



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

CARLOS AUGUSTO ABREU ALBERIO

**EFEITOS ADVERSOS DO NOVO TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE NO
BRASIL**

**Belém
2012**

CARLOS AUGUSTO ABREU ALBERIO

**EFEITOS ADVERSOS DO NOVO TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE NO
BRASIL**

Dissertação de mestrado apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará, para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira.

Belém

2012

**Dados Internacionais de Catalogação-na- Publicação (CIP) – Biblioteca do
Núcleo de Medicina Tropical/UFPA, Belém-PA**

Alberio, Carlos Augusto Abreu

Efeitos adversos do novo tratamento para tuberculose no Brasil / Carlos Augusto Abreu Alberio; orientador, José Luiz Fernandes Vieira. – 2012.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais. Belém, 2012.

1. Tuberculose - Tratamento – Brasil. I. Vieira, José Luiz Fernandes, orient. II. Título.

CDD: 22. ed. 616.995



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

CARLOS AUGUSTO ABREU ALBERIO

EFEITOS ADVERSOS DO NOVO TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE NO BRASIL

Dissertação de mestrado apresentada para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Aprovada em:

Conceito:

Banca Examinadora

Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira

Orientador - NMT/UFPA

Profa. Dra. Eliete da Cunha Araújo

Membro – NMT/ UFPA

Profa. Dra. Maria da Conceição Nascimento Pinheiro

Membro – NMT/UFPA

Profa. Dra. Cléa Nazaré Carneiro Bichara

Membro – NMT/UFPA

Profa. Dra. Rosana Feio Libonati

Suplente – NMT/UFPA

AGRADECIMENTOS

A Deus acima de tudo.

Aos meus pais que sempre estiveram ao meu lado dando apoio e amor, para que possa continuar minha caminhada ao êxito pessoal e profissional.

À minha esposa e filho que são a razão da minha vida e que sempre me deram o carinho e o conforto necessários durante a realização deste trabalho.

Aos sujeitos que aceitaram participar deste estudo, cedendo informações a respeito de suas doenças.

Ao Dr. José Luiz Fernandes Vieira, meu orientador, e à Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa, minha coorientadora, que aceitaram contribuir para meu desenvolvimento acadêmico-científico ajudando-me na concretização deste projeto.

Aos meus amigos de turma que fizeram deste mestrado uma das melhores experiências da minha vida.

À Universidade Federal do Pará e ao Núcleo de Medicina Tropical pela oportunidade desta pós-graduação.

À Universidade do Estado do Pará (Centro de Saúde Escola do Marco) que permitiu a realização deste trabalho.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para o planejamento, execução e conclusão dessa dissertação.

O que sabemos é uma gota.
O que ignoramos é um oceano.
Isaac Newton.

RESUMO

A tuberculose continua sendo um problema de saúde pública em todo o Brasil. Diversos esforços têm sido realizados objetivando aumentar suas taxas de cura, como o emprego da estratégia DOTS (Tratamento Diretamente Observado por Curto Período) que visa reduzir os casos de abandono e melhorar a adesão ao tratamento. Em decorrência do aumento da resistência primária a isoniazida, o Ministério da Saúde modificou o esquema terapêutico, ajustando as doses da isoniazida e da pirazinamida, e acrescentando o etambutol na fase intensiva do tratamento. Pela ausência de dados sobre efeitos adversos em sujeitos brasileiros sob este novo esquema terapêutico, este estudo objetivou descrever a ocorrência dos referidos eventos, comparando-os ao tratamento anterior. Para tanto, foi realizado estudo transversal, retrospectivo, analítico, no período de setembro a dezembro de 2011, com levantamento de dados de prontuários médicos de 35 sujeitos sob o novo tratamento e 42 sob o antigo tratamento, em um serviço de referência secundária para o tratamento da tuberculose na cidade de Belém (Pará). O efeito adverso maior mais frequente no novo tratamento foi a hepatopatia, enquanto que o efeito adverso menor mais comum foi a irritação gástrica. A hepatopatia foi mais frequente nos pacientes que realizaram o antigo tratamento. A irritação gástrica e o prurido cutâneo foram mais frequentes no gênero feminino, enquanto que os pacientes a partir da quarta década de vida apresentaram maior ocorrência de prurido cutâneo. Aqueles em retratamento apresentaram maior ocorrência de irritação gástrica e artralgia, independente do tratamento. Já a hepatopatia foi mais frequente nos pacientes considerados casos novos que realizaram o antigo tratamento. Na evolução temporal dos efeitos adversos, o prurido cutâneo e a artralgia foram mais frequentes no início dos tratamentos. No antigo tratamento, a neuropatia apresenta maior ocorrência a partir da metade da terapia, enquanto que a cefaléia apresenta distribuição irregular. Tais dados indicam que o novo tratamento para tuberculose reduziu a ocorrência de hepatopatia.

Palavras Chaves: Tuberculose, Tratamento, Efeitos Adversos.

ABSTRACT

Tuberculosis remains a public health problem in Brazil. Several attempts have been made to improve cure rates of the disease, such as DOTS (Directly Observed Treatment in Short – Course) which aims to reduce drop-outs and improve patient compliance to treatment. Due to the increased primary resistance to isoniazid, the Ministry of Health decided to modify the treatment regimen, adjusting doses of isoniazid and pyrazinamide, and adding ethambutol in the intensive phase of treatment. The absence of data on adverse effects in Brazilian subjects under this new regimen, this study aimed to describe the occurrence of such events, comparing them to previous treatment. To this end, a cross-sectional, retrospective, analytical study was accomplished in the period from September to December 2011, with survey data from medical records of 35 subjects under the new treatment and 42 under the old treatment, from a secondary referral service for the treatment of tuberculosis in Belém (Pará). The most common major adverse effect on the new treatment was the liver disease, whereas the most common minor adverse event was gastric irritation. The liver disease was more frequent in patients who underwent the old treatment. Gastric irritation and itchy skin were more common in females, while patients from the fourth decade of life had a higher occurrence of itchy skin. Those retreated had increased incidence of gastric irritation and arthralgia, independent of treatment. Already liver disease was more frequent in patients who were considered new cases underwent in the old treatment. In the temporal evolution of the adverse effects, itchy skin and arthralgia were more frequent at the beginning of treatments. In the old treatment, neuropathy is more frequent from the middle of therapy, while the headache has an irregular distribution. These data indicate that the new treatment of tuberculosis decreased occurrence of liver disease.

Keywords: Tuberculosis, Treatment, Adverse Effects.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Figura 1 – Múmia egípcia (1.000 a.C.)..... | 05. |
| Figura 2 – Robert Koch..... | 06. |
| Figura 3 – Sanatório para tratamento da tuberculose..... | 06. |
| Figura 4 – <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 07. |
| Figura 5 – Distribuição de casos de tuberculose no mundo..... | 08. |
| Figura 6 – Fagocitose do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 10. |
| Figura 7 – Bacilo álcool-ácido resistente (método de Ziehl-Neelsen)..... | 12. |
| Figura 8 – Colônia de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 13. |
| Figura 9 – Lâmina com alterações histopatológicas da tuberculose..... | 14. |
| Figura 10 – Complexo primário. Opacidade aérea periférica (foco de Ghon) no lobo inferior direito (setas menores) e linfadenopatia hilar à direita (setas maiores)..... | 15. |
| Figura 11 – Padrão miliar. Pequenos nódulos difusos bilateralmente..... | 15. |
| Figura 12 – Consolidação e derrame pleural. Opacidade aérea no lobo inferior esquerdo e uma opacidade homogênea que se estende pela parede lateral esquerda..... | 16. |
| Figura 13 – Opacidade aérea no lobo superior direito com atelectasia..... | 16. |
| Figura 14 – Consolidação bilateral do segmento ápico-posterior dos lobos superiores..... | 17. |
| Figura 15 – Consolidação aérea nos lobos superiores (direito> esquerdo) com grande cavidade no lobo superior direito (setas)..... | 17. |
| Figura 16 – Nódulo circunscrito no lobo inferior esquerdo (setas) Radiograficamente os tuberculomas podem simular carcinoma broncogênico..... | 18. |
| Figura 17 – Focos de condensação (quadrado), nódulos no espaço aéreo (seta grossa), nódulos centrolobulares (seta fina), preenchimento bronquiolar adjacente (seta vazada) e pequena cavidade no lobo superior esquerdo..... | 19. |
| Figura 18 – Opacidades centrolobulares ramificadas tipo “árvore em brotamento” (seta vazada), nódulos centrolobulares (seta fina) e do espaço aéreo (seta grossa)..... | 19. |

| | |
|---|-----|
| Figura 19 – Pequenas cavidades (asterisco), nódulos do espaço aéreo, opacidades centrolobulares ramificadas e brônquio de paredes espessadas (seta curva)..... | 20. |
| Figura 20 – Leitura do teste tuberculínico..... | 22. |
| Figura 21 – Distribuição temporal de hepatopatia, nos sujeitos que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011..... | 52. |
| Figura 22 – Distribuição temporal de irritação gástrica, nos sujeitos que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011..... | 52. |
| Figura 23 – Distribuição temporal de prurido cutâneo, nos sujeitos que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011..... | 53. |
| Figura 24 – Distribuição temporal de artralgia, nos sujeitos que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011..... | 53. |
| Figura 25 – Distribuição temporal de neuropatia, nos sujeitos que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011..... | 54. |
| Figura 26 – Distribuição temporal de cefaléia, nos sujeitos que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011..... | 54. |

| | |
|---|-----|
| Figura 27 – Ocorrência de efeitos adversos conforme o gênero, nos sujeitos atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011..... | 56. |
| Figura 28 – Ocorrência de efeitos adversos conforme a idade, nos sujeitos atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011..... | 57. |

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Características demográficas dos sujeitos com tuberculose que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.....47.
- Tabela 2 – Sinais e sintomas dos sujeitos com tuberculose, antes do novo (Grupo N) e do antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.....48.
- Tabela 3 – Antecedentes mórbidos dos sujeitos com tuberculose, antes do novo (Grupo N) e do antigo tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.....49.
- Tabela 4 – Histórico de tabagismo, alcoolismo e uso de outras drogas de abuso, entre os sujeitos com tuberculose, antes do novo (Grupo N) e do antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.....50.
- Tabela 5 – Ocorrência de efeitos adversos nos sujeitos que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.....51.
- Tabela 6 – Ocorrência de efeitos adversos conforme o gênero, nos sujeitos atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.....55.
- Tabela 7 – Ocorrência de efeitos adversos conforme a idade, nos sujeitos atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.....56 e 57.

Tabela 8 – Efeitos adversos nos sujeitos com primo-infecção e recidiva, que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendido no Centro de Saúde Escola do Marco, no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.....58 e 59.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-------|--|
| AAN | Amplificação de Ácidos Nucléicos |
| AIDS | Síndrome da imunodeficiência adquirida |
| BAAR | Bacilo Álcool-Ácido Resistente |
| CIM | Concentração Inibitória Mínima |
| DNA | Ácido Desoxirribonucléico |
| DOTS | Tratamento Diretamente Observado Por Curto Período |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| LBA | Lavado bronco-alveolar |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| RAM | Reações adversas aos medicamentos |
| RNA | Ácido Ribonucléico |
| SIM | Sistema de informação sobre mortalidade |
| SINAN | Sistema de informação de agravos de notificação |
| WHO | World Health Organization |

SUMÁRIO

| | | |
|--------------|--|------------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 01. |
| 2 | JUSTIFICATIVA | 03. |
| 3 | OBJETIVOS | 04. |
| 3.1 | OBJETIVO GERAL..... | 04. |
| 3.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 04. |
| 4 | REFERENCIAL TEÓRICO | 05. |
| 4.1 | HISTÓRICO..... | 05. |
| 4.2 | CARACTERÍSTICAS GERAIS..... | 07. |
| 4.3 | EPIDEMIOLOGIA..... | 08. |
| 4.4 | FISIOPATOGENIA..... | 09. |
| 4.5 | DIAGNÓSTICO..... | 11. |
| 4.5.1 | Diagnóstico clínico | 11. |
| 4.5.2 | Diagnóstico microbiológico | 12. |
| 4.5.3 | Diagnóstico histopatológico | 13. |
| 4.5.4 | Diagnóstico radiológico | 14. |
| 4.5.4.1 | Tuberculose primária..... | 15. |
| 4.5.4.2 | Tuberculose pós-primária..... | 17. |
| 4.5.5 | Diagnóstico endoscópico | 20. |
| 4.5.6 | Diagnóstico sorológico | 20. |
| 4.5.7 | Diagnóstico fenotípico | 21. |
| 4.5.8 | Diagnóstico molecular | 21. |
| 4.5.9 | Diagnóstico da tuberculose infecção latente (TIL) | 21. |
| 4.5.9.1 | Teste tuberculínico..... | 21. |
| 4.6 | TRATAMENTO..... | 22. |
| 4.6.1 | Isoniazida (H) | 24. |
| 4.6.1.1 | Mecanismo de ação..... | 25. |
| 4.6.1.2 | Biotransformação e excreção..... | 25. |
| 4.6.1.3 | Efeitos adversos..... | 26. |
| 4.6.1.3.1 | Efeitos adversos menores..... | 26. |
| 4.6.1.3.2 | Efeitos adversos maiores..... | 27. |
| 4.6.1.4 | Interações..... | 28. |
| 4.6.1.4.1 | Alimentos..... | 28. |

| | | |
|--------------|---|------------|
| 4.6.1.4.2 | Medicamentos..... | 28. |
| 4.6.2 | Rifampicina (R) | 29. |
| 4.6.2.1 | Mecanismo de ação..... | 29. |
| 4.6.2.2 | Biotransformação e excreção..... | 29. |
| 4.6.2.3 | Efeitos adversos..... | 30. |
| 4.6.2.3.1 | Efeitos adversos menores..... | 30. |
| 4.6.2.3.2 | Efeitos adversos maiores..... | 30. |
| 4.6.2.4 | Interações..... | 31. |
| 4.6.2.4.1 | Alimentos..... | 31. |
| 4.6.2.4.2 | Medicamentos..... | 31. |
| 4.6.3 | Pirazinamida (P) | 32. |
| 4.6.3.1 | Mecanismo de ação..... | 33. |
| 4.6.3.2 | Biotransformação e excreção..... | 33. |
| 4.6.3.3 | Efeitos adversos..... | 33. |
| 4.6.3.3.1 | Efeitos adversos menores..... | 33. |
| 4.6.3.3.2 | Efeitos adversos maiores..... | 34. |
| 4.6.3.4 | Interações..... | 34. |
| 4.6.3.4.1 | Alimentos..... | 34. |
| 4.6.3.4.2 | Medicamentos..... | 34. |
| 4.6.4 | Etambutol (E) | 35. |
| 4.6.4.1 | Mecanismo de ação..... | 35. |
| 4.6.4.2 | Biotransformação e excreção..... | 35. |
| 4.6.4.3 | Efeitos adversos..... | 36. |
| 4.6.4.4 | Interações..... | 36. |
| 4.6.4.4.1 | Alimentos..... | 36. |
| 4.6.4.4.2 | Medicamentos..... | 37. |
| 4.7 | EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE..... | 37. |
| 5 | MATERIAIS E MÉTODOS | 42. |
| 5.1 | MODELO DO ESTUDO..... | 42. |
| 5.2 | POPULAÇÃO-ALVO..... | 42. |
| 5.3 | LOCAL..... | 43. |
| 5.4 | AMOSTRA..... | 43. |
| 5.5 | PERÍODO..... | 43. |

| | | |
|----------|---|------------|
| 5.6 | TRATAMENTO..... | 43. |
| 5.7 | EFEITOS ADVERSOS..... | 44. |
| 5.8 | VARIÁVEIS ESTUDADAS..... | 45. |
| 5.9 | ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 45. |
| 5.10 | AVALIAÇÃO ÉTICA..... | 45. |
| 6 | RESULTADOS..... | 47. |
| 6.1 | ACHADOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS SUJEITOS PARTICIPANTES DO ESTUDO..... | 47. |
| 6.1.1 | Características demográficas..... | 47. |
| 6.1.2 | Sinais e sintomas da tuberculose..... | 48. |
| 6.1.3 | Antecedentes mórbidos..... | 49. |
| 6.1.4 | Histórico de tabagismo, alcoolismo e uso de outras drogas de abuso..... | 49. |
| 6.2 | EFEITOS ADVERSOS..... | 50. |
| 6.2.1 | Comparação das ocorrências dos efeitos adversos do novo e do antigo tratamento..... | 50. |
| 6.2.2 | Comparação dos efeitos adversos entre o gênero e a idade dos participantes do estudo..... | 55. |
| 6.2.3 | Comparação da ocorrência dos efeitos adversos entre os casos de primo-infecção, recidiva e retratamento..... | 58. |
| 7 | DISCUSSÃO..... | 60. |
| 8 | CONCLUSÃO..... | 65. |
| | REFERÊNCIAS..... | 66. |
| | ANEXOS..... | 79. |

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma das doenças infectocontagiosas mais prevalentes no Brasil, onde sua ocorrência ainda permanece elevada, situando-se entre os países responsáveis por 90% dos casos no mundo (WHO, 2009), apesar da redução de 26% na incidência e de 32% na mortalidade pela doença, as quais foram resultantes dos avanços das estratégias de controle e expansão da cobertura do Plano Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), baseado na otimização dos sistemas de informação, na expansão do esquema de tratamento supervisionado (DOTS – Tratamento Diretamente Observado Por Curto Período), na disponibilização do teste para detecção do HIV para os portadores da doença e no diagnóstico precoce. De maneira conjunta, tais ações promoveram a melhoria dos indicadores de cura, a redução da incidência e o aumento da aderência ao tratamento (WHO, 2009; BRASIL, 2011). Ressalte-se que tais avanços foram evidenciados a partir de 1999, com a implantação da estratégia DOTS, atingindo a taxa de 38,2 casos para cada 100.000 habitantes em 2007 (CONDE, 2009).

Entretanto, somente a implantação de estrutura adequada de vigilância e tratamento não é suficiente para o controle da doença, uma vez que esta se relaciona as condições socioeconômicas da população. Serviços de atenção primária à saúde, como os Programas de Saúde da Família (PSF), condições de saneamento adequadas, com abrangente rede de esgoto e tratamento de água, medidas educacionais que facilitem o acesso da população à educação de qualidade, alimentação balanceada e políticas públicas que favoreçam a redução do desemprego, são algumas das medidas essenciais à redução da doença (SANTOS, 2007).

O abandono do tratamento é um dos mais importantes problemas enfrentados para o efetivo controle da tuberculose. Várias razões levam o paciente a não aderir ao tratamento: questões econômicas como a falta de recursos para o deslocamento à unidade de saúde para receber os medicamentos; aos hábitos do paciente que comprometem a evolução, como tabagismo, alcoolismo e outras drogas de abuso; a abordagem inadequada do paciente pela equipe da saúde; os efeitos adversos aos fármacos, ao tempo de tratamento, dentre outras (NATAL, 1999).

O esquema para o tratamento da tuberculose que era utilizado desde 1979 foi modificado no Brasil, em razão do aumento da resistência aos quimioterápicos de primeira linha, com taxas de resistência primária à Isoniazida de 5,96%, Rifampicina 1,53% e Rifampicina/Isoniazida 1,38%. A partir de 2010, passou a ser empregada a associação dos fármacos em doses fixas combinadas em formulação de comprimidos (fixed-dose combinations – FDCs) 4 em 1 (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol – RHZE) para a fase de tratamento intensivo e 2 em 1 (Rifampicina e Isoniazida – RH) para a manutenção. Além da introdução de uma quarta droga, também houve a redução das doses da Isoniazida e Pirazinamida em relação ao tratamento anterior e o peso mínimo do paciente, exigido para a administração da dose plena dos medicamentos, que era de 46 kg passou para 51 kg (BOMBARDA, 2009; CONDE, 2010).

Em relação ao tratamento anterior da tuberculose, a ocorrência de efeitos adversos menores, quando não há necessidade de suspensão do tratamento, varia de 5% a 26%, sendo a irritação gástrica o mais frequente. Já os efeitos adversos maiores, os quais determinam a suspensão ou alteração do esquema terapêutico, varia de 2% a 8%, onde a hepatopatia constitui a sua principal manifestação. No esquema terapêutico atual, a ocorrência de efeitos adversos graves, segundo dados da OMS, registram valores entre 3 a 6%, sugerindo equivalência entre as duas terapias (BLOMBERG, 2001; ARBEX, 2010).

2 JUSTIFICATIVA

Com a introdução recente de um novo tratamento para a tuberculose no Brasil pelo Ministério da Saúde (MS), espera-se reduzir as formas multirresistentes da doença juntamente com os efeitos adversos advindos desta terapia, as quais comprometem a adesão do paciente.

Este esquema de tratamento é realizado na maioria dos países, em decorrência do aumento dos casos de resistência primária aos quimioterápicos de primeira linha. Porém, não há o conhecimento dos efeitos adversos que este tratamento pode acarretar na população brasileira, portadora de características singulares relacionadas ao seu longo e complexo processo de miscigenação.

Ao se considerar que poucos estudos avaliaram a ocorrência de efeitos adversos resultantes da nova abordagem terapêutica da doença, torna-se necessário que se busque identificar as manifestações clínicas relacionadas a este tratamento no país, para que medidas de controle possam ser adotadas precocemente, contribuindo para o sucesso do mesmo. Portanto, este estudo visa fornecer informações necessárias para subsidiar o manejo do tratamento da tuberculose, através da descrição minuciosa dos efeitos adversos durante a poliquimioterapia, comparando-os ao antigo tratamento. Desta forma, espera-se melhorar a adesão do paciente e o consequente aumento das taxas de cura da tuberculose no Brasil.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar os efeitos adversos do novo tratamento da tuberculose.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar os efeitos adversos maiores e menores, comparando-os entre o antigo e o novo tratamento da doença.

Identificar os sinais e sintomas da doença antes dos tratamentos, os antecedentes mórbidos pessoais e o histórico de tabagismo, alcoolismo e uso de outras drogas de abuso.

Relacionar os efeitos adversos com o gênero e a idade dos sujeitos.

Comparar os efeitos adversos nos casos novos e retratamentos.

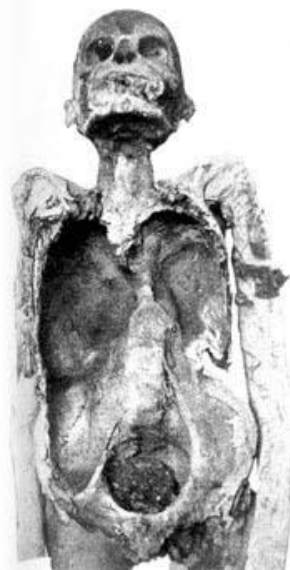
Avaliar a evolução temporal dos efeitos adversos nos grupos de estudo.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 HISTÓRICO

A tuberculose é doença milenar. Com a datação pelo carbono 14, esqueletos com lesões ósseas compatíveis com tuberculose foram encontrados em várias regiões do mundo. Persas e chineses há 2.000 a.C., referiam-se à tísica. Porém, as primeiras evidências seguras de tuberculose foram constatadas em 44 múmias (Figura 1), todas de Tebas, datadas de 3.700 a 1.000 a.C. (ROSEMBERG, 2002).

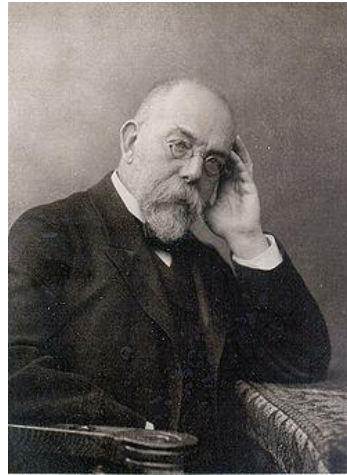
Figura 1 – Múmia egípcia (1.000 a.C.).



FONTE: Disponível em: <<http://itarget.com.br/newclients/pulmonar.org.br/2010/?op=paginas&tipo=pagina&secao=6&pagina=50>>. Acesso em: 10 fev. 2011.

Através das técnicas de biologia molecular, demonstrou-se que, no continente americano, na era pré-colombiana, a tuberculose já existia, sendo considerado o mais antigo diagnóstico bacteriológico em pessoa que viveu há 1.100 a.C. Até o final do século 19, os tratamentos para tuberculose eram irracionais (sangrias, ventosas, leite de camelo, dentre outros). Porém, com a identificação do bacilo da tuberculose por Robert Koch (Figura 2), em 1882, surgiram novos tratamentos utilizando soros, antígenos bacilares, vacinas; entretanto igualmente ineficazes (ROSEMBERG, 2002).

Figura 2 – Robert Koch.



FONTE: Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Robert_Koch>. Acesso em 10 fev. 2011.

Naquela ocasião, o único tratamento efetivo era o pneumotórax artificial, o qual se baseava no repouso relativo das áreas lesionadas, subtraindo-as das distensões traumatizantes, provocadas principalmente pela tosse. Outros procedimentos, como ressecções cirúrgicas diversas, para tratamento das lesões crônicas, foram igualmente utilizados até a década de 50, com taxa de cura de 30 a 40%. Os sanatórios (Figura 3) proliferaram em vários países do mundo, cuja terapêutica fundamentava-se em medidas higienodietéticas (ROSEMBERG, 2002).

Figura 3 – Sanatório para tratamento da tuberculose.



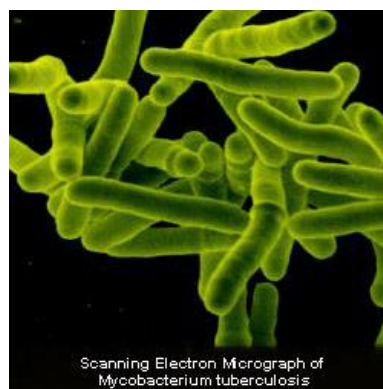
FONTE: Disponível em: <<http://www.lugaresesuashistorias.blogspot.com/2010/06/sanatorio-de-waverly-hillskentucky-eua.html>>. Acesso em: 10 fev. 2011.

Somente com o desenvolvimento das drogas antituberculosas, a partir de 1940, a letalidade pela doença reduziu drasticamente. Nos países desenvolvidos, a tuberculose aproximou-se da eliminação, enquanto que naqueles em desenvolvimento não foram observadas mudanças significativas na incidência e prevalência da doença. Todavia, a partir dos anos 80, a tuberculose recrudescceu de forma generalizada, levando a Organização Mundial de Saúde, em março de 1993, declará-la em estado de urgência e emergência no mundo. Vários fatores contribuíram para esta grave reversão: a redução do rigor dos programas de controle da doença, a epidemia do HIV, o crescimento das cepas do *Mycobacterium tuberculosis* resistentes às drogas antituberculosas, o aumento geral da miséria, entre outros (ROSEMBERG, 2002).

4.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 4), que é composto por micobactérias distintas entre si e que apresentam semelhanças genóticas restritas ao complexo, cujos componentes são: *Mycobacterium tuberculosis* tipo *hominis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis-BCG*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae* e *Mycobacterium pinnipedii* (CONDE, 2010).

Figura 4 – *Mycobacterium tuberculosis* (micrografia eletrônica de varredura).

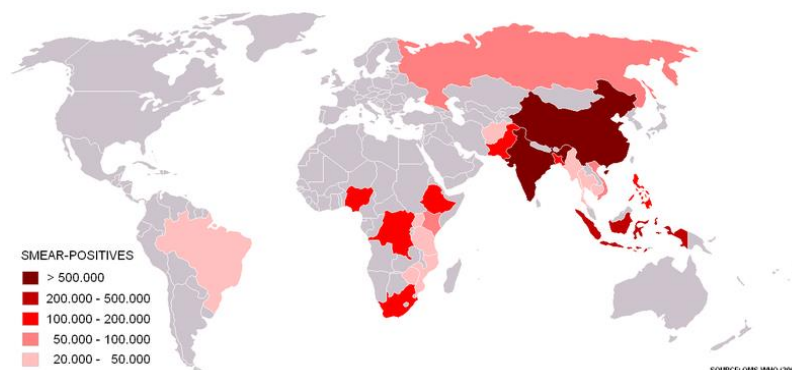


O *Mycobacterium tuberculosis* pertence à ordem das Actinomicetales, família das Mycobacteriaceae e gênero *Mycobacterium*. Este gênero, único da família Mycobacteriaceae, representa uma transição entre eubactérias e os actinomicetos. Os bacilos são retos ou ligeiramente curvos, com dimensões que variam entre 0,2µm e 0,6 µm por 1 µm e 10 µm, imóveis e não formadores de esporos ou cápsulas. O crescimento é variável, podendo ser rápido (cerca de 3 horas) nas paredes das cavidades pulmonares, ou lento (em torno de 18 a 20 horas) nas lesões fechadas e intracelulares. É resistente à descoloração por alcoóis e ácidos, característica esta que se deve ao alto teor de lipídios presentes em sua membrana e evidenciado na baciloscopia pelo método de Ziehl-Neelsen (MELO, 2010).

4.3 EPIDEMIOLOGIA

A magnitude da tuberculose pode ser evidenciada pelas estimativas da OMS de 9,27 milhões de casos novos no ano de 2007. A maioria destes na Ásia (55%) e na África (31%), enquanto as regiões do Mediterrâneo Oriental (6%), Europa (5%) e Américas (3%) com os menores percentuais (Figura 5). Apesar do aumento do número de casos novos, a incidência global vem diminuindo lentamente (menos de 1% ao ano), sendo estimada taxa de 139 casos por 100.000 habitantes. Houve declínio na maioria dos continentes e somente a Europa manteve sua taxa estável.

Figura 5 – Distribuição dos casos de tuberculose no mundo.



FONTE: Disponível em: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mapa_tuberculose.png>. Acesso em: 10 fev. 2011.

Segundo a OMS, o Brasil é um dos 22 países que apresentam 80% dos casos de tuberculose no mundo. Em 2010, o Brasil notificou 70.601 casos, correspondendo

a incidência de 37,9/100.000 habitantes. Estes indicadores colocaram o País na 19ª posição em relação ao número de casos e na 104ª posição em relação à taxa de incidência (WHO, 2009; BRASIL, 2011).

Em 2010, a região norte do Brasil apresentou taxa de incidência de 45,4/100.000 habitantes com 7.032 casos confirmados. O estado do Pará possui a quarta maior incidência de tuberculose entre os estados da federação (46,2/100.000 habitantes) apresentando 3.441 casos notificados. A cidade de Belém é a terceira capital do País com a maior taxa de incidência (95,1/100.000 habitantes) com 1.801 casos (BRASIL, 2011).

A distribuição da doença se concentra em 315 dos 5.564 municípios do país, correspondendo a 70% de todos os casos. O estado de São Paulo apresenta o maior número absoluto e o estado do Rio de Janeiro a maior taxa de incidência (BRASIL, 2011).

É importante destacar que morrem anualmente, no Brasil, 4.800 pessoas de tuberculose, doença curável e evitável, representando taxa de mortalidade de 2,5/100.000 habitantes. Na maioria, os óbitos ocorrem nas regiões metropolitanas e nas unidades hospitalares. A doença é a terceira causa de morte por doenças infecciosas e a primeira nos pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (BRASIL, 2011).

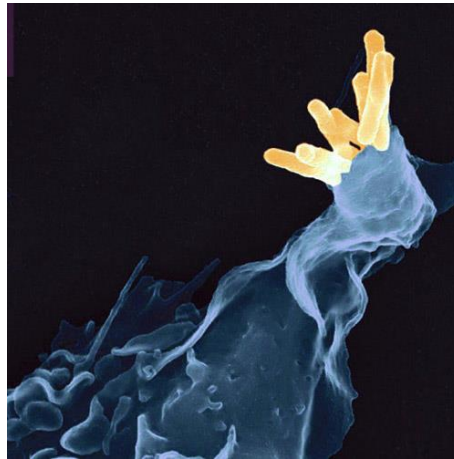
As principais metas globais e indicadores para o controle da tuberculose foram elaborados pela OMS no contexto das metas de desenvolvimento do milênio, bem como no STOP TB Partnership (Parceria Para Eliminar A Tuberculose) e na Assembléia Mundial da Saúde. Foram consideradas metas de impacto reduzir, até o ano de 2015, a incidência para 25,9/100.000 habitantes e a taxa de prevalência e de mortalidade à metade em relação a 1990. Além disso, espera-se que até 2050 a incidência global de tuberculose ativa seja inferior a 1/100.000 habitantes ao ano (WHO, 2009).

4.4 FISIOPATOGENIA

A infecção pela *Mycobacterium tuberculosis* ocorre pela inalação das gotículas de Flügge contendo bacilos, expelidos pelas vias aéreas dos pacientes com tuberculose pulmonar durante a tosse ou a fala. No entanto, somente o núcleo seco das gotículas de Flügge, chamado de núcleo de Wells (com diâmetro inferior a cinco

micrômetros e contendo um a três bacilos), é capaz de alcançar os alvéolos pulmonares, onde será fagocitado (Figura 6) pelos macrófagos alveolares residentes (FLYNN, 2001; SMITH, 2003).

Figura 6 – Fagocitose do *Mycobacterium tuberculosis*.



FONTE: Disponível em: <<http://www.flickr.com/photos/ajc1/2527157909/>>. Acesso em: 10 fev. 2011.

Uma parte dos bacilos será destruída neste momento, e outra se multiplicará nos macrófagos. A seguir, se disseminarão pela via linfática, através dos gânglios regionais, e alcançarão diferentes órgãos pela via hematogênica, produzindo lesões secundárias. A partir da migração dos macrófagos infectados e das células dendríticas para os linfonodos regionais se inicia a resposta imune específica, com sensibilização dos linfócitos T CD4+ helper tipo 1 (resposta Th1), por interleucina-1, interleucina-2 e fator de necrose tumoral- α e a produção de interleucina-2 e de interferon- γ pelo linfócito sensibilizado. A sensibilização do linfócito T CD4+ é denominada reação de hipersensibilidade, e a produção de interleucina-2 e de interferon- γ pelo linfócito sensibilizado de imunidade celular adquirida. Cerca de 20 a 40 dias após o controle da infecção, o linfócito T CD4+ começa a produzir interleucina-4, que é a citocina ligada à resposta produzida pelos linfócitos T CD4+ helper tipo 2 (resposta Th2), com a intenção de modificar os mecanismos efetores da resposta imune mediada pelas células e, assim, controlar o processo, auxiliando na resolução da inflamação (SMITH, 2003).

Nos pacientes infectados ocorrem as reações de hipersensibilidade e celular adquirida. Em pequena parcela de infectados a reação celular tardia não é capaz de

conter a evolução da infecção para tuberculose, ocorrendo o quadro clínico conhecido como tuberculose primária. Na maioria dos casos, no entanto, a imunidade celular adquirida ou tardia é capaz de controlar a infecção (SMITH, 2003).

Entretanto, em até 10% dos pacientes com a infecção controlada pela imunidade celular tardia um foco se reativará em algum momento da vida, originando um quadro denominado tuberculose secundária ou de reativação. Na maioria dos casos, não é possível determinar a razão pela qual uma pessoa desenvolveu ou não a doença, mas determinadas patologias são fatores de risco, principalmente se determinam imunossupressão. Neste âmbito, destaca-se a infecção pelo HIV, sem dúvida o mais potente reativador da tuberculose até hoje conhecido. Existe também a possibilidade de que o paciente se infecte novamente e desenvolva a doença (SMITH, 2003).

4.5 DIAGNÓSTICO

4.5.1 Diagnóstico clínico

A tuberculose pulmonar pode se apresentar sob a forma primária, pós-primária (ou secundária) ou miliar. Os sintomas clássicos da tuberculose pulmonar são: tosse persistente, produtiva ou não (com muco e eventualmente sangue), febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento. A tuberculose pulmonar primária é mais comum em crianças e clinicamente apresenta-se, na maioria das vezes, de forma insidiosa. O paciente se apresenta irritadiço, com febre baixa, sudorese noturna, inapetência, e o exame físico pode ser inexpressivo (KRITSKI, 2007; CONDE, 2009).

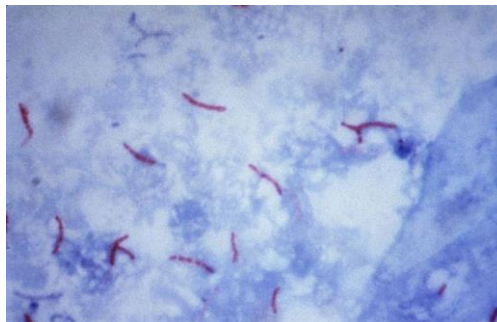
Já a tuberculose pulmonar pós-primária pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum no adolescente e adulto jovem. Tem como característica principal a tosse, seca ou produtiva. A expectoração pode ser purulenta ou mucóide, com ou sem sangue. A febre vespertina, sem calafrios, não costuma ultrapassar os 38,5 °C. A sudorese noturna e a anorexia são comuns. O exame físico geralmente mostra “fascies” de doença crônica e emagrecimento, embora pacientes com bom estado geral e sem perda de apetite também possam ter tuberculose pulmonar. A ausculta pulmonar pode apresentar diminuição do murmúrio vesicular, sopro anfórico ou mesmo estar normal (KRITSKI, 2007; CONDE, 2009).

A tuberculose miliar tem a sua denominação vinculada ao aspecto radiológico pulmonar. É uma forma grave da doença e a apresentação clássica é a aguda, mais comum nas crianças e adultos jovens. Os sintomas são febre, astenia e emagrecimento, que em associação com tosse ocorrem em 80% dos casos. O exame físico mostra hepatomegalia (35% dos casos), alterações do sistema nervoso central (30% dos casos) e alterações cutâneas do tipo eritemato-máculo-papulo vesiculosas (KRITSKI, 2007; CONDE, 2009).

4.5.2 Diagnóstico microbiológico

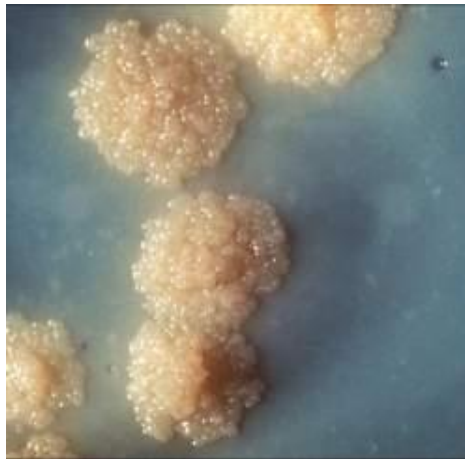
A baciloscopia no escarro espontâneo ou induzido é o principal método para o diagnóstico da doença. Apresenta valor preditivo positivo elevado no nosso meio (maior que 95%), porém com sensibilidade entre 40 a 60%. A técnica de Ziehl-Neelsen (Figura 7) é empregada para identificação do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR). O número mínimo necessário para produzir um esfregaço com resultado positivo varia de 5.000 a 10.000 bacilos por mililitro. A coleta através da técnica do escarro induzido, isto é, a obtenção de amostras de escarro utilizando a nebulização ultra-sônica com solução salina hipertônica a 3%, é indicada nos casos em que o paciente não apresenta expectoração espontânea com radiografia sugestiva de tuberculose, e por ter rendimento semelhante e melhor relação custo-benefício, quando comparada a broncoscopia com lavado broncoalveolar (CONDE, 1999; 2000; McWILLIAMS, 2002; BRASIL, 2008).

Figura 7 – Bacilo álcool-ácido resistente (método de Ziehl-Neelsen).



A cultura do escarro é considerada o padrão ouro para o diagnóstico das micobacterioses (Figura 8). Diferentemente da baciloscopia, este método permite a identificação do *Mycobacterium tuberculosis* e a realização dos testes de sensibilidade antimicrobiana. Aumenta o rendimento diagnóstico (sensibilidade) de 20 a 40%. De modo geral, o crescimento em meios sólidos, como o Löwenstein que é o mais utilizado leva em torno de 20-30 dias e em meios líquidos de 10-15 dias. Os sistemas que realizam a cultura automatizada têm por objetivo maximizar as taxas de positividade e minimizar o tempo de detecção (KUDOH, 1974; LAZLO, 1999).

Figura 8 – Colônia de *Mycobacterium tuberculosis*.

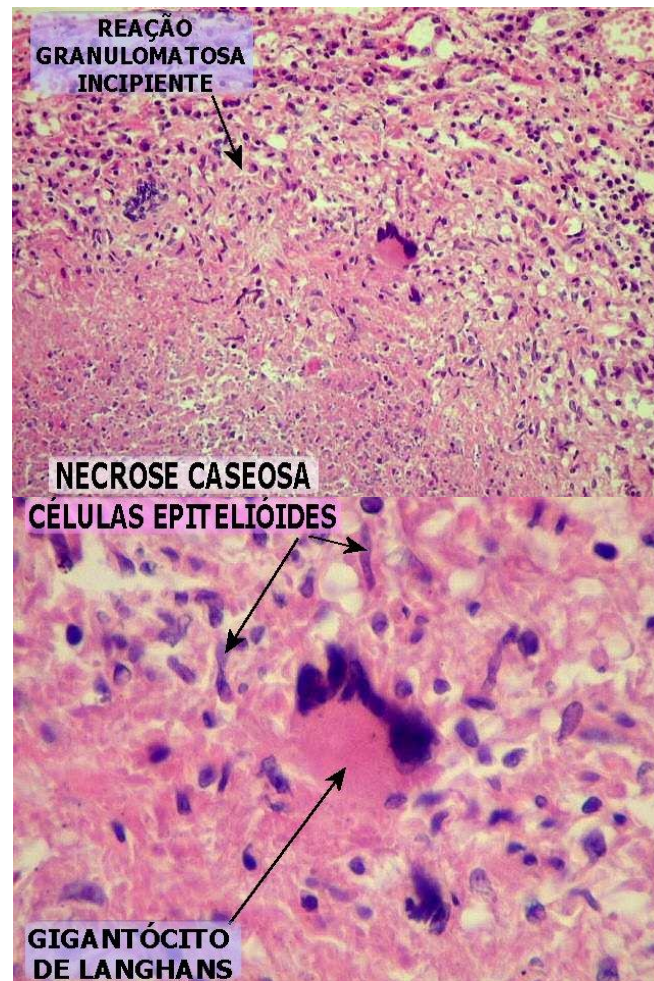


FONTE: Disponível em: <<http://www.diariodasaude.com.br/print.php?article=tuberculose-brasil-meta-da-organizacao-mundial-da-saude>>. Acesso em: 10 fev. 2011.

4.5.3 Diagnóstico histopatológico

É empregado nas formas extrapulmonares, ou naquelas pulmonares que apresentam, a imagem radiológica, como doença difusa como, por exemplo, na tuberculose miliar, ou nos pacientes imunossuprimidos. Nos pacientes não imunossuprimidos, a baciloscopia do tecido geralmente é negativa, e a presença de granuloma, com necrose de caseificação, é sugestivo de tuberculose (Figura 9). No entanto, como o padrão ouro é a cultura seguida da confirmação da espécie *Mycobacterium tuberculosis*, todo material coletado por biópsia deve ser enviado para cultura em meio específico (BRASIL, 2002; SIDDIQI, 2003).

Figura 9 – Lâmina com as alterações histopatológicas da tuberculose.



FONTE: Disponível em: <<http://www.anapat.unicamp.br/laminfl13.html>>. Acesso em: 10 fev. 2011.

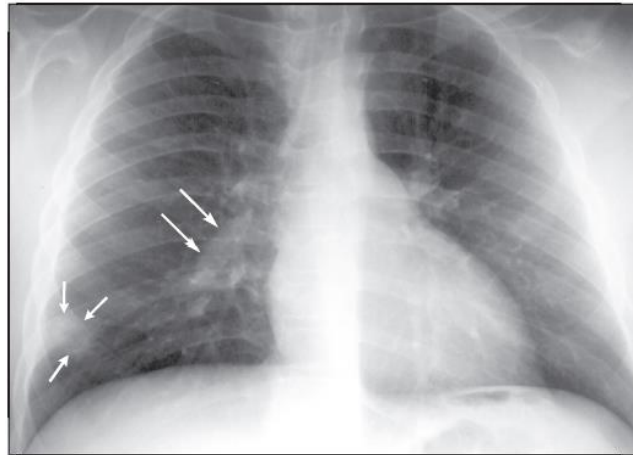
4.5.4 Diagnóstico radiológico

A tuberculose pulmonar apresenta opacidades radiológicas na maioria dos casos, constituindo relevante instrumento diagnóstico. Devem-se considerar duas situações distintas: a tuberculose primária e a tuberculose pós-primária (ou secundária), pois as alterações radiográficas são distintas. A radiografia de tórax é o método de escolha na avaliação inicial da doença e no acompanhamento clínico. Na tuberculose primária, as apresentações mais comuns são as consolidações parenquimatosas (Figura 10), linfonomegalia mediastinal e hilar (Figura 10), padrão miliar ou micronodular (Figura 11), derrame pleural (Figura 12), atelectasia (Figura 13); enquanto que na tuberculose pós-primária identificam-se as opacidades

heterogêneas (Figura 14), consolidações (Figura 14), cavidades (Figura 15), padrão retículo-nodular (Figura 15), nódulo (Figura 16) ou tuberculoma (McADAMS, 1995; CAMPOS, 2002; WANG, 2003; BURRILL, 2007; DALEY, 2009).

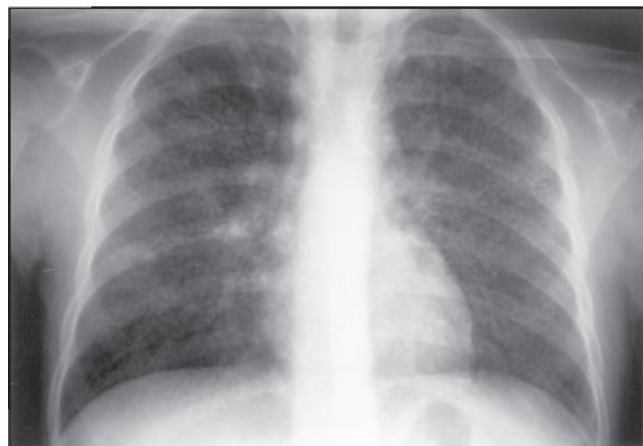
4.5.4.1 Tuberculose primária:

Figura 10 – Complexo primário. Opacidade aérea periférica (foco de Ghon) no lobo inferior direito (setas menores) e linfadenopatia hilar à direita (setas maiores).



FONTE: DALEY (2009).

Figura 11 – Padrão miliar. Pequenos nódulos difusos bilateralmente (2-3 mm).



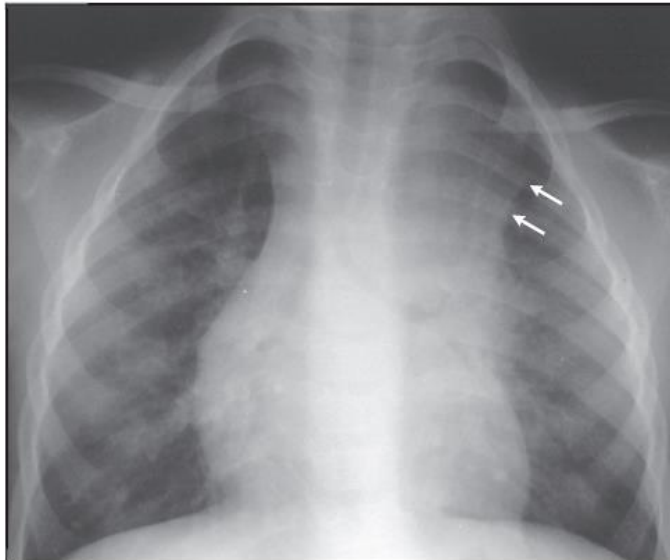
FONTE: DALEY (2009).

Figura 12 – Consolidação e derrame pleural. Opacidade aérea no lobo inferior esquerdo e uma opacidade homogênea que se estende pela parede lateral esquerda.



FONTE: DALEY (2009).

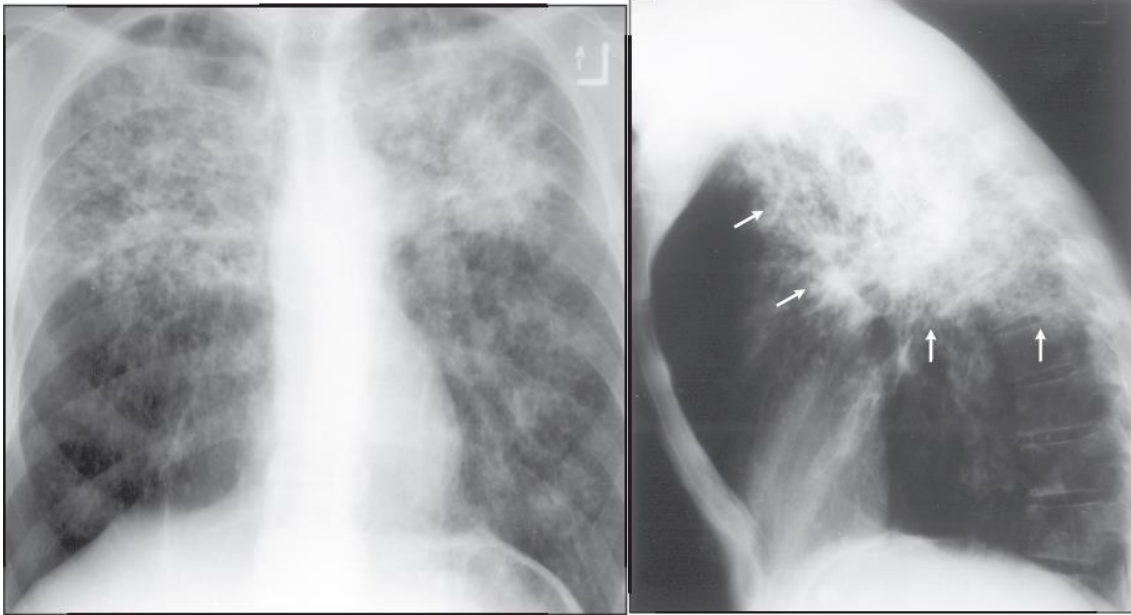
Figura 13 – Opacidade aérea no lobo superior direito com atelectasia (setas).



FONTE: DALEY (2009).

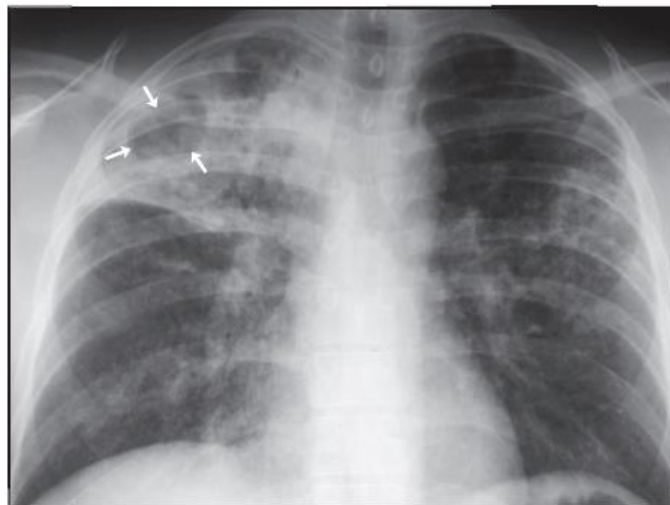
4.5.4.2 Tuberculose pós-primária:

Figura 14 – Consolidação bilateral do segmento ápico-posterior (setas) dos lobos superiores.



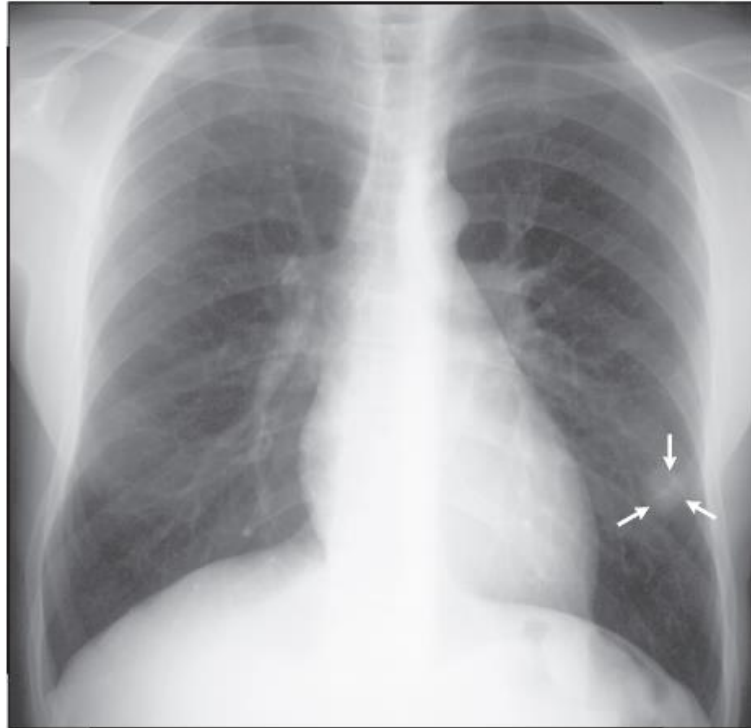
FONTE: DALEY (2009).

Figura 15 – Consolidação aérea nos lobos superiores (direito>esquerdo) com grande cavidade no lobo superior direito (setas).



FONTE: DALEY (2009).

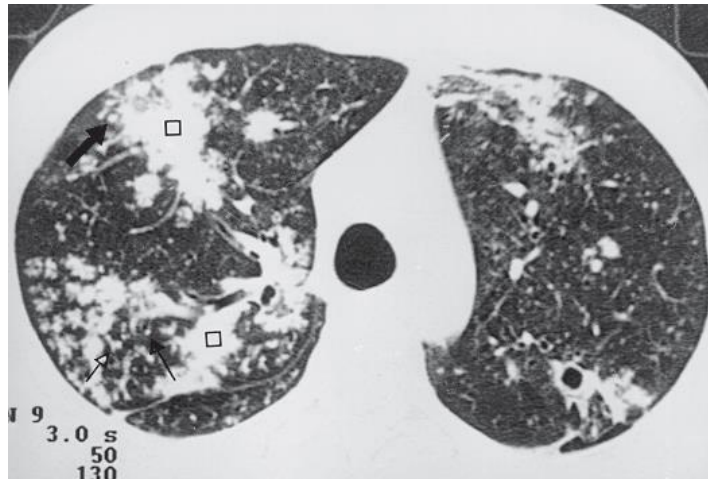
Figura 16 – Nódulo circunscrito no lobo inferior esquerdo (setas). Radiograficamente os tuberculomas podem simular carcinoma broncogênico.



FONTE: DALEY (2009).

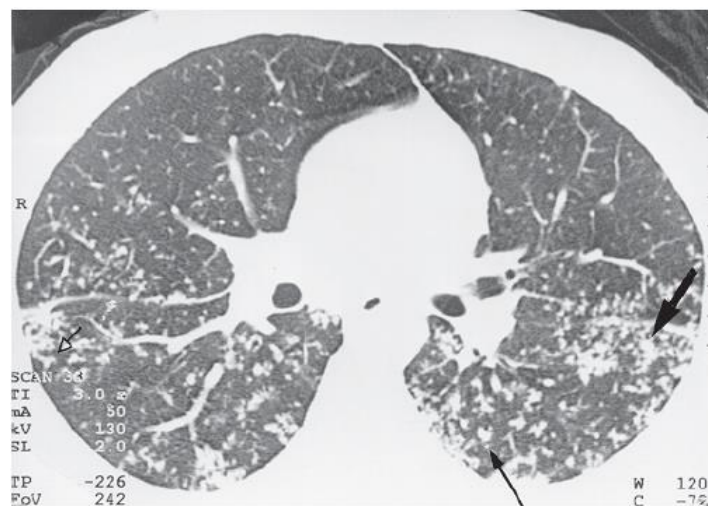
A tomografia computadorizada de tórax tem importância fundamental para identificar pequenas alterações não detectadas pela radiografia de tórax, diferenciar sequelas fibróticas antigas das lesões características da disseminação broncogênica da doença, além de permitir diagnóstico diferencial com outras doenças que acometem o parênquima pulmonar. As principais alterações sugestivas da tuberculose, detectadas são: nódulo no espaço aéreo (Figura 17), nódulos centrolobulares (Figura 17), consolidações (Figura 17), cavitações (Figura 17), opacidades com aspecto de “árvore em brotamento” (Figura 18), espessamento das paredes brônquicas (Figura 19), opacidade em “vidro fosco” e espessamento do interstício pulmonar (McADAMS, 1995; CAMPOS, 2002; WANG, 2003; BURRILL, 2007; DALEY, 2009).

Figura 17 – Focos de condensação (quadrado), nódulos no espaço aéreo (seta grossa), nódulos centrolobulares (seta fina), preenchimento bronquiolar adjacente (seta vazada) e pequena cavidade no lobo superior esquerdo.



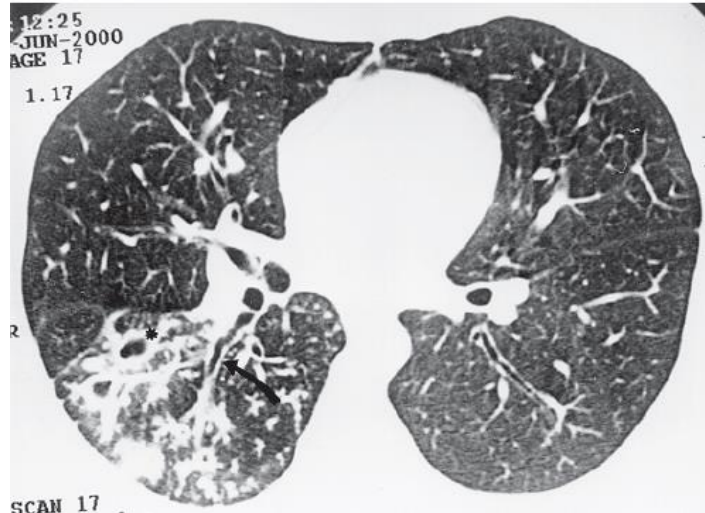
FONTE: CAMPOS, 2002.

Figura 18 – Opacidades centrolobulares ramificadas tipo “árvore em brotamento” (seta vazada), nódulos centrolobulares (seta fina) e do espaço aéreo (seta grossa).



FONTE: CAMPOS (2002).

Figura 19 – Pequenas cavidades (asterisco), nódulos do espaço aéreo, opacidades centrolobulares ramificadas e brônquio de paredes espessadas (seta curva).



FONTE: CAMPOS (2002).

4.5.5 Diagnóstico endoscópico

A broncoscopia permite a coleta de amostras diretamente das vias respiratórias através do LBA ou a realização de biópsia para o exame histopatológico. Apresenta rendimento diagnóstico (sensibilidade) semelhante ao escarro induzido. Suas indicações são: baciloscopia do escarro induzido negativa e suspeitas de outras doenças pulmonares como tuberculose miliar ou de lesão mínima, tuberculose endobrônquica e em pacientes imunodeprimidos (MORRONE, 2007; CONDE, 2010).

4.5.6 Diagnóstico sorológico

Os testes sorológicos não estão padronizados ou validados para o diagnóstico de tuberculose em qualquer das suas apresentações clínicas (STEINGART, 2007; 2009).

4.5.7 Diagnóstico fenotípico

Os métodos fenotípicos baseados em indicadores colorimétricos ainda não estão aprovados pela OMS. No entanto, alguns, por serem simples e por apresentarem boa acurácia, são amplamente utilizados. Dentre estes, o ensaio da nitrato redutase é o mais promissor, em razão de gerar resultados mais rápidos, quando comparados aos demais métodos fenotípicos clássicos (MARTIN, 2008; CENTERS, 2009)

4.5.8 Diagnóstico molecular

Os testes moleculares são baseados na amplificação e detecção de sequências específicas de ácidos nucleicos do complexo *Mycobacterium tuberculosis* em espécimes clínicos, fornecendo resultados em 24 a 48 horas. Na prática clínica, os testes de amplificação de ácidos nucleicos (AAN) permitem o diagnóstico precoce da tuberculose em 50 a 60% dos casos com BAAR negativo (e posterior cultura positiva) e a diferenciação entre tuberculose e micobactérias não tuberculosas (MNT) nos pacientes com BAAR positivo, o que é relevante nas regiões com alta prevalência de doença pulmonar por MNT (FLORES, 2005; MELLO, 2005; GUERRA, 2008; CENTERS, 2009; GRECO, 2009).

Os testes de AAN não devem ser utilizados para o monitoramento do tratamento e não substituem o exame de cultura para micobactérias. Foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) apenas para uso em amostras respiratórias. No Brasil, os testes AAN ainda estão em fase de implantação (FLORES, 2005; MELLO, 2005; GUERRA, 2008; CENTERS, 2009; GRECO, 2009).

4.5.9 Diagnóstico da tuberculose infecção latente (TIL)

4.5.9.1 Teste tuberculínico

A prova tuberculínica (PT) consiste na inoculação intradérmica de um derivado protéico do *Mycobacterium tuberculosis* para avaliar a resposta imune celular a estes antígenos. É utilizada, tanto nos adultos, quanto nas crianças, para o diagnóstico da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTb). Nas

crianças também é importante como método coadjuvante para o diagnóstico da doença em atividade. A leitura da prova tuberculínica deverá ser realizada entre 48 a 72 horas após a inoculação, podendo ser estendido até 96 horas. A medida é determinada no maior diâmetro transverso da área endurecida palpável (Figura 20), e o resultado expresso em milímetros. Os valores de 0 a 4 milímetros são considerados não reatores, e aqueles iguais ou superiores a 5 milímetros, são reatores (WHO, 1955; HOWARD, 1988; ARNADOTTIR, 1996; RUFFINO-NETO, 2006; MENZIES, 2008).

Figura 20 – Leitura do teste tuberculínico.



FONTE: ARNADOTTIR, 1996.

4.6 TRATAMENTO

Considerando-se o comportamento metabólico e localização do bacilo, o esquema terapêutico antituberculose deve atender a três grandes objetivos: atividade bactericida precoce, prevenir a emergência de bacilos resistentes e ser esterilizante. A primeira corresponde à capacidade de matar o maior número de bacilos o mais rápido possível, diminuindo a infectividade no início do tratamento. Em geral, após duas a três semanas de tratamento com esquema terapêutico que inclua fármacos com esta ação, a maior parte dos doentes deixa de ser bacilífero, diminuindo assim a possibilidade de transmissão da doença. Ressalte-se que, a Rifampicina e a Isoniazida são as drogas com maior poder bactericida precoce (WHO, 2004).

O único mecanismo pelo qual emerge a resistência micobacteriana no portador de tuberculose, é pela seleção de bacilos mutantes, os quais são primariamente

resistentes, em uma população selvagem. Neste caso, são utilizados esquemas terapêuticos com diferentes fármacos de forma simultânea, uma vez que bacilos naturalmente resistentes a um medicamento podem ser sensíveis a outro. A Rifampicina e a Isoniazida são os medicamentos com maior capacidade de prevenir resistência. Já a atividade esterilizante é a capacidade de eliminar virtualmente todos os bacilos de uma lesão, o que impedirá a recidiva da doença após o tratamento. Os fármacos mais esterilizantes são a Rifampicina e a Pirazinamida (OMS, 2006).

Os fármacos antituberculose de primeira linha, administrados de forma associada, possuem as propriedades relacionadas anteriormente, indispensáveis ao sucesso terapêutico. A Isoniazida e a Rifampicina são os medicamentos de maior atividade bactericida, sendo ativas em todas as populações bacilares sensíveis, quer sejam intracavitárias, nos granulomas ou intracelulares. A Rifampicina apresenta o maior poder esterilizante. A Pirazinamida também é bactericida contra algumas populações de bacilos, sendo ativa apenas em meio ácido (intracelular ou no interior dos granulomas). O Etambutol é bacteriostático, sendo utilizado em associação com medicamentos mais potentes para prevenir a emergência de bacilos resistentes (OMS, 2006). O quadro 1 sintetiza as características do *Mycobacterium tuberculosis*, as características e a respectiva efetividade nas diferentes localizações.

Quadro 1 – Síntese das características do *Mycobacterium tuberculosis*, as características e a respectiva efetividade nas diferentes localizações.

| LOCALIZAÇÃO | CARACTERÍSTICA BACILAR | JUSTIFICATIVA | DROGA EFETIVA |
|-----------------------------|--------------------------|--|--|
| Intracelular (macrófagos) | Crescimento lento | pH ácido Ação enzimática celular Baixa oferta de O ₂ | Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol |
| Lesão caseosa (fechada) | Crescimento intermitente | pH neutro ou pH ácido (necrose tecidual, acúmulo de CO ₂ e ácido láctico) | Rifampicina Isoniazida Pirazinamida |
| Parede da cavidade pulmonar | Crescimento geométrico | pH neutro Boa oferta de O ₂ Presença de nutrientes | Rifampicina Isoniazida Etambutol |

Fonte: OMS (2006).

Em 2009, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose, juntamente com o seu Comitê Técnico Assessor reviu o sistema de tratamento da tuberculose no Brasil. Baseado nos resultados preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência aos Medicamentos antituberculose, que mostrou aumento da resistência primária à Isoniazida (de 4,4 para 6,0%), foi introduzido o Etambutol como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento do esquema básico. A apresentação do esquema terapêutico passou a ser, então, composto por quatro fármacos, dispostos em comprimidos de doses fixas combinadas, nas seguintes dosagens: Rifampicina 150 mg, Isoniazida 75 mg, Pirazinamida 400 mg e Etambutol 275 mg. A administração é diária, em única tomada em jejum pela manhã e realizado em duas fases, a fase intensiva e a de manutenção (CONDE, 2009; WHO, 2009; BRASIL, 2011).

Quadro 2 – Esquema básico para o tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes.

| Regime | Fármacos | Faixa de peso | Unidade/dose | Meses |
|-------------------------------|---|---------------|---|-------|
| 2 RHZE Fase Intensiva | RHZE 150/75/400/275 mg comprimido | 20 a 35 kg | 2 comprimidos | 2 |
| | | 36 a 50 kg | 3 comprimidos | |
| | | >50 kg | 4 comprimidos | |
| 4 RH Fase de manutenção | RH 300/200 mg ou 150/100 mg Comprimido ou cápsula | 20 a 35 kg | 1 comp ou cáps 300/200 | 4 |
| | | 36 a 50 kg | 1 compr ou cáps 300/200 mg + 1 comp ou cáps 150/100 mg | |
| | | >50 kg | 2 comp ou cáps 300/200 mg | |

R=Rifampiacina, H=Isoniazida, Z=Pirazinamida, E=Etambutol.

Fonte: CONDE (2009).

4.6.1 Isoniazida (H)

É um dos mais importantes fármacos no tratamento da tuberculose, sendo utilizada desde 1952. Tem estrutura simples, constituída de um anel piridina e um grupo hidrazida, e a concentração inibitória mínima para o *Mycobacterium tuberculosis* varia de 0,02-0,20 µg/ml. Tem função bactericida sobre os bacilos de

multiplicação rápida, mas tem ação restrita sobre os bacilos de crescimento lento, geralmente intracelulares, e aqueles de multiplicação intermitente, a maioria extracelular (ZHANG, 2005).

4.6.1.1 Mecanismo de ação

A isoniazida é uma pró-droga que, após ser ativada pela enzima catalase (KatG) do *Mycobacterium tuberculosis*, produz radicais reativos de oxigênio (superóxido, peróxido de hidrogênio e peroxinitrato) que inibem a formação de ácido micólico da parede celular, causando dano ao DNA e subsequente morte do bacilo. O mecanismo mais comum de resistência à isoniazida, resulta das mutações na KatG, que diminuem sua atividade, reduzindo a conversão do pró-fármaco em seu metabólito ativo (SLAYDEN, 2000; ZHANG, 2005).

4.6.1.2 Biotransformação e excreção

A biotransformação é hepática, por acetilação pela N-acetiltransferase, que produz acetilisoniazida e ácido isonicotínico. A velocidade de acetilação é característica genética de cada paciente. Há pacientes com fenótipo para a acetilação rápida ou lenta, sendo controverso se os últimos são mais propensos a hepatotoxicidade, apesar de não haver diferença na atividade antimicrobiana nestes dois grupos. A isoniazida é excretada, sob a forma de metabólitos inativos, pela via renal (70-96%), cerca de 7% do fármaco original é excretado na urina de acetiladores rápidos, contudo naqueles com deficiência de N-acetiltransferase, a proporção de fármaco inalterado pode alcançar até 37%. Pequena proporção é excretada pelas fezes. A meia-vida é cerca de uma hora nos pacientes com fenótipo de acetilação rápida (variação: 0,5-1,6 horas) e de duas a cinco horas naqueles com fenótipo de acetilação lenta, elevando-se na presença de hepatopatias e de insuficiência renal (SRIVASTAVA, 2010).

4.6.1.3 Efeitos adversos

A isoniazida, quando utilizada como droga única na profilaxia da tuberculose, na dose de 10 miligramas/kilograma ao dia até um máximo de 300 miligramas, não causa efeitos adversos significativos nos pacientes sem hepatopatia ou insuficiência renal (MITCHELL, 1976). Ressalte-se que esta é a dose proposta atualmente para o tratamento da doença no Brasil em associação com outros fármacos (CONDE, 2009).

4.6.1.3.1 Efeitos adversos menores

Náuseas, vômitos e epigastralgia ocorrem com pouca freqüência no início do tratamento quando usada isoladamente na quimioprofilaxia da tuberculose. A administração do medicamento duas horas após a primeira refeição e o uso de medicações sintomáticas (metoclopramida, ranitidina ou omeprazol) pode aliviar os sintomas (BRASIL, 2002). A elevação transitória e assintomática das enzimas hepáticas pode ocorrer e o aumento superior até três vezes aqueles considerados normais da enzima alanina aminotransferase, a qual é a mais específica para indicar dano hepático, pode ocorrer em cerca de 10 a 20% dos pacientes que utilizam o fármaco isoladamente. Os níveis das enzimas retornam ao normal com a continuidade do tratamento (MITCHELL, 1976; MOULDING, 1989; GUPTA, 2008; BLIVEN, 2009; BAGHAEI, 2010).

Já a neuropatia periférica ocorre em cerca de 20% dos casos. É dose dependente e incomum quando a posologia é de 5 miligramas/kilograma ao dia. A frequência aumenta com doses maiores que 300 miligramas/dia. O risco de polineurite aumenta quando certas condições estão associadas, tais como: idade avançada, diabetes mellitus, alcoolismo, deficiência nutricional, fenótipo de acetilação lenta, infecção pelo HIV, insuficiência renal, gravidez e amamentação. A profilaxia envolve a utilização de piridoxina na dose de 25-50 miligramas/dia. Nos casos de polineurite preconiza-se o uso de 100-200 miligramas/dia da vitamina (SNIDER, 1980; NISAR, 1990; WHO, 2003; FORGET, 2006).

A artralgia é rara e responde ao tratamento com anti-inflamatórios não hormonais. As alterações de comportamento relatadas são: cefaléia, insônia, euforia, agitação, ansiedade. A acne na face e tronco é uma manifestação comum que desaparece com a suspensão do medicamento. Prurido cutâneo ou febre são comuns após a ingestão do medicamento (BRASIL, 2002; SILVA JR, 2004).

4.6.1.3.2 Efeitos adversos maiores

Psicose, crise convulsiva, confusão mental e coma são manifestações menos frequentes, mais graves e, por vezes, de difícil diagnóstico. Deve-se considerar o diagnóstico diferencial com meningite tuberculosa e encefalopatia hepática. Há relatos de tentativa de suicídio com o uso da isoniazida (TAJENDER, 2006; TAI, 2008; THWAITES, 2009). As alterações hematológicas ou vasculite são raras e resultam de hipersensibilidade (SILVA JR, 2004).

A incidência de hepatite foi de 0,6% em um estudo de meta-análise que reuniu seis pesquisas que analisaram o uso da isoniazida isoladamente (BLIVEN, 2009). Quando associada à rifampicina, este índice aumentou para 2,7%. Quando se utiliza a isoniazida isoladamente, o risco aumenta com a idade, sendo rara em pacientes abaixo de 20 anos, mas chegando a 2% naqueles entre 50-64 anos. Outros fatores de risco são: doença hepática prévia, consumo diário ou elevado de álcool e nas mulheres no pós-parto imediato. É necessário suspender o tratamento e identificar a droga causadora, em caso de esquema com múltiplas drogas. A hepatite fatal é extremamente rara e pode ocorrer em menos que 0,023% dos casos (MOULDING, 1989; SNIDER, 1992; SALPETER, 1993; BRASIL, 2002; GUPTA, 2008; BAGHAEI, 2010).

Os pacientes podem desenvolver anticorpos antinucleares durante o uso do fármaco, caracterizando a síndrome lúpus-like. Menos que 1% desenvolve lúpus eritematoso sistêmico, cuja incidência é igual em ambos os gêneros. O fármaco também pode agravar o lúpus pré-existente (ROTHFIELD, 1978; RAKOTOSON, 2009; VEDOVE, 2009).

4.6.1.4 Interações

4.6.1.4.1 Alimentos

A isoniazida deve ser administrada com o estômago vazio, pois requer um meio ácido para absorção. Alguns nutrientes, como os carboidratos, reduzem a absorção em até 57% e a concentração plasmática em até 30%. Deve-se evitar a administração conjunta com líquidos contendo teores elevados de glicose ou lactose. A isoniazida inibe a recaptação da monoaminoxidase, razão pela qual se deve evitar a ingestão concomitante com alimentos ricos em tiramina e histamina, como por exemplo, certos tipos de queijo (suíço e Cheshire), peixes (atum e arenque) e álcool, especialmente o vinho tinto. Os sintomas destas associações incluem taquicardia, sudorese, rubor facial, calafrios, cefaléia, diarreia, eritema e prurido (CAMINERO LUNA, 2003).

4.6.1.4.2 Medicamentos

A isoniazida é inibidora das famílias CYP2C9, CYP2C19 e CYP2E1 do sistema citocromo P450 (CYP450), mas tem um efeito mínimo na família CYP3A. Essa ação inibidora da isoniazida pode elevar a concentração plasmática de alguns medicamentos biotransformados por estas vias, a níveis tóxicos (DESTA, 2001), como por exemplo, alguns anticonvulsivantes, como fenitoína, ácido valpróico e carbamazepina, benzodiazepínicos, como diazepam e triazolam, teofilina, dissulfiram, acetaminofeno e anticoagulantes orais. A associação isoniazida/levodopa pode provocar hipertensão, taquicardia e rubor facial (RAMASWAMY, 1998; WHO, 2003; PAI, 2006). Medicamentos que aumentam o PH gástrico retardam a absorção da isoniazida. Portanto, antiácidos contendo hidróxido de alumínio e ranitidina devem ser administrados uma hora após o fármaco (CAMINERO LUNA, 2003).

4.6.2 Rifampicina (R)

É o fármaco mais importante no tratamento da tuberculose, sendo utilizado desde 1966. A concentração inibitória mínima (CIM) para o *Mycobacterium tuberculosis* é de 0,05-0,50 µg/ml. (ZHANG, 2005). É um fármaco bactericida que age tanto no bacilo em crescimento e metabolicamente ativo, quanto na fase estacionária, com metabolismo reduzido. Esta característica e sua associação com a pirazinamida permitem a redução do tempo de tratamento para seis meses (JINDANI, 1980; DICKINSON, 1981).

4.6.2.1 Mecanismo de ação

A rifampicina inibe a transcrição gênica por bloqueio da RNA polimerase DNA dependente, o que impede a síntese de RNA mensageiro (RNAm) e das proteínas pelo bacilo, levando a morte celular (RAMASWAMY, 1998). A resistência à rifampicina ocorre devido a mutação no gene *rpoB*, que codifica a cadeia beta da RNA polimerase (RAMASWAMY, 1998; ZHANG, 2005).

4.6.2.2 Biotransformação e excreção

Após a ingestão oral de uma dose de 600 mg, o pico sérico plasmático de 5-10 µg/ml é atingido entre 2 a 4 horas. Aproximadamente 85% é metabolizado no fígado através de enzimas microsossomais do sistema CYP450. A excreção é pela via biliar (60-65%). Cerca de 6 a 15% do fármaco excretado inalterado é reabsorvido no intestino, aumentando progressivamente seu nível sérico. Ao final de aproximadamente 14 dias, ocorre indução das isoformas de CYP450 pelo aumento da síntese destas enzimas, aumentando, desta forma, o metabolismo do fármaco (autoindução metabólica), com redução da meia-vida de 3-5 horas para 2-3 horas. Pequena quantidade do fármaco é excretada pela urina (PETRI, 2006; WALLACE, 2009).

4.6.2.3 Efeitos adversos

4.6.2.3.1 Efeitos adversos menores

Os efeitos gastrointestinais incluem náuseas, anorexia e dor abdominal. A incidência é variável, mas os sintomas raramente são severos o suficiente para levar à retirada da droga. Podem ser tratadas conforme o descrito para a isoniazida (GIRLING, 1977; VILLARINO, 1997). A lágrima, o suor e a urina podem adquirir coloração laranja, podendo levar a formação de manchas nas lentes de contato. O prurido, com ou sem eritema, é a manifestação cutânea mais comum, podendo ocorrer em 6% dos pacientes. Este efeito geralmente é discreto e, na maioria das vezes, não impede a continuação do tratamento (AQUINAS, 1972; VILLARINO, 1997). Pode ser necessário o uso de medicação local ou sistêmica (hidratantes, anti-histamínicos ou mesmo corticóides). A Síndrome *flu-like* constitui um conjunto de sintomas semelhantes à gripe. É de aparecimento raro e ocorre nos casos nos quais o esquema intermitente é empregado. Outros sintomas incluem cansaço, tonturas, cefaléia, dispnéia e ataxia (ZIERSKI, 1980; MARTINEZ, 1999; BRASIL, 2002; WHO, 2003; WHO, 2008).

4.6.2.3.2 Efeitos adversos maiores

O exantema pode ser devido ao uso de rifampicina ou por outro medicamento associado. Deve-se suspender o tratamento e introduzir os medicamentos isoladamente, para identificar o fármaco causador. Quanto à hepatotoxicidade pode ocorrer elevação transitória e assintomática nos níveis séricos das bilirrubinas e das enzimas hepáticas em 5% dos pacientes, seguida de sua normalização, sem a necessidade de interrupção da medicação. Entretanto, pode ocorrer hepatite medicamentosa com padrão colestativo em 2,7% dos pacientes, quando a droga é administrada em combinação com isoniazida, e em até 1,1%, quando associada a outras drogas tuberculostáticas sem o uso de isoniazida concomitante (STEELE, 1991; BRASIL, 2002; WHO, 2003 e WHO, 2008).

Os efeitos imunológicos são trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite, nefrite intersticial aguda e choque. São raros, ocorrendo em menos de 0,1% dos pacientes, mas em geral graves, com a

necessidade de modificação do esquema terapêutico (LEE, 1989; MARTINEZ, 1999; BRASIL, 2002; WHO, 2003 e WHO, 2008).

4.6.2.4 Interações

4.6.2.4.1 Alimentos

A rifampicina deve ser ingerida com o estômago vazio. Os alimentos provocam redução na absorção de até 26% e prolongam o tempo para alcançar a concentração máxima, a qual pode ser diminuída em 15 a 36% (CAMINERO LUNA, 2003).

4.6.2.4.2 Medicamentos

A rifampicina apresenta grande número de interações medicamentosas. O fármaco é um potente indutor do sistema citocromo P450 (CYP450), incluindo as subfamílias CYP3A e CYP2C, que representam mais de 80% das isoenzimas da CYP450. Portanto, a rifampicina pode aumentar o metabolismo de numerosos fármacos que são metabolizados de forma parcial ou total pelo CYP450, quando administrados de maneira concomitante. Além disso, a rifampicina também induz a UDP-glicuroniltransferase, outra enzima implicada na fase II do metabolismo de diversos medicamentos, os quais poderão ter seus níveis plasmáticos reduzidos quando administrados em conjunto (NIEMI, 2003; BACIEWICZ, 2008).

A possibilidade das interações medicamentosas com a rifampicina requer anamnese terapêutica rigorosa em relação aos medicamentos em uso. Os seguintes fármacos têm sua concentração plasmática diminuída quando administrados concomitantemente à rifampicina: hipoglicemiantes orais (sua dosagem possivelmente terá que ser aumentada e, por vezes, é necessário a substituição por insulina (DOOLEY, 2009), inibidores de proteases e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, podendo-se, entretanto, utilizar efavirenz ou saquinavir com ritonavir, sem a necessidade de suspensão da rifampicina (KWARA, 2010), anticoagulantes orais, com a monitorização cuidadosa da dose e da razão normalizada internacional ou INR (international normalized ratio); e outras drogas, como ácido valpróico, antidepressivos (nortriptilina, sertralina), barbitúricos,

benzodiazepínicos, bloqueadores beta-adrenérgicos, cetoconazol, cloranfenicol, anticoncepcionais, corticosteróides, ciclosporina, dapsona, digoxina, diltiazem, enalapril, fenitoína, fluconazol, haloperidol, itraconazol, macrolídeos, nifedipina, quinidina, rapamicina, sinvastatina, teofilina e verapamil (BRASIL, 2002; YEW, 2002; PAI, 2006).

A administração de rifampicina associada ao cetoconazol ou ácido para-aminossalicílico diminui seus níveis séricos. Aconselha-se espaçar em até 12 horas o intervalo de administração entre os fármacos (ENGELHARD, 1984; JOINT, 1998). Antiácidos contendo hidróxido de alumínio retardam a absorção da rifampicina (CAMINERO LUNA, 2003).

4.6.3 Pirazinamida (Z)

A pirazinamida é um derivado do ácido nicotínico, com estrutura molecular similar a isoniazida, mas sem resistência cruzada com a mesma. A droga foi sintetizada em 1936, sendo utilizada como tuberculostático desde 1952. A CIM para o *Mycobacterium tuberculosis* varia de 6,25 - 50,0 microgramas/mililitro em pH de 5,5. É bem absorvida após a administração oral e distribui-se amplamente em todo o organismo. Atinge a concentração plasmática em 2 horas. É bactericida e tem uma potente ação esterilizante, principalmente em meio ácido no interior dos macrófagos e nas áreas de inflamação aguda (GIRLING, 1984; ZHANG, 2009; WHO, 2010).

Na lesão pulmonar por tuberculose, os bacilos fagocitados pelos macrófagos apresentam seu crescimento inibido pelo ambiente ácido do interior dos fagolisossomas, bem como nas zonas inflamatórias da parede cavitária. Estes bacilos, denominados persistentes e em fase de multiplicação esporádica, são responsáveis pela recaída bacteriológica da tuberculose. A pirazinamida é o medicamento mais eficaz para eliminar esta população. Esta atividade, denominada esterilizante, permitiu a redução do esquema de tratamento rifampicina/isoniazida/pirazinamida para seis meses. O *Mycobacterium tuberculosis* é o único microorganismo sensível a pirazinamida (GIRLING, 1984; ZHANG, 2009; WHO, 2010).

4.6.3.1 Mecanismo de ação

É uma pró-droga que necessita ser convertida por enzimas bacterianas (nicotinamidase/pirazinamidase) em sua forma ativa, o ácido pirazinoico. O mecanismo de ação da pirazinamida ainda é pouco conhecido. Supõe-se que penetre no bacilo de forma passiva, seja convertida em ácido pirazinoico pela pirazinamidase e atinja altas concentrações no citoplasma bacteriano em virtude de um ineficiente sistema de efluxo. O acúmulo de ácido pirazinoico diminui o pH intracelular promovendo a inativação de enzimas, como a ácido graxo sintase I, fundamental para a síntese dos ácidos graxos e, em consequência, prejudicando a biossíntese do ácido micólico. A resistência à pirazinamida decorre de mutações no gene *pncA*, que codifica a enzima nicotinamidase/pirazinamidase e impede a conversão da pirazinamida para a forma ativa (SOMOSKOVI, 2001; ZHANG, 2009).

4.6.3.2 Biotransformação e excreção

A biotransformação é hepática e cerca de 70% da droga é excretada pela urina (3% de forma não metabolizada), principalmente por filtração glomerular. A meia-vida é de 9-10 horas, mas pode atingir até 26 horas nos pacientes com insuficiência (ZHANG, 2009; WHO, 2010).

4.6.3.3 Efeitos adversos

4.6.3.3.1 Efeitos adversos menores

Os sintomas gastrointestinais caracterizados por náuseas, vômitos e anorexia são frequentes (GIRLING, 1982; BRASIL, 2002). A artralgia não gotosa é um sintoma comum, associado à hiperuricemia não gotosa. O mecanismo se deve ao ácido pirazinoico, principal metabólito da pirazinamida, competir com o ácido úrico pelos mecanismos de transporte ativo de ácidos dos túbulos renais. Este fato raramente exige a suspensão ou o ajuste de dose da pirazinamida. A dor responde bem ao tratamento com aspirina ou anti-inflamatório não hormonal (JENNER, 1981; COHN, 1990; COMBS, 1990; BRASIL, 2002; GHOLAMI, 2006). A hiperuricemia não gotosa assintomática ocorre com relativa freqüência, e a pirazinamida não precisa

ser suspensa (COMBS, 1990; KOUMBANIOU, 1998; BRASIL, 2002; GHOLAMI, 2006). Exantema leve e prurido são relativamente comuns. Na maioria dos casos, melhoram com anti-histamínicos, enquanto que a dermatite pode ocorrer devido à fotossensibilidade (GIRLING, 1982; BRASIL, 2002).

4.6.3.3.1 Efeitos adversos maiores

O exantema moderado a grave exige a suspensão do fármaco (GIRLING, 1982; BRASIL, 2002). Rabdomiólise, com mioglobinúria e insuficiência renal são manifestações raras e exigem a suspensão do medicamento. A artrite gotosa aguda é rara, exceto nos pacientes que apresentam história prévia de gota. O uso de hidratação, dieta e alopurinol melhoram os sintomas (CULLEN, 1956; BRASIL, 2002). A pirazinamida é a mais hepatotóxica das drogas que compõem o esquema terapêutico para o tratamento da tuberculose. Por isso, é essencial a observação das doses da droga ajustada ao peso do paciente. O comprometimento hepático é raro se administrada nos limites de 35 mg/kg ao dia. A nova diretriz para o tratamento da tuberculose no Brasil (CONDE, 2009) preconiza a dose de 1.600 miligramas para pacientes acima de 50 kg, o que provavelmente reduzirá a hepatotoxicidade do fármaco. Na hepatite medicamentosa é necessário suspender seu uso temporariamente ou mesmo substituí-lo (BRASIL, 2002).

4.6.3.4 Interações

4.6.3.4.1 Alimentos

A absorção do medicamento é pouco influenciada pelos alimentos. Pode ser administrada junto às refeições (CAMINERO LUNA, 2003).

4.6.3.4.2 Medicamentos

Probenecida, rifampicina, isoniazida e etionamida podem potencializar os efeitos tóxicos da pirazinamida. A associação com zidovudina pode reduzir a ação da pirazinamida. A pirazinamida antagoniza os efeitos da probenecida e diminui a concentração sérica da ciclosporina. Pode aumentar as concentrações séricas de

ácido úrico, podendo ser necessário um ajuste das doses de alopurinol e de colchicina nos pacientes em tratamento para gota (YEW, 2002; WHO, 2010). Os antiácidos não interferem na absorção do fármaco (CAMINERO LUNA, 2003).

4.6.4 Etambutol (E)

Foi sintetizado em 1961, sendo utilizado no tratamento da tuberculose desde 1966. Atua sobre os bacilos intra e extracelulares, principalmente naqueles de multiplicação rápida. A CIM para o *Mycobacterium tuberculosis* é de 1-5 microgramas/mililitro. Sua ação é bacteriostática nas doses usuais (ZHANG, 2005).

4.6.4.1 Mecanismo de ação

O etambutol interfere na biossíntese de arabinogalactano, principal polissacarídeo da parede celular da micobactéria, inibindo a enzima arabinosil transferase codificada pelo gene *embB*, que media a polimerização de arabinose para arabinogalactano. A resistência ao etambutol *in vitro* desenvolve-se de maneira lenta e provavelmente resultante da mutação no gene *embB* (ZHANG, 2005; ZHANG, 2009).

4.6.4.2 Biotransformação e excreção

Após administração via oral, 75-80% da dose é absorvida, atingindo o pico sérico em cerca de 2 a 4 horas. Uma dose única de 25 mg/kg produz concentrações plasmáticas de 2-5 µg/ml. A meia-vida sérica é de 3 a 4 horas, podendo atingir 10 horas em pacientes portadores de insuficiência renal grave. Cerca de 20 a 30% se liga às proteínas plasmáticas. Tem ampla distribuição corporal, exceto no LCR com a meninge íntegra. A biotransformação é hepática, e o mecanismo principal é a oxidação a um aldeído intermediário, seguido de conversão para ácido dicarboxílico. Grande parte (50-80%) é excretada pela urina, principalmente na forma inalterada e 8-15% como metabólitos e cerca de 20% pelas fezes (PETRI, 2006; WHO, 2010).

4.6.4.3 Efeitos adversos

O etambutol é geralmente bem tolerado. Os efeitos adversos são em geral dose e tempo dependentes e são mais comuns nas doses acima de 15 miligramas/kilograma. Pode ocorrer neurite retrobulbar que é geralmente reversível e dependente de dose e do tempo de administração. As fibras centrais do nervo óptico são afetadas com maior frequência, causando sintomas de visão borrada; o exame oftalmológico revela redução da acuidade visual, presença de escotomas e perda da capacidade de discriminar a cor verde e, em algumas vezes, também a vermelha. O comprometimento das fibras periféricas é menos comum, manifestando-se por redução no campo visual. O efeito é dose dependente. O risco é pequeno (1%) com doses de 15 miligramas/kilograma ao dia, mas pode ocorrer em 15-18% dos pacientes que receberam doses de 35 miligramas/kilograma ao dia por mais de dois meses. O risco também aumenta nos pacientes portadores de insuficiência renal e em idosos cuja função renal esteja comprometida. É reversível quando os sintomas são detectados precocemente e com a pronta interrupção da droga. Seu uso deve ser evitado nas crianças cuja acuidade visual seja de difícil avaliação (LEIBOLD, 1966; DOSTER, 1973; CITRON, 1986; CHAN, 2006; PETRI, 2006; WHO, 2010).

Já a neurite periférica é rara, e o uso de piridoxina melhora os sintomas (TUGWELL, 1972; PETRI, 2006; WHO, 2010). Outros efeitos adversos relacionados ao uso do etambutol são os efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal e hepatotoxicidade), hematológicos (eosinofilia, neutropenia e trombocitopenia), cardiovasculares (miocardite e pericardite), neurológicos (cefaleia, tonturas e confusão mental), hiperuricemia e gota (por redução da excreção renal de ácido úrico), hipersensibilidade (rash cutâneo, artralgia e febre) e infiltrados pulmonares (DOSTER, 1973; PETRI, 2006; WHO, 2010).

4.6.4.4 Interações

4.6.4.4.1 Alimentos

Os efeitos dos alimentos na biodisponibilidade da droga são mínimos (CAMINERO LUNA, 2003).

4.6.4.4.2 Medicamentos

A etionamida pode exacerbar os efeitos tóxicos do etambutol, como a neurite óptica, hiperuricemia e neuropatia periférica. (MIGLIORI, 2009). Os antiácidos podem reduzir em 28% a concentração máxima da droga (CAMINERO LUNA, 2003).

4.7 EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE

Apesar da eficácia dos esquemas terapêuticos, estudos mostram que os fármacos utilizados podem produzir interações medicamentosas indesejáveis ou com outros medicamentos em uso pelo paciente, assim como efeitos adversos que podem apresentar diferentes graus de severidade (WHO, 2010; BRASIL, 2011).

Os efeitos adversos aos medicamentos (RAM) geralmente são classificadas em efeitos tipo A e efeitos tipo B. Os efeitos tipo A tendem a ocorrer com maior frequência, estão relacionadas à dose, são previsíveis, menos graves e podem ser tratadas simplesmente com a redução da dose do medicamento. São mais frequentes entre pacientes que apresentem uma destas características: uso de doses superiores àquelas requeridas, alterações farmacocinéticas e de fundo genético nas quais os indivíduos apresentam resposta exacerbada ao fármaco, mesmo após o uso de doses terapêuticas (RAWLINS, 1998; ROZENFELD, 1998).

Em contraste, efeitos tipo B são incomuns, não relacionadas à dose, imprevisíveis e potencialmente mais graves. Quando ocorrem, frequentemente é necessária a suspensão do medicamento. São conhecidas como reações de hipersensibilidade ou reações imunológicas. Também podem constituir reações idiossincráticas ao medicamento ou ser consequentes de algum outro mecanismo. Por isso, efeitos tipo B são mais difíceis de prever, ou mesmo de identificar, e representam o foco principal da farmacoepidemiologia (RAWLINS, 1998; ROZENFELD, 1998).

Contudo, outras classificações de RAM, estão disponíveis, como a descrita no quadro 3, no qual são classificadas em A, B, C, D, E, F. Ressalte-se que apesar desta classificação complexa, em determinadas situações, não é possível sua classificação nestas categorias, uma vez que o mecanismo responsável pela reação pode não ser conhecido (EDWARDS, 2000).

Quadro 3 – Classificação dos efeitos adversos aos medicamentos (RAM).

| Tipo de efeito | Mnemônico | Características | Exemplos |
|---|--|---|--|
| A: Relacionado à dose | Aumento | <ul style="list-style-type: none"> • Comum. • Relacionada a um efeito farmacológico da droga. • Esperada. • Baixa mortalidade. | <ul style="list-style-type: none"> • Efeitos tóxicos: intoxicação digitálica, síndrome serotoninérgica com ISRSs. • Efeitos colaterais: efeitos anticolinérgicos de antidepressivos tricíclicos. |
| B: Não relacionado à dose | Bizarro | <ul style="list-style-type: none"> • Incomum. • Não relacionada a um efeito farmacológico da droga. • Inesperada. • Alta mortalidade. | <ul style="list-style-type: none"> • Reações imunológicas: hipersensibilidade à penicilina. • Reações idiossincráticas: porfiria aguda, hipertermia maligna, pseudoalergia (ex.: rash em uso de ampicilina). |
| C: Relacionado à dose e ao tempo de uso | Crônico | <ul style="list-style-type: none"> • Incomum. • Relacionada ao efeito cumulativo do fármaco. | <ul style="list-style-type: none"> • Supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal por corticosteroides. |
| D: Relacionado ao tempo de uso | Atraso (do inglês, <i>delayed</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • Incomum. • Normalmente relacionado à dose. • Ocorre ou aparece algum tempo após o uso do medicamento. | <ul style="list-style-type: none"> • Teratogênese (ex.: adenocarcinoma associado ao dietiletilbestrol). • Carcinogênese. • Discinesia tardia. |
| E: Abstinência | Fim do uso (do inglês, <i>end of use</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • Incomum. • Ocorre logo após a suspensão do medicamento. | <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de abstinência à opiáceos. • Isquemia miocárdica (suspensão de β-bloqueador). |
| F: Falha inesperada da terapia | Falha | <ul style="list-style-type: none"> • Comum. • Relacionado à dose. • Frequentemente causado por interação de medicamentos. | <ul style="list-style-type: none"> • Dosagem inadequada de anticoncepcional oral particularmente quando utilizados indutores enzimáticos. |

Fonte: Edwards (2000).

O Ministério da Saúde classifica os efeitos adversos aos fármacos empregados no tratamento da tuberculose em dois grandes grupos: os efeitos adversos menores, nas quais normalmente não é necessária a suspensão do tratamento, e os efeitos adversos maiores, que normalmente causam a suspensão do tratamento (SILVA JR, 2004; BRASIL, 2011).

Os efeitos adversos maiores responsáveis pela substituição definitiva do antigo esquema terapêutico ocorrem entre 3 a 8% dos pacientes. Os fatores de risco envolvidos são: idade (a partir da quarta década), dependência do álcool (ingestão diária de álcool maior que 80 g), desnutrição (perda de mais de 15% do peso

corporal), história de doença hepática prévia e co-infecção pelo vírus HIV em fase avançada de imunossupressão (SILVA JR, 2004; BRASIL, 2011).

Os efeitos adversos mais freqüentes relacionadas ao antigo esquema de tratamento são: mudança na coloração da urina (ocorre universalmente), intolerância gástrica (40%), alterações cutâneas (20%), icterícia (15%) e dores articulares (4%). Deve-se considerar que quando o efeito adverso corresponde a uma reação de hipersensibilidade grave, como: plaquetopenia, anemia hemolítica, insuficiência renal, dentre outros, o medicamento suspeito não pode ser reiniciado após a suspensão, pois na reintrodução o efeito adverso é ainda mais grave e intenso. Os quadros 4 e 5 apresentam de forma resumida os efeitos adversos menores e maiores respectivamente, juntamente com as drogas associadas e a conduta preconizada (CONDE, 2009; WHO, 2009).

Quadro 4 – Efeitos adversos menores ao tratamento antituberculose.

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

| Efeito adverso | Provável (eis) fármaco (s) responsável (eis) | Conduta |
|---------------------------------------|---|----------------|
| Cefaléia, ansiedade, euforia, insônia | Isoniazida | Orientar |

Fonte: CONDE (2009).

Quadro 5 – Efeitos adversos maiores ao tratamento antituberculose.

| Efeito adverso | Provável (eis) fármaco (s) responsável (eis) | Conduta |
|---|--|--|
| Exantema ou hipersensibilidade moderada a grave de | Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol | Reiniciar o tratamento droga a droga após resolução; substituir o esquema nos casos reincidentes ou graves |
| Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica ou coma | Isoniazida | Reiniciar esquema especial sem a referida droga |
| Neurite óptica | Etambutol | Reiniciar esquema especial sem a referida droga |
| Hepatotoxicidade | Pirazinamida Isoniazida Rifampicina | Reiniciar droga a droga após resolução; considerar esquema especial |
| Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica agranulocitose, vasculite | Rifampicina | Reiniciar esquema especial sem a referida droga |
| Nefrite intersticial | Rifampicina | Reiniciar esquema especial sem a referida droga |
| Rabdomiólise com mioglobínúria e insuficiência renal | Pirazinamida | Reiniciar esquema especial sem a referida droga |

Fonte: CONDE (2009).

O novo esquema de tratamento para tuberculose introduzido no Brasil passou a ser utilizado progressivamente na maioria dos Países membros da OMS; incluindo Estados Unidos e Europa, após recomendação do Comitê Consultivo e de Pesquisa Técnica, em agosto de 1998, em decorrência do aumento no padrão de resistência

bacteriano. Em relação à ocorrência de efeitos adversos graves, os dados da OMS registraram valores entre 3 a 6%, com o novo tratamento no mundo, enquanto que o Ministério da Saúde relatou valores entre 2 a 8% com o tratamento anterior no Brasil, sugerindo equivalência entre as duas terapias (BLOMBERG, 2001; ARBEX, 2010).

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 MODELO DO ESTUDO

O modelo do estudo foi transversal, retrospectivo, analítico, através da revisão de prontuários médicos.

5.2 POPULAÇÃO-ALVO

Foram alvo do estudo os sujeitos que realizaram tratamento para tuberculose no Centro de Saúde Escola do Marco (CSE) da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

5.2.1 Critérios de inclusão

Foram selecionados sujeitos de ambos os gêneros, na faixa etária de dezoito a sessenta anos, HIV negativos e que realizaram o tratamento para tuberculose do início até o término na unidade de saúde do estudo.

5.2.2 Critérios de exclusão

Sujeitos portadores de insuficiência renal ou insuficiência hepática, grávidas e aqueles que utilizavam os seguintes medicamentos: fenitoína, ácido valpróico, carbamazepina, benzodiazepínicos (como diazepam e triazolam), teofilina, dissulfiram, acetaminofeno, anticoagulantes orais, levodopa, antidepressivos (como nortriptilina, sertralina), barbitúricos, bloqueadores beta-adrenérgicos, cetoconazol, fluconazol, itraconazol, cloranfenicol, anticoncepcionais, corticosteróides, ciclosporina, dapsona, digoxina, diltiazem, enalapril, haloperidol, macrolídeos, nifedipina, quinidina, rapamicina, sinvastatina, verapamil, probenecida.

5.3 LOCAL

O estudo foi realizado no Centro de Saúde Escola do Marco (CSE), ligado à Universidade do Estado do Pará (UEPA). Esta unidade foi selecionada por ser referência secundária para o tratamento da doença e por possuir um programa de tratamento supervisionado (DOTS) bem estruturado.

5.4 AMOSTRA

A amostra foi composta por 77 sujeitos, dos quais 35 realizaram o novo tratamento no período de março de 2010 a dezembro de 2011 e por 42 que realizaram o antigo tratamento no período de janeiro de 2009 a fevereiro de 2010.

5.5 PERÍODO

O levantamento dos dados constantes nos prontuários foi realizado no período de setembro a dezembro de 2011.

5.6 TRATAMENTO

O tratamento antigo da tuberculose era composto pelos seguintes fármacos juntamente com as suas respectivas apresentações e dosagens: cápsula contendo rifampicina 300 mg + isoniazida 200 mg, cápsula com rifampicina 150 mg + isoniazida 100 mg e comprimido com pirazinamida 500 mg. O esquema de tratamento era baseado no peso do sujeito, administrado em dose única diária, sempre em jejum e da seguinte forma: para os sujeitos com mais de 45 Kg de peso eram administradas rifampicina 600 mg + isoniazida 400 mg (2 cápsulas com rifampicina 300 mg + isoniazida 200 mg) e pirazinamida 2.000 mg (4 comprimidos com pirazinamida 500 mg), os sujeitos com mais de 35 Kg até 45 Kg recebiam rifampicina 450 mg + isoniazida 300 mg (1 cápsula com rifampicina 300 mg + isoniazida 200 mg e 1 cápsula com rifampicina 150 mg + isoniazida 100 mg) e pirazinamida 1.500 mg (3 comprimidos com pirazinamida 500 mg) e sujeitos com 20 a 35 Kg recebiam rifampicina 300 mg + isoniazida 200 mg (2 cápsulas com

rifampicina 150 mg + isoniazida 100 mg) e 1.000 mg de pirazinamida (2 comprimidos com pirazinamida 500 mg) (BRASIL, 2002).

A terapia era composta de duas fases: a intensiva com duração de dois meses e a de manutenção com duração de quatro meses. Na primeira eram administradas a rifampicina, a isoniazida e a pirazinamida, enquanto na manutenção são administrados somente a rifampicina e a isoniazida (BRASIL, 2002).

O novo tratamento básico da tuberculose é composto pelos seguintes fármacos juntamente com as suas respectivas dosagens (em cada comprimido): 150 mg de rifampicina, 75 mg de isoniazida, 400 mg de pirazinamida e 275 mg de etambutol. O esquema de tratamento é baseado no peso do sujeito, administrado em dose única diária, sempre em jejum e da seguinte forma: acima de 50 Kg de peso são administrados quatro comprimidos, de 36 a 50 Kg três comprimidos, de 20 a 35 Kg apenas dois comprimidos (BRASIL, 2011).

A terapia é composta de duas fases: a intensiva com duração de dois meses e a de manutenção com duração de quatro meses. Na primeira são administradas a rifampicina, a isoniazida, a pirazinamida e o etambutol, enquanto na manutenção são administrados somente a rifampicina e a isoniazida (BRASIL, 2011).

5.7 EFEITOS ADVERSOS

Foi considerado efeito adverso qualquer sinal ou sintoma relacionado a um dos medicamentos e que não estava presente na avaliação inicial. Os efeitos adversos maiores considerados foram: exantema moderado a grave; psicose, crise convulsiva, encefalopatia e coma; neurite óptica, hepatotoxicidade (vômitos, alterações da função hepática, hepatite); trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite; nefrite intersticial, rabdomiólise com mioglobinúria e insuficiência renal (SILVA JR, 2004; BRASIL, 2011).

Os efeitos adversos menores considerados foram: irritação gástrica (náusea, vômito, epigastralgia e dor abdominal); artralgia ou artrite; neuropatia periférica (queimação nas extremidades); cefaléia ou mudança de comportamento (euforia, insônia, ansiedade e sonolência); suor e urina cor de laranja; prurido cutâneo; exantema leve; hiperuricemia (com ou sem sintomas); febre (SILVA JR, 2004; BRASIL, 2011).

5.8 VARIÁVEIS ESTUDADAS

As variáveis estudadas nesta pesquisa foram: idade, gênero, sinais e sintomas, condição da infecção (casos novo ou retratamentos), histórico de tabagismo, alcoolismo e uso de outras drogas de abuso), efeitos adversos relacionados ao tratamento.

5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os pacientes foram classificados conforme o tipo de tratamento que receberam: Grupo N (Novo Tratamento) e Grupo A (Antigo Tratamento). Para comparar a ocorrência dos efeitos adversos nos grupos de estudo, foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais. As ocorrências de efeitos adversos, codificadas em variáveis dicotômicas, foram comparadas pelo teste Binomial (Ayres et al, 2007, p. 131). As demais variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste do Qui-quadrado. As variáveis quantitativas foram avaliadas pelo teste U de Mann-Whitney, pois não apresentaram distribuição gaussiana. Foi previamente fixado o nível alfa = 0.05 para rejeição da hipótese nula. O processamento estatístico foi realizado no software BioEstat versão 5.3.

5.10 AVALIAÇÃO ÉTICA

A realização desta pesquisa foi autorizada pela direção do Centro de Saúde Escola do Marco – Universidade do Estado do Pará (anexos I e II).

Foi formulado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo III) aos sujeitos participantes da pesquisa, detalhes sobre a pesquisa, seus riscos e benefícios, no qual consta a concordância em participar do referido estudo, com direito a se retirar do mesmo em qualquer momento da pesquisa, garantindo o direito de autonomia do sujeito.

As informações sobre os sujeitos foram anotadas em um prontuário médico individual (anexo IV) e armazenadas em um banco de dados, codificados e manipulados somente pelo pesquisador do trabalho, dificultando desta forma a identificação dos sujeitos da pesquisa e minimizando os riscos de maleficência (risco moral).

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, protocolo número 040/2011 – CEP/NMT de 06 de setembro de 2011 (anexo V), de acordo com as normas da resolução 196 de 10 de Outubro de 1996, referente à realização de pesquisa com seres humanos, elaborada pelo Conselho Nacional de Saúde.

6 RESULTADOS

6.1 ACHADOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS SUJEITOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

6.1.1 Características demográficas.

Os sujeitos com tuberculose em uso do novo tratamento foram alocados no grupo N, o qual foi constituído por 35 sujeitos com idade de 42 ± 13 anos, dos quais 57.1% (n=20) do gênero masculino. Já os sujeitos com tuberculose em uso do antigo tratamento foram alocados no grupo A, o qual foi constituído por 42 sujeitos com idade de 38 ± 14 anos, com 54.8% (n=23) do gênero masculino. Os grupos mostraram-se homogêneos em relação à idade ($p=0.1756$) e gênero ($p=0.9833$).

Tabela 1: Características demográficas dos sujeitos com tuberculose que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.

| Variável | Grupo N (n=35) | | Grupo A (n=42) | | p-valor |
|---------------------------|-------------------|-------|-------------------|-------|---------|
| Idade ($X \pm d.p.$) | | | | | 0.1759 |
| Média e Desvio padrão | 42 \pm 13 | | 38 \pm 14 | | |
| Mínimo e Máximo | 18 | 84 | 20 | 79 | |
| Gênero (%) | | | | | 0.9833 |
| Masculino | 20 | 57.1% | 23 | 54.8% | |
| Feminino | 15 | 42.9% | 19 | 45.2% | |

Fonte: Protocolo da pesquisa.

6.1.2 Sinais e sintomas da tuberculose.

Entre todos os sinais e sintomas da tuberculose antes do início dos tratamentos, somente a ocorrência de astenia foi significativamente distinta entre os dois tratamentos ($p= 0.0007^{**}$), com maior ocorrência no grupo N quando comparada com o grupo A, porém este achado não é relevante para o estudo por não ter relação com o tipo de tratamento realizado.

Tabela 2: Sinais e sintomas dos sujeitos com tuberculose, antes do novo (Grupo N) e do antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.

| Sinais e Sintomas | Grupo N | | Grupo A | | p-valor |
|-------------------|---------|------|---------|------|----------|
| | n | % | n | % | |
| Febre | 23 | 65.7 | 27 | 64.3 | 0.8959 |
| Tosse | 30 | 85.7 | 36 | 85.7 | 1.0000 |
| Expectoração | 17 | 48.6 | 24 | 57.1 | 0.4529 |
| Hemoptise | 5 | 14.3 | 5 | 11.9 | 0.7570 |
| Dor torácica | 9 | 25.7 | 16 | 38.1 | 0.2480 |
| Sudorese | 2 | 5.7 | 1 | 2.4 | 0.4516 |
| Calafrios | 3 | 8.6 | 3 | 7.1 | 0.8159 |
| Perda de peso | 19 | 54.3 | 24 | 57.1 | 0.8015 |
| Anorexia | 4 | 11.4 | 10 | 23.8 | 0.1607 |
| Astenia | 15 | 42.9 | 4 | 9.5 | 0.0007** |
| Caquexia | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Estertores | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Dispneia | 13 | 37.4 | 9 | 21.4 | 0.1285 |
| Outros | 6 | 17.1 | 3 | 7.1 | 0.1738 |

Teste binomial.

Fonte: Protocolo da pesquisa.

6.1.3 Antecedentes mórbidos.

Não foi encontrada diferença significativa ($p>0.05$) entre o grupo N e o grupo A em relação à ocorrência de antecedentes mórbidos, antes do início dos tratamentos.

Tabela 3: Antecedentes mórbidos dos sujeitos com tuberculose, antes do novo (Grupo N) e do antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.

| | Grupo N | | Grupo A | | p-valor |
|------------|---------|------|---------|------|---------|
| | n | % | n | % | |
| HAS | 4 | 11.4 | 1 | 2.4 | 0.1086 |
| DM | 3 | 8.6 | 2 | 4.8 | 0.4994 |
| Colagenose | 0 | 0 | 3 | 7.1 | 0.1068 |
| Neoplasia | 1 | 2.9 | 1 | 2.4 | 0.8959 |
| Outros | 5 | 14.2 | 5 | 11.9 | 0.7570 |

HAS=hipertensão arterial sistêmica, DM=diabetes mellitus.

Fonte: Protocolo da pesquisa.

6.1.4 Histórico de tabagismo, alcoolismo e uso de outras drogas de abuso.

Não foi encontrada diferença significativa ($p>0.05$) no consumo de tabaco, álcool e outras drogas de abuso, nos sujeitos com tuberculose, incluídos nos grupos N e A, antes do início dos tratamentos.

Tabela 4: Histórico de tabagismo, alcoolismo e uso de outras drogas de abuso, entre os sujeitos com tuberculose, antes do novo (Grupo N) e do antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.

| | Grupo N | | Grupo A | | p-valor |
|-----------------|---------|-----|---------|------|---------|
| | n | % | n | % | |
| Tabagismo | 3 | 8.6 | 9 | 21.4 | 0.1214 |
| Alcoolismo | 3 | 8.6 | 2 | 4.8 | 0.4994 |
| Drogas de abuso | 1 | 2.9 | 1 | 2.4 | 1.0000 |

Fonte: Protocolo da pesquisa.

6.2 EFEITOS ADVERSOS

6.2.1 Comparação das ocorrências dos efeitos adversos do novo e do antigo tratamento.

Na análise geral, somente a hepatopatia diferiu de forma significativa entre os grupos de estudo ($p=0.0480$). Porém, a avaliação dos efeitos adversos no decorrer do tratamento, demonstrou que a irritação gástrica apresentou diferença significativa apenas no primeiro ($p=0.0064$) e segundo mês ($p=0.0497$), com maior ocorrência no grupo do antigo tratamento (tabela 5 e figuras 21, 22). Ressalta-se que o diagnóstico de hepatopatia foi confirmado através da dosagem das transaminases hepáticas ALT (alanina aminotransferase) e AST (aspartato aminotransferase), na presença de um aumento igual ou superior a três vezes aos valores de normalidade. Prurido cutâneo, artralgia, neuropatia e cefaléia ocorreram em pequena porcentagem dos sujeitos sob terapia antituberculose, bem como não foi observada diferença significativa na ocorrência destes eventos entre os grupos de estudo (tabela 5 e figuras 23, 24, 25).

Tabela 5: Ocorrência de efeitos adversos nos sujeitos que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.

| Efeitos Adversos | Grupo N | | Grupo A | | p-valor |
|--------------------|---------|------|---------|------|---------|
| | n | % | n | % | |
| Maiores | | | | | |
| Hepatopatia | 0 | 0 | 7 | 16.6 | 0.0480 |
| Menores | | | | | |
| Irritação gástrica | 13 | 37.1 | 22 | 52.3 | 0.1812 |
| Prurido cutâneo | 12 | 34.2 | 11 | 26.1 | 0.4396 |
| Artralgia | 6 | 17.1 | 8 | 19.0 | 0.8292 |
| Neuropatia | 1 | 2.8 | 1 | 2.3 | 0.8959 |
| Cefaléia | 1 | 2.8 | 1 | 2.3 | 0.8959 |
| Febre | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Hiperuricemia | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |

Fonte: Protocolo da pesquisa.

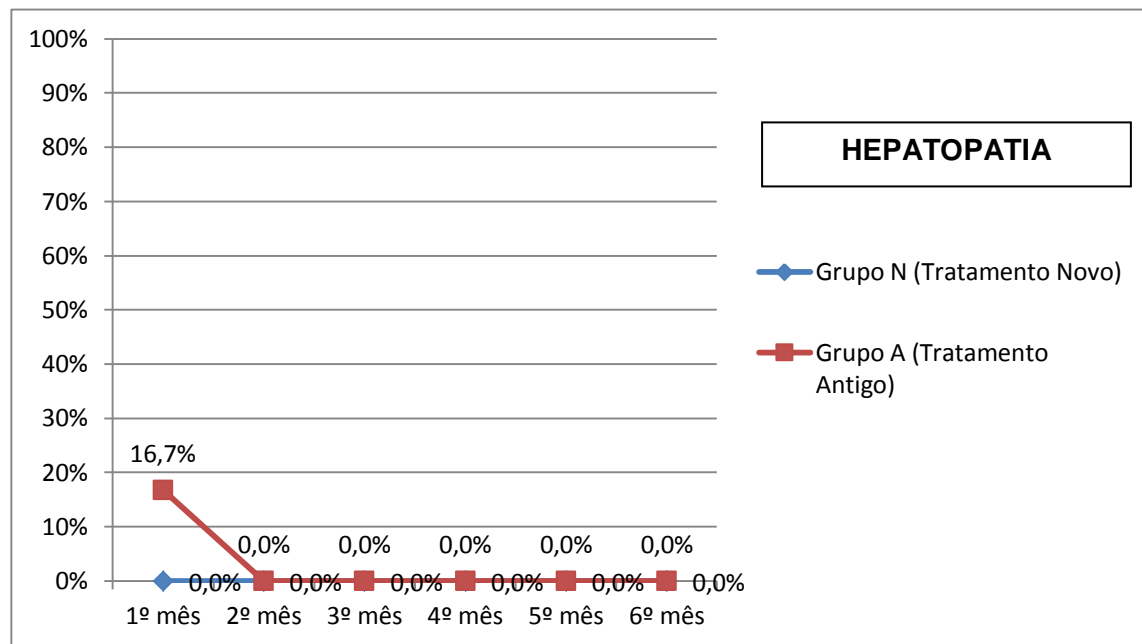


Figura 21 – Distribuição temporal de hepatopatia, nos sujeitos que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.

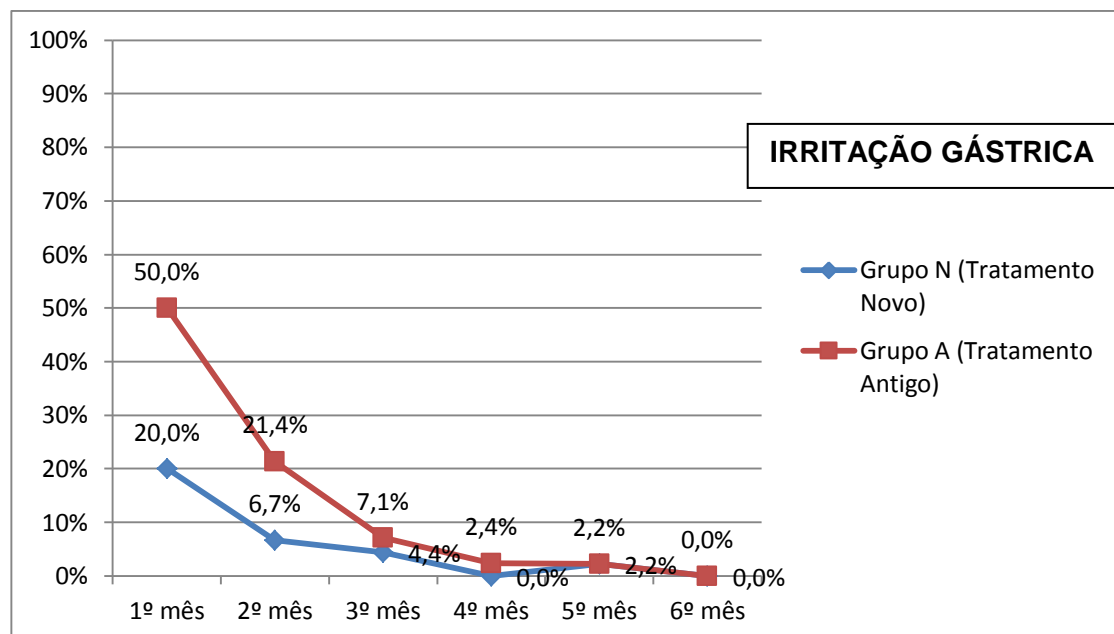


Figura 22 – Distribuição temporal de irritação gástrica, nos sujeitos que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.

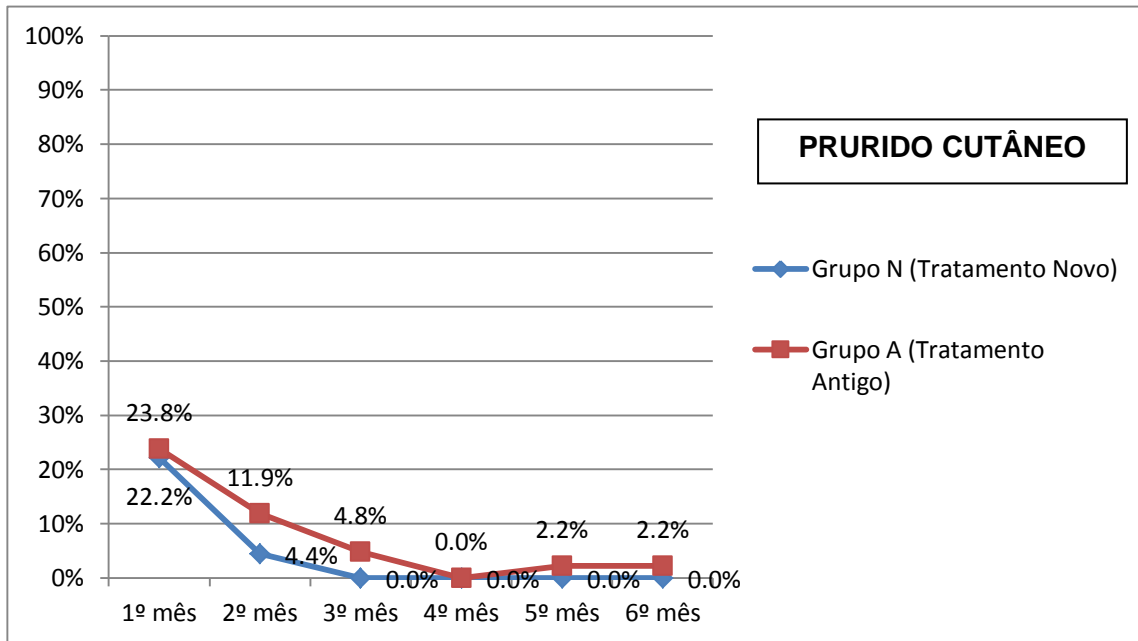


Figura 23 – Distribuição temporal de prurido cutâneo, nos sujeitos que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.

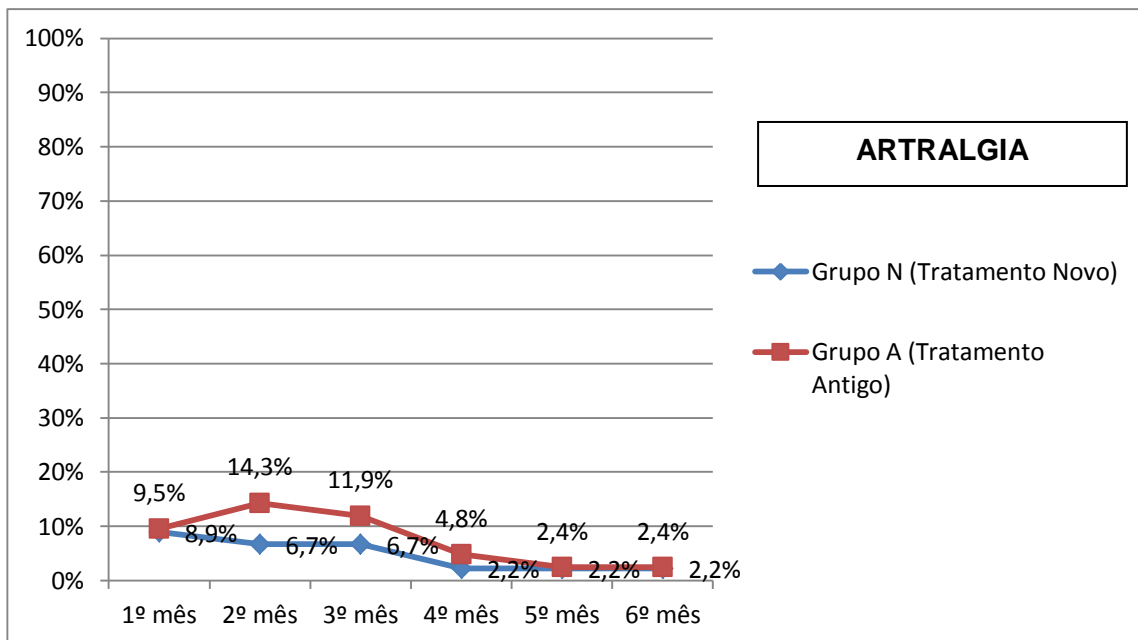


Figura 24 – Distribuição temporal de artralgia, nos sujeitos que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.

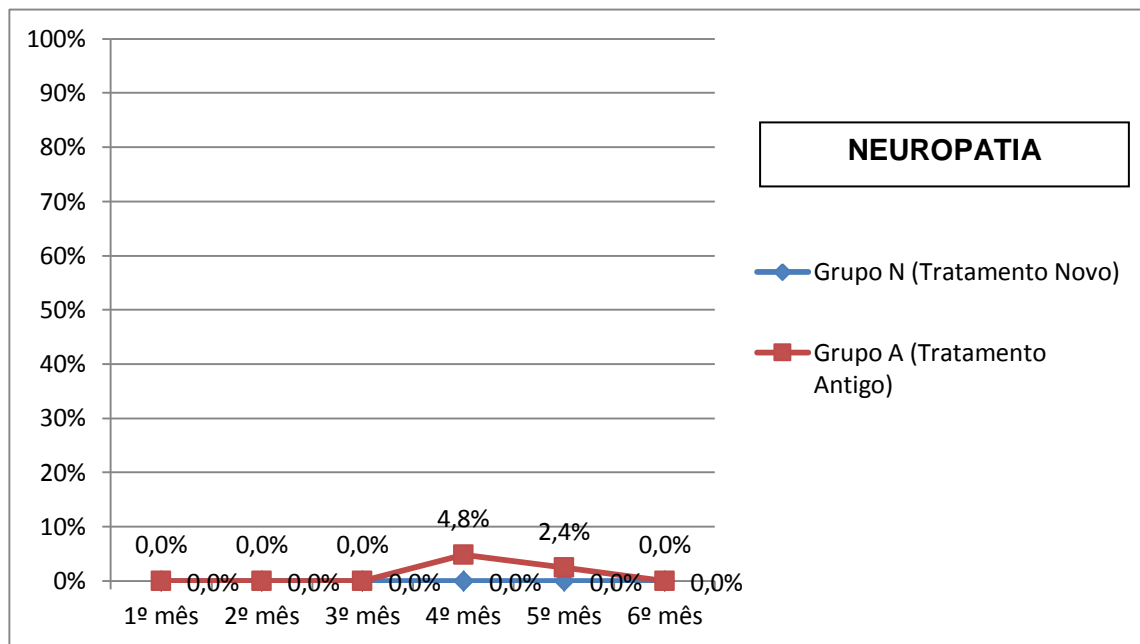


Figura 25 – Distribuição temporal de neuropatia, nos sujeitos que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.

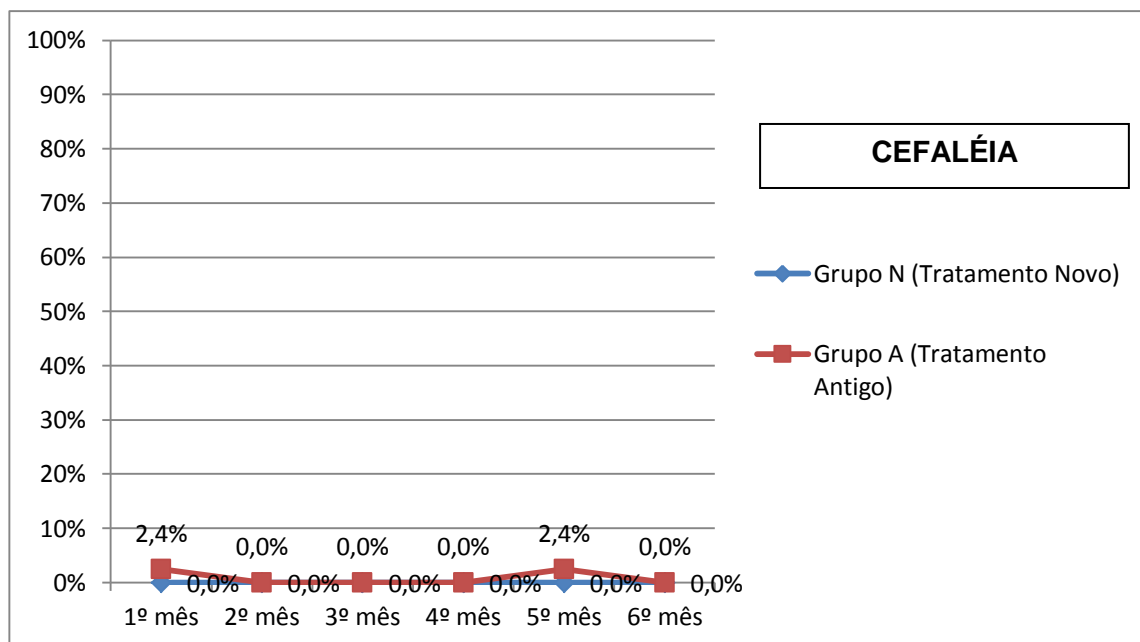


Figura 26 – Distribuição temporal de cefaléia, nos sujeitos que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011

6.2.2 Comparação dos efeitos adversos entre o gênero e a idade dos participantes do estudo.

Foi observada diferença significativa na ocorrência de efeitos adversos em função do gênero dos sujeitos. A irritação gástrica ($p=0.0001$) e o prurido cutâneo ($p=0.0151$) foram significativamente superiores no gênero feminino.

Tabela 6 – Ocorrência de efeitos adversos conforme o gênero, nos sujeitos atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.

| Efeitos Adversos | Masculino | | Feminino | | p-valor |
|--------------------|-----------|------|----------|------|---------|
| | n | % | n | % | |
| Hepatopatia | 2 | 4.7 | 5 | 17.6 | 0.1275 |
| Irritação gástrica | 10 | 23.2 | 25 | 73.5 | 0.0001 |
| Prurido cutâneo | 8 | 18.6 | 15 | 44.1 | 0.0151 |
| Artralgia | 7 | 16.2 | 7 | 20.5 | 0.6264 |
| Neuropatia | 1 | 2.3 | 1 | 2.9 | 0.8661 |
| Cefaléia | 1 | 2.3 | 1 | 2.9 | 0.8661 |
| Febre | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Hiperuricemia | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |

Teste Binomial.

FONTE: Protocolo da pesquisa.

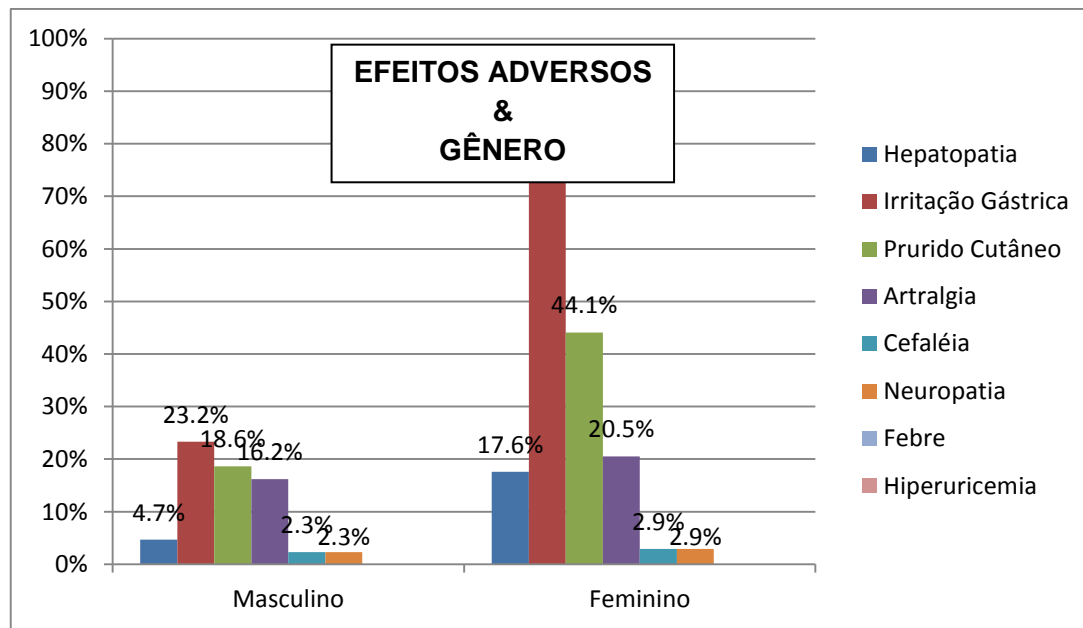


Figura 27 – Ocorrência de efeitos adversos conforme o gênero, nos sujeitos atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.

Foi observada diferença significativa na ocorrência de efeitos adversos em função da idade do sujeito. O prurido cutâneo ($p=0.0206$) foi significativamente superior no grupo etário com idade igual ou superior a 40 anos. Não houve diferença significativa nos grupos etários estudados em relação aos demais efeitos adversos.

Tabela 7 – Ocorrência de efeitos adversos conforme a idade, nos sujeitos atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.

| Efeitos Adversos | 18 a 39 | | 40 ou + | | p-valor |
|--------------------|---------|------|---------|------|---------|
| | (n=39) | % | (n=38) | % | |
| Hepatopatia | 3 | 7.6 | 4 | 10.5 | 0.6654 |
| Irritação gástrica | 17 | 43.5 | 18 | 47.3 | 0.7392 |
| Prurido cutâneo | 7 | 17.9 | 16 | 42.1 | 0.0206 |
| Artralgia | 5 | 12.8 | 9 | 23.6 | 0.2166 |

| Efeitos Adversos | 18 a 39 | | 40 ou + | | p-valor* |
|------------------|---------|-----|---------|-----|----------|
| | (n=39) | % | (n=38) | % | |
| Neuropatia | 1 | 2.5 | 1 | 2.6 | 0.9852 |
| Cefaléia | 1 | 2.5 | 1 | 2.6 | 0.9852 |
| Febre | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| Hiperuricemia | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |

Teste Binomial.

FONTE: Protocolo da pesquisa.

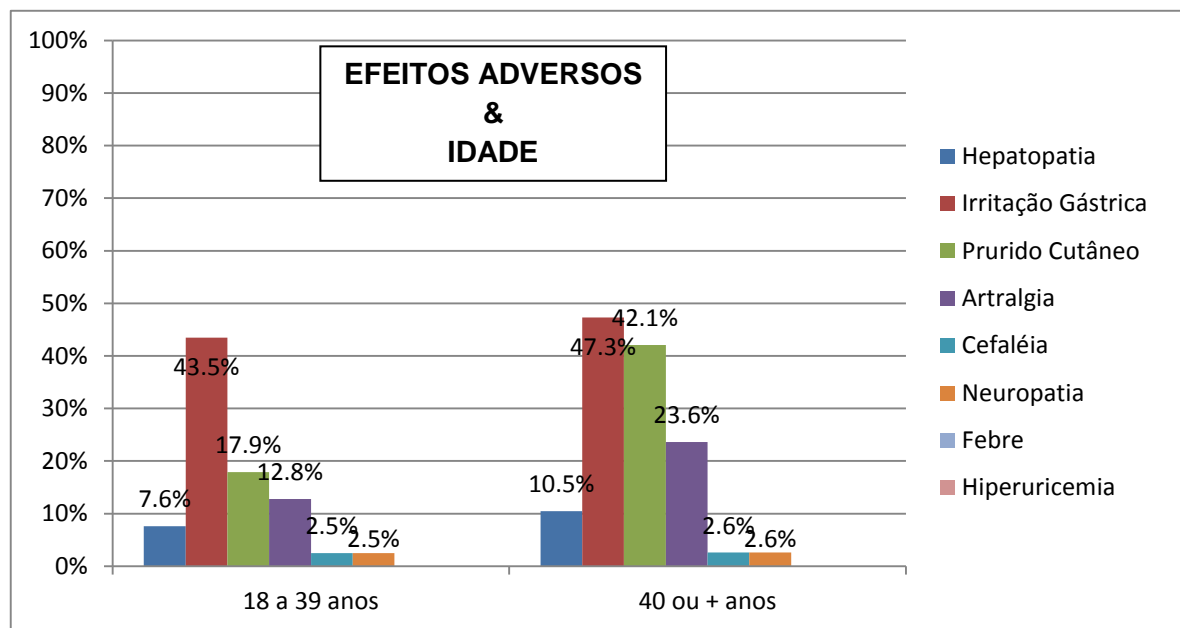


Figura 28 – Ocorrência de efeitos adversos conforme a idade, nos sujeitos atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.

6.2.3 Comparação da ocorrência dos efeitos adversos entre casos novos e retratamentos.

Dos 77 sujeitos selecionados para estudo, 67 eram casos novos (87.0%) e 10 retratamentos (13%). A Irritação gástrica ($p=0.0187$) e a artralgia ($p=0.0052$) apresentaram diferenças significativas entre os grupos do estudo, sendo mais frequentes nos sujeitos do grupo dos retratamentos. Quando analisados separadamente foi observada a maior ocorrência de hepatopatia nos sujeitos do grupo casos novos do antigo tratamento ($p=0.0480$).

Tabela 8 – Efeitos adversos nos sujeitos caso novo e retratamento, que realizaram o novo (Grupo N) e o antigo (Grupo A) tratamento, atendidos no Centro de Saúde Escola do Marco (UEPA), no período de Janeiro/2009 a Dezembro/2011.

| Efeitos Adversos | Casos Novos | | Retratamentos | | p-valor |
|--------------------|-------------|-------------|---------------|----------|---------|
| | Grupo N | Grupo A | Grupo N | Grupo A | |
| Hepatopatia | 0 0% | 6 8.9 | 0 0% | 1 0% | 0.9146 |
| Irritação gástrica | 10 14.9% | 17 25.3% | 4 40% | 4 40% | 0.0187 |
| Prurido cutâneo | 11 16.4% | 8 11.9% | 1 10% | 3 30% | 0.4531 |
| Artralgia | 4 5.9% | 5 7.4% | 3 30% | 2 20% | 0.0052 |
| Neuropatia | 0 0% | 1 1.4% | 1 10% | 0 0% | 0.1146 |
| Cefaléia | 0 0% | 1 1.4% | 1 10% | 0 0% | 0.1146 |
| Febre | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 1.0000 |

| Efeitos Adversos | Casos Novos | | Retratamentos | | p-valor* |
|------------------|-------------|---------|---------------|---------|----------|
| | Grupo N | Grupo A | Grupo N | Grupo A | |
| Hiperuricemia | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0000 |
| | 0% | 0% | 0% | 0% | |

Teste Binomial.

FONTE: Protocolo da pesquisa.

7 DISCUSSÃO

A tuberculose é uma das doenças infectocontagiosas mais prevalentes no Brasil, onde a incidência permanece elevada, apesar dos avanços nas estratégias de controle, dentre estas a redução do abandono do tratamento. Neste sentido, a duração e os efeitos adversos da terapia constituem os principais fatores associados à falta de adesão. Portanto, com a introdução do novo esquema terapêutico para tratamento da doença pelo Ministério da Saúde no Brasil, é fundamental a realização de estudos objetivando a identificação e a magnitude destes efeitos, oferecendo ferramentas que possibilitem aos profissionais de saúde o manejo adequado dos pacientes, elevando desta forma as taxas de cura.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, cujos dados foram obtidos a partir de prontuários médicos, algumas variáveis que faziam parte do protocolo inicial de pesquisa não foram avaliadas como: ocupação, classe socioeconômica, cor, vacinação BCG. Contudo, dados epidemiológicos do Ministério da Saúde, não indicaram alterações significativas no perfil epidemiológico dos portadores de tuberculose no Brasil nos últimos anos (BRASIL, 2011), bem como, não há relatos associando a ocorrência de efeitos adversos a ocupação e classe socioeconômica. Por outro lado, a caracterização da raça em função da cor do sujeito, poderia ser uma variável significativa na avaliação da ocorrência dos efeitos adversos, entretanto, como todos os sujeitos deste estudo eram paraenses, pode-se inferir que a miscigenação racial, característica desta população, não tenha influenciado de forma significativa a ocorrência destes eventos (SILVA JR, 2004; BRASIL, 2011).

Deve-se ressaltar também que pelo fato do novo tratamento ter sido recentemente adotado pelo Ministério da Saúde no Brasil, o número de prontuários médicos de sujeitos que o complementaram foi reduzido, que somado a dificuldade de adicionar outros centros de saúde, por não atenderem as normas mínimas de inclusão no estudo, reduziu o tamanho amostral, o que pode ter influenciado na caracterização dos efeitos adversos menos frequentes (raros).

Para efeito de comparação, foram selecionados prontuários de dois grupos de acordo com o esquema terapêutico empregado, se antigo (A) ou novo (N), os quais foram semelhantes quanto ao gênero e a idade (tabela 1), e corroboraram estudos anteriores que demonstraram que a tuberculose apresenta maior frequência nos sujeitos entre 20 e 49 anos e independe do gênero (BRASIL, 2011; MELO 2011).

Os sinais e sintomas prévios aos tratamentos, antecedentes mórbidos e fatores de risco como alcoolismo, tabagismo e outras drogas de abuso foram comparados em ambos os grupos, a fim de excluir achados que porventura interferissem na caracterização dos eventos adversos. Neste sentido, os sinais e sintomas apresentados pelos sujeitos com tuberculose se assemelharam àqueles previamente relatados nos compêndios médicos (BOMBARDA, 2009; CONDE, 2010; PALACI, 2010). Esta similaridade foi observada em ambos os grupos, exceto pela maior ocorrência de astenia no grupo sob novo tratamento (tabela 2), a qual geralmente está presente na tuberculose em decorrência da sobrecarga dos sistemas de reconstituição do organismo, devido à alta demanda metabólica no decurso da infecção (CONDE, 2010).

Pequeno percentual de sujeitos apresentou antecedente mórbido (tabela 3), o que se justifica pela idade média dos participantes, já que a doença é mais frequente nos adultos jovens e, via de regra, esta faixa etária é menos acometida por comorbidades (MELO, 2011). A ocorrência de fatores de risco, como histórico de tabagismo, alcoolismo e uso de drogas de abuso (tabela 4), foi semelhante nos grupos de estudo e refletiram as taxas encontradas na população (ALMEIDA, 1993; BASTOS, 2008; FILHO, 2010).

Em relação aos efeitos adversos maiores, não houve registro de hepatopatia nos sujeitos sob o novo tratamento (tabela 5 e figura 21), contudo o tamanho amostral não permitiu caracterizar a significância estatística deste achado. A ausência dos episódios de hepatite medicamentosa no novo tratamento resultou, provavelmente, da diminuição da dose da pirazinamida, considerada a mais hepatotóxica, (CHANG, 2008; CONDE, 2009; WHO, 2010) e da isoniazida (MOULDING, 1989; SNIDER, 1992; SALPETER, 1993; BRASIL, 2002; GUPTA, 2008; BLIVEN, 2009; BAGHAEI, 2010). Não há estudos comparando a ocorrência de hepatopatia entre as duas terapias, porém trabalhos que analisaram isoladamente este efeito adverso no antigo (VIEIRA, 2008; WHO, 2009; BRASIL, 2011) e no novo tratamento (YEE, 2003; SAUKKONEN, 2006; MARRA, 2007) demonstraram ocorrência de hepatopatia de 10 a 14% e de 3 a 33%, respectivamente.

A avaliação global dos efeitos adversos menores se caracterizou pela alta ocorrência de irritação gástrica (tabela 5 e figura 22) nos pacientes que realizaram o novo e o antigo tratamento, não havendo diferença entre os grupos. A persistência da ocorrência elevada de irritação gástrica pode ser justificada pela manutenção da

dose da rifampicina e pela adição do etambutol, uma vez que a pirazinamida e a isoniazida, apesar da redução de suas doses, apresentam pequena capacidade de causar tal efeito, com taxas de 4% e 5% respectivamente (GIRLING, 1982; BRASIL, 2002; YEE, 2003; BLUMBERG, 2005). Porém, a avaliação deste efeito adverso no decorrer do tratamento, demonstrou que a irritação gástrica foi mais frequente no primeiro e segundo mês de tratamento nos sujeitos que realizaram o antigo tratamento (figura 22). A partir do terceiro mês de tratamento, não houve diferença significativa entre as duas terapias, o que pode ser explicado pela utilização de medicamentos sintomáticos, mudança no horário da administração e o início da fase de manutenção com a retirada da pirazinamida e do etambutol. Não foram encontrados estudos comparando a irritação gástrica entre os dois tratamentos, contudo Vieira (2008) relatou ocorrência de 40% de irritação gástrica com o antigo tratamento, e Marra (2007) e Maciel (2010) observaram este evento adverso em 10% dos sujeitos sob novo tratamento.

O prurido cutâneo foi frequente e de ocorrência semelhante entre os grupos (tabela 5 e figura 23). É uma manifestação cutânea comum após o uso de isoniazida, rifampicina e da pirazinamida (BRASIL, 2002; SILVA JR, 2004). Apesar da redução das doses de isoniazida e pirazinamida no novo tratamento, as taxas se mantiveram semelhantes nos dois grupos, fato provavelmente justificado pela ação predominante da rifampicina na etiologia do prurido cutâneo, uma vez que não houve modificação na dosagem.

A artralgia ocorreu em número reduzido dos sujeitos de ambos os grupos (tabela 5 e figura 24), confirmando resultados obtidos por Conde (2009) e Marra (2007). Este sintoma é raro com o uso da isoniazida (BRASIL, 2002; SILVA JR, 2004) e do etambutol (DOSTER, 1973; PETRI, 2006; WHO, 2010), porém relativamente frequente após a administração da pirazinamida (JENNER, 1981; COHN, 1990; COMBS, 1990; BRASIL, 2002; GHOLAMI, 2006).

A neuropatia foi uma manifestação rara e ocorreu apenas naqueles sob o antigo tratamento (tabela 5 e figura 25), corroborando resultados de Conde (2009). Geralmente se associa ao uso da isoniazida (BRASIL, 2002; SILVA JR, 2004), porém de ocorrência incomum com o etambutol (TUGWELL, 1972; PETRI, 2006; WHO, 2010). Portanto, a redução da dose da isoniazida no novo tratamento justificou a ausência deste efeito na referida terapia.

A cefaléia foi relatada em número reduzido de sujeitos sob o antigo tratamento (tabela 5 e figura 26), corroborando os relatos de Vieira (2008) e Maciel (2010). Pode estar relacionada ao uso da isoniazida (BRASIL, 2002; SILVA JR, 2004) e da rifampicina (ZIERSKI, 1980; MARTINEZ, 1999; BRASIL, 2002; WHO, 2003 e WHO, 2008). Desta forma, a redução da dose da isoniazida pode explicar a ausência deste efeito adverso no novo tratamento, uma vez que a dose da rifampicina não foi modificada. A evolução temporal foi isolada e heterogênea.

Na evolução temporal dos efeitos adversos o prurido cutâneo e a artralgia apresentaram comportamentos semelhantes, com maior frequência no início dos tratamentos seguida da redução progressiva, principalmente a partir do terceiro mês, não havendo diferença entre as terapias. Estes achados podem ser justificados pela retirada da pirazinamida na fase de manutenção, uma vez a artralgia é frequentemente provocada pelo uso deste fármaco (JENNER, 1981; COHN, 1990; COMBS, 1990; BRASIL, 2002; GHOLAMI, 2006).

A neuropatia ocorreu somente a partir da metade do antigo tratamento, estando provavelmente relacionada ao uso da isoniazida, considerada a droga com maior potencial neurotóxico. Ressalte-se que era utilizada em doses 30% superiores às atuais ao longo dos seis meses de terapia (BRASIL, 2002; SILVA JR, 2004).

A febre não foi considerada manifestação adversa menor da terapia, uma vez que é de origem multifatorial, inclusive da doença. A caracterização de hiperuricemia foi inviabilizada pela ausência dos valores de ácido úrico nos prontuários dos participantes do estudo.

A irritação gástrica e o prurido cutâneo foram mais frequentes no gênero feminino (tabela 6 e figura 27), corroborando achados de Yee (2003) e Marra (2007). O último foi mais frequente no grupo com idade igual ou superior a 40 anos (tabela 7 e figura 28), corroborando Silva Jr. (2004) e Arbex (2010), os quais relataram maior taxa de efeitos adversos a partir da quarta década de vida. Os demais efeitos adversos foram semelhantes nas duas faixas etárias estudadas.

Quando analisados de maneira conjunta, observou-se maior ocorrência de irritação gástrica e artralgia naqueles que realizaram retratamento. Porém, quando analisados os dois grupos separadamente, constatou-se maior ocorrência de hepatopatia nos sujeitos considerados casos novos no antigo tratamento (tabela 8). A maior ocorrência de irritação gástrica e artralgia pode estar relacionada à maior debilidade dos sujeitos em retratamento e de hepatopatia pelas doses mais elevadas

de isoniazida e pirazinamida no antigo tratamento (BRASIL, 2002 e BRASIL, 2011; BLUMBERG, 2005).

8 CONCLUSÃO

De maneira geral, percebeu-se que a mudança do esquema terapêutico reduziu a ocorrência de efeitos adversos, o que juntamente com outras ações de Plano Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), irão contribuir, de maneira decisiva, para o aumento da adesão ao tratamento da doença no Brasil. Sugere-se estudos posteriores para avaliar a importância dos achados deste estudo sob a adesão a nova terapia.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, L.M.; COUTINHO, E. S. F. Prevalência de Consumo de Bebidas Alcoólicas e Alcoolismo em Uma Região Metropolitana do Brasil. **Revista de Saúde Pública**. v. 27, n. 1, p. 23-29, 1993.
- AQUINAS, M.; ALLAN, W. G. L.; HORSFALL, P. A. L.; JENKINGS, P. K.; WONG, H. Y.; GIRLING, D.; TALL, R.; FOX, W. Adverse Reactions to Daily and Intermittent Rifampicin Regimens for Pulmonary Tuberculosis in Hong Kong. **British Medical Journal**. v. 1, n. 5803, p. 765-771, 1972.
- 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.
- ARNADOTTIR, T.; RIEDER, A.; TRÉBUCQ, A.; WALER, H. T.. Guidelines for Conducting Tuberculin Skin Test Surveys in High Prevalence Countries. **Tubercle and Lung Disease**. v. 77, Suppl. 1, p. 1-20, 1996.
- BACIEWICZ, A. M.; CHRISMAN, C. R.; FINCH, C.K.; SELF, T. H. Update on Rifampin and Rifabutin Drug Interactions. **American Journal of Medical Sciences**. v. 335, n. 2, p. 126-136, 2008.
- BAGHAEI, P.; TABARSI, P.; CHITSAZ, E.; SALEH, M.; MARJANI, M.; SHEMIRANI, S.; POORAMIRI, M. V.; KAZEMPOUR, M.; FARNIA, P.; FAHIMI, F.; MANSOURI, D. Incidence, Clinical and Epidemiological Risk Factors, and Outcome of Drug-Induced Hepatitis Due to Antituberculous Agents in New Tuberculosis Cases. **American Journal of Therapeutics**. v. 17, n. 1, p. 17-22, 2010.
- BANGALORE, S.; KAMALAKKANNAN, G.; PARKAR, S.; MESSERLI, F.H. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: a Meta-Analysis. **American Journal of Medicine**. v. 120, n. 8, p. 713-719, 2007.
- BASTOS, F. I.; BERTONI, N.; HACKER, M. A. Consumo de Álcool e Drogas: Principais Achados de Pesquisa de Âmbito Nacional. **Revista de Saúde Pública**. v. 42, s. 1, p. 109-117, 2008.
- BLIVEN, E. E.; PODEWILS, L. J. The Role of Chronic Hepatitis in Isoniazid Hepatotoxicity During Treatment for Latent Tuberculosis Infection. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. v. 13, n. 9, p. 1054-1060, 2009.
- BLOMBERG, B.; SPINACI, S.; FOURIE, B.; LAING, R. The Rationale for Recommending Fixed-Dose Combination Tablets for Treatment of Tuberculosis. **Bulletin of World Health Organization**. v. 79, n.1, p. 61-68, 2001.

BLUMBERG, H. M.; LEONARD Jr. M.; JASMER, R. M. Update on the Treatment of Tuberculosis and Latent Infection. **Journal of the American Medical Association**. v. 293, n. 22, p. 2776-2784, 2005.

BOMBARDA, 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. p. 149-160.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Controle da tuberculose: Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço**. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT, 2002.

BRASIL. Ministerio da Saude. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias**. Brasília, MS, 2008.

BRASIL. 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.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação sobre Mortalidade**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?simp/cnv/obt uf.def>. Acesso em: 18 jun. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?simp/cnv/obtuf.def>. Acesso em: 18 jun. 2011.

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

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

CAMPOS, C. A.; MARCHIORI, E.; RODRIGUES, R. Tuberculose Pulmonar: Achados na Tomografia Computadorizada de Alta Resolução do Tórax em Pacientes com Doença em Atividade Comprovada Bacteriologicamente. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 28, n. 1, p. 23-29, 2002.

CAMPOS-FRANCO, J.; GONZÁLEZ-QUINTELA, A.; ALENDE-SIXTO, M. R. Isoniazid-Induced Hyperacute Liver Failure in a Young Patient Receiving Carbamazepine. **European Journal of Internal Medicine**. v. 15, n. 6, p. 396-397, 2004.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Updated Guidelines for the Use of Nucleic Acid Amplification Tests in the Diagnosis of Tuberculosis. **Morbidity and Mortality Weekly Report**. v. 58, n. 1, p. 7-10, 2009

CHAN, R. Y.; KWOK, A. K. Ocular Toxicity of Ethambutol. **Hong Kong Medical Journal**. v. 12, n. 1, p. 56-60, 2006.

CHANG, K. C.; LEUNG, C. C.; YEW, W. W.; LAU, T. Y.; TAM, C. M. Hepatotoxicity of Pyrazinamide. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 177, n. 12, p.1391-1396, 2008.

CHUNG, W. S.; CHANG, Y. C.; YANG, M. C. Factors Influencing the Successful Treatment of Infections Pulmonary Tuberculosis. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. v. 11, n. 1, p. 59-64, 2007.

CITRON, K. M.; THOMAS, G. O. Ocular Toxicity from Ethambutol. **Thorax**. v. 41, n. 10, p. 737-739, 1986.

COHN, D. L.; CATLIN, B. J.; PETERSON, K. L.; JUDSON, F. N.; SBARBARO, J. A. A 62-Dose, 6-Month Therapy for Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis: a Twice-Weekly Directly Administered and Cost-Effective Regimen. **Annals of Internal Medicine**. v. 112, n. 6, p. 407-415, 1990.

COMBS, D. L.; O'BRIAN, R. J.; GEITER, L. J. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: Effectiveness, Toxicity and Acceptability. Report of the Final Results. **Annals of Internal Medicine**. v. 112, n. 6, p. 397-406, 1990.

CONDE, M. B.; FIGUEIRA, C. M.; MORAES, R.; FONSECA, L. S.; DeRIEMER, K.; KRITSKI, A. L. Predictive Value of the Acid-Fast Smear for Mycobacterium 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.

CONDE, M. B.; SOARES, S. L. M.; MELLO, F. C. Q.; REZENDE, V. M.; ALMEIDA, L. L.; REINGOLD, A. L.; DALEY, C. L.; KRITSKI, A. L. Comparison of Sputum Induction with Fiberoptic Bronchoscopy in the Diagnosis of Tuberculosis: Experience at an Acquired Immune Deficiency Syndrome Reference Center in Rio de Janeiro, Brazil. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 162, n. 6, p. 2238-2240, 2000.

CONDE, M. B.; 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, 2009.

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

CULLEN, J. H.; EARLY, L. J.; FIORE, J. M. The Occurrence of Hyperuricemia during Pyrazinamide-Isoniazid Therapy. **American Review of Tuberculosis**. v. 74, n. 2, p. 289-292, 1956.

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.

DESTA, Z.; SOUKHOVA, N. V.; FLOCKHART, D. A. Inhibition of Cytochrome P450 (CYP450) Isoforms by Isoniazid: Potent Inhibition of CYP2C19 and CYP3A. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 45, n. 2, p. 382-392, 2001.

DICKINSON, J. M.; MITCHISON, D. A.; Experimental Models to Explain the High Sterilizing Activity of Rifampin in the Chemotherapy of Tuberculosis. **The American Review of Respiratory Disease**. v. 123, p. 367-371, 1981.

DOOLEY, K. E.; CHAISSON, R. E. Tuberculosis and Diabetes Mellitus: Convergence of Two Epidemics. **The Lancet Infectious Diseases**. v. 9, n. 12, p. 737-746, 2009.

DOSTER, B.; MURRAY, F. J.; NEWMAN, R.; WOOLPERT, S. F. Ethambutol in the Initial Treatment of Pulmonary Tuberculosis. **The American Review of Respiratory Disease**. v. 107, n. 4, p. 177-190, 1973.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse Drug Reactions: Definitions, Diagnosis and Management. **Lancet**. v. 356, p. 1255 –1259, 2000.

ENGELHARD, D.; STUTMAN, H. R.; MARKS, M. I. Interaction of Ketoconazole with Rifampin and Isoniazid. **New England Journal of Medicine**. v. 311, n. 26, p. 1681-1683, 1984.

FILHO, V. W.; MIRRA, A. P.; LÓPEZ, R. V. M.; ANTUNES, L. F. Tabagismo e Câncer no Brasil: Evidências e Perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 13, n. 2. p. 175-187, 2010.

FLORES, L. L.; PAI, M.; COLFORD, J. M.; RILEY, L. W. In-House Nucleic Acid Amplification Tests for the Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Sputum Specimens: Meta-Analysis and Metaregression. **BMC Microbiology**. v. 5, p.1-10, 2005.

FLYNN, J. L.; CHAN, J. Immunology of Tuberculosis. **Annual Review of Immunology**. v. 19, p. 93-129, 2001.

FORGET, E. J.; MENZIES, D. Adverse Reactions to First-Line Antituberculosis Drugs. **Expert Opinion on Drug Safety**. v. 5, n. 2, p. 231-249, 2006.

GHOLAMI, K.; KAMALI, E.; HAJIABDOLBAGH, M.; SHALVIRI, G. Evaluation of Anti-Tuberculosis Induced Adverse Reactions in Hospitalized Patients. **Journal of Pharmacy Practice**. v. 4, n. 3, p. 134-138, 2006.

GIRLING, D. J. Adverse Reactions to Rifampicin in Antituberculous Regimens. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v. 3, n. 2, p. 115-132, 1977.

GIRLING, D. J. Adverse Effects of Antituberculosis Drugs. **Drugs**. v. 23, n. 1, p. 56-74, 1982.

GIRLING, D. J. The Role of Pyrazinamide in Primary Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis. **Tubercle**. v. 65, n. 1, p. 1-4, 1984.

GUERRA, R. L.; BAKER, J. F.; ALBORZ, R.; ARMSTRONG, D. T.; KIEHLBAUCH, J. A.; CONDE, M. B.; DORMAN, S. E.; HOOPER, N. M. Specimen Dilution Improves Sensivity of the Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct (MTD) Test for Smear Microscopy-Positive Respiratory Specimens. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 46, n. 1, p. 314-316, 2008.

GRECO, S.; RULLI, M.; GIRARDI, E.; PIERSIMONI, C.; SALTINI, C. Diagnostic Accuracy of In-House PCR for Pulmonary Tuberculosis in Smear-Positive Patients: Meta-Analysis and Metaregression. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 47, n. 3, p. 569-576, 2009.

GUPTA, N. K.; LEWIS, J. H. Review Article: The Use of Potentially Hepatotoxic Drugs in Patients with Liver Disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**. v. 28, n. 9, p. 1021-1041, 2008.

HOWARD, T. P.; SOLOMON, D. A. Reading the Tuberculin Skin Test: Who, When and How? **Archives of Internal Medicine**. v. 148, n. 11, p. 2457-2459, 1988.

JENNER, P. J.; ELLARD, G. A.; ALLAN, W. G.; SINGH, D.; GIRLING, D. J.; NUNN, A. J. Serum Uric Acid Concentrations and Arthralgia among Patients Treated with Pyrazinamide-Containing Regimens in Hong Kong and Singapore. **Tubercle**. v. 62, n. 3, p. 175-179, 1981.

JINDANI, A. ABER, V. R.; EDWARDS, E. A.; MITCHISON, D. A.; The Early Bactericidal Activity of Drugs in Patients With Pulmonary Tuberculosis. **The American Review of Respiratory Disease**. v. 121, n. 6, p. 939-949, 1980.

JOINT TUBERCULOSIS COMMITTEE OF THE BRITISH THORACIC SOCIETY. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: Recommendations 1998. **Thorax**. v. 53, n. 7, p. 536-548, 1998.

KOUMBANIOU, C.; NICOPOULOS, C.; VASSILIOU, M.; MAND-STACHOULI, C.; SAKELLARIOU, K.; DEMOU, G.S.; CONSTANTOPOULOS, S. H. Is Pyrazinamide Really the Third Drug of Choice in the Treatment of Tuberculosis. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. v. 2, n. 8, p. 675-678, 1998.

KRITSKI, A.; MELO, F. A. F. Tuberculosis in adults. In: PALOMINO, J. C.; LEÃO, S. C.; RITACCO, V. **Tuberculosis 2007: from Basic Science to Patient Care**. Bourcillier Kamps, 2007. p. 487-524.

KUDOH, S.; KUDOH, T. A Simple Technique for Culturing Tubercle Bacilli. **Bulletin of the World Health Organization**. v. 51, n. 1, p. 71-82, 1974.

KWARA, A.; RAMACHANDRAN, G.; SWAMINATHAN, S. Dose Adjustment of the Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors during Concurrent Rifampicin-Containing Tuberculosis Therapy: One Size Does Not Fit All. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**. v. 6, n. 1, p. 55-68, 2010.

LAZLO, A. Tuberculosis: 7. Laboratory Aspects of Diagnosis. **Canadian Medical Association Journal**. v. 160, n. 12, p. 1725-1729, June, 1999.

LEE, C. H.; LEE, C. J. Thrombocytopenia: a Rare but Potentially Serious Side Effect of Initial Daily and Interrupted Use of Rifampicin. **Chest**. v. 96, n. 1, p. 202-203, 1989.

LEIBOLD, J. E. The Ocular Toxicity of Ethambutol and its Relation to Dose. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 135, n. 2, p. 904-909, 1966.

MACIEL, E. L. N.; GUIDONI, L. M.; FAVERO, J. L.; HADAD, D. J.; MOLINO, L. P.; JONHSON, J. L.; DIETZE, R. Efeitos Adversos Causados pelo Novo Esquema de Tratamento da Tuberculose Preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 36, n. 2, p. 232-238, 2010.

MALONE, R. S.; FISH, D. N.; SPIEGEL, D. M.; CHILDS, J. M.; PELOQUIN, C. A. The Effect of Hemodialysis on Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamide, and Ethambutol. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 159, p. 1580-1584, 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 Diseases**. v. 11, n. 8, p. 868-875, 2007.

MARTIN, A.; PANAIOTOV, S.; PORTAELS, F.; HOFFNER, S.; PALOMINO, J. C.; ANGEV, K.. The Nitrate Redutase Assay for the Rapid Detection of Isoniazid and Rifampicin Resistance in Mycobacterium Tuberculosis: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v. 62, n. 1, p. 56-64, 2008.

MARTINEZ, E.; COLLAZOS, J.; MAYO, J. Hypersensitivity Reactions to Rifampin. **Medicine**. v. 78, n. 6, p. 361-369, 1999.

McADAMS, H. P.; ERASMUS, J.; WINTER, J. A. Radiologic Manifestations of Pulmonary Tuberculosis. **Radiologic Clinics of North America**. v. 33, n. 4, p. 655-678, 1995.

McWILLIAMS, T.; WELLS, A. U.; HARRISON, A. C.; LINDSTROM, S.; CAMERON, R. J.; FOSKIN, E. Induced Sputum and Bronchoscopy in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. **Thorax**. v. 57, n. 12, p. 1010-1014, 2002.

MELLO, F. C. Q.; FONSECA-COSTA, J. A Utilidade da Biologia Molecular no Diagnóstico da Tuberculose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 31, n. 3, p. 187-189, 2005.

MELLO, F. C. Q.; SOUZA, G. R. M.; MARINHO, J. M. Diagnóstico de Tuberculose Pulmonar em Adultos. In: CONDE, M. B; FITERMAN, J; ANDRADE, M. A. (Coord.). **Tuberculose**. Rio de Janeiro: A. Araújo Farmacêutica, 2011. p. 21-31.

MELO, F. A. F. Epidemiologia da Tuberculose. In: CONDE, M. B; FITERMAN, J; ANDRADE, M. A. (Coord.). **Tuberculose**. Rio de Janeiro: A. Araújo Farmacêutica, 2011. p. 21-31.

MELO, F. A. F.; RODRIGUES, D. S.; OLIVEIRA, D. A. Etiologia e Imunopatogenia da Tuberculose. In: CONDE, M. B; FITERMAN, J; ANDRADE, M. A. (Coord.). **Tuberculose**. Rio de Janeiro: A. Araújo Farmacêutica, 2011. p. 33-40.

MENZIES, D.; GARDINER, G.; FARHAT, M.; GREENAWAY, C; PAI, M. Thinking in Three Dimensions: a Web-Based Algorithm to Aid the Interpretation of Tuberculin Skin Test Results. **International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases**. v. 12, n. 5, p. 498-505, 2008.

MIGLIORI, G. B.; D'ARCY RICHARDSON, M.; SOTGIU, G.; LANGE, C. Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the West Europe and United States: Epidemiology, Surveillance, and Control. **Clinics in Chest Medicine**. v. 30, n. 4, p. 637-665, 2009.

MITCHELL, J. R.; ZIMMERMAN, H.J.; ISHAK, K. G.; THORGEIRSSON, U. P.; TIMBRELL, J. A.; SNODGRASS, W. R.; NELSON, S.D. Isoniazid Liver Injury: Clinical Spectrum, Pathology and Probably Pathogenesis. **Annals of Internal Medicine**. v. 84, n. 2, p. 181-192, 1976.

MOULDING, T. S.; REDEKER, A. G.; KANEL, G. C. Twenty Isoniazid-Associated Deaths in One State. **American Review of Respiratory Disease**. v. 140, n. 3, p. 700-705, 1989.

MORRONE, N.; ABE, N. S. Bronchoscopic Findings in Patients with Pulmonary Tuberculosis. **Journal of Bronchology**. v. 14, n. 1, p. 15-18, 2007.

NARDIELLO, S.; PIZELLA, T.; ARIVIELLO, R. Risks of Antibacterial Agents in Pregnancy [Article in Italian]. **Infezione in Medicina**. v. 10, n. 1, p. 8-15, 2002.

NATAL, S.; VALENTE, J.; GERHARDT, G.; PENNA, M. L. Modelo de Predição para o Abandono do Tratamento da Tuberculose Pulmonar. **Boletim de Pneumologia Sanitária**. v. 7, n. 1, p. 65-78, 1999.

NIEMI, M.; BACKMAN, J. T.; FROMM, M. F.; NEUVONEN, P.J.; KIVISTÖ, K. T. Pharmacokinetic Interactions with Rifampicin: Clinical Relevance. **Clinical Pharmacokinetics**. v. 42, n. 9, p. 819-850, 2003.

NISAR, M.; WATKIN, S. W.; BUCKNALL, R. C.; AGNEW, R. A. Exacerbation of Isoniazid Induced Peripheral Neuropathy by Pyridoxine. **Thorax**. v. 45, n. 5, p. 419-420, 1990.

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

PAI, M. P.; MOMARY, K. M.; RODVOLD, K. A. Antibiotic drug interactions. **Medical Clinics of North America**. v. 90, n. 6, p. 1223-1255, 2006.

PALACI, M.; MELLO, F. C. Q. Métodos Laboratoriais em Tuberculose. In: CONDE, M. B.; FITERMAN, J.; LIMA, M. A. (Coord.). **Tuberculose**. Rio de Janeiro: A. Araújo Farmacêutica, 2010. p. 41-48.

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

RAKOTOSON, J. L.; RANDRIAMANANA, D.; RAKOTOMIZAO, J. R.; ANDRIANASOLO, R.; RAKOTOARIVELO, R.; ANDRIANARISOA, A. C. Severe Systemic Lupus Erythematosus Induced by Isoniazid [Article in French]. **Revue de Pneumologie Clinique**. v. 65, n. 6, p. 361-364, 2009.

RAMASWAMY, S.; MUSSER, J. M. Molecular Genetic Basis of Antimicrobial Agent Resistance in Mycobacterium Tuberculosis: 1998 Update. **Tubercle and Lung Disease**. v. 79, n. 1, p. 3-29, 1998.

RAWLINS, M. D.; THOMAS, S. H. L. Mechanisms of adverse drug reactions. In: DAVIES, D.M; FERNER, R.E; GLAVILLE, H. **Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. p. 40-64.

RIZZON, C. F. C.; PICON, P. D.; CARAMORI, M. L. Antituberculosos. In: BARROS, E. et al. **Antimicrobianos: Consulta Rápida**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. p. 325-338.

ROSEMBERG, J.; TARANTINO, A. B. Tuberculose. In: TARANTINO, A. B. **Doenças Pulmonares**. 5. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2002. p. 294-380.

ROTHFIELD, T. G.; BIERER, W. F.; GARFIELD, J. W. Isoniazid Induction of Antinuclear Antibodies. **Annals of Internal Medicine**. v. 88, n. 5, p. 650-652, 1978.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: Elementos para a Discussão e Perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**. v.14, n. 2, p. 237-263, 1998.

RUFFINO-NETO, A. A. Interpretação da Prova Tuberculínica. **Revista de Saúde Pública**. v. 40, n. 3, p. 546-547, 2006.

SALPETER, S. Fatal Isoniazid-Induced Hepatitis: Its Risks During Chemoprophylaxis. **The Western Journal of Medicine**. v. 159, n. 5, p. 560-564, 1993.

SANTORO, I. L; RIBEIRO, S. A. Tuberculose e Outras Micobactérias. In: NERY, L. E; FERNANDES, A. L. G.; PERFEITO, J. A. J. (Coord.) **Guia de Pneumologia**. Barueri: Manole, 2006. p. 141-154.

SANTOS, M. L. S. G.; VENDRAMINI, S. H. F.; GAZETTA, C. E.; OLIVEIRA, S. A. C.; SCATENA VILLA, T. C. Pobreza: caracterização sócio-econômica da Tuberculose. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. v. 15 (n. especial), 2007.

SAUKKONEN, J. J.; COHN, D. L.; JASMER, R. M.; SCHENKER, S.; JEREB, J. A.; NOLAN, C. M.; PELOQUIN, C. A.; GORDIN, F. M.; NUNES, D. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 174, n. 8, p. 935-952, 2006.

SCHABERG, T.; REBHAN, K.; LODE, H. Risk Factors for Side-Effects of Isoniazid, Rifampin and Pyrazinamide in Patients Hospitalized for Pulmonary Tuberculosis. **European Respiratory Journal**. v. 9, n. 10, p. 2026-2030, 1996.

SELF, T. H.; CHRISMAN, C. R.; BACIEWICZ, A. M.; BRONZE, M. S. Isoniazid Drug and Food Interactions. **American Journal of Medical Sciences**. v. 317, n. 5, p. 304-311, 1999.

SENOUSY, B. E.; BELAL, S. I.; DRAGANOV, P. V. Hepatotoxic Effects of Therapies for Tuberculosis. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**. v. 7, n. 10, p. 543-556, 2010.

SHIN, S. S.; PASECHNIKOV, A. D.; GELMANOVA, I. Y.; PEREMITIN, G. G.; STRELIS, A. K.; MISHUSTIN, S.; BERNASHOV, A.; KARPEICHIK, Y.; ANDREEV, G. Adverse Reactions Among Patients Being Treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. v. 11, n. 12, p. 1314-1320, 2007.

SIDDIQI, K.; LAMBERT, M. L.; WALLEY, J. Clinical Diagnosis of Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis in Low-Income Countries: The Current Evidence. **Lancet Infectious Diseases**. v. 3, n. 5, p. 288-296, 2003.

SILVA JR, J. B. Tuberculose: Guia de vigilância epidemiológica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v.30, s.1, p. s57-s86, 2004.

SLAYDEN, R. A.; BARRY, C. E. The Genetics and Biochemistry of Isoniazid Resistance in Mycobacterium Tuberculosis. **Microbes and Infection**. v. 2, n. 6, p. 659-669, 2000.

SMITH, I. Mycobacterium Tuberculosis Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence. **Clinical Microbiology Review**. v. 16, p. 463-496, 2003.

SNIDER, D. E. Pyridoxine Supplementation During Isoniazid Therapy. **Tubercle**. v. 61, n. 4, p. 191-196, 1980.

SNIDER, D. E.; CARAS, G. J. Isoniazid-Associated Hepatitis Deaths: A Review of Available Information. **The American Review of Respiratory Disease**. v. 145, n. 2, p. 494-497, 1992.

SOMOSKOVI, A.; PARSONS, L. M.; SALFINGER, M. The Molecular Basis of Resistance to Isoniazid, Rifampin, and Pyrazinamide in Mycobacterium Tuberculosis. **Respiratory Research**. v. 2, n. 3, p. 164-168, 2001.

SRIVASTAVA, A.; MAGGS, J. L.; ANTOINE, D. J.; WILLIAMS, D. P.; SMITH, D. A.; PARK, B. K. Role of Reactive Metabolites in Drug-Induced Hepatotoxicity. **Handbook of Experimental Pharmacology**. v. 196, p. 165-194, 2010.

STEINGART, K. R.; HENRY, M.; LAAL, S.; HOPEWELL, P. C.; RAMSAY, A.; MENZIES, D.; CUNNINGHAM, J.; WELDING, K.; PAI, M. Commercial Serological Antibody Detection Tests for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: a Systematic Review. **PLoS Medicine**. v. 4, n. 6, p. 1041-1060, 2007.

STEINGART, K. R.; DENDUKURI, N.; HENRY, M.; SCHILLER, I.; NAHID, P.; HOPEWELL, P. C. RAMSAY, A.; WELDING, K.; PAI, M. Performance of Purified Antigens for Serodiagnosis of Pulmonary Tuberculosis: a Meta-Analysis. **Clinical and Vaccine Immunology**. v. 16, n. 2, p. 260-276, 2009.

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

SUN, H. Y.; CHEN, Y. J.; GAU, C. S.; CHANG, S. C.; LUH, K. T. A Prospective Study of Hepatitis during Antituberculous Treatment in Taiwanese Patients and a Review of the Literature. **Journal of Formosan Medical Association**. v. 108, n. 2, p. 102-111, 2009.

TAI, W. P.; YUE, H.; HU, P. J. Coma Caused by Isoniazid Poisoning in a Patient Treated with Pyridoxine and Hemodialysis. **Advances in Therapy**. v. 25, n. 10, p. 1085-1088, 2008.

TAJENDER, V.; SALUJA, J. INH Induced Status Epilepticus: Response to Pyridoxine. **Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences**. v. 48, n. 3, p. 205-206, 2006.

THWAITES, G.; FISHER, M.; HEMINGWAY, C.; SCOTT, G.; SOLOMON, T.; INNES, J. British Infection Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis of the Central Nervous System in Adults and Children. **Journal of Infection**. v. 59, n. 3, p. 167-187, 2009.

TOST, J. R.; VIDAL, R.; CAYLÀ, J.; DÍAZ-CABANELA, D.; JIMÉNEZ, A.; BROQUETAS, J. M. Severe Hepatotoxicity due to Anti-Tuberculosis Drugs in Spain. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. v. 9, n. 5, p. 534-540, 2005.

TOSTMANN, A.; BOEREE, M. J.; AARNOUTSE, R. E.; DeLANGE, W. C.; VAN DER VEN, A. J, DEKHUIJZEN, R. Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity: Concise Up-To-Date Review. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. v. 23, n. 2, p. 192-202, 2008.

TUGWELL, P.; JAMES, S. L. Peripheral Neuropathy with Ethambutol. **Postgraduate Medical Journal**. v. 48, n. 565, p. 667-670, 1972.

VEDOVE, C. D.; DeI GIGLIO, M.; SCHENA, D.; GIROLOMONI, G. Drug-Induced Lupus Erythematosus. **Archives of Dermatological Research**. v. 301, n. 1, p. 99-105, 2009.

VIEIRA, D. E.; GOMES, M. Adverse Effects of Tuberculosis Treatment: Experience at an Outpatient Clinic of a Teaching Hospital in the City of São Paulo, Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 34, n. 12, p. 1049-1055, 2008.

VILLARINO, M. E.; RIDZON, R.; WEISMULLER, P. C.; ELCOCK, M.; MAXWELL, R. M.; MEADOR, J.; SMITH, P. J.; CARSON, M. L.; GEITER, L. J. Rifampin Preventive Therapy for Tuberculosis Infection: Experience with 157 Adolescents. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 155, n. 5, p. 1735-1738, 1997.

WALLACE JR, R. C.; GRIFFITH, D. E. Antimicrobial Agents. In: MANDELL, G. L.; BENNET, J. E.; DOLIN, R. (Ed.). **Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases**. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier, 2009. p. 533-548.

WANG, Y. H.; LIN, A. S.; LAI, Y. F.; CHAO, T. Y.; LIU, J. K.; KO, S. F. The High Value of High-Resolution Computed Tomography in Predicting the Activity of Pulmonary Tuberculosis. **International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases**. v. 7, n. 6, p. 563-568, 2003.

WHO. Tuberculosis Research office. TST Reaction Size on Five Consecutive Days. **Bulletin World Health Organization**. 1955; v. 12, p. 189.

WHO. **Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes**. Geneva: World Health Organization, 2003.

WHO. **Toman's Tuberculosis Case Detection, Treatment and Monitoring: Questions and Answers**. Geneva: World Health Organization, 2004.

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

WHO. **Global Tuberculosis Control - Epidemiology, strategy, financing**. Geneva: World Health Organization, 2009.

WHO. **The Treatment of Tuberculosis: Guidelines**. 4. ed. Geneva: World Health Organization, 2010.

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, p. 1472-1477, 2003.

YEW, W. W. Clinically Significant Interactions with Drugs Used in the Treatment of Tuberculosis. **Drug Safety**. v. 25, n. 2, p. 111-133, 2002.

YEW, W. W.; LEUNG, C. C. Antituberculosis Drugs and Hepatotoxicity. **Respirology**. v. 11, n. 6, p. 699-707, 2006.

ZHANG, Y. The Magic Bullets and Tuberculosis Drug Targets. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**. v. 45, p. 529-564, 2005.

ZHANG, Y.; 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.

ZIERSKI, M.; BEK, E. Side-Effects of Drug Regimens Used in Short-Course Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis: a Controlled Clinical Study. **Tubercle**. v. 61, n. 1, p. 41-49, 1980.

ANEXO I



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

REQUERIMENTO

Eu, Carlos Augusto Abreu Alberio, aluno do Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, matrícula de número 2010054M27, venho por meio deste documento, solicitar a autorização da Direção do Centro de Saúde Escola do Marco, para realizar trabalho de pesquisa intitulado “Efeitos Adversos do Novo Tratamento da Tuberculose - Brasil”, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do título de mestre em Doenças Tropicais. Com a introdução recente de um novo tratamento para a tuberculose no Brasil pelo Ministério da Saúde, torna-se imperativo que se busque identificar os efeitos adversos relacionados a esse incipiente tratamento, para que medidas de controle possam ser adotadas precocemente, contribuindo para o sucesso do mesmo. Por se tratar de uma nova terapia, ainda não existem estudos que demonstrem os efeitos colaterais provocados pelo novo esquema. Esta pesquisa visa fornecer as informações necessárias para subsidiar o manejo do tratamento da tuberculose, através da descrição minuciosa dos efeitos colaterais apresentados durante a realização da poliquimioterapia. Dessa forma, espera-se melhorar a terapia da doença, através do aumento da adesão do paciente, com a redução do abandono e o aumento das taxas de cura da tuberculose em nosso país.

Atenciosamente,

Assinatura manuscrita em azul de Carlos Augusto Abreu Alberio.

Belém, 01 de agosto de 2011.

ANEXO II




UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CENTRO DE SAÚDE ESCOLA DO MARCO

AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA

Autorizo o Sr. Carlos Augusto Abreu Alberio, aluno do Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, matrícula de número 2010054M27, a realizar no Centro de Saúde Escola do Marco do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade do Estado do Pará, o trabalho de pesquisa intitulado "Efeitos Adversos do Novo Tratamento da Tuberculose no Brasil", para elaboração de Dissertação de Mestrado, visando à obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Belém, 08 de setembro de 2011.


Ivonete Vieira Pereira
Diretora do CSE - Marco FUERA
COREN 42974
Profa. Ivonete Vieira Pereira
Diretora do CSE - Marco (UEPA)

ANEXO III

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Eu, Carlos Augusto Abreu Alberio, responsável pela pesquisa “Efeitos Adversos Causados pelo Novo Esquema de Tratamento da Tuberculose Introduzido no Brasil”, 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: Travessa Honório José dos Santos, 423, apartamento 1203, Bairro: Jurunas, CEP 66033-358

Telefone: (91) 8115-5048

Endereço eletrônico: ca.alberio@uol.com.br

Comitê de Ética do Núcleo de Medicina Tropical.

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

Telefone: (91) 3201-6857.

ANEXO IV



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ / PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS
TROPICAIS / FICHA DE INVESTIGAÇÃO 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 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> IGN | Ocupação: |
| End: | | | | | Classe: |
| Bairro: | | Cidade: | Estado: | Fone: | Escolaridade: |
| 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. | | |
| <input type="checkbox"/> Tosse | <input type="checkbox"/> Sudorese | <input type="checkbox"/> Astenia | Especificar: | | |
| <input type="checkbox"/> Expectoração | <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 ilícitas | |
| 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"/> Derrame pleural | | |
| <input type="checkbox"/> Consolidação | <input type="checkbox"/> Opacidades heterogêneas | <input type="checkbox"/> Padrão miliar | <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: | | |
| BACILOSCOPIA 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 | |
| SITUAÇÃO DO TRATAMENTO 1-Sim 2-Não 9-Ignorado | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Caso Novo | | | <input type="checkbox"/> Retratamento | | |
| TRATAMENTO E DESFECHO | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Tratamento antigo <input type="checkbox"/> Tratamento novo | | | | | |
| Início do tratamento: ___/___/___ . Término do tratamento: ___/___/___ . Desfecho: | | | | | |
| 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: ___/___/___

ANEXO V



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. **Protocolo:** N°040/2011-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** EFEITOS ADVERSOS DO NOVO TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE NO BRASIL.
3. **Pesquisador Responsável:** Carlos Augusto Abreu Alberio.
4. **Instituição / Unidade:** NMT/UFPA.
5. **Data de Entrada:** 09/08/2011.
6. **Data do Parecer:** 06/09/2011.

PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela e, verificou que foram atendidas todas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS. Portanto, manifesta-se pela sua aprovação.

Parecer: **APROVADO.**

Belém, 06 de setembro de 2011.

Prof.^a. Dr.^a. Hellen Thais Fuzii
Coordenadora do CEP NMT/UFPA.
Hellen Thais Fuzii
Coordenadora do Comitê de Ética