136-144, 2012.
- BAINS, R.K. African variation at Cytochrome P450 genes: Evolutionary aspects and the implications for the treatment of infectious diseases. **Evolution Medicine and Public Health**, p. 118–134, 2013.
- BARBOSA, D.R.M.; ALMEIDA, M.G de A.; MARTINS, L.M. Características epidemiológicas, clínicas e espaciais de casos notificados de tuberculose em área hiperendêmica do nordeste do Brasil. **Revista de Epidemiologia Controle e Infecção**, v. 4, n. 3, p. 186-191, 2014.
- BASTA, P. C.; MARQUES, M.; OLIVEIRA, R.L DE; CUNHA, E.A.T; RESENDES, A.P. DA C.; SOUZA-SANTOS, R. Desigualdades sociais e tuberculose: análise segundo raça/cor, Mato Grosso do Sul. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 5, p. 854-864, 2013.
- BOMBARDA, H.M.; S.; SEISCENTO, M. Tuberculose e outras micobacterioses. In: CUKIER, A.; GODOY, I.; PEREIRA, M..C.; FERNANDES, P. M. P. **Pneumologia: atualização e reciclagem**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Controle da Tuberculose**. Brasília, MS, 1998.
- \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias**. Brasília, MS, 2008.
- \_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: MS, 2011.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Panorama da Tuberculose no Brasil, Indicadores Epidemiológicos e operacionais**, Brasília: MS, 2014.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. **O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios**. Boletim Epidemiológico, v. 45, n. 2, p. 1-13, 2014b.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. **Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose**. Boletim Epidemiológico, v. 46, n. 9, p. 1-19, 2015.

BURRIL, J.; WILLIAMS, C.J.; BAIN, G.; CONDER, G.; HINE, A.L.; MISRA, R.R. Tuberculose: a Radiologic Review. **Radiographics**. v, 27, n. 5, p. 1255-1273, 2007.

CAMPOS, F.J; GONZÁLEZ, Q.A. MR Isoniazida induzida falha hiperaguda do fígado em um jovem carbamazepina recebimento paciente. **Medicina European Journal of International**, v.15, n. 6, p. 396-397, 2004.

CAMPOS, H.S. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. **Pulmão**. Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 29-35, 2006.

\_\_\_\_\_. Diagnóstico de tuberculose. **Pulmão**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p. 92-99, 2006b.

CHENG, G.; TOLHURST, R.; LI, R.Z.; MENG, Q.Y.; TANG, S. Factors affecting delays in tuberculosis diagnosis in rural China: a case study in four counties in Shandong Province. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.99, n. 5, p. 355–362, 2005.

CHIABAI, M.J. **Estudo sobre acetilação da isoniazida em pacientes com tuberculose pulmonar e da sua implicação na redução ou eliminação da carga bacilar no escarro**. 2013. 98 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Espírito Santo, 2013.

CHUNG-DELGADO, K.; REVILLA-MONTAG, A.; GUILLEN-BRAVO, S.; VELEZ-SEGOVIA, E.; SORIA-MONTOYA, A.; NUÑEZ-GARBIN, A.; SILVA-CASO, W.; BERNABE-ORTIZ, A. Factors Associated with Anti-Tuberculosis Medication Adverse Effects: A Case-Control Study in Lima, Peru. **PLoS ONE**. v. 6, n. 11, e27610, 2011.

CONDE, M.B.; FIGUEIRA, C.M.; MORAES, R.; FONSECA, L.S.; DERIEMER, K.; KRITSKI, A.L. Predictive Value of the Acid-Faz Smear for *Micobacterium tuberculosis* in Respiratory Specimens in a Reference Center of HIV/AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 94, n. 6, p. 790-797, 1999.

\_\_\_\_\_; SOUZA, G.M.; KRITSKI, A.L. **Tuberculose sem medo**. Editora Atheneu. 1ª ed. São Paulo, 2002.

\_\_\_\_\_; EFRON, A.; LOREDO, C.; DE SOUZA, G.R.; GRAÇA, N.P.; CEZAR, M.C.; RAM, M.; CHAUDHARY, M. A.; BISHAI, W. R.; KRITSKI, A. L.; CHAISSON, R.E. A moxifloxacin contra etambutol no tratamento inicial da tuberculose: um, randomizado, duplo-cego, controlado fase II. **The Lancet**, v.23, n. 9670, 2009.

\_\_\_\_\_; MELO, F.A.; MARQUES, A. M.; CARDOSO, N.C.; PINHEIRO, V.G.; DALCIN, P.T.; MACHADO JUNIOR, A.; LEMOS, A.C.M.; RUFFINO NETTO, A.; DUROVNI, B.; SANT'ANNA, C.C.; LIMA, D. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 35, n. 10, p. 1018-1048, 2009b.

\_\_\_\_\_; MARQUES, A.M.C.; PINHEIRO, V.G.F. Tuberculose. In: BARRETO, S.S. M.; FITERMAN, J; LIMA, M.A. **Prática Pneumológica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 270-294, 2010.

COUTINHO, L. S. de A.; OLIVEIRA, D. de S.; SOUZA, G. de F.; FERNANDES FILHO, G.M.C.; SARAIVA, M.G. Perfil Epidemiológico da Tuberculose no Município de João Pessoa–PB, entre 2007-2010. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 16, n. 1, p. 35-42, 2012.

DA PAZ, L.N.F.; OHNNISHI, M.D. de O.; BARBAGELATA, C.M.; BASTOS, F. DE A.; DE OLIVEIRA, J.A.F.; PARENTE, I.C. Efetividade do Tratamento da Tuberculose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 4, p. 503-510, 2012.

DALEY, C.L.; GOTWAY, M.B.; JASMER, R.M. **Radiographic Manifestations of Tuberculosis: A Primer for Clinicians**. San Francisco, CA: Francis J. Curry National Tuberculosis Center, 2009.

DEVARBHAVI, H.; SINGH, R.; PATIL, M.; SHETH, K.; ADARSH, C. K.; BALARAJU, G. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 28, p. 161–167, 2012.

EASTWOOD, J.B.; CORBISHLEY, C.M.; GRANGE, J.M. Tuberculosis and tubulointerstitial nephritis: an intriguing puzzle. *Kidney Int.* 2011 Mar;79(6):579-81, 2011.

FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

FURINI, A.A. da C.; PEDRO, H. DA S.P.; RODRIGUES, J.F.; MONTENEGRO, L.M.L.; MACHADO, R.L.D.; FRANCO, C.; SCHINDLER, H.C.; BATISTA, I.M.F.D.; ROSSIT, A.R.B. Detecção do *Mycobacterium tuberculosis* por aninhados Reação em Cadeia da polimerase Complexo los espécimes pulmonares e extrapulmonares. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 39, n. 6 de 2013.

FURLAN, M.C.R.; DE OLIVEIRA, S.P.; MARCON, S.S. Fatores associados ao abandono do tratamento de tuberculose no estado do Paraná. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 25, n.1, p.108-14, 2012.

GUIMARÃES, R. M.; LOBO, A. DE P.; SIQUEIRA, E.A.; BORGES, T.F.F.; MELO, S.C.C. Tuberculosis, HIV, and poverty: temporal trends in Brazil, the Americas, and worldwide. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 4, p. 511-517, 2012.

GUPTA, S.; SHENOY, V.P.; BAIRY, I.; MURALIDHARAN, S. Comparação entre três métodos de coloração a frio no diagnóstico primário da tuberculose: Um estudo piloto. Rio de Janeiro: **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.36, n. 5, p. 612-616, 2010.

HOWES, R.E.; BATTLE, K.E.; SATYAGRAHA, A.W.; BAIRD, J.K.; HAY, S.I. G6PD Deficiency: Global Distribution, Genetic Variants and Primaquine Therapy. **Advances in Parasitology**, 81, p. 148, 2013.

KAPLAN, L.A, PESCE, A.J., **Clinical Chemistry**, 3ªed, p. 521-522, 1996.

KLEINKNECHT, K. **Detectors for particle radiation**. Cambridge University Press, 1998, p. 81-89.

LIMA, C.; BISPO, M.; DE SOUZA, M.V.N. Pirazinamida: Um fármaco essencial no tratamento da tuberculose. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 3, 2011.

LUNA, J.A.C. **Guia de la Tuberculosis para Médicos Especialistas**. Paris: Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. 2003.

MACHADO, S.M.S. Perfil epidemiológico da tuberculose em Teresina no período de 2003 a 2012. **Revista Interdisciplinar do Centro Universitário Uninovafapi**, v. 9, n. 2, p. 13-20, 2016.

MACIEL, E.L.N.; VIEIRA, R. DA C.A.; MILANI, E.C.; BRASIL, M.; FREGONA, G.; DIETZE, R. O agente comunitário de saúde no controle da tuberculose: conhecimentos e percepções. **Caderno de Saúde Pública**, v. 24, n. 6, p. 1377-1386, 2008.

MANCA, C.; PAUL, S.; BARRY, N.; FREEDMAN, V.H.; KAPLAN, G. *Micobacterium tuberculosis* catalase end peroxidase activities and resistance to oxidative killing in human monocytes *in vitro*. **Infection and Immunity**, v. 67, p. 74-79, 1999.

MARRA, F; MARRA, C.A.; BRUCHET, N.; RICHARDSON, K.; MOADEBI, S.; ELWOOD, R.K.; FITZGERALD, J.M. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 11, n. 8, p. 868-75, 2007.

MELLO, F. C. de Q. **Modelos preditivos para o diagnóstico da tuberculose pulmonar Paucibacilar**. 2001. 186 f. Tese (Doutorado em Clínica Médica), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2001.

MOÇAMBIQUE. Ministério da Saúde. **Manual de Baciloscopia da Tuberculose**. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Instituto Nacional de Saúde. Maputo, 2012.

NANDI, B.; BEHAR, S.M. Regulation of neutrophils by interferon- $\gamma$  limits lung inflammation during tuberculosis infection. **The Journal of experimental medicine**, v. 208, n. 11, p. 2251-2262, 2011.

NATAL, S.; VALENTE, J. G.; GERHARDT, G.; PENNA, M.L. Situação bacteriológica dos doentes de tuberculose que abandonaram o tratamento. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 7, n. 2, p. 30-37, 1999.

\_\_\_\_\_; VALENTE, J.G.; SÁNCHEZ, A.R.; PENNA, M.L. Resistência a isoniazida e rifampicina e história de tratamento anterior para tuberculose. **Caderno de Saúde Pública**, v. 19, n. 5, p. 1277-1281, 2003.

OROFINO, R. de L.; BRASIL, P.E.A.; TRAJMAN, A.; SCHMALTZ, C.A.S.; DALCOLMO, M.; ROLLA, V.C. Preditores dos desfechos do tratamento da tuberculose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 1, p. 88-97, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Tratamento da Tuberculose: Linhas Orientadoras para Programas Nacionais**. Lisboa, 2006.

PAIXÃO, L.M.M.; GONTIJO, E.D. Perfil de casos de tuberculose notificados e fatores associados ao abandono, Belo Horizonte, MG. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 2, 2007.

PANDOLFI, J.R.; MALASPINA, A.C.; SANTOS, A.C.B.; SUFFYS, P.N.; OELLEMANN, M.A.C.; VALENTINI, S.R.; LEITE, C.Q.F. Tuberculose e o estudo molecular da sua epidemiologia. **Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada**, v. 28, p. 251-257, 2007.

PETRI JUNIOR, W. A. Quimioterapia da Tuberculose, Complexo *Mycobacterium avium* e Hanseníase. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. 1987. (Ed.). Goodman et Gilman – **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. p. 1083-1101, 2006.

PILLER, R.V.B. Epidemiologia da Tuberculose. **Pulmão**, v. 21, n. 1, p. 4-9, 2012.

RABAHI, M. F. Tuberculose e tabagismo. **Pulmão**, v.21, n.1. 2012.

RESENDE, L.S.O.; SANTOS-NETO, E.T. Fatores de Risco Associados às Reações Adversas a Medicamentos Antituberculose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 41, n. 1, p. 77-89, 2015.

ROSEMBERG, J. Tuberculose – Aspectos Históricos, Realidades, Seu Romantismo e Transculturação. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 7, n. 2, p. 5-29, 1999.

ROXO, P.C.; FREITAS, S; MENDES, M.; CASTRO, A.T. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. **Revista Portuguesa de Pneumologia**. v. 21, n. 3, p. 144-150, 2015.

SATYARADDI, A.; VELPANDIAN, T.; SHARMA, S.K.; VISHNUBHATLA, S.; SHARMA, A.; SIROHIWAL, A.; MAKHARIA, G.K.; SINHA, S.; BISWAS, A.; SINGH, S. Correlation of Plasma Anti-Tuberculosis Drug Levels with Subsequent Development of Hepatotoxicity. **International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases**, v. 18, n. 2, 2014.

SCATENA, L.M.; VILLA, T.C.S.; NETTO, A.R.; KRITSKI, A.L.; DE FIGUEIREDO, T.M.R.M.; VENDRAMINI, S.H.F.; ASSIS, M.M. DE A.; DA MOTTA, M.C.S. Dificuldades de acesso a serviços de saúde para diagnóstico de tuberculose em municípios do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 3, p. 389-97, 2009.

SHU, C-C.; LEE, C-H.; LEE, M-C.; WANG, J-Y.; YU, C-J.; LEE, L-N. Hepatotoxicity Due to First-Line Anti-Tuberculosis Drugs: A Five-Year Experience in a Taiwan Medical Centre. **International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases**, v. 17, n. 7, 2013.

STEELE, M. A.; BURK, R. F.; DESPREZ, R. M. Toxic Hepatitis with Isoniazid and Rifampin. **CHEST Journal**, v. 99, n. 2, p. 465-471, 1991.

STERLING, T.R.V.; ELSA, M.; BORISOV, A.S.; SHANG, N.; GORDIN, F.; BLIVEN-SIZEMORE, E.; HACKMAN, J.; HAMILTON, C.D.; MENZIES, D.; KERRIGAN, A.; WEIS, S.E.; WEINER, M.; WING, D.; CONDE, M.B.; BOZEMAN, L.; HORSBURGH, R.; CHAISSON, R.E. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. **The New England Journal of Medicina**, v. 365, n. 23, p. 2155- 2166, 2011.

TAKAYAMA K, W.L.; DAVID, H.L. Effect of isoniazid on the in vivo mycolic acid synthesis, cell growth, and viability of *Micobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.2, n. 1, p. 29-35, 1972.

TOSTMANN, A.; BOEREE, M.J.; AARNOUTSE, R.E.; LANGE, W.C.M.; VAN DER VEN, A.J.A.M.; DEKHUIJZEN, R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 23, n. 2, p. 192-202, 2008.

VENERANDA, A.L.F. Uso de medicamentos nefrotóxicos em pediatria: prevalência, fatores de riscos e prevenção. 2006. 120 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Ceará, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Tratament of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes**. Geneva: World Health Organization; 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: Emergency Update 2008**. Geneva: World Health Organization, Stop TB Department, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Tuberculosis Control - Epidemiology, strategy, financing**. Geneva: World Health Organization; 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The Treatment of Tuberculosis: Guidelines**. 8. Ed. Geneva: World Health Organization; 2014.

XIMENES, R.A. DE A.; DE ALBUQUERQUE, M. DE F P. M.; SOUZA W. V.; MONTARROYOS, U. R.; DINIZ, G. T.; LUNA, C. F.; RODRIGUES, L.C. Is it better to be rich in a poor area or poor in a rich area? A multilevel analysis of a case-control study of social determinants of tuberculosis. **International Journal of Epidemiology**, v. 38, n. 5, p.1285–1296, 2009.

ZHANG, Y. The Magic Bullets and Tuberculosis Drug Targets. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**. v. 45, p. 520-570, 2005.

\_\_\_\_\_; YEW, W. W. Mechanisms of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. v. 13, n. 11, p. 1320-1330, 2009.

# ANEXO

