



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

CARLOS AUGUSTO ABREU ALBERIO

**MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE FÁRMACOS UTILIZADOS NO  
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL**

Belém – PA

2018

CARLOS AUGUSTO ABREU ALBERIO

**MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE FÁRMACOS UTILIZADOS NO  
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira.

Belém – PA

2018

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**  
**Biblioteca prof. Dr. Habib Fraiha Neto. Belém, PA / UFPA**

---

Alberio, Carlos Augusto Abreu

Monitorização terapêutica de fármacos utilizados no tratamento da tuberculose no Brasil / Carlos Augusto Abreu Alberio; orientador, José Luiz Fernandes Vieira. — Belém (PA): [s. n.], 2018.

105 f.: il.; 30 cm

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais, Belém (PA), 2018.

1. Tuberculose. 2. Tuberculose – tratamento. 3. Drogas – efeitos adversos. I. Vieira, José Luiz Fernandes, orient. II. Título.

CDD: 22. ed.: 616.995

CARLOS AUGUSTO ABREU ALBERIO

**MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DE FÁRMACOS UTILIZADOS NO  
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira.

Data da avaliação:\_\_\_\_\_.

Conceito:\_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira

(NMT/UFPA – Orientador)

---

Profa. Dra. Cléa Nazaré Carneiro Bichara

(CCBS/UEPA – Membro)

---

Profa. Dra. Eliete da Cunha Araújo

(ICS/UFPA – Membro)

---

Profa. Dra. Karla Valéria Batista Lima.

(IEC/MS – Membro)

---

Profa. Dra. Maria da Conceição Nascimento Pinheiro

(NMT/UFPA – Membro)

---

Profa. Dra. Rosa Maria Dias

(ICS/UFPA – Suplente)

A Deus que me concedeu esta Graça do doutorado por Seu infinito amor e misericórdia.

## **AGRADECIMENTOS**

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 Sanny e ao meu filho Carlos Augusto que são a razão da minha vida e que sempre me deram o carinho e o conforto necessários durante a realização deste trabalho.

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

Ao Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira, meu orientador, que aceitou contribuir para meu desenvolvimento acadêmico-científico ajudando-me na concretização deste projeto.

Aos meus colegas da pós-graduação que me auxiliaram nas atividades necessárias para a realização desse trabalho.

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) e à Unidade Básica de Saúde do Guamá que permitiram a realização deste trabalho.

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

“O que sabemos é uma gota. O que desconhecemos é um oceano”.  
(Isaac Newton).

## RESUMO

A tuberculose continua sendo um problema de saúde pública em todo o Brasil. Diversos esforços têm sido realizados para aumentar suas taxas de cura, como o emprego da estratégia TDO (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 em 2010, ajustando as doses da isoniazida e da pirazinamida, e acrescentando o etambutol na fase intensiva do tratamento. Pela falta de dados sobre as concentrações séricas das drogas de primeira linha na população brasileira neste novo esquema, este estudo teve como objetivo determinar as concentrações séricas da rifampicina, isoniazida e pirazinamida durante o tratamento e as suas associações com alterações hematológicas e bioquímicas, reações adversas e desfechos clínicos. Para tanto, foi realizado estudo prospectivo, tipo coorte, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016, em duas unidades básicas de saúde na cidade de Belém (Pará). As reações adversas mais comuns foram irritação gástrica e o prurido, principalmente na fase intensiva do tratamento e o desfecho clínico mais frequente foi a alta por cura (87,5%). Houve alta taxa de negatificação da baciloscopia (98,90%) no final da fase intensiva do tratamento. Os parâmetros hematológicos foram determinados por contador automático de células (Cobas 2300®) e os parâmetros bioquímicos por espectrofotometria (Varian®), os quais não apresentaram modificações relevantes durante o tratamento. Os medicamentos analisados foram a rifampicina, a isoniazida e a pirazinamida, e as suas concentrações séricas foram determinadas através da cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (HPLC-RP). A rifampicina e a isoniazida apresentaram concentrações séricas dentro da concentração inibitória mínima (CIM), exceto a pirazinamida que apresentou valores abaixo da CIM (3,3µg/ml), porém com concentração máxima (C<sub>máx</sub>) bem acima dos valores preconizados (63,3µg/ml). Os pacientes do sexo feminino apresentaram concentrações séricas de rifampicina maiores que os do sexo masculino. As concentrações séricas da rifampicina e da isoniazida não apresentaram variações significativas entre a fase intensiva e a fase de manutenção. Os achados deste estudo permitem concluir que o tratamento atual é seguro e eficaz, pois as reações adversas menores foram as mais frequentes, não houve alterações hematológicas e bioquímicas relevantes, e a maioria dos pacientes evoluíram para cura.

**Palavras Chaves:** Tuberculose. Tratamento. Drogas. Reações Adversas.

## ABSTRACT

Tuberculosis continues to be a public health problem throughout Brazil. Several efforts have been made to increase their cure rates, such as the use of the DOTS strategy (Directly Observed Treatment for Short Term) to reduce cases of abandonment and improve adherence to treatment. As a result of the increase in primary resistance to isoniazid, the Ministry of Health modified the therapeutic regimen in 2010, adjusting the doses of isoniazid and pyrazinamide, and adding ethambutol in the intensive treatment phase. Due to the lack of data on serum concentrations of first-line drugs in the Brazilian population in this new scheme, this study aimed to determine the serum concentrations of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide during treatment and its associations with hematological and biochemical alterations, adverse reactions and clinical outcomes. A prospective cohort study was carried out between September 2013 and November 2016 in two basic health units in the city of Belém (Pará). The most common adverse effects were gastric irritation and pruritus, especially in the intensive phase of treatment and the most frequent clinical outcome was discharge by cure (87.5%). There was a high rate of smear negative (98,90%) in the end of intensive treatment phase. Hematological parameters were determined by automatic cell counter (Cobas 2300®) and biochemical parameters by spectrophotometry (Varian®), which did not present any relevant changes during treatment. The drugs analyzed were rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide, and their serum concentrations were determined by reverse phase high performance liquid chromatography (HPLC-RP). Rifampicin and isoniazid presented serum concentrations within the minimum inhibitory concentration (MIC), except for pyrazinamide, which presented values below MIC (3.3 µg/ml), but with a maximum concentration (C<sub>max</sub>) well above the recommended values (63.3 µg/ml). Female patients had higher serum rifampicin concentrations than males. The serum concentrations of rifampicin and isoniazid did not show significant variations between the intensive phase and the maintenance phase. The findings of this study allow us to conclude that the current treatment is safe and effective, since the minor adverse reactions were the most frequent, there were no relevant hematological and biochemical alterations, and the majority of the patients evolved to cure.

**Key words:** Tuberculosis. Treatment. Drugs. Adverse Reactions.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 01** - Casuística do estudo referente aos pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.....49
- Tabela 02** - Causas de exclusão dos pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.....49
- Tabela 03** - Caracterização sociodemográfica dos pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.....50
- Tabela 04** - Caracterização clínica dos pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.....51
- Tabela 05** - Caracterização das reações adversas dos pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.....53
- Tabela 06** - Parâmetros hematológicos e bioquímicos dos pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.....55

<b>Tabela 07</b> - Comparação da glicose dos pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.....	56
<b>Tabela 08</b> - Concentrações da rifampicina, isoniazida e pirazinamida durante o tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.....	57
<b>Tabela 09</b> - Desfechos clínicos dos pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS

BAAR	Bacilo Álcool-Ácido Resistente.
CIM	Concentração Inibitória Mínima.
Cmáx	Concentração Máxima.
DNA	Ácido Desoxirribonucléico.
EMB	Etambutol.
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana.
IGRA	Interferon-Gama Release Assay.
INH	Isoniazida.
LBA	Lavado Broncoalveolar.
OMS	Organização Mundial da Saúde.
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose.
PZA	Pirazinamida.
RAM	Reações Adversas aos Medicamentos.
RMP	Rifampicina.
RNA	Ácido Ribonucléico.
TB	Tuberculose.
TBIL	Tuberculose Infecção Latente.
TDO	Tratamento Diretamente Observado.
WHO	World Health Organization.

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2.</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>Histórico</b> .....	<b>16</b>
<b>2.2</b>	<b>Características Gerais</b> .....	<b>17</b>
<b>2.3</b>	<b>Epidemiologia</b> .....	<b>17</b>
<b>2.4</b>	<b>Fisiopatogenia</b> .....	<b>19</b>
<b>2.5</b>	<b>Diagnóstico</b> .....	<b>20</b>
2.5.1	Diagnóstico clínico .....	20
2.5.2	Diagnóstico microbiológico .....	21
2.5.3	Diagnóstico histopatológico .....	22
2.5.4	Diagnóstico radiológico .....	22
2.5.5	Diagnóstico endoscópico.....	23
2.5.6	Diagnóstico molecular .....	23
2.5.7	Diagnóstico da tuberculose infecção latente (TBIL).....	23
2.5.7.1	Teste tuberculínico .....	23
2.5.7.2	Interferon-Gama Release Assay (IGRA) .....	24
<b>2.6</b>	<b>Tratamento</b> .....	<b>24</b>
2.6.1	Rifampicina (RMP) .....	26
2.6.1.1	Mecanismo de ação .....	27
2.6.1.2	Farmacocinética .....	27
2.6.1.3	Reações adversas menores .....	28
2.6.1.4	Reações adversas maiores .....	28
2.6.2	Isoniazida (INH) .....	29
2.6.2.1	Mecanismo de ação .....	29
2.6.2.2	Farmacocinética .....	29
2.6.2.3	Reações adversas menores .....	30
2.6.2.4	Reações adversas maiores .....	31
2.6.3	Pirazinamida (PZA) .....	32
2.6.3.1	Mecanismo de ação .....	32
2.6.3.2	Farmacocinética .....	32
2.6.3.3	Reações adversas menores .....	33

2.6.3.4	Reações adversas maiores .....	33
2.6.4	Etambutol (EMB) .....	34
2.6.4.1	Mecanismo de ação .....	34
2.6.4.2	Farmacocinética .....	34
2.6.4.3	Reações adversas.....	34
<b>2.7</b>	<b>Reações adversas comuns no tratamento da tuberculose.....</b>	<b>35</b>
<b>2.8</b>	<b>Monitorização terapêutica de fármacos usados no tratamento da tuberculose.....</b>	<b>36</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>39</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral .....</b>	<b>39</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos .....</b>	<b>39</b>
<b>4.</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>40</b>
<b>4.1</b>	<b>Aspectos éticos.....</b>	<b>40</b>
<b>4.2</b>	<b>Tipo de estudo e população alvo .....</b>	<b>40</b>
4.2.1	Critérios de inclusão.....	40
4.2.2	Critérios de exclusão.....	41
<b>4.3</b>	<b>Local do estudo.....</b>	<b>41</b>
<b>4.4</b>	<b>Tratamento, seguimento clínico e laboratorial, e desfecho .....</b>	<b>41</b>
<b>4.5</b>	<b>Tamanho amostral .....</b>	<b>43</b>
<b>4.6</b>	<b>Registro de reações adversas.....</b>	<b>43</b>
<b>4.7</b>	<b>Coleta das amostras biológicas.....</b>	<b>44</b>
<b>4.8</b>	<b>Determinação das concentrações de INH, PZA e RMP por cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (HPLC-RP) .....</b>	<b>44</b>
<b>4.9</b>	<b>Avaliação dos parâmetros hematimétricos e bioquímicos .....</b>	<b>46</b>
<b>4.10</b>	<b>Análise dos dados.....</b>	<b>48</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>49</b>
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>59</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>69</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>70</b>
	<b>ANEXO A - Carta de Aceite do CSE Marco/UEPA. ....</b>	<b>89</b>
	<b>ANEXO B - Autorização da UMS do Guamá/SESMA.....</b>	<b>90</b>
	<b>ANEXO C - Parecer Consubstanciado do CEP/NMT/UFGA. ....</b>	<b>91</b>

<b>APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....</b>	<b>94</b>
<b>APÊNDICE B - Ficha Médica de Pesquisa em Tuberculose .....</b>	<b>95</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A tuberculose pulmonar é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* transmitida entre humanos pela inalação de gotículas contendo o bacilo. No Brasil, houve redução média anual de 1,6% no coeficiente de incidência, no período de 2008 a 2017, e de 2% na mortalidade, no período de 2007 a 2016. A melhora destes indicadores está relacionada à expansão das ações do Plano Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), que se fundamenta no tratamento diretamente observado (TDO), na cobertura da estratégia de Saúde da Família, na redução do coeficiente de incidência do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e no diagnóstico precoce da doença. De maneira conjunta, tais ações elevaram as taxas de cura, reduziram a incidência e aumentaram a adesão ao tratamento. Apesar destes avanços, a doença ainda é considerada um importante problema de saúde pública no Brasil, que é um dos 30 países que concentram 87% da carga de tuberculose no mundo (BRASIL, 2011, 2018; WHO, 2018).

O tratamento de primeira linha da tuberculose adotado no Brasil desde 2010 consiste na associação de doses fixas combinadas em formulação de comprimidos (fixed-dose combinations – FDCs) 4 em 1, com rifampicina (RMP), isoniazida (INH), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB) para a fase de tratamento intensivo, e o 2 em 1, somente com RMP e INH para a manutenção. Quando comparado ao esquema anterior houve introdução do EMB, redução das doses da INH e PZA, assim como, mudança do peso mínimo do paciente requerido para administração da dose total dos medicamentos, que era de 46 kg passou para 51 kg (BOMBARDA, 2009; CONDE, 2010).

A adequação do esquema terapêutico objetivou aumentar as taxas de cura, dado o aumento da resistência a RMP e a INH, assim como, reduzir a incidência de reações adversas, as quais podem levar a não adesão ou ao abandono do tratamento, o que compromete a cura e o consequente controle efetivo da doença. Outros fatores que também levam a não adesão ou ao abandono do tratamento são: falta de recursos para deslocamento à unidade de saúde para o recebimento dos medicamentos; hábitos que comprometem a evolução dos casos, como tabagismo, alcoolismo e outras drogas de abuso; abordagem inadequada do paciente pela equipe da saúde; tempo de tratamento, etc (NATAL, 1999; CHIRINOS, 2011; BRAGA, 2012).

Tanto a não adesão, quanto o abandono do tratamento podem levar a exposição do bacilo da tuberculose a concentrações subterapêuticas dos quimioterápicos, contribuindo para a emergência de cepas resistentes. Além dos testes laboratoriais convencionais destinados a estimar a concentração inibitória mínima dos medicamentos frente às diferentes cepas do bacilo, a monitorização terapêutica destes fármacos, permite confirmar a exposição adequada, assim como, é considerada padrão ouro para estimar a adesão ao tratamento prescrito. Por fim, permite identificar variáveis intra e interindividuais que influenciam as concentrações sanguíneas dos fármacos as quais o bacilo está exposto (ROCKWOOD, 2015).

De fato, a resposta da população à determinada dose de medicamento segue distribuição gaussiana, quer seja, é efetiva na maioria dos indivíduos, contudo, pode se apresentar reduzida ou exacerbada em outros. Neste sentido, conhecer as concentrações plasmáticas contribui para otimizar o tratamento, quer seja, alcançar o efeito desejado rapidamente sem riscos de toxicidade. Ademais, o ajuste de doses, quando necessário, contribui também para redução das reações adversas e para o aumento das taxas de cura (ARBEX, 2010; SILVA, 2011, PASIPANODYA, 2012).

Entretanto, a monitorização dos níveis sanguíneos de fármacos é pouco empregada nas doenças tropicais, nas negligenciadas e naquelas que acometem as populações de menor renda, como tuberculose e hanseníase, dado seu elevado custo operacional. Na verdade, poucos estudos acerca da terapêutica da tuberculose mensuraram as concentrações séricas dos quimioterápicos (WILBY, 2016). Esta lacuna no conhecimento acerca do tratamento da doença motivou a realização deste projeto de pesquisa destinado a determinar as concentrações de INH, RMP e PZA nos pacientes em tratamento para tuberculose ativa, descrever as principais reações adversas e avaliar o desfecho clínico dos casos. A realização deste estudo permitirá esclarecer as seguintes questões: Quais as concentrações destes quimioterápicos em fluídos biológicos de pacientes com tuberculose? Quais as principais reações adversas durante o tratamento? Há variação significativa das concentrações de INH e RMP nas diferentes fases de tratamento?

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Histórico

A tuberculose é uma doença milenar. Esqueletos com lesões ósseas compatíveis com a doença foram encontrados em várias regiões do mundo. Persas e chineses há 2.000 a.C., referiam-se à tísica. Porém, as primeiras evidências clássicas da doença foram constatadas em 44 múmias oriundas de Tebas e datadas de 3.700 a 1.000 a.C. (ROSEMBERG, 2002).

Técnicas de biologia molecular mostraram que a tuberculose já existia no continente americano desde a era pré-colombiana, o que foi considerado o mais antigo diagnóstico bacteriológico em pessoa que viveu há 1.100 a.C. Até o final do século XIX, o tratamento era irracional (sangrias, ventosas, leite de camelo, dentre outros). Porém, com a identificação do bacilo da tuberculose por Robert Koch em 1882, surgiram novos tratamentos utilizando soros, antígenos bacilares, vacinas; entretanto a maioria destes ineficazes. Naquela época, o único tratamento efetivo era o pneumotórax artificial, que 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% (ROSEMBERG, 2002).

Somente com o advento das drogas antituberculosas, a partir de 1940, a letalidade pela doença reduziu drasticamente. Nos países desenvolvidos, aproximou-se da eliminação, enquanto que naqueles em desenvolvimento não foram observadas mudanças significativas nas taxas de incidência e prevalência ao longo dos anos. Todavia, a partir dos anos 80, a tuberculose recrudescceu no mundo, levando a Organização Mundial de Saúde, em março de 1993, a declarar estado de urgência e emergência mundial. Vários fatores contribuíram para tal situação, como: redução do rigor dos programas de controle da doença, epidemia do HIV, surgimento de cepas do *Mycobacterium tuberculosis* resistentes às drogas antituberculosas, aumento da pobreza, etc. (ROSEMBERG, 2002).

## 2.2 Características Gerais

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, que é composto por micobactérias distintas entre si e que apresentam semelhanças genotípicas restritas ao complexo, cujos componentes são: *Mycobacterium tuberculosis tipo hominis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis-BCG*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii* e *Mycobacterium mungi* (ALEXANDER, 2010, CONDE, 2017).

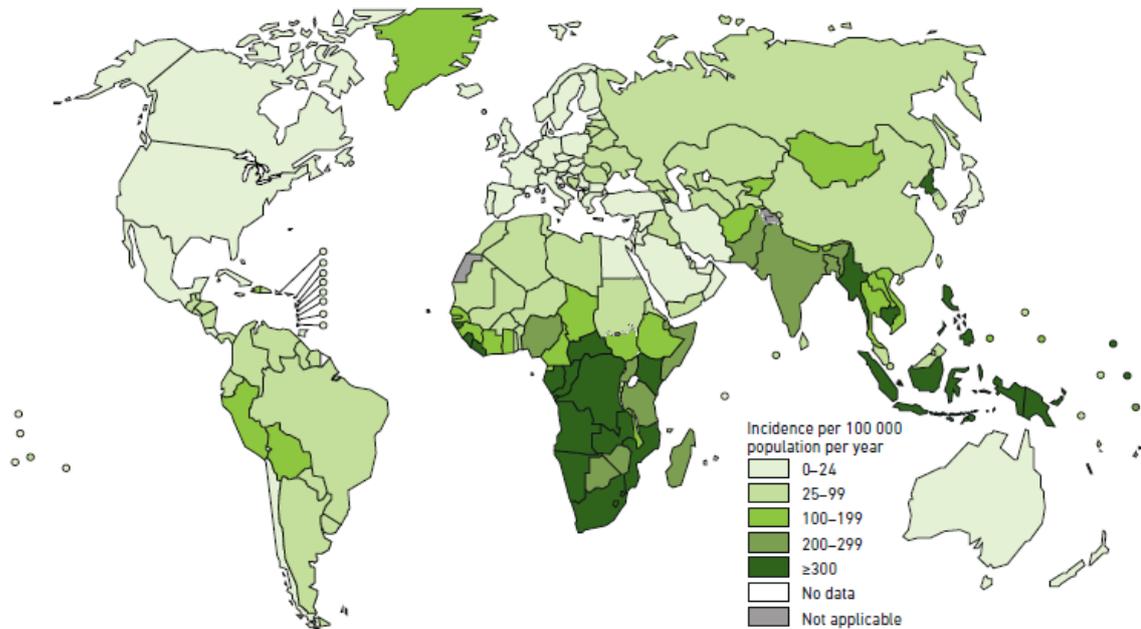
O *Mycobacterium tuberculosis* pertence à ordem das Actinomicetales, família das Mycobacteriaceae e gênero *Mycobacterium*. Este gênero, único da família Mycobacteriaceae, representa uma transição entre eubactérias e os actinomicetos. Os bacilos são retos ou ligeiramente curvos, com dimensões que variam 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 álcool e ácido, característica esta que se deve ao alto teor de lipídios de membrana e que permite sua visualização microscópica pelo método de Ziehl-Neelsen (MELO, 2010).

## 2.3 Epidemiologia

A magnitude da tuberculose pode ser mensurada pelas estimativas da OMS de 10 milhões de casos novos no ano de 2017. Com o acometimento de 5,8 milhões de homens, 3,2 milhões de mulheres e 1 milhão de crianças. A maioria destes no sudeste da Ásia (44%), na África (25%) e no Pacífico Oriental (18%), enquanto as regiões do Mediterrâneo Ocidental (7,7%), Américas (2,8%) e Europa (2,7%) possuem os menores percentuais (Figura 1). Apesar do aumento do número de casos novos, a incidência global vem diminuindo lentamente (cerca de 1,5% ao ano no período de 2000-2017), sendo estimada taxa de 133 casos por 100.000 habitantes (WHO, 2018).

Figura 1 - Incidência dos casos de tuberculose no mundo em 2017.

**Estimated TB incidence rates, 2017**



Fonte: WHO, 2018.

O Brasil situa-se entre os 30 países que concentram 87% da carga de tuberculose no mundo. Em 2017, o país notificou 69.569 casos novos. O coeficiente de incidência passou de 39 casos por 100.000 habitantes em 2008 para 33,5 casos por 100.000 habitantes em 2017, o que corresponde a uma redução média anual de 1,6% (BRASIL, 2018; WHO, 2018).

Os maiores coeficientes de incidência da doença no Brasil são registrados na região norte com 42,7 casos por 100.000 habitantes, com destaque para o estado do Amazonas com 74,1 casos por 100.000 habitantes e a capital Manaus com 104,7 casos por 100.000 habitantes. Já as maiores taxas de cura são reportadas na região sudeste com 76,2%. Ressalte-se que apesar da elevada ocorrência no norte do país, as taxas de cura nos estados do Acre e do Amapá são 84,2% e 81,7%, respectivamente (BRASIL, 2018).

O estado do Pará ocupa a sexta posição dentre os estados da federação em taxa de incidência de tuberculose (38,6 casos por 100.000 habitantes) e taxa de cura de 62,8%. A cidade de Belém é a quinta capital do País com a maior taxa de incidência (64,9 casos por 100.000 habitantes), sendo a taxa de cura estimada em 57% (BRASIL, 2018).

É importante destacar que no Brasil, em 2017, 4.426 pessoas morreram em decorrência da tuberculose, doença curável e evitável, representando taxa de mortalidade de 2,1 casos por 100.000 habitantes. A maioria dos óbitos ocorreu nas regiões metropolitanas e nas unidades hospitalares. A doença representa a primeira causa de morte por doença infectocontagiosa no mundo (acima do HIV/SIDA) e a principal causa de morte nos pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (BRASIL, 2018; WHO, 2018).

Em 2014, foi aprovada na Assembleia Mundial de Saúde a Estratégia Global e Metas para a Prevenção, Atenção e Controle da Tuberculose pós-2015 – Estratégia pelo Fim da Tuberculose, que visa “Um mundo livre da tuberculose: zero morte, adoecimento e sofrimento devido à tuberculose”, e como objetivo o “fim da epidemia global da doença”. As metas a serem cumpridas até o ano de 2030 são: reduzir o coeficiente de incidência em 80% e reduzir o número de óbitos em 90%. A OMS definiu que o alcance destas metas representa o fim da doença como problema de saúde pública. A estratégia da OMS é fundamentada em três pilares: prevenção e cuidado integrado e centrado no paciente; políticas arrojadas e sistemas de apoio; e intensificação da pesquisa e inovação (WHO, 2015; WHO, 2018).

## 2.4 Fisiopatogenia

A infecção pela *Mycobacterium tuberculosis* ocorre pela inalação das gotículas de Flügge contendo bacilos, expelidos durante a tosse ou a fala pelas vias aéreas dos pacientes com tuberculose pulmonar. No entanto, somente o núcleo seco, 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 pelos macrófagos alveolares residentes (FLYNN, 2001; SMITH, 2003).

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- $\alpha$  e a produção de interleucina-2 e de interferon- $\gamma$  pelo linfócito sensibilizado. A sensibilização do linfócito T CD4+ é

denominada reação de hipersensibilidade, e a produção de interleucina-2 e de interferon- $\gamma$  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), a fim de modificar os mecanismos efetores da resposta imune mediada pelas células e, assim, auxiliar na resolução da inflamação (SMITH, 2003).

Nos pacientes infectados ocorrem reações de hipersensibilidade e celular adquirida. Em pequena parcela destes, a reação celular tardia não é capaz de conter a evolução da infecção para tuberculose, ocorrendo o quadro clínico conhecido como tuberculose primária. No entanto, a imunidade celular adquirida ou tardia é capaz de controlar a infecção na maioria dos casos (SMITH, 2003).

Nos pacientes em que não há progressão para doença ativa, os indivíduos permanecerão assintomáticos e com um quadro denominado de tuberculose infecção latente (TBIL). Entretanto, em até 5% dos pacientes com a infecção controlada pela imunidade celular tardia, um foco se reativará em algum momento da vida, originando o quadro denominado tuberculose secundária ou de reativação. Na maioria das vezes, não é possível determinar a razão pela qual uma pessoa desenvolveu ou não tuberculose, mas determinadas doenças são fatores de risco, principalmente se acarretam imunossupressão, como a infecção pelo HIV. Por fim, há possibilidade do paciente se infectar novamente e desenvolver a doença (ANDREWS, 2012).

## **2.5 Diagnóstico**

### **2.5.1 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 ocorre, 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 ocorre em qualquer idade, sendo mais comum em adolescentes e adultos jovens. O principal sintoma é a tosse, seca ou produtiva. A expectoração pode ser purulenta ou mucóide, com ou sem sangue. A febre vespertina, sem calafrios, não costuma ultrapassar 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 estar com tuberculose pulmonar. A ausculta pulmonar pode ser normal ou apresentar diminuição do murmúrio vesicular e sopro anfórico (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 aguda. É 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).

### 2.5.2 Diagnóstico microbiológico

A baciloscopia no escarro espontâneo ou induzido é o principal método para o diagnóstico da doença. Apresenta valor preditivo positivo elevado (superior a 95%), porém com sensibilidade entre 40 a 60%. A técnica de Ziehl-Neelsen é usada para identificação do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR). O número mínimo de bacilos necessário para produzir um esfregaço com resultado positivo varia de 5.000 a 10.000 bacilos/ml. A coleta pela técnica do escarro induzido, utilizando nebulização ultrassônica de solução salina hipertônica a 3%, é indicada nos casos em que o paciente não apresenta expectoração espontânea com radiografia sugestiva de tuberculose. Além disso, possui rendimento semelhante e melhor relação custo-benefício, quando comparada a broncoscopia com lavado bronco alveolar (CONDE, 1999; 2000; McWILLIAMS, 2002; BRASIL, 2008).

A cultura do escarro é considerada o padrão ouro para o diagnóstico, pois permite a identificação do *Mycobacterium tuberculosis* e a realização dos testes de sensibilidade antimicrobiana. O crescimento do bacilo em meio sólido, como o Löwenstein, que é o mais utilizado, leva em torno de 20-30 dias e em meios líquidos de 10-15 dias. Além disso, os sistemas de cultura automatizada aumentam as taxas

de positividade e reduzem o tempo de realização do ensaio (KUDOH, 1974; LAZLO, 1999; ZUMLA, 2013).

### 2.5.3 Diagnóstico histopatológico

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

### 2.5.4 Diagnóstico radiológico

A tuberculose pulmonar se caracteriza, na maioria dos casos, pela presença de opacidades radiológicas, as quais constituem 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, linfonomegalia mediastinal e hilar, padrão miliar ou micronodular, derrame pleural, atelectasia; enquanto que na tuberculose pós-primária identificam-se as opacidades heterogêneas, presença de consolidações e cavidades, padrão retículonodular, nódulo ou tuberculoma (McADAMS, 1995; CAMPOS, 2002; WANG, 2003; BURRILL, 2007; 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, além de permitir diagnóstico diferencial de outras doenças que acometem o parênquima pulmonar (McADAMS, 1995; CAMPOS, 2002; WANG, 2003; BURRILL, 2007; DALEY, 2009).

### 2.5.5 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).

### 2.5.6 Diagnóstico molecular

O teste de diagnóstico molecular GeneXpert® MTB/RIF é baseado na amplificação e detecção de sequências específicas de ácidos nucleicos do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, fornecendo resultados em 2 horas e apresentando sensibilidade maior que a pesquisa direta de BAAR. Na prática clínica, permite o diagnóstico precoce da tuberculose em cerca de 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. Outra vantagem é a detecção dos casos de resistência à RMP, que é o principal fármaco utilizado no tratamento da doença. Destaca-se que este teste não deve ser utilizado para monitoramento do tratamento e não substitui o exame de cultura (FLORES, 2005; MELLO, 2005; GUERRA, 2008; CENTERS, 2009; GRECO, 2009; BOEHME, 2010).

### 2.5.7 Diagnóstico da tuberculose infecção latente (TBIL)

#### 2.5.7.1 Teste tuberculínico

A prova tuberculínica (PT) consiste na inoculação intradérmica de um derivado proteico do *Mycobacterium tuberculosis* para avaliar a resposta imune celular a estes antígenos. É utilizada em adultos e 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, 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).

#### 2.5.7.2 Interferon-Gama Release Assay (IGRA)

São testes que se baseiam na quantificação *in vitro* de interferon-gama a partir da exposição dos linfócitos T sensibilizados oriundos do soro do indivíduo investigado aos antígenos do *Mycobacterium tuberculosis*. Dois testes são atualmente comercializados: QUANTIFERON-TB Gold In Tube® da Cellestis Ltda, Carnegie, Austrália e T-SPOT TB® da Oxford Immunotec, Oxford, Reino Unido (CONDE, 2017).

## 2.6 Tratamento

Dado o comportamento metabólico e a localização do bacilo, o esquema terapêutico para o tratamento da tuberculose deve apresentar as seguintes propriedades: 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 o risco de transmissão da doença. Ressalte-se que, a RMP e a INH são os fármacos com maior poder bactericida precoce (WHO, 2004).

O mecanismo responsável pela emergência da resistência é a seleção de bacilos naturalmente resistentes em uma população selvagem. Neste caso, são utilizados esquemas terapêuticos com diferentes fármacos de forma simultânea, uma vez que bacilos resistentes a um medicamento podem ser sensíveis a outro. A RMP e a INH apresentam maior capacidade de prevenir resistência. Por fim, 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 de maior ação esterilizante são a RMP e a PZA (OMS, 2006).

Os fármacos de primeira linha para o tratamento da doença, administrados de forma associada, possuem as propriedades relacionadas anteriormente, as quais são indispensáveis ao sucesso terapêutico. A INH e a RMP possuem elevada atividade bactericida, sendo ativas em todas as populações bacilares sensíveis, quer sejam intracavitárias, nos granulomas ou intracelulares. A RMP apresenta o maior poder esterilizante. A PZA também é bactericida contra algumas populações de bacilos, sendo ativa apenas em meio ácido (intracelular ou no interior dos granulomas). O EMB 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* e a respectiva efetividade dos quimioterápicos em diferentes localizações.

Quadro 1 – Características do *Mycobacterium tuberculosis* e a respectiva efetividade de fármacos em diferentes localizações.

LOCALIZAÇÃO	CARACTERÍSTICA BACILAR	JUSTIFICATIVA	DROGA EFETIVA
Intracelular (macrófagos)	Crescimento lento	pH ácido Ação enzimática celular Baixa oferta de O <sub>2</sub>	RMP INH PZA EMB
Lesão caseosa (fechada)	Crescimento intermitente	pH neutro ou pH ácido (necrose tecidual, acúmulo de CO <sub>2</sub> e ácido lático)	RMP INH PZA
Parede da cavidade pulmonar	Crescimento geométrico	pH neutro Boa oferta de O <sub>2</sub> Presença de nutrientes	RMP INH EMB

Fonte: OMS, 2006.

Em 2009, o Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Controle da Tuberculose reviu o tratamento da doença no Brasil. Baseado nos resultados preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência aos Medicamentos antituberculose, que mostrou aumento da resistência primária à INH (de 4,4 para 6,0%), foi introduzido o EMB como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento.

O esquema terapêutico passou a ser, então, composto por quatro fármacos, em comprimidos de doses fixas combinadas, nas seguintes dosagens: RMP 150 mg, INH 75 mg, PZA 400 mg e EMB 275 mg (Quadro 2). 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, BRASIL, 2017).

Quadro 2 – Esquema básico para o tratamento da tuberculose em maiores de 10 anos.

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 150/100 mg comprimido	20 a 35 kg	2 comprimidos	4
		36 a 50 kg	3 comprimidos	
		>50 kg	4 comprimidos	

R=RMP, H=INH, Z=PZA, E=EMB.  
Fonte: BRASIL, 2017.

### 2.6.1 Rifampicina (RMP)

A RMP é um derivado semissintético da rifamicina. Assim como a INH, esta droga age nos macrófagos infectados (intracelular), nas lesões teciduais (lesões caseosas) e nas cavidades formadas pela necrose do parênquima pulmonar, possuindo potente ação contra os bacilos em multiplicação (ação bactericida) e em estado latente (ação esterilizante) (ROSSETTI, 2002). A associação da RMP com a PZA, que também possui elevada ação esterilizante, possibilitou a redução do tratamento para seis meses (JINDANI, 1980; DICKINSON, 1981). A concentração inibitória mínima (CIM) varia de 0,05-0,50 µg/ml. (ZHANG, 2005) e a concentração plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) após uso de doses terapêuticas varia de 8,0 a 24,0 µg/ml (ESCURRA, 2012; FAHIMI, 2013; PASIPANODYA, 2013; PARK, 2016).

### 2.6.1.1 Mecanismo de ação

A RMP inibe a transcrição gênica pelo bloqueio da subunidade beta da RNA polimerase DNA dependente, impedindo a síntese de RNA mensageiro que é responsável pela produção de proteínas essenciais à manutenção do bacilo. Ressalte-se que as mutações do gene *rpoB*, relacionado a codificação da RNA polimerase, leva ao desenvolvimento de resistência à RMP (RAMASWAMY, 1998; ZHANG, 2005).

### 2.6.1.2 Farmacocinética

A RMP é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, com biodisponibilidade superior a 90% da dose administrada. Em aproximadamente 2 a 4 horas após a ingestão oral da dose de 600 mg, a RMP atinge sua concentração plasmática máxima. Cerca de 80% do fármaco é transportado aos tecidos pelas proteínas plasmáticas, principalmente a albumina. É biotransformada no fígado pela reação de desacetilação, formando a desacetilrifampicina, que é mais polar que o fármaco original, assim como, apresenta atividade farmacológica. A seguir, ocorre a conjugação com o ácido glicurônico. É excretada pela bile e pela urina.

A RMP é um potente indutor de isoformas do CYP-P450. Enzimas do sistema citocromo P450 (CYP450), como a CYP3A4 e a CYP-2C, leva ao aumento no seu metabolismo com redução da meia-vida de 3-5 horas para 2-3 horas. (NIEMI, 2003; PETRI, 2006; BACIEWICZ, 2008; WALLACE, 2009). Ressalte-se, a potencial interação entre a RMP e outros fármacos coadministrados, o que acarreta a redução dos seus níveis plasmáticos, por exemplo: hipoglicemiantes orais, inibidores de proteases e da transcriptase reversa não nucleosídeos, anticoagulantes orais, 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; DOOLEY, 2009; KWARA, 2010).

### 2.6.1.3 Reações adversas menores

As alterações mais frequentes são a mudança na coloração dos fluidos corporais como suor, lágrima e urina, os quais adquirem coloração laranja e não há nenhuma recomendação especial para o manejo. A ocorrência de prurido cutâneo normalmente é de leve intensidade, com redução no decorrer do tratamento, e está presente em até 6% dos casos. Nos casos mais intensos, o uso de anti-histamínicos orais e loções hidratantes tópicas geralmente são suficientes (AQUINAS, 1972; VILLARINO, 1997).

As reações gastrointestinais geralmente são leves e caracterizadas por náuseas, pirose e epigastralgia. Apresentam boa resolução com a introdução de medidas higienodietéticas, como a mudança no horário da administração do fármaco, como também com a utilização de medicamentos sintomáticos (protetores gástricos e antieméticos), não havendo necessidade de interromper o tratamento (GIRLING, 1977; VILLARINO, 1997).

Sintomas semelhantes a quadro gripal como febre, calafrios, perda de apetite, dor no corpo, mal-estar e tosse seca (síndrome *flu-like*) podem ocorrer, porém é uma manifestação rara. Outras reações menos frequentes são: astenia, cefaleia, dispneia e perda de coordenação motora (ZIERSKI, 1980; MARTINEZ, 1999; BRASIL, 2002; WHO, 2003; WHO, 2008).

### 2.6.1.4 Reações adversas maiores

A hepatite medicamentosa causada pela RMP normalmente apresenta um padrão de colestase. Ocorre em cerca de 3% dos pacientes quando há associação com INH e em cerca de 1% dos pacientes quando associada aos outros medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose. São observadas elevações temporárias e autolimitadas das bilirrubinas em aproximadamente 5% dos casos, sem maiores danos ao paciente, assim como, não há necessidade de suspensão do fármaco. O desenvolvimento de exantema não é comum, porém torna obrigatória a interrupção da RMP e sua substituição por outro tuberculostático por ser considerado uma reação grave de hipersensibilidade (STEELE, 1991; BRASIL, 2002; WHO, 2003 e WHO, 2008).

Alterações sanguíneas e reações de autoimunidade como trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite, nefrite intersticial aguda e choque cardiogênico são raros, porém potencialmente graves e que levam a mudanças no esquema de tratamento (LEE, 1989; MARTINEZ, 1999; BRASIL, 2002; WHO, 2003 e WHO, 2008).

### 2.6.2 Isoniazida (INH)

A INH é um fármaco constituído por um anel piridina e um grupo hidrazida. Este medicamento tem ação sobre as três localizações dos bacilos: intracelular (macrófagos), lesão caseosa (fechada) e nas paredes das cavidades pulmonares, com maior atividade bactericida nos bacilos de multiplicação rápida. A CIM encontra-se no intervalo de 0,01 a 0,25 µg/ml (DONALD, 1997; ZHANG, 2005) e  $C_{m\acute{a}x}$  no intervalo de 3,0 a 5,0 µg/ml (ESCURRA, 2012; FAHIMI, 2013; PASIPANODYA, 2013; PARK, 2016).

#### 2.6.2.1 Mecanismo de ação

A INH é uma pró-droga que é convertida a sua forma ativa pela enzima catalase-peroxidase, codificada pelo gene *katG*, da micobactéria. Após ser ativada, a INH irá inibir a síntese do ácido micólico através de dois mecanismos: produção de radicais reativos de oxigênio (superóxido, peróxido de hidrogênio e peroxinitrato) causando dano ao DNA do bacilo ou ligação e inibição da enzima enoil-ACP redutase, codificada pelo gene *inhA*, responsável pelo transporte dos ácidos graxos. As mutações nos genes codificadores de *katG* e *inhA* são associadas aos mecanismos de resistência do bacilo a INH (ZHANG, 1994; SLAYDEN, 2000; ZHANG, 2005; TIMMINS, 2006; SIQUEIRA, 2009).

#### 2.6.2.2 Farmacocinética

O fármaco é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e apresenta concentração plasmática máxima em torno de uma a duas horas após a ingestão de 300 mg na forma de comprimido. A distribuição é rápida e ampla por todos os tecidos e fluídos corporais, incluindo o líquido cefalorraquidiano (BRASIL, 2016). Sua biotransformação é hepática, e ocorre por reação de acetilação. Neste

processo, a enzima N-acetiltransferase 2 (NAT2) leva a formação de acetilisoniazida e ácido isonicotínico. A velocidade de acetilação está relacionada às características genéticas dos pacientes, os quais são classificados em: acetiladores rápidos ou acetiladores lentos. Em relação ao efeito terapêutico, não se identifica diferença entre os dois tipos de acetiladores, porém os acetiladores lentos apresentam maior tendência para desenvolver hepatotoxicidade. Nos pacientes acetiladores rápidos, a meia-vida varia de 0,5-1,6 horas, enquanto que nos acetiladores lentos varia entre 2-5 horas. A excreção é predominantemente renal através de compostos inativos (70-96%), enquanto que uma pequena porção é excretada pela via intestinal (SRIVASTAVA, 2010).

#### 2.6.2.3 Reações adversas menores

O efeito adverso mais comum é a intolerância gástrica (náuseas, vômitos, pirose, epigastralgia), tanto nos casos em que o fármaco é administrado isoladamente (tratamento da infecção latente da tuberculose), quanto associado aos demais fármacos do esquema básico. As estratégias para reduzir os sinais e sintomas digestivos são: administrar o fármaco cerca de 2 horas após uma refeição leve pela manhã e utilizar medicamentos sintomáticos como protetores gástricos (antiácidos) e antieméticos (BRASIL, 2002).

Aproximadamente 10-20% dos pacientes recebendo INH em monoterapia podem apresentar elevação sérica da enzima alanina aminotransferase (ALT), considerada um marcador de lesão hepática. Quando os valores da ALT se encontram acima de três vezes os valores superiores da normalidade com manifestações clínicas, há necessidade da suspensão do medicamento devido o alto risco de hepatotoxicidade. Porém, na maioria dos casos há elevação temporária de ALT e aspartato aminotransferase (AST), as quais regridem aos valores normais no decorrer do tratamento (MITCHELL, 1976; MOULDING, 1989; GUPTA, 2008; BLIVEN, 2009; BAGHAEI, 2010).

A INH pode acarretar comprometimento dos ramos nervosos periféricos. A frequência desta reação adversa é maior nos pacientes diabéticos, coinfectados pelo HIV, com insuficiência renal e hepatopatas. Outras situações de risco são: idade avançada, desnutrição, alcoolismo, gravidez. A vitamina B6 (piridoxina) é utilizada como profilaxia na dose de 50 mg/dia, enquanto que o tratamento da polineurite é

realizado com doses de 100-200 mg/dia (SNIDER, 1980; NISAR, 1990; WHO, 2003; FORGET, 2006).

O prurido cutâneo é frequente e normalmente diminui ao longo do tratamento, enquanto que a acne é relativamente comum e regride com a interrupção do medicamento. Entre as manifestações de menor frequência estão: cefaleia, insônia, agitação e ansiedade. A artralgia surge raramente e apresenta boa resposta ao tratamento com anti-inflamatórios. (BRASIL, 2002; SILVA JR, 2004).

#### 2.6.2.4 Reações adversas maiores

A hepatite medicamentosa é uma das reações adversas mais graves. A presença de dano hepático significativo ocorre em menos de 1% dos casos submetidos ao tratamento isolado com a INH e pode chegar a quase 3% quando há associação com a RMP (BLIVEN, 2009). Nesta condição, é obrigatória a suspensão do tratamento nos pacientes em uso do esquema em dose fixa combinada (RHZE). Após redução das transaminases (pelo menos 2 vezes o valor superior da normalidade), procede-se a reintrodução dos medicamentos progressivamente na seguinte sequência: RMP/EMB, INH e PZA. Se ocorrer novo aumento das transaminases após a reintrodução da INH, a mesma deverá ser substituída por outro medicamento. Em menos de 0,5% dos casos pode ocorrer hepatite fulminante que é um efeito extremamente raro (MOULDING, 1989; SNIDER, 1992; SALPETER, 1993; BRASIL, 2002; BRASIL, 2009; GUPTA, 2008; BAGHAEI, 2010).

Também há ocorrência de neurotoxicidade, o que é raro, porém grave, como: psicose, tentativa de suicídio, crise convulsiva, confusão mental e coma. Como diagnóstico diferencial, deve-se considerar a possibilidade de meningite tuberculosa e encefalopatia hepática. (TAJENDER, 2006; TAI, 2008; THWAITES, 2009). A formação de metemoglobina, que é uma forma oxidada de hemoglobina que não apresenta afinidade pelo oxigênio, corresponde a uma manifestação hematológica rara. (SILVA JR, 2004; NASCIMENTO, 2008; GUMBO, 2012).

Reações de hipersensibilidade, como vasculites, e de autoimunidade, como a produção de anticorpos antinucleares (síndrome lúpus-like), podem ocorrer durante o uso do fármaco. O desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico é extremamente raro (menor que 1%) e no caso de lúpus pré-existente pode ocorrer o

agravamento da doença (ROTHFIELD, 1978; SILVA JR, 2004; RAKOTOSON, 2009; VEDOVE, 2009).

### 2.6.3 Pirazinamida (PZA)

A PZA é um derivado do ácido nicotínico. Apresenta excelente ação em meio ácido como nas regiões intracelulares (macrófagos) e nas lesões fechadas (caseosas). É o fármaco com maior poder esterilizante, que é a capacidade de eliminar os bacilos persistentes no interior dos macrófagos infectados, os quais são responsáveis pelas recaídas da doença. Também possui ação bactericida e sua associação com a RMP e INH possibilitou a redução do tempo de tratamento para seis meses. A CIM encontra-se na faixa de 6,25-50,0 µg/ml (GIRLING, 1984; ZHANG, 2009; WHO, 2010) e a  $C_{m\acute{a}x}$  de 20,0- 50,0 µg/ml (ESCURRA, 2012; FAHIMI, 2013; PASIPANODYA, 2013; PARK, 2016).

#### 2.6.3.1 Mecanismo de ação

A PZA é uma pró-droga que necessita ser convertida a sua forma ativa que é o ácido pirazinóico. As enzimas nicotinamidase e pirazinamidase produzidas pela micobactéria são responsáveis por essa conversão. A seguir, há acúmulo do ácido pirazinóico no citoplasma do bacilo que leva a inativação de enzimas que participam da síntese do ácido micólico, como a ácido graxo sintetase I. As mutações no gene *pncA* que é responsável pela codificação das enzimas nicotinamidase e pirazinamidase levam ao desenvolvimento de resistência ao fármaco (SOMOSKOVI, 2001; ZHANG, 2009).

#### 2.6.3.2 Farmacocinética

Após ingestão pela via oral, a PZA apresentará meia-vida de aproximadamente 9-10 horas. É extensivamente biotransformada no organismo humano e seus principais metabólitos são a 5-hidroxi pirazinamida (5-OH-Z), o ácido pirazinóico (POA) e o ácido 5-hidroxi pirazinóico (5-OH-POA). O POA é produzido pela ação de uma deaminase hepática, sendo a seguir convertido a 5-OH-POA pela enzima xantina oxidase (XO). A hidroxilação da PZA a 5-OH-Z também é mediada

pela xantina oxidase. A excreção é pelos rins (70% do fármaco), onde cerca de 3% encontra-se na forma inalterada (ZHANG, 2009; WHO, 2010).

#### 2.6.3.3 Reações adversas menores

Náuseas, vômitos e anorexia são os sintomas digestivos mais comuns (GIRLING, 1982; BRASIL, 2002). Outra manifestação frequente é a dor articular, a qual está associada ao aumento dos níveis de ácido úrico, porém sem a presença de gota. O fenômeno é decorrente da competição entre o ácido pirazinóico e o ácido úrico pelo transporte pelos túbulos renais. Normalmente apresenta boa resolução com o uso de anti-inflamatórios não hormonais (JENNER, 1981; COHN, 1990; COMBS, 1990; BRASIL, 2002; GHOLAMI, 2006). Também pode haver aumento do ácido úrico sem que ocorra a presença de sintomas, não havendo a necessidade de suspensão do fármaco (COMBS, 1990; KOUMBANIOU, 1998; BRASIL, 2002; GHOLAMI, 2006). Dermatite, exantema leve e prurido são algumas das manifestações cutâneas que podem estar presentes (GIRLING, 1982; BRASIL, 2002).

#### 2.6.3.4 Reações adversas maiores

Entre os fármacos de primeira linha, a PZA é seguramente a mais hepatotóxica. Normalmente doses iguais ou inferiores a 35 mg/kg/dia são consideradas seguras. Inclusive a diretriz para o tratamento da tuberculose no Brasil define uma dose total de 1.600 mg/dia (pacientes com mais de 50 Kg) que corresponde a uma dose máxima diária de 32 mg/kg. Porém, nos casos de lesão hepática deve-se proceder a suspensão da PZA e considerar sua substituição por outro tuberculostático (BRASIL, 2002; CONDE 2009).

Os pacientes com antecedentes de gota têm maior risco para o desenvolvimento de artrite gotosa aguda. A terapia composta por hidratação intensa, dieta hipopurínica e uso de medicamento que diminuem a síntese do ácido úrico, como o alopurinol, normalmente é eficaz (CULLEN, 1956; BRASIL, 2002). Outras reações adversas maiores, porém, raras são: rabdomiólise com mioglobinúria e progressão para falência renal e exantema grave. Nestes casos, é obrigatória a suspensão da PZA (GIRLING, 1982; BRASIL, 2002).

#### 2.6.4 Etambutol (EMB)

O EMB é um antibiótico semissintético, com propriedade bacteriostática e ação nos bacilos intracelulares e extracelulares, preferencialmente naqueles em multiplicação rápida. Exerce uma função primordial no tratamento da tuberculose, que é a de prevenir a emergência de resistência às drogas bactericidas de primeira linha como a RMP e a INH. A CIM é de 1-5 ug/ml (ZHANG, 2005; DOBBS, 2017; MOTTA, 2018) e a  $C_{m\acute{a}x}$  é de 2-6  $\mu\text{g/ml}$  (ESCURRA, 2012; FAHIMI, 2013; PASIPANODYA, 2013; PARK, 2016).

##### 2.6.4.1 Mecanismo de ação

O EMB bloqueia a enzima arabinosil transferase, que é codificada pelo gene *embB*, que é responsável pela síntese do principal polissacarídeo da parede celular do *Mycobacterium tuberculosis*, o arabinogalactano. A resistência ao fármaco ocorre devido mutações no gene *embB* (ZHANG, 2005; ZHANG, 2009).

##### 2.6.4.2 Farmacocinética

O fármaco é bem absorvido após administração oral, com biodisponibilidade de cerca de 80%. Cerca de 2-4 horas após administração via oral de 25 mg/kg de EMB, são alcançadas concentrações séricas de 2-6  $\mu\text{g/ml}$ . É amplamente distribuído pelo organismo, a exceção do líquido cefalorraquidiano, e a ligação as proteínas plasmáticas é estimada entre 20-30%. A meia-vida sérica é cerca de 3-4 horas. Sua biotransformação no fígado se processa através da oxidação para um aldeído que se converte em ácido dicarboxílico. A excreção ocorre através das vias urinárias, aproximadamente 50-80% na forma inalterada e uma pequena porção (8-15%) sob a forma de metabólitos. O restante será excretado pelas fezes (20%) (PETRI, 2006; WHO, 2010).

##### 2.6.4.3 Reações adversas

As reações adversas decorrentes do uso do EMB são pouco frequentes. Normalmente ocorrem quando o fármaco é usado em elevadas doses, superiores a 15 mg/kg, ou quando utilizado por período superior a 2 meses. O efeito adverso mais importante é a neurite óptica, caracterizada por borramento visual, redução da

acuidade visual, escotomas e perda da capacidade de identificar a cor verde e, em alguns casos, também a cor vermelha pelo comprometimento das fibras centrais do nervo óptico. Quando ocorre a lesão das fibras periféricas há prejuízo da visão em relação ao campo visual. Como as crianças apresentam limitações para identificar as alterações visuais não é recomendado o uso do fármaco nesta faixa etária. Por isso, é fundamental realizar uma vigilância permanente, pois quando as alterações visuais são detectadas no início, a suspensão do medicamento possibilita a recuperação total da visão (LEIBOLD, 1966; DOSTER, 1973; CITRON, 1986; CHAN, 2006; PETRI, 2006; WHO, 2010). O comprometimento dos ramos nervosos periféricos assim como do sistema nervoso central (cefaleia, tonturas e confusão mental) são raros (TUGWELL, 1972; PETRI, 2006; WHO, 2010).

O EMB também pode acarretar transtornos gastrintestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal e hepatotoxicidade), metabólicos (hiperuricemia/gota pela redução da excreção do ácido úrico), imunes (febre, exantema, artralgia), sanguíneos (trombocitopenia, eosinofilia, neutropenia), cardiocirculatórios (miocardite e pericardite) e pulmonares (infiltrados difusos) (DOSTER, 1973; PETRI, 2006; WHO, 2010).

## **2.7 Reações adversas comuns no tratamento da tuberculose**

Apesar da eficácia dos esquemas terapêuticos, estudos tem mostrado que a associação dos fármacos usados no tratamento da doença ou com outros medicamentos em uso pelo paciente pode acarretar reações adversas com diferente grau de severidade (WHO, 2010; BRASIL, 2011).

As reações adversas aos medicamentos (RAM) geralmente são classificadas em tipo A e tipo B. As primeiras tendem a ocorrer com maior frequência, estão relacionadas à dose, são previsíveis, e representam exacerbação da resposta terapêutica. Via de regra, apresentam evolução favorável e são tratadas com a redução da dose ou retirada do medicamento. São mais frequentes nas seguintes condições: uso de doses superiores àquelas requeridas, alterações farmacocinéticas nas quais os indivíduos apresentam resposta exacerbada ao fármaco, mesmo após o uso de doses terapêuticas, dentre outras (RAWLINS, 1998; ROZENFELD, 1998).

Em contraste, reações do tipo B são de menor ocorrência, não relacionadas à dose, imprevisíveis e potencialmente mais graves. Quando ocorrem, frequentemente

é necessária a suspensão do medicamento. São relacionadas à hipersensibilidade ou as reações imunológicas. Essas reações são mais difíceis de prever, ou mesmo de identificar (RAWLINS, 1998; ROZENFELD, 1998).

O Ministério da Saúde classifica as reações adversas aos fármacos empregados no tratamento da tuberculose em dois grandes grupos: as reações adversas menores, nos quais normalmente não é necessária a suspensão do tratamento, e as reações adversas maiores, que normalmente levam a suspensão do tratamento (SILVA JR, 2004; BRASIL, 2011).

As primeiras são responsáveis pela substituição definitiva do esquema terapêutico de primeira linha em cerca de 3 a 8% dos pacientes. Os fatores de risco 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 e coinfeção pelo vírus HIV em fase avançada de imunossupressão (SILVA JR, 2004; BRASIL, 2011).

As reações adversas mais frequentes 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 for 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, há exacerbação do efeito adverso. (CONDE, 2009; WHO, 2009)

A OMS reporta que a ocorrência de reações adversas graves com o atual esquema terapêutico da doença varia entre 3 a 6%, enquanto que o Ministério da Saúde relatou valores entre 2 a 8% no Brasil (BLOMBERG, 2001; ARBEX, 2010).

## **2.8 Monitorização terapêutica de fármacos usados no tratamento da tuberculose**

A monitorização terapêutica de fármacos refere-se à dosagem, em intervalo de tempo variável, dos níveis sanguíneos dos medicamentos após uso de doses convencionais. Objetiva a otimização do tratamento, quer seja, alcançar rapidamente o efeito terapêutico esperado, com riscos mínimos ao paciente. É considerada o padrão-ouro para estimar a adesão a terapia instituída, o que contribui para o sucesso do desfecho clínico. Geralmente, são monitorizados fármacos com baixa

margem de segurança, como a digoxina. Seu emprego na antibioticoterapia tem se mostrado útil, especialmente nos casos de falha terapêutica. Por exemplo, no tratamento dos casos de tuberculose, nos quais o *Micobacterium* é sensível aos fármacos de primeira linha, as taxas de sucesso terapêutico variam de 95-98%, contudo, em determinadas condições, podem ser reduzidas para valores inferiores a 65%.

De fato, o desfecho dos casos depende da interação de três fatores, quer sejam: o bacilo, o paciente e o medicamento. Em relação ao bacilo, deve-se considerar o seu perfil de sensibilidade frente aos fármacos a serem usados. Já para os pacientes, determinantes genéticos e ambientais como a etnia, o polimorfismo da enzima NAT-2 e outras enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos, peso, idade, comorbidade, sexo, etilismo, tabagismo, condição social e econômica dentre outros, contribuem, em algum nível para a resposta do tratamento. Por fim, aspectos relacionados ao medicamento, como os fármacos usados, doses, ajustes de peso, qualidade dos comprimidos dispensados, frequência e tempo de uso, reações adversas, e a interação entre o paciente e a equipe de saúde responsável pelo diagnóstico, instituição da terapia adequada ao caso e dispensação dos medicamentos, também são relevantes para uma resposta terapêutica adequada. Grande parte destas variáveis podem levar a níveis sanguíneos subterapêuticos dos fármacos, isto é, abaixo da concentração inibitória mínima (CIM), o que contribui para a falência de tratamento, assim como, para emergência de bacilos resistentes.

Na tuberculose, é considerada um dos principais fatores da baixa taxa de cura reportada em vários estudos. Neste sentido, a mensuração dos níveis séricos de fármacos em diversos momentos do tratamento, assegura que o bacilo esteja exposto a concentrações efetivas do fármaco, isto é, acima da CIM, nas duas fases de tratamento. Além disso, foi proposto para antibióticos um índice baseado na relação da área sob a curva (AUC) da concentração do fármaco no tempo de 0 a 24 horas e da CIM (AUC/CIM), o que assegura a avaliação da exposição ao longo do dia, o que pode ser valioso para medicamentos usados em dose única diária. Contudo, a estimativa da AUC traz dificuldades inerentes ao número de amostras de sangue a serem coletadas do paciente ao longo de 24 horas, o que a inviabiliza sua utilização na prática clínica diária. Portanto, uma única coleta de sangue, em amostras pré-doses ou pós-doses é útil para estimar a exposição do bacilo ao fármaco (VERBEECK, 2016).

As amostras pré-doses são coletadas em função da  $C_{\text{máx}}$  do fármaco, que corresponde ao pico de concentração alcançado pelo fármaco após sua administração. Normalmente a  $C_{\text{máx}}$  dos medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose ocorre após duas horas da tomada por via oral. Uma segunda amostra pode ser realizada após seis horas da administração do fármaco e serve para identificar os pacientes com má absorção ou com absorção retardada, como no caso dos pacientes diabéticos e infectados pelo HIV, os quais necessitariam de doses mais elevadas para se beneficiar do tratamento. Esta segunda coleta de sangue é recomendada para RMP, pois estudos apontam que em até 50% dos pacientes tratados com o fármaco apresentam valores abaixo do intervalo de 8-24  $\mu\text{g/ml}$  de  $C_{\text{máx}}$ . Já as amostras coletadas em pós-doses, apesar da maior variabilidade, também permitem avaliar se houve exposição adequada do bacilo ao fármaco nas últimas 24 horas. Um fator confundidor a ser considerado na avaliação da exposição adequada do bacilo ao fármaco é a extrapolação de dados obtidos em estudos *in vitro* para ensaios clínicos *in vivo* com o fármaco, por exemplo, a atividade bactericida da PZA é excelente em meio ácido (pH 5.5-5.6), quando é formado o ácido pirazinóico *in vivo*, contudo as taxas de formação pode não ser a mesma dos ensaios *in vitro*. A RMP possui alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 89%), o que pode influenciar na sua atividade antimicrobiana *in vivo* e conseqüentemente no valor da CIM *in vivo*, quando comparados aos estudos *in vitro* (ALSULTAN, 2014; VERBEECK, 2016; PELOQUIN, 2017).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Estabelecer as concentrações plasmáticas da rifampicina (RMP), isoniazida (INH) e pirazinamida (PZA), pela cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (HPLC-RP), e associá-las ao desfecho clínico em pacientes com tuberculose.

#### **3.2 Objetivos específicos**

Descrever os aspectos demográficos dos pacientes;

Relatar as causas de exclusão do estudo;

Mensurar as concentrações plasmáticas da RMP, INH e PZA, associando-as à concentração inibitória mínima de cada fármaco;

Comparar as concentrações da RMP e INH na fase intensiva e de manutenção;

Avaliar as alterações hematológicas e bioquímicas (hepáticas e renais), associando-as ao período de tratamento;

Identificar as reações adversas no decorrer do tratamento;

Estimar as taxas de cura e de abandono de tratamento;

Associar a resposta baciloscópica às concentrações sanguíneas dos fármacos em estudo.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Aspectos éticos**

O presente estudo foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, sob o número 1.591.019 (Anexo C). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) e foram informados acerca dos objetivos do estudo, seus riscos e benefícios, bem como, foi assegurado o direito de se retirar do estudo em qualquer momento da pesquisa, assegurando o direito de autonomia do paciente.

A realização da pesquisa foi autorizada pela direção do Centro de Saúde Escola do Marco da Universidade do Estado do Pará (Anexo A) e pela Secretaria Municipal de Saúde de Belém (SESMA) que administra a Unidade de Saúde do Guamá (Anexo B).

### **4.2 Tipo de estudo e população alvo**

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo realizado com pacientes com diagnóstico laboratorial, radiológico e clínico positivo para tuberculose que iniciaram e realizaram o tratamento no Centro de Saúde Escola do Marco da Universidade do Estado do Pará e na Unidade de Saúde do Guamá. Foram selecionados todos os pacientes que procuraram atendimento nessas unidades de saúde e apresentaram o diagnóstico de tuberculose doença.

#### **4.2.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos pacientes portadores de tuberculose, considerados caso novo, de ambos os sexos, maiores de dezoito anos.

Portador de tuberculose doença: o indivíduo com diagnóstico confirmado de tuberculose por baciloscopia, cultura ou teste rápido molecular, assim como aquele cujo médico, com base em dados clínicos e epidemiológicos e no resultado de exames complementares (por exemplo, radiografia, exame anatomopatológico,

dosagem de adenosina desaminase etc.), firmou o diagnóstico e prescreveu o tratamento para tuberculose.

Caso novo: o sujeito sem tratamento anterior ou aquele submetido a tratamento por menos de 30 dias.

#### 4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes soropositivos para o HIV, grávidas e portadores de insuficiências renal e hepática. Também foram excluídos aqueles em uso de medicamentos que têm interação com os fármacos de primeira linha do tratamento da tuberculose como: 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.

#### 4.3 Local do estudo

O estudo foi realizado no Centro de Saúde Escola do Marco da Universidade do Estado do Pará (UEPA) e na Unidade Municipal de Saúde do Guamá da Secretaria Municipal de Saúde (SESMA), ambos no município de Belém (Pará), no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.

#### 4.4 Tratamento, seguimento clínico e laboratorial, e desfecho

Os pacientes foram tratados pelo esquema terapêutico de primeira linha recomendado pelo Ministério da Saúde com comprimido em dose fixa combinada (DFC). Os primeiros dois meses de tratamento correspondem à fase intensiva. Nesta fase é utilizado comprimido com a seguinte composição: RMP 150 mg, INH 75 mg, PZA 400 mg e EMB 275 mg. Os quatro meses seguintes correspondem à fase de manutenção. Nesta fase é utilizado comprimido com a seguinte composição: RMP 150 mg e INH 75 mg. A quantidade de comprimidos administrados foi de acordo com

o peso pacientes: pacientes com mais de 50 Kg receberam quatro comprimidos, pacientes com 36 a 50 Kg receberam três comprimidos e pacientes com 20 a 35 Kg receberam dois comprimidos. Os comprimidos foram administrados em dose única diária e sempre em jejum pela manhã (BRASIL, 2011).

Após admissão no estudo e preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes passaram por avaliação clínica e laboratorial. No momento da inclusão, responderam um formulário sóciodemográfico contendo questões relativas ao sexo, faixa etária, escolaridade, ocupação e local de residência. Na avaliação clínica inicial foram anotados em uma ficha médica individual os antecedentes mórbidos, doenças ativas e medicamentos em uso (Apêndice B), posteriormente estas informações foram codificadas e armazenadas em um banco de dados.

Os pacientes e seus acompanhantes foram instruídos quanto a necessidade do uso diário do medicamento, seguindo as recomendações de horário, assim como, o retorno a qualquer momento ao atendimento médico caso ocorresse alguma reação indesejável. Os pacientes também foram fortemente estimulados a retornar mensalmente para acompanhamento clínico e laboratorial nos dias 30, 60, 90, 120, 150 e 180 após diagnóstico e introdução do tratamento. A cada visita mensal, os pacientes passavam por avaliação clínica geral, eram questionados acerca do uso correto e diário dos quimioterápicos, assim como, era realizada coleta de escarro para exame de baciloscopia corado pela técnica de Ziehl Nielsen e de sangue total para avaliação das funções hepática e renal e determinação das concentrações dos medicamentos.

Os seguintes desfechos foram considerados no estudo:

- Alta por cura: para os casos pulmonares inicialmente positivos, a alta por cura foi dada quando o paciente apresentou duas baciloscopias negativas, sendo uma em qualquer mês do tratamento e outra no final do tratamento (quinto ou sexto mês).
- Alta por completar o tratamento: foi dada com base em critérios clínicos e radiológicos, quando o paciente não tinha realizado o exame de baciloscopia por ausência de expectoração e tinha alta com base em dados clínicos e exames complementares, assim como casos de tuberculose pulmonar, inicialmente negativos.

- Alta por abandono: o caso que após iniciado o tratamento para tuberculose deixou de comparecer à consulta médica após a data agendada para retorno ou para recebimento da medicação por mais de trinta dias consecutivos.
- Alta por mudança de diagnóstico: quando constatado erro no diagnóstico inicial.
- Alta por óbito: por ocasião do conhecimento da morte do paciente, durante o tratamento e independente da causa.
- Alta por transferência não confirmada: Quando o doente foi transferido para outro serviço de saúde e não foi possível confirmar seu comparecimento a outra unidade para prosseguimento do tratamento.

#### **4.5 Tamanho amostral**

Para o cálculo do tamanho da amostra, tomou-se como parâmetro um estudo de Bergel & Gouveia (2005), o qual foi realizado com um total de 224 pacientes, os quais corresponderam a todos os casos notificados de tuberculose em um município do estado de São Paulo, comparável quantitativamente à população de Belém, por cinco anos, com o objetivo de avaliar a adesão ao tratamento. Considerando um nível de significância de 0.05, poder de 0.8% e erro de 2%, foi definido um total de pelo menos 148 pacientes.

#### **4.6 Registro de reações adversas.**

O registro das reações adversas foi realizado em uma ficha médica elaborada para este estudo e que foi utilizada nas avaliações de seguimento clínico-laboratorial, assim como, quando da procura dos pacientes por atendimento médico no período intercalar. Foi considerada reação adversa qualquer sinal ou sintoma relacionado a um dos medicamentos e que não estava presente na avaliação inicial.

Foram consideradas as seguintes reações adversas maiores: 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).

Foram consideradas as seguintes reações adversas menores: irritação gástrica (náusea, vômito, epigastria 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). Outras reações não descritas acima e que ocorreram após introdução dos quimioterápicos também foram anotadas na ficha médica dos pacientes.

#### **4.7 Coleta das amostras biológicas**

Em cada coleta, foram retirados cerca de 10 ml de sangue, com seringa de polietileno e transferidos para tubos de polietileno devidamente identificados contendo EDTA como anticoagulante. O plasma foi obtido por centrifugação a 2.000 rpm/6min/28-30°C. Em seguida, as amostras foram transportadas a 4°C ao Laboratório de Toxicologia (LATOX) da Universidade Federal do Pará (UFPA). O tempo decorrido entre a coleta do material biológico e as avaliações bioquímicas foi inferior a 6 horas.

A primeira coleta foi realizada antes do início do tratamento (M0). A segunda e a terceira coleta foram realizadas no trigésimo dia (M1) e no sexagésimo dia (M2), os quais correspondem à fase intensiva do tratamento. A seguir, foram realizadas coletas no nonagésimo dia (M3), no centésimo vigésimo dia (M4), no centésimo quinquagésimo dia (M5) e no centésimo octogésimo dia (M6), os quais correspondem à fase de manutenção do tratamento. Foram coletadas amostras de vale, isto é, antes da administração da nova dose de quimioterápicos (pré-doses) em ambas as fases de tratamento. No caso da PZA foram coletadas amostras pós e pré-doses.

#### **4.8 Determinação das concentrações de INH, PZA e RMP por cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (HPLC-RP)**

As concentrações de INH, PZA e RMP foram determinadas por cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (HPLC-RP), empregando-se prévia

extração líquido-líquido do analito do material biológico, seguida da identificação e quantificação na região do ultravioleta. Foram obedecidos procedimentos operacionais padrões para análise dos fármacos previamente validados no Laboratório de Toxicologia da UFPA, os quais seguem a metodologia proposta por Prasanthi et al. (2015) com modificações, a seguir descritas:

Para análise da INH foram transferidos 100ul de sangue total para tubo de polipropileno de volume de 1,5ml, adicionou-se 500ul de acetonitrila e agitou-se vigorosamente em vórtex por 30 segundo. A seguir, centrifugou-se a 15.000 rpm a 4<sup>o</sup>C por 15 minutos. Injetou-se 20ul do sobrenadante no cromatógrafo líquido de alta eficiência (Perkin Elmer- sistema Flexar®), composto por bomba quaternária, forno de coluna e detector PDA. Foi usada uma coluna RP-18 (150mmX4,5µm i.d.- Perkin Elmer®). A fase móvel consistiu de metanol: tampão fosfato pH 5,0 em proporção de 6:94 (V/V), eluída em modo isocrático. O fluxo da fase móvel foi 1,0ml/min, a temperatura da coluna foi mantida em 30 °c. O volume de injeção foi 20ul e o comprimento de onda foi 254nm.

O método analítico previamente validado no laboratório mostrou-se linear em concentrações de 0,5µg/ml a 5,0µg/ml. O coeficiente de variação entre ensaios foi de 5 % e a recuperação de 92 % em concentração de 2 µg/ml. O limite de detecção foi 0,01 µg/ml e o limite de quantificação foi 0,2 µg/ml. Nas condições cromatográficas padronizadas não foram observadas interferência da RMP, PZA e EMB.

A PZA foi extraída do sangue por técnica líquido-líquido empregando-se 500 µl de sangue total, que foi transferido para tubo de polipropileno tipo ependorf de capacidade de 2,0 ml. A seguir, foi acrescentado 25 µl de padrão interno (metronidazol em concentração de 50 µg/ml) e agitado em vórtex por 1 minuto. Adicionou-se 1,2 ml da solução extratora composta por éter metil terc-butílico (MTBE): diclorometano (70/30 v/v) homogeneizou-se em agitador mecânico por 20 minutos e centrifugou-se a 5000 rpm por 5 minutos a -4°C. A fase orgânica foi separada e evaporada à temperatura de 30°C sob corrente de ar. Por fim, o resíduo foi reconstituído com 200 µl de fase móvel para posterior aplicação no cromatógrafo líquido de alta eficiência (Perkin Elmer, série Flexar®) composto por bomba quaternária, detector DAD, forno de coluna e sistema de desgaseificação. A coluna foi uma RP-18, 15cm X 4mm i.d. (Perkin Elmer®) mantida à temperatura constante de 30°C. A fase móvel foi composta por metanol: solução aquosa de trietilamina com

pH 7 (15/85 v/v) e foi eluída em modo isocrático com fluxo de 1 ml/min. A detecção foi realizada em 268 nm.

O método analítico previamente validado no laboratório mostrou-se linear em concentrações de 0,5 µg/ml a 200 µg/ml, O coeficiente de variação entre ensaios foi de 12 % e a recuperação de 90 % em concentração de 10 µg/ml. O limite de detecção foi 0,05 µg/ml e o limite de quantificação foi 0,2 µg/ml. Nas condições cromatográficas padronizadas não foram observadas interferência da RMP, PZA e EMB.

O seguinte procedimento foi adotado para medida de RMP: Alíquota de 500 µl de sangue total foram transferidas para tubos de polietileno tipo Ependorf de capacidade de 2,0ml, adicionou-se 25 µL do padrão interno (hidroclorotiazida em concentração de 1 µg/ml) e agitou-se em vórtex por 30 segundos. Em seguida foi adicionado 1,2 ml da solução extratora composta por éter metil terc-butílico e diclorometano (70:30 v/v), agitou-se novamente em vórtex por 30 segundos e centrifugou-se a 5000 rpm por 5 minutos a temperatura de 5<sup>o</sup>C. A fase orgânica foi separada e levada à evaporação em corrente de ar a temperatura ambiente. O resíduo foi reconstituído com 200µl de acetonitrila e injetado em cromatógrafo líquido de alta eficiência (Perkin Elmer, Waltham, MS, US®), composto por bomba quaternária (Flexar 20 LC®), forno de coluna (Flexar®), detector PDA (Flexar Plus®) e reodine com alça de injeção de 20µl. A integração das áreas do pico de interesse foi realizada pelo software Chromera®. A coluna usada foi uma X-tera (Waters Corporation, Milford, MA, USA ®), RP<sub>18</sub>, 150mm X 2.1mm, com 15.5% de carbono. As seguintes condições instrumentais foram seguidas para quantificação da RMP em amostras de sangue total: fase móvel: composta por acetonitrila: solução aquosa de tampão fosfato pH 3,5 (96:4), eluída a 1ml/min no modo isocrático. O comprimento de onda foi 254nm. O tempo de desenvolvimento cromatográfico foi de 15 minutos (PRASANTHI, 2015).

#### **4.9 Avaliação dos parâmetros hematimétricos e bioquímicos**

Os parâmetros hematimétricos foram determinados em contador automático de células Cobas 2300, seguindo-se as boas práticas de laboratório. Já os parâmetros bioquímicos foram determinados usando-se Kits diagnósticos Labtest empregando-se espectrofotômetro Varian ®. Para avaliação da função hepática foram

mensurados os seguintes marcadores: alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, bilirrubinas. A hepatotoxicidade foi definida pelo aumento da alanina aminotransferase ou da aspartato aminotransferase cinco vezes do limite superior da normalidade, sem achados clínicos, ou três vezes do limite superior da normalidade, com achados clínicos significativos. Já a ureia e a creatinina foram usadas para avaliação da função renal. A insuficiência renal foi definida por qualquer elevação dos valores de ureia e creatinina acima dos limites superiores da normalidade. Os valores de referência adotados foram fornecidos pelo laboratório de análises clínicas do hospital universitário João de Barros Barreto (HUJBB) da UFPA (Quadro 3).

**Quadro 3** - Valores de referência para hematimetria e bioquímica do laboratório de análises clínicas do HUJBB/UFPA.

Exame	Valores de referência
Hematócrito	41 a 54 %
Hemoglobina	13,5 a 17,8 g/dl
Hemácias	4,3 a 6 milhões/mm <sup>3</sup>
Leucócitos	3,600 a 11,000 /mm <sup>3</sup>
Plaquetas	140,000 a 400,000/mm <sup>3</sup>
Glicose	70-99 mg/dl
Uréia	10 a 50 mg/dl
Creatinina	0,7 a 1,3 mg/dl
Ácido úrico	2,5 a 7,0 mg/dl
Bilirrubinas	Total: <1,0 mg/dl, Direta: <0,3 mg/dl, Indireta: < 0,8 mg/dl
TGO	Até 40 U/l
TGP	Até 41 U/l
Fosfatase alcalina	65-300 U/l
Gama Glutamiltransferase	11-50 U/l

Fonte: HUJBB/UFPA (2018).

#### 4.10 Análise dos dados

Os dados obtidos foram organizados e armazenados compondo um banco de dados no Microsoft Office Access 2016, *Statistical Package for Social Science - SPSS 17.0* (SPSS, 2017), BioEstat 5.0 (AYRES et al., 2007) e “GraphPadPrism 7.0 para Windows” (GraphPad software, San Diego, CA, USA) que foram utilizados para análise dos dados e confecção de tabelas e gráficos. Neste banco foram inseridas informações sóciodemográficas, clínicas e laboratoriais.

As variáveis quantitativas foram descritas utilizando medidas de tendência central e dispersão conforme a simetria das variáveis. As variáveis qualitativas foram analisadas por meio de frequências absolutas e relativas.

Para as comparações realizadas, adotou-se um nível de significância de 5% e um poder de 95% de confiança (SHOTT, 1990). As variáveis quantitativas foram inicialmente avaliadas acerca de sua distribuição normal, por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As comparações entre médias foram realizadas pelo teste t de *Student* para as variáveis contínuas com distribuição normal ou teste F (análise de variância - ANOVA), caso contrário pelo teste de *Wilcoxon*, ou seja, para aquelas com distribuição assimétrica. Enquanto que as comparações entre medianas, bem como seus respectivos intervalos de confiança, foram realizadas, por meio do teste de *Kruskal Wallis* ou *Mann Whitney*. As variáveis qualitativas foram comparadas pelo teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando necessário.

Utilizou-se ainda para os dados de baciloscopia o estimador não paramétrico de Kaplan – Meier, proposto por Kaplan e Meier em 1958 (KAPLAN; MEIER, 1958), cujo objetivo é estimar a função de sobrevivência. Portanto, a sobrevida dos bacilos ao longo do tratamento foi descrita pelo referido método de Kaplan – Meier.

## 5. RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 115 pacientes com tuberculose ativa e que iriam iniciar o tratamento com o esquema de primeira linha. Destes, 91 pacientes completaram o tratamento e receberam alta por cura, 24 (20,87%) foram excluídos do estudo (Tabela 1), destes 10 (8,69%) por abandono de tratamento, correspondendo a 41,66% das causas de exclusão do estudo. Não houve diferença significativa na avaliação das causas de exclusão ( $p=0,960$ ) (Tabela 2). Todos os pacientes foram tratados em Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.

**Tabela 01** – Casuística do estudo referente aos pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.

<b>Casuística do estudo</b>	<b>N(%)</b>	<b>p-valor</b>
Pacientes que completaram o tratamento	91 (79,13)	<b>0,001</b>
Pacientes excluídos do estudo	24 (20,87)	
<b>Total</b>	<b>115 (100,00)</b>	

Fonte: Dados resultantes do estudo.

N: Participantes, \*Teste qui-quadrado.

**Tabela 02** - Causas de exclusão dos pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.

<b>Causas de exclusão</b>	<b>N(%)</b>	<b>p-valor</b>
Abandonou o tratamento	10 (41,66)	0,960
Não retornou para consulta de controle	7 (29,17)	
Soropositividade para HIV	3 (12,50)	
Efeito adverso maior	2 (8,33)	
Tuberculose multirresistente	1 (4,17)	
Transferido para outra unidade de saúde	1 (4,17)	
<b>Total</b>	<b>24 (100,00)</b>	

Fonte: Dados resultantes do estudo.

N: Participantes, \*Teste qui-quadrado.

Na tabela 3 está apresentado o perfil sociodemográfico da população de estudo, onde se pode observar que a maioria 58,24% ( $n=53$ ) é do gênero masculino, 24,17% (22), está na faixa etária de 19 a 29 anos, a menor idade foi de 19 anos e maior de

98 anos. Além disso, 45,05% (n=41) possuem o ensino médio completo. Com base na Classificação Nacional de Atividades Econômicas (BRASIL, 2010), a ocupação mais presente é a do setor de serviços, na qual 37,35% (n=34) dos pacientes se encontram exercendo atividade, e por fim, Belém foi a procedência do maior número de pacientes (n=79). Dentre as características abaixo a única que apresentou diferença significativa foi o gênero, pois a maioria dos pacientes foi do sexo masculino ( $p=0,001$ ).

**Tabela 03** - Caracterização sociodemográfica dos pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.

VARIÁVEIS		N=91(%)	p-valor*
<b>Gênero</b>	Masculino	53(58,24)	<b>0,001</b>
	Feminino	38(41,76)	
<b>Faixa etária</b>	19 < 29 anos	22(24,17)	0,455
	29 < 39 anos	19(20,88)	
	39 < 49 anos	19(20,88)	
	49 < 59 anos	21(23,08)	
	59 < 69 anos	7(7,69)	
	≥ 69 anos	3(3,30)	
<b>Escolaridade</b>	Analfabeto	3(3,30)	0,364
	Primário	35(38,46)	
	Médio	41(45,05)	
	Técnico	1(1,10)	
	Superior	11(12,09)	
<b>Ocupação</b>	Trabalhadores de serviços, vendedores do comércio em lojas e mercados	34(37,35)	0,819
	Setor informal	21(23,08)	
	Empregada doméstica	12(13,19)	
	Estudante	8(8,79)	
	Técnico de nível médio	5(5,49)	
	Profissionais das ciências e das artes	4(4,40)	
	Trabalhadores de serviços administrativos	2(2,20)	
	Profissionais de nível superior (Administrador, Pedagogia, Fisioterapia e Psicologia)	2(2,20)	
	Aposentado	2(2,20)	
	Desempregado	1(1,10)	
<b>Procedência</b>	Belém	79(86,81)	0,182
	Ananindeua	7(7,69)	
	Benevides	1(1,10)	
	Curuçá	1(1,10)	
	Igarapé-Mirim	1(1,10)	
	Marituba	1(1,10)	
	Mojú	1(1,10)	

Fonte: Dados resultantes do estudo.

N: Participantes; \*Teste qui-quadrado.

Na tabela 4 é descrita a caracterização clínica dos pacientes. O principal sintoma referido foi a tosse, a qual estava presente em 90,11% (n=82) dos casos. Em

relação à doença associada mais prevalente, o diabetes mellitus apresentou taxa de 23,08% (n=21). Já o hábito etilismo foi o mais frequente sendo referido por 23,08 (n=21) dos pacientes. Quanto à localização da doença, a forma pulmonar foi a de maior ocorrência, com taxa de acometimento de 91,21% (n=83), enquanto que a forma extrapulmonar estava presente somente em 14,29% (n=13) dos pacientes. A forma extrapulmonar mais comum foi a pleural em 69,23% (n=9) dos casos. Três pacientes apresentaram associação de tuberculose pulmonar com pleural e dois de tuberculose pulmonar com ganglionar. Na avaliação das alterações radiológicas, identificou-se que a lesão mais presente em 46,15% (n=42) dos casos foi a opacidade heterogênea.

**Tabela 04** - Aspectos clínicos dos pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.

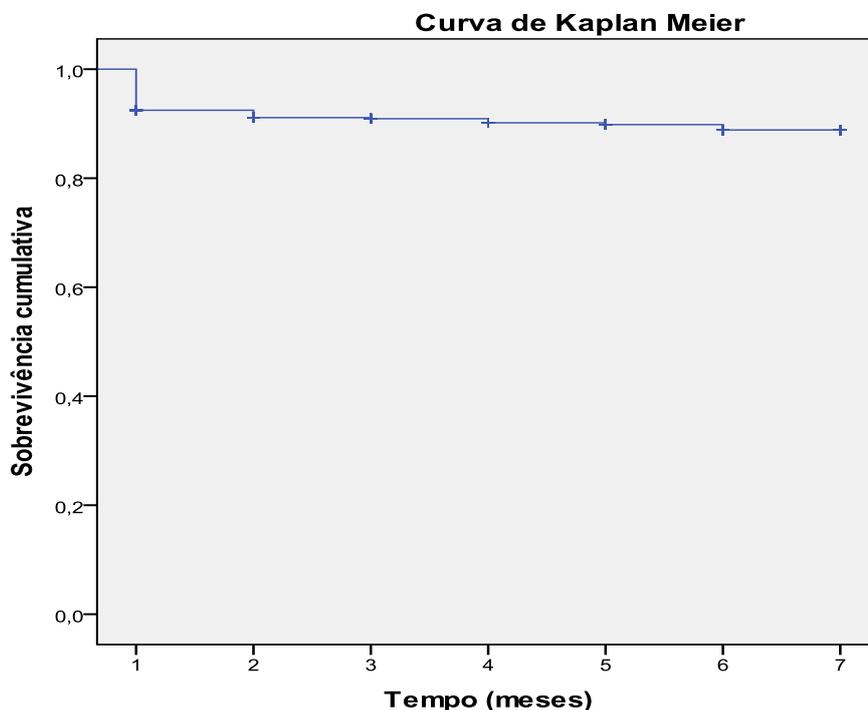
	VARIÁVEIS	N=91(%)	p-valor*
<b>Sintomas</b>	Tosse	82(90,11)	<b>0,001</b>
	Febre	65(71,43)	
	Perda de peso	61(67,03)	
	Expectoração	59(64,84)	
	Dor torácica	34(37,36)	
	Hemoptise	32(35,16)	
	Astenia	31(34,07)	
	Anorexia	22(24,18)	
	Sudorese	19(20,88)	
	Dispneia	9(9,89)	
	Calafrios	5(5,49)	
<b>Doenças associadas</b>	Diabetes mellitus	21(23,08)	<b>0,001</b>
	Hipertensão arterial sistêmica	10(10,99)	
	Colagenose	2(2,20)	
	Neoplasia	1(1,10)	
	Asma	1(1,10)	
<b>Hábitos</b>	Etilismo	21(23,08)	<b>0,001</b>
	Tabagismo	14(15,38)	
	Drogas	1(1,10)	
<b>Forma pulmonar</b>	Sim	83(91,21)	<b>0,001</b>
	Não	8(8,79)	
<b>Forma extrapulmonar</b>	Pleural	9(69,23)	0,260
	Ganglionar	3(23,08)	
	Mamária	1(7,69)	

VARIÁVEIS		N=91(%)	p-valor*
<b>Alterações no RX de tórax</b>	Opacidades heterogêneas	42(46,15)	<b>0,001</b>
	Cavitações	32(35,16)	
	Consolidações	28(30,77)	
	Infiltrados	21(23,08)	
	Derrame pleural	9(9,89)	
	Retículo-nodular	8(8,79)	

Fonte: Dados resultantes do estudo.  
N: Participantes; \*Teste qui-quadrado.

Outra variável laboratorial avaliada foi a baciloscopia. Notou-se que 52,74% (n=48) dos pacientes apresentaram baciloscopia positiva no escarro, pelo método de Ziehl Nielsen, no início do tratamento. Com a instituição da terapia a frequência de baciloscopia positiva foi reduzindo com o passar dos meses, com a ausência de bacilos em 91%, 98%, 96%, 98%, 97% e 100% nos meses 1, 2, 3, 4, 5 e 6, respectivamente. Não foi observada diferença significativa no número de casos com baciloscopia negativa ao longo do tratamento ( $p>0,05$ ). A Figura 2 apresenta a curva de sobrevivência dos bacilos pelo método de Kaplan – Meier. Percebe-se que ao longo do tratamento (meses) a sobrevivência dos bacilos vai diminuindo. O número 1 é o início do tratamento, já o 2 refere-se ao 1º mês de tratamento, e assim por diante até o número 7 que representa o 6º mês de tratamento.

Figura 2 - Sobrevivência dos bacilos durante o tratamento (Método de Kaplan Meier).



Fonte: Dados resultantes do estudo.

A evolução temporal das reações adversas no decorrer do tratamento (Tabela 5), apontou que 39,56% (n=36) dos pacientes apresentaram prurido e a irritação gástrica, no 1º mês, no entanto, no 2º e 3º meses a irritação gástrica foi a mais relatada pelos pacientes, com taxas de 23,08% (n=21) e 10,99% (n=10) respectivamente. Já no 4º mês, o prurido foi mais comum, ocorrendo em 6,59% (n=6) dos casos e nos últimos meses, 5º e 6º meses, a acne foi a mais frequente, com taxas de 6,59% (n=6) e 4,40% (n=4) respectivamente. Todas as reações adversas se manifestaram na fase intensiva do tratamento com diminuição da frequência ao longo da fase de manutenção. A comparação da incidência de manifestações clínicas em cada mês de tratamento não indicou diferença estatística significativa. ( $p>0,05$ ).

**Tabela 05** - Reações adversas durante o tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.

<b>Reações adversas</b>	<b>N(%)</b>	<b>p-valor</b>
<b>1º Mês</b>		
Irritação gástrica	36(39,56)	0,609
Prurido	36(39,56)	
Acne	6(6,59)	
Artralgia	5(5,49)	
Hepatopatia	1(1,10)	
Neurite óptica	1(1,10)	
Hiperuricemia	1(1,10)	
Neuropatia periférica	1(1,10)	
<b>2º Mês</b>		
Irritação gástrica	21(23,08)	0,141
Prurido	17(18,68)	
Acne	6(6,59)	
Artralgia	3(3,30)	
<b>3º Mês</b>		
Irritação gástrica	10(10,99)	0,720
Prurido	7(7,69)	
Acne	5(5,49)	
Artralgia	2(2,20)	

<b>Reações adversas</b>	<b>N(%)</b>	<b>p-valor</b>
<b>4º Mês</b>		
Prurido	6(6,59)	0,760
Irritação gástrica	5(5,49)	
Acne	5(5,49)	
Artralgia	2(2,20)	
Cefaléia/ansiedade/euforia/insônia	1(1,10)	
<b>5º Mês</b>		
Acne	6(6,59)	0,390
Prurido	3(3,30)	
Irritação gástrica	3(3,30)	
Artralgia	1(1,10)	
<b>6º Mês</b>		
Acne	4(4,40)	0,240
Irritação gástrica	2(2,20)	
Artralgia	1(1,10)	
Prurido	1(1,10)	

Fonte: Dados resultantes do estudo.

N: Participantes; \*Teste qui-quadrado.

A avaliação hematológica e bioquímica dos pacientes foi realizada antes da introdução da quimioterapia (M0), fase intensiva (M1 e M2) e a fase de manutenção do tratamento (M3, M4, M5 e M6). Já a glicemia foi acompanhada nas duas fases de tratamento, considerando-se pacientes diabéticos e pacientes não diabéticos como grupos independentes.

Conforme a Tabela 6, os valores de hemácias, leucócitos e plaquetas, apresentaram diferenças significativas ao longo do tratamento ( $p < 0,05$ ). Em relação aos parâmetros bioquímicos não foram observadas alterações significativas ao longo do tratamento, sendo semelhantes aos valores basais ( $p > 0,05$ ). Entretanto, deve-se ressaltar que um paciente após quatro semanas de tratamento apresentou hiperbilirrubinemia, com bilirrubina total de 2,1 mg/dl relacionada à elevação da bilirrubina indireta de 1,5 mg/dl. Por fim, a tabela 7 aponta que a glicemia dos pacientes normoglicêmicos e dos diabéticos não se alterou de maneira significativa ao longo do tratamento, sendo semelhante aos valores basais ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 06** - Parâmetros hematológicos e bioquímicos dos pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.

Parâmetros	Fases (média ± desvio padrão)			p-valor
	Fase pré-tratamento (N=91)	Fase intensiva (N=91)	Fase de manutenção (N=91)	
<b>Hematológicos</b>				
Hemácias (milhões/mm <sup>3</sup> ) <sup>1</sup>	(4.745,56 ± 463,48)	(4.975,30 ± 512,66)	(5.111,54 ± 512,66)	<0,05
Hemoglobina (g/dL) <sup>2</sup>	(13,18 ± 1,77)	(13,55 ± 1,26)	(13,55 ± 1,26)	>0,05
Hematócrito (%) <sup>1</sup>	(39,69 ± 4,04)	(41,30 ± 4,17)	(41,30 ± 4,17)	>0,05
Leucócitos (mil/mm <sup>3</sup> ) <sup>1</sup>	(8.407,23 ± 2.734,90)	(6.648,99 ± 1.968,46)	(6.900,35 ± 3.560,98)	<0,05
Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> ) <sup>1</sup>	(339.000 ± 139.000)	(263.000 ± 86.000)	(252.000 ± 84.000)	<0,05
<b>Bioquímicos</b>				
Uréia (mg/dL) <sup>1</sup>	(27,35 ± 9,41)	(29,06 ± 3,36)	(33,02 ± 7,50)	>0,05
Creatinina (mg/dL) <sup>2</sup>	(0,89 ± 0,16)	(0,84 ± 0,16)	(0,89 ± 0,16)	>0,05
Ácido úrico (mg/dL) <sup>2</sup>	(5,03 ± 1,50)	(5,93 ± 2,16)	(5,00 ± 0,84)	>0,05
Transaminase glutâmico oxalacética - TGO (U/L) <sup>2</sup>	(29,95 ± 16,99)	(27,24 ± 10,15)	(26,86 ± 9,00)	>0,05
Transaminase glutâmico pirúvica - TGP (U/L) <sup>2</sup>	(33,91 ± 24,63)	(30,02 ± 17,22)	(28,33 ± 30,03)	>0,05
Billirubina total (mg/dL) <sup>2</sup>	(0,54 ± 0,22)	(0,62 ± 0,21)	(0,66 ± 0,22)	>0,05
Billirubina direta (mg/dL) <sup>2</sup>	(0,18 ± 0,09)	(0,19 ± 0,09)	(0,19 ± 0,10)	>0,05
Billirubina indireta (mg/dL) <sup>2</sup>	(0,35 ± 0,20)	(0,43 ± 0,22)	(0,46 ± 0,22)	>0,05
Fosfatase Alcalina - FA (U/L) <sup>2</sup>	(140,44 ± 80,35)	(138,38 ± 76,41)	(143,69 ± 86,15)	>0,05
Gama glutamiltransferase (U/L) <sup>2</sup>	(69,17 ± 89,69)	(59,53 ± 36,22)	(57,03 ± 38,32)	>0,05

Fonte: Dados resultantes do estudo.

<sup>1</sup>teste análise de variância (ANOVA); <sup>2</sup>teste de *Wilcoxon*.

**Tabela 07** - Comparação da glicemia dos pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.

Pacientes	Fase (média ± desvio padrão)			p-valor*
	Pré-tratamento (N=91)	Intensiva (N=91)	Manutenção (N=91)	
Não diabéticos	(86,57 ± 17,03)	(87,19 ± 19,58)	(95,90 ± 35,24)	>0,05
Diabéticos	(245,00 ± 93,90)	(244,64 ± 119,82)	(196,91 ± 95,02)	>0,05

Fonte: Dados resultantes do estudo.

\*teste de *Wilcoxon*.

As medianas das concentrações e os respectivos intervalos de concentrações de RMP obtidas nas amostras pré-doses coletadas em diferentes dias dos pacientes incluídos no estudo estão apresentados na Tabela 8. A comparação das concentrações do fármaco entre os dias de estudo não apresentou diferença significativa ( $H=0,17$ ;  $p=0,915$ ). Também investigamos a potencial influência do sexo nos níveis sanguíneos de RMP. As medianas das concentrações do fármaco juntamente com o intervalo de concentrações em ambos os sexos na fase intensiva de tratamento também estão apresentadas na Tabela 8. Percebe-se que os indivíduos do sexo feminino apresentaram valores superiores aqueles do sexo masculino ( $U=106,5$ ;  $p=0,032$ ).

As concentrações sanguíneas da INH obtidas nas amostras pré-doses em diferentes dias de tratamento estão apresentadas como mediana e com seus respectivos intervalos de concentrações. Percebe-se que não houve diferença significativa nos níveis sanguíneos do fármaco entre os diferentes dias de estudo ( $F=21,30$ ;  $p=0,810$ ). Também estão apresentadas as concentrações do fármaco em ambos os sexos na fase intensiva de tratamento. As concentrações de INH foram semelhantes entre os sexos durante a fase intensiva do tratamento ( $U=21,32$ ;  $p=0,213$ ) (Tabela 8).

As concentrações sanguíneas de PZA obtidas nas amostras pré e pós-doses estão apresentadas na tabela 8, assim como, a comparação dos níveis do fármaco entre os sexos dos pacientes nos dois momentos de amostragem. As concentrações sanguíneas da PZA entre os sexos foram semelhantes tanto nas amostras pré-dose ( $t=0,5754$ ;  $p=0,562$ ) quanto nas amostras ( $t=0,5786$ ;  $p=0,569$ ) (Tabela 8).

**Tabela 08** - Concentrações da RMP, INH e PZA durante o tratamento para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.

Variáveis	N	RMP (µg/ml)	Intervalo de concentrações (µg/ml)	Teste estatístico; <i>p</i> -valor
<b>Mês de tratamento</b>				
1	20	0,73	0,08 - 3,87	H=0,17;0,915*
2	12	0,63	0,07 - 2,02	
3	12	0,60	0,08 - 1,87	
<b>Sexo</b>				
Feminino	19	1,06	0,08 - 3,87	U=106,5;0,032**
Masculino	21	0,50	0,07 - 3,01	
Variáveis	N	INH (µg/ml)	Intervalo de concentrações (µg/ml)	Teste estatístico; <i>p</i> - valor
<b>Mês de tratamento</b>				
1	45	6,25	1,50 - 9,80	F=21,30;0,810***
2	45	5,55	2,53 - 8,40	
3	45	4,43	2,50 - 7,74	
4	45	5,60	3,76 - 7,46	
5	45	6,05	5,47 - 6,63	
<b>Sexo</b>				
Feminino	20	5,13	2,50 - 9,80	U=21,32;0,213**
Masculino	25	6,00	1,50 - 9,00	
Variáveis	N	PZA (µg/ml)	Intervalo de concentrações (µg/ml)	Teste estatístico; <i>p</i> -valor
<b>Mês de tratamento</b>				
1 Pré-dose	73	3,30	0,20 - 13,90	U=203,9;0,001**
1 Pós-dose	25	63,30	25,20 - 99,70	
<b>Sexo</b>				
Feminino pré-dose	23	3,10	0,20-7,40	Pré-dose t=0,5754;0,562****
Feminino pós-dose	10	66,70	25,20-98,00	
Masculino pré-dose	51	3,40	0,20-13,90	Pós-dose t=0,5786;0,569****
Masculino pós-dose	15	61,10	31,90-99,70	

Fonte: Dados resultantes do estudo.

\*teste H de *Kruskal Wallis*; \*\*teste U de *Mann Whitney*; \*\*\*Análise de variância (teste F); \*\*\*\*teste t de *student*.

Na avaliação de todos os pacientes incluídos no estudo (115), o desfecho mais frequente foi a alta por cura em 87,5% (91) dos pacientes, seguido de alta por abandono em 9,62% (10). Houve um caso de mudança de diagnóstico de

tuberculose sensível para tuberculose multirresistente, um caso de óbito não relacionado à tuberculose por infarto agudo do miocárdio e um caso de transferência para outra unidade de saúde. Houve diferença significativa entre os desfechos clínicos dos pacientes com os maiores valores de alta por cura ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 09).

**Tabela 09** – Desfechos dos pacientes tratados para tuberculose, na região metropolitana de Belém, no período de setembro de 2013 a novembro de 2016.

<b>Desfechos clínicos</b>	<b>N=104(%)</b>	<b>p-valor*</b>
Alta por cura	91(87,50)	<b>0,0001</b>
Alta por completar o tratamento	0(0,00)	
Alta por abandono	10(9,62)	
Alta por mudança no diagnóstico (TBMR)	1(0,96)	
Alta por óbito (não relacionado à TB)	1(0,96)	
Alta por transferência não confirmada	1(0,96)	
<b>Total</b>	<b>104(100,00)</b>	

Fonte: Dados resultantes do estudo.

\*Teste qui-quadrado.

## 6. DISCUSSÃO

A tuberculose ainda é uma das doenças infectocontagiosas com elevada prevalência no Brasil, onde a incidência permanece elevada, apesar dos avanços nas estratégias de controle. Neste sentido, a utilização de vários medicamentos em dose fixa combinada diária, introduzidas pelo Ministério da Saúde em 2010, objetivou incrementar as taxas de cura da doença, o que de fato foi observado nos indicadores epidemiológicos da doença ao longo dos últimos anos.

Entretanto, a coadministração de vários fármacos pode aumentar a incidência de reações adversas, que constitui fator de risco para o abandono ou a não adesão plena ao tratamento instituído, e como consequência, desfechos desfavoráveis. Dado que, estes fatores contribuem para exposição inadequada do *M. tuberculosis* a concentrações sanguíneas efetivas dos quimioterápicos, favorecendo a emergência de bacilos resistentes. Neste sentido, estudos que descrevam os níveis sanguíneos dos antituberculostáticos, a incidência de reações adversas e o desfecho dos casos contribuem para a adequação das estratégias de manejo da doença que levem ao aumento das taxas de cura.

No presente estudo, a principal causa de exclusão foi o abandono do tratamento. Ao se considerar o total de pacientes, percebe-se que a taxa de abandono foi de 8,6%, a qual se assemelha ao valor médio reportado no Brasil, que é de 10,3%, porém superior aquele preconizado pela Organização Mundial da Saúde, que define uma meta para o abandono inferior a 5% (BRASIL, 2018).

Dentre os pacientes incluídos no estudo houve predominância do sexo masculino e na faixa etária inferior a 50 anos. Além disso, o nível de escolaridade da casuística, com predomínio dos níveis primário e médio e as ocupações, com maior prevalência de autônomo e de empregada doméstica, permitiu traçar o perfil epidemiológico da doença na cidade de Belém, com predomínio do sexo masculino na faixa etária produtiva e com baixo nível de escolaridade. Tais características corroboram dados de outras regiões do país (FERREIRA, 2013; PEDRO, 2013; GARRIDO, 2015; PEREIRA, 2015; CARDOSO, 2017). A maioria dos pacientes era proveniente de Belém e da cidade de Ananindeua, localizada na região metropolitana de Belém, o que se deve ao fato da descentralização dos serviços de

diagnóstico e tratamento da doença, que ocorrem nas unidades de saúde dos diversos municípios paraenses.

Dentre as comorbidade dos pacientes incluídos no estudo, o diabetes mellitus foi a mais prevalente (23,08%). É importante destacar, que esta taxa é consideravelmente superior a nacional de tuberculose em indivíduos diabéticos, estimada em 13,6%, o que recomenda investigação adicional para elucidação de fatores que contribuem para esta comorbidade neste grupo (PEREIRA, 2016; FLOR, 2017). Estudos de meta análise indicaram que os pacientes diabéticos apresentam risco três vezes maior de desenvolver tuberculose, quando comparados aos normoglicêmicos, e associaram o aumento de risco ao comprometimento da resposta imune destes indivíduos (JEON, 2008).

A outra comorbidade de destaque na casuística foi a hipertensão arterial sistêmica, presente em 10,99% dos pacientes, o que foi considerado baixo, quando comparado a taxa média de ocorrência população brasileira, de indivíduos da mesma faixa etária, cujos valores se aproximam de 30% (LOBO, 2017).

Dos hábitos investigados no estudo, o etilismo foi o mais frequente seguido pelo tabagismo. O hábito de ingerir bebidas alcoólicas se associa de forma significativa ao maior risco de desenvolver tuberculose, dado que o etanol, quando ingerido em excesso, pode alterar a resposta imune do hospedeiro, inibindo a produção do fator de necrose tumoral, de interferon gama, de interleucina 2, além de alterar a proliferação de linfócitos T CD4 e a produção de óxido nítrico (LÖNNROTH, 2008; IMTIAZ, 2017). O tabagismo também constitui um fator de risco para o desenvolvimento da tuberculose, tanto na infecção quanto na doença ativa, pois os componentes químicos da fase particulada da fumaça do cigarro interferem na função ciliar do epitélio respiratório, na resposta imune e na função dos macrófagos (BATES, 2007; LIN, 2007; SMIT, 2010).

Os sintomas gerais de maior ocorrência nos pacientes foram a febre e a perda de peso, e os sintomas respiratórios mais comuns foram tosse e expectoração. Em relação à localização houve predominância da tuberculose pulmonar, enquanto que na forma extrapulmonar, predominou a localização pleural. Estas manifestações clínicas estão de acordo com relatos da literatura e são comuns nas infecções respiratórias. O predomínio de acometimento pulmonar se justifica pela transmissão

aérea da doença e pelas condições favoráveis para o desenvolvimento do bacilo no aparelho respiratório (CUESTA, 2011; MEDICI, 2014).

Entre as alterações das radiografias de tórax, as opacidades heterogêneas e as cavitações foram as mais encontradas nos pacientes do estudo. As primeiras resultam da somatória de várias alterações do parênquima pulmonar como consolidações mal definidas, nódulos centrolobulares e bronquiectasias, enquanto que as cavitações estão presentes em até 50% dos pacientes com tuberculose pulmonar em virtude da destruição do tecido pulmonar secundária à necrose caseosa que corresponde à lesão elementar da tuberculose. A prevalência destas alterações radiográficas está de acordo com os relatos da literatura (BOMBARDA, 2001; CAPONE, 2006; BURRILL, 2007).

Os resultados dos exames de baciloscopia de escarro indicaram que 47,26% dos pacientes apresentava baciloscopia negativa, apesar da presença do quadro clínico e radiológico característicos da doença (diagnóstico clínico-radiológico), sendo necessária a realização de cultura das amostras do escarro para a confirmação do diagnóstico e instituição do tratamento. Conde et al (2016) reportaram que a sensibilidade da pesquisa de BAAR no escarro pode chegar a 80% nos casos com lesões cavitárias e extensas do parênquima pulmonar, porém nos pacientes com lesão mínima, os casos positivos reduzem para cerca de 20%.

A conversão do exame de baciloscopia ocorreu, na maioria dos pacientes, no final do primeiro mês de tratamento, e somente um paciente apresentou baciloscopia positiva no final do segundo mês, que corresponde ao término da fase intensiva. Na fase de manutenção três pacientes apresentaram baciloscopia positiva, porém as culturas pareadas foram negativas, indicando serem bacilos inviáveis. A análise de sobrevivência dos bacilos foi determinada pelo método de Kaplan-Meier, o qual demonstrou uma sobrevivência extremamente reduzida ao longo do tratamento. Todos os pacientes que finalizaram o tratamento apresentaram baciloscopias negativas e receberam alta por cura. Estes resultados corroboraram a elevada eficácia terapêutica do esquema de primeira linha recomendado pelo Ministério da Saúde no grupo populacional de estudo, previamente descrita em outros estudos. De fato, o perfil de conversão do exame de baciloscopia foi superior aqueles descritos por Osei et al (2017) em Gana e por Kayigamba et al (2012) em Ruanda,

que reportaram 80,9% e 82% de negatificação no final da fase intensiva, respectivamente, não havendo estudos para comparação na população brasileira.

Na avaliação das reações adversas maiores foram observados dois casos de hepatopatia. No primeiro caso não foi possível avaliar as provas de função hepática, dado que o paciente evoluiu com insuficiência hepática aguda (hepatite fulminante) com progressão para o óbito. Já o segundo caso foi diagnosticado como hepatopatia do tipo colestática. Após normalização dos sintomas e das taxas de bilirrubinas, o esquema básico foi reintroduzido e o paciente apresentou boa evolução, completando o tratamento com êxito. A hepatopatia colestática clássica é um achado incomum, ocorrendo apenas em 2,7% dos casos de hepatopatia em pacientes em tratamento para tuberculose. De fato, Chang et al (2018) relataram ocorrência de 0,12% de eventos biliares agudos como colangite, colecistite aguda, colelitíase e obstrução biliar e de 0,6% de elevação transitória das bilirrubinas sem a manifestação de sintomas em pacientes em tratamento da tuberculose.

A alteração dos níveis de bilirrubinas está associada ao uso de RMP, que inibe proteínas transportadoras hepáticas, como os polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATP), que são importantes carreadores de ácidos biliares, levando à colestase (ARBEX, 2010; CHEN, 2015).

Os marcadores de função hepática não evidenciaram aumento significativo no decorrer do tratamento da tuberculose, quando comparados aos valores basais, indicando que a hepatotoxicidade, definida como aumento de alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase de cinco vezes o limite superior sem achados clínicos ou até três vezes o limite superior com achados clínicos significativos, apesar de ser uma importante reação adversa nestes pacientes, apresentou ocorrência inferior quando comparada relatos prévios em pacientes em tratamento para tuberculose, as quais variaram de 4,3% a 36,94% (VIEIRA, 2008; FERREIRA, 2013; LV, 2013; FARAZI, 2014; TANANI, 2014; CASTRO, 2015; ZHANG, 2016; HAN, 2017). Além disso, os níveis de fosfatase alcalina e gama glutamil transferase não se elevaram de forma significativa no decorrer do tratamento da tuberculose, em comparação aos valores basais (ITO, 2016; ZHANG, 2016).

A injúria hepática está relacionada à INH e a PZA, sendo a última considerada o principal fármaco hepatotóxico do esquema terapêutico, e as adequações do

esquema terapêutico de primeira linha realizadas pelo Ministério da Saúde em 2010, dentre elas, a redução das doses diárias de INH e PZA, certamente contribuíram para os resultados encontrados nesta casuística.

A reação adversa menor mais comum foi a irritação gástrica. A tendência temporal desta reação mostrou taxa elevada na fase intensiva de tratamento, seguida por acentuada redução na fase de manutenção, fato que pode ser justificado pela utilização de medicamentos sintomáticos, mudança no horário da tomada dos medicamentos ou pela retirada do EMB e da PZA. Esta reação é comumente relatada nos pacientes em tratamento para tuberculose, sendo causada por todos os quatro quimioterápicos, mesmo quando administrados isoladamente. No presente estudo, a taxa de ocorrência de irritação gástrica foi superior às reportadas em vários estudos, as quais variaram de 2,5% a 23,78% (VIEIRA, 2008; MACIEL, 2010; LV, 2013; TANANI, 2014; ZHANG, 2016; HAN, 2017), porém similares as encontradas por Damasceno et al (2013) de 29,4% e por Ferreira et al (2013) de 30,0%, e consideravelmente inferior aquela descrita por Farazi et al (2014) de 82%.

Esta acentuada variação na ocorrência de irritação gástrica entre diferentes estudos deve-se a vários fatores, como: critérios diferentes para o diagnóstico da reação adversa, características étnicas, tipo de população estudada (ambulatorial e hospitalar), falhas no registro das reações adversas, tipo de comprimido utilizado (fármacos isolados ou em dose fixa combinada), comorbidades, hábitos alimentares inerentes a determinado grupo populacional, entre outros.

A variação temporal de prurido cutâneo foi semelhante à irritação gástrica com maior ocorrência na fase intensiva e declínio significativo na fase de manutenção. A diminuição do número de fármacos e a utilização de medicamentos anti-histamínicos podem estar relacionadas à redução desta reação adversa na fase de manutenção. O prurido cutâneo causado por todos os quatro fármacos, e provavelmente resulta de uma reação de hipersensibilidade. De fato, o prurido é referido, na maioria das vezes, como uma das mais comuns manifestações de hipersensibilidade dos quimioterápicos, com taxas variando de 2,35% a 14,8% (LV, 2013; BUHARI, 2015; MAJDOUB, 2016; ZHANG, 2016; HAN, 2017). Destaca-se que, Vieira et al (2008) e Maciel et al (2010) avaliaram de forma minuciosa a ocorrência de prurido no curso

do tratamento da tuberculose, e encontraram taxas de 8,0% e 6,65%, as quais se assemelham as do presente estudo.

Um achado interessante foi a ocorrência de acne, que foi a terceira reação adversa mais comum da casuística. No manual de recomendações do Ministério da Saúde para o controle da tuberculose (2010), as erupções acneiformes não estão elencadas nos quadros de reações adversas, e a literatura pertinente ao assunto indica somente as manifestações cutâneas de forma generalizada, as quais ocorrem com incidência de 2% a 26,3% (FERREIRA, 2013; DAMASCENO, 2013; FARAZI, 2014; TANANI, 2014; HAN, 2017). Ressalte-se que, Vieira et al (2008) e Maciel et al (2010) reportaram taxas de 4,9% e de 6,88% de ocorrência específica de acne nos pacientes em tratamento para tuberculose, as quais se assemelharam a esta casuística. As erupções acneiformes estão relacionadas à RMP e INH. Esta reação adversa pode surgir até dezoito meses após o início da INH e cinco semanas após o tratamento com a RMP. O mecanismo responsável pelo desenvolvimento da acne nestes pacientes ainda não foi claramente elucidado (HA, 2014).

A artralgia ocorreu em um pequeno número de pacientes, representando a quarta maior taxa de ocorrência. O perfil temporal desta reação adversa aponta uma redução acentuada ao término da fase intensiva de tratamento. Isto se deve a retirada da PZA, que é a principal responsável por esta reação, embora a INH também acarrete artralgia, entretanto, com baixa taxa de ocorrência. Os resultados deste estudo se assemelharam aos relatos da literatura que apontaram incidência entre 4,2% a 6,8% (TAKI, 2008; FERREIRA, 2013; ZHANG, 2016; HAN, 2017). Porém, alguns estudos reportaram taxas até três vezes superiores, por exemplo, 16,4% por Vieira et al (2008) e 14,48% por Maciel et al (2010), o que se justifica pelo emprego de doses maiores de PZA e de INH no esquema de tratamento para tuberculose usado até 2010 no Brasil.

As demais reações adversas foram neurite óptica, neuropatia periférica, hiperuricemia e cefaleia, porém em taxas extremamente reduzidas. A neurite óptica está relacionada ao EMB, e estudos prévios indicam incidência de dano visual em menos de 1% dos pacientes em tratamento com o esquema padrão (KOUL, 2015; HAN, 2017), porém há autores como Zhang et al (2016) que encontraram taxa de 2,7% desta reação adversa. A neuropatia periférica se associa a INH (ARSALAN, 2015). Já a hiperuricemia é causada pela PZA, e em menor frequência pelo EMB,

podendo desencadear casos de gota, com taxas entre 58,3% até 82,5% (LOUTHRENOO, 2015; HAN, 2017; POKAM, 2018). Por fim, a cefaleia pode ser causada pela INH e pela RMP, as quais são utilizadas durante todo o tratamento (SILVA Jr., 2004; WHO, 2008).

A tuberculose pode acarretar anemia, leucocitose e trombocitopenia (SINGH, 2001; BENTO, 2011; SAHIN, 2012; OLIVEIRA, 2014) e com a eliminação dos bacilos, há melhora do quadro clínico e consequente alteração destes parâmetros no decorrer do tratamento. Mirlohi et al (2016) reportaram aumento do número de hemácias e redução de leucócitos, entretanto, a contagem de plaquetas se manteve estável ao longo do tratamento. Além da potencial influência do estado infeccioso sobre os elementos figurados do sangue, devem-se considerar as potenciais reações adversas decorrentes do tratamento para tuberculose. Por exemplo, Shishido et al (2003), relataram que a coadministração destes fármacos pode provocar agranulocitose, porém esta manifestação é rara, com taxa de 0,06%. Resultado semelhante foi demonstrado por Nagayama et al (2004) que identificaram taxa de leucopenia de 1,2% nos homens e 5,9% nas mulheres em esquemas de tratamento que utilizaram a RMP e a INH.

No presente estudo, houve variação temporal na contagem de hemácias, leucócitos e plaquetas, a qual pode ser devida tanto aos fármacos administrados, quanto a evolução favorável da infecção. Ressalte-se que em todas as amostras analisadas, os valores destes parâmetros se encontravam no intervalo de normalidade.

Não houve alteração significativa dos níveis de ureia e de creatinina no decorrer do estudo, indicando que o uso das drogas antituberculostáticas não se associou a danos renais. De fato, o comprometimento da função renal, caracterizado pela elevação dos níveis de ureia e creatinina, é raro, e está associado ao uso de RMP, principalmente nos esquemas de administração intermitente, podendo inclusive levar ao quadro de nefrite intersticial (MUTHUKUMAR, 2002; SCHUBERT, 2010; CHIBA, 2013; WHORTAN, 2017). O grupo de risco é constituído por idosos (média de 68 anos), nos quais Chang et al (2014) reportaram taxas de acometimento renal em torno de 7,1%.

Nos pacientes normoglicêmicos não foi evidenciada diferença significativa da taxa glicêmica nas duas fases de tratamento, assim como, os valores de glicemia se

mantiveram no intervalo de normalidade, entretanto houve decréscimo não significativo da taxa glicêmica dos pacientes diabéticos na fase de manutenção do tratamento. Estes resultados se assemelharam aos achados de Lin et al (2017) que demonstraram que os pacientes não diabéticos tendem a manter a glicose normal durante o tratamento da tuberculose e os pacientes diabéticos tendem a manter glicemia elevada.

Os níveis sanguíneos de RMP nas amostras pré-doses mantiveram-se acima da concentração inibitória mínima (CIM) tanto na fase intensiva quanto na fase de manutenção, não havendo diferença significativa entre os meses analisados, indicando a exposição adequada do bacilo a concentrações efetivas do fármaco. Além disso, observou-se declínio gradual, porém não significativo, dos níveis do fármaco no decorrer do tratamento. O uso crônico de RMP está geralmente associado a redução de seus níveis sanguíneos, dada sua habilidade de induzir isoformas do CYP-450, como a CYP-3A4, o que geralmente é observado entre 1 a 2 meses após instituição da terapia. (ARCOCELLA, 1978; RAY, 2003; GORSKI, 2004). A indução de isoformas do CYP-450 também pode reduzir a concentração máxima de RMP, as quais podem se situar abaixo da faixa de concentrações obtidas após uso de doses terapêuticas. Fahimi et al (2013) reportaram  $C_{m\acute{a}x}$  reduzida de RMP em 92,5% dos pacientes em uso crônico do fármaco. Pasipanodya et al (2013) também demonstraram  $C_{m\acute{a}x}$  reduzida com valor de 4  $\mu\text{g/ml}$  na maioria dos pacientes, Contudo, outros estudos não apontaram alteração significativa nos níveis séricos do fármaco, que possa comprometer sua eficácia terapêutica, por exemplo, Tostmann et al (2013) relataram  $C_{m\acute{a}x}$  de a 8,9  $\mu\text{g/ml}$  e Park et al (2016) obtiveram valores de 10,2  $\mu\text{g/ml}$ .

A concentração sérica da RMP foi maior no sexo feminino. Estudos prévios apontaram que o clearance renal do fármaco é maior em homens, o que reduz as concentrações séricas, assim como, a meia-vida biológica do fármaco nestes indivíduos. Além disso, peso corporal, flutuações hormonais, distribuição de gordura corporal podem influenciar os níveis sanguíneos de fármacos entre os sexos dos pacientes. (McILLERON, 2006; MEDELLÍN-GARIBAY, 2014).

As concentrações séricas da INH situaram-se acima da CIM nas duas fases do tratamento, não havendo diferença estatística entre os dois períodos, indicando tanto que houve exposição adequada do bacilo ao fármaco, quanto que não houve

acúmulo significativo do fármaco em compartimentos orgânicos, o que está de acordo com estudos prévios de farmacocinética da INH. Além disso, outros estudos reportaram níveis sanguíneos de INH semelhantes a casuística, variando de 2,8 µg/ml a 4 µg/ml (FAHIMI, 2013; PASIPANODYA, 2013; TOSTMANN, 2013; MOUSSA, 2016; PARK, 2016).

É interessante destacar que Mendez et al (2014) reportaram concentrações sanguíneas reduzidas de INH em 34% dos pacientes na fase intensiva e 33,3% dos pacientes na fase de manutenção, porém sem correlação com o desfecho clínico. Diversos fatores justificam a discrepância de resultados, por exemplo, as variações interindividuais na disposição cinética do fármaco, a etnia e principalmente o tempo decorrido entre a ingestão do fármaco e a coleta de material biológico. Estes fatores também podem ser responsáveis pela elevada variabilidade das concentrações de INH encontrada no presente estudo. Por fim, o sexo não influenciou nas concentrações de INH, o que se assemelha aos estudos de Mendez et al (2014) e Moussa et al (2016) que também não encontraram diferenças nas concentrações da INH entre os sexos dos pacientes.

As concentrações sanguíneas de PZA foram avaliadas em dois momentos distintos, antes e após a administração do fármaco, dado que todas as amostras pré-dose, apresentaram níveis sanguíneos abaixo da CIM, impossibilitando a avaliação da exposição do bacilo ao fármaco. Todas as amostras pós-dose apresentaram níveis sanguíneos do fármaco, acima da CIM assim como, foram semelhantes a vários relatos, por exemplo: Fahimi et al (2013) relataram valores de 43,6 µg/ml, Park et al (2016) de 36,1 µg/ml, Pasipanodya et al (2013) de 50,0 µg/ml e Tostmann et al (2013) de 38,2 µg/ml. O sexo não influenciou as concentrações sanguíneas de PZA, o que está de acordo com estudos de Bekker et al (2016) e Kwara et al (2015), os quais não encontraram diferenças nas concentrações da PZA entre os sexos em estudo realizado com crianças.

De maneira conjunta, os níveis sanguíneos de INH, RMP e PZA, indicaram a exposição adequada do bacilo aos quimioterápicos, o que corrobora os resultados da baciloscopia negativa de todos os pacientes ao final do tratamento, e consequentemente, o desfecho mais comum que foi a alta por cura em 87,5% dos casos, valor superior às taxas de Belém com 57% e da média do Brasil com 63% (BRASIL,2018).

Perrechi et al (2011) reportaram taxas de alta por cura inferiores às encontradas neste estudo, com valores de 41,6% para pacientes hospitalizados e 78,3% para pacientes ambulatoriais na cidade de São Paulo. Além disso, Ferreira et al (2013) na cidade de Goiânia, Albuquerque et al (2001) na cidade de Recife e Micheletti et al (2016) na cidade de Porto Alegre também reportaram taxas de alta por cura inferiores de 67,5%, 54,2% e 69,8% respectivamente, o que pode estar relacionada as altas taxas de alta por abandono de 17,5%, 12,9% e 21,3% respectivamente. No presente estudo, a alta por abandono foi o segundo desfecho mais frequente em 9,62% da casuística, contudo inferior aos estudos mencionados e às médias de Belém e do Brasil com taxas de 11,7% e 10,3% respectivamente (BRASIL, 2018).

É importante destacar que a elevada taxa de cura e a menor taxa de abandono desta casuística representam um viés, pois todos os pacientes incluídos eram fortemente recomendados a seguir o tratamento, além de receber tratamento complementar, como consultas regulares e de demanda com a equipe médica e de enfermagem sempre que precisavam, avaliação com nutricionista, coleta de exames regulares com farmacêutico-bioquímico. Dessa forma, os achados desse estudo permitem avaliar que o tratamento atual é seguro e eficaz, porém há necessidade da implantação de medidas que visem a melhor estruturação dos serviços de saúde, o estímulo à capacitação permanente dos profissionais de saúde, o fortalecimento e a expansão da Estratégia Saúde de Família, a redução das desigualdades sociais com geração de emprego e renda para a população, a melhoria das infraestrutura sanitária das cidades, além do desenvolvimento de uma rede de atenção especial às populações vulneráveis (usuário de drogas ilícitas, indígenas, população em situação de rua, portadores de HIV, população de baixa renda) para que se consiga efetivamente o controle da tuberculose no Brasil.

## 7. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo permitiram inferir que:

- 01) O perfil sócio-demográfico dos pacientes incluídos no estudo caracterizou-se por homens, menores de cinquenta anos e a maioria com ensino médio completo;
- 02) A principal causa de exclusão do estudo foi o abandono ao tratamento;
- 03) As concentrações sanguíneas médias de RMP e de INH nas amostras pré-dose e aquelas de PZA nas amostras pós-dose foram superiores a Concentração Inibitória Mínima, indicando exposição adequada do bacilo a estes fármacos;
- 04) As concentrações sanguíneas de RMP e INH foram semelhantes nas duas fases de tratamento;
- 05) As reações adversas menores com maior frequência foram irritação gástrica, prurido. A seguir, acne, artralgia, neurite óptica, neuropatia periférica, hiperuricemia e cefaleia;
- 06) Houve alteração temporal na incidência de reações adversas, as quais predominaram na fase intensiva de tratamento;
- 07) Houve alteração temporal da contagem de hemácias, leucócitos e plaquetas, as quais podem ser devidas tanto a resolução da infecção, quanto aos fármacos administrados;
- 08) Não foram observadas alterações significativas nos marcadores de função renal no decorrer do tratamento;
- 09) Ocorreram dois casos de hepatopatia, um com padrão colestático e outro como hepatite medicamentosa aguda. Os demais pacientes apresentaram níveis de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase no intervalo de normalidade e sem indicação de injúria hepática;
- 10) A taxa de abandono do tratamento foi de 9,62% e todos os pacientes que concluíram o tratamento tiveram alta por cura;

## REFERÊNCIAS

- ACOCELLA, C. Clinical pharmacokinetics of rifampicin. **Clinical Pharmacokinetics**. v. 3, n. 2, p. 108-127, 1978.
- ALBUQUERQUE et al. Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar em Recife, Pernambuco, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**. v. 9, n. 11, p. 368-375, 2001.
- ALEXANDER, K. A. et al. Novel mycobacterium tuberculosis complex pathogen, *M. mungi*. **Emerging Infectious Diseases**. v. 16, n. 8, p. 1296-1299, 2010.
- 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.
- ALSULTAN, A.; PELOQUIN, C.A. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. **Drugs**. v. 74, n. 8, p. 839-854, 2014.
- ALSULTAN, A. et al. Population pharmacokinetics of pyrazinamide in patients with tuberculosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 61, n. 6, p. 1-11, 2017.
- ANDREWS, J. R. et al. Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with mycobacterium tuberculosis. **Clinical Infectious Diseases**. v. 54, n. 6, p. 784-791, 2012.
- AQUINAS, M. et al. 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. et al. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, reações adversas 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. et al. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high prevalence countries. **Tubercle and Lung Disease**. v. 77, Suppl. 1, p. 1-20, 1996.
- ARSALAN, R.; SABZWARI, S. Isoniazid induced motor-dominant neuropathy. **Journal of the Pakistan Medical Association**. v. 65. p. 1131-1133, 2015.
- AYRES, M.; AYRES, JR. M.; AYRES, D. L.; SANTOS, A. S. **Bio Estat 5.0. Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas**. Belém, 2007. 364 p.
- BACIEWICZ, A. M. et al. Update on rifampin and rifabutin drug interactions. **American Journal of Medical Sciences**. v. 335, n. 2, p. 126-136, 2008.

BAGHAEI, P. et al. 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. et al. 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.

BATES, M. N. et al. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke.: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Internal Medicine**. v. 167, p. 335-342, 2007.

BENTO, J. et al. Métodos diagnósticos em tuberculose. **Acta Médica Portuguesa**. v. 24, p. 145-154, 2011.

BEKKER, A. et al. Pharmacokinetics of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol in infants dosed according to revised WHO recommended treatment guidelines. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 60, n. 4, p. 2171-2179, 2016.

BERGEL, F.S.; GOUVEIA, N. Retornos frequentes como nova estratégia para adesão ao tratamento de tuberculose. **Revista de Saúde Pública**. v. 39, n. 6, p. 898-905, 2005.

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. et al. 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, 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.

BOEHME, C. C. et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. **New England Journal of Medicine**. v. 363, p. 1005-1015, 2010.

BOMBARDA, S. et al. Imagem em tuberculose pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 27, p. 329-340, 2001.

BOMBARDA, S.; SEISCENTO, M. Tuberculose e outras micobacterioses. In: CUKIER, A. et al. **Pneumologia: Atualização e Reciclagem**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 149-160.

BRAGA, J. et al. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose nos serviços de atenção básica em dois municípios brasileiros, Manaus e Fortaleza, 2006 a 2008. **Cadernos Saúde Coletiva**. v. 20, n. 2, p. 225-233, 2012.

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. Ministério da Saúde. 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. Fundação Oswaldo Cruz. **RMP+INH+PZA+EMB comprimidos revestidos 150 mg+75mg+400mg+275mg: bula do profissional de saúde**. Brasília: MS, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância em saúde: Volume 2**. Brasília: MS, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico 11**. v. 49, n. 11, 2018.

BUHARI, G. K. et al. Immediate-type hypersensitivity reactions due to antituberculosis drugs: a successful readministration protocol. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**. v. 115, p. 39-44, 2015.

BURRILL, J. et al. 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 Bbcteriologicamente. **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.

CAPONE, D.; CAPONE, R. B.; SOUZA, R. L. P. Diagnóstico por imagem da tuberculose. **Pulmão RJ**. v. 21, p. 36-40, 2012.

CARDOSO, M. A. et al. Tuberculosis treatment outcomes and factors associated with each of them in a cohort followed up between 2010 and 2014. **BioMed Research International**. v.1, p. 1-7, 2017.

CASTRO, A. T. et al. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. **Revista Portuguesa de Pneumologia**. v. 21, p. 144-150, 2015.

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

CHANG, C. H. et al. Acute kidney injury due to anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in an aging population. **BMC Infectious Diseases**. v. 14, n. 23, p. 1-9, 2014.

CHANG, K. C. et al. Hepatotoxicity of pyrazinamide. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 177, n. 12, p.1391-1396, 2008.

CHANG, L. Y. et al. Acute biliary events during antituberculosis treatment: hospital case series and a nationwide cohort study. **BMC Infectious Diseases**. v. 18, n. 64, p. 1-8, 2018.

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

CHIBA, S. et al. Rifampicin-induced acute kidney injury during the initial treatment for pulmonary tuberculosis: a case report and literature review. **Internal Medicine**. v. 52, p. 2457-2460, 2013.

CHIRINOS, N.; MEIRELLES, B. Fatores associados ao Abandono do Tratamento da Tuberculose: Uma Revisão Integrativa. **Texto & Contexto Enfermagem**. v. 20, n. 3, p. 599-406, 2011.

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.

CNAE. Classificação Nacional de Atividades Econômicas. **Classificação Brasileira de Ocupações: CBO - 2010**. Brasília, MTE, SPPE, v.1, 3ª ed., 828 p., 2010.

COHN, D. L. et al. 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. et al. 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. et al. 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. et al. 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. et al. 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.; RABAHI, M. F. Tuberculose. In: MACIEL, R.; AIDÉ M. A. (Coord.) **Prática Pneumológica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 293-310.

CUESTA, V. F.; CAMINERO LUNA, J. A. Cuadro clínico de la tuberculosis pulmonar. In: **Tuberculosis**. 3. ed. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo, 2011. p. 101-108.

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.

DAMASCENO, G. S. et al. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil. **Clinical Science**. v. 68, p. 329-337, 2013.

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, D. S. et al. Risk factors for isoniazid (INH)-induced liver dysfunction. **Journal of Clinical Gastroenterology**. v. 3, n. 3, p. 271-279, 1981.

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.

DOBBS, T. E.; WEBB, R. M. Chemotherapy of tuberculosis. **Microbiology Spectrum**. v. 5, n. 2, p. 1-16, 2017.

DONALD, P. R.; SIRGEL, F. A.; BOTHA, F. J. The Early bactericidal activity of isoniazid related to its dose size in pulmonary tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 156. n. 3, p. 895-900, 1997.

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. et al. 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.

ELLARD, G.A. The potential clinical significance of the isoniazid acetylator phenotype in the treatment of pulmonary tuberculosis. **Revue de Maladies Respiratoires**. v. 1, n. 4, p. 207-219, 1984.

ESCURRA, C. M. et al. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis patients. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**. v. 25, p. 83-86, 2012.

FAHIMI, F. et al. Isoniazid, rifampicin and pyrazinamide plasma concentrations 2 and 6 h post dose in patients with pulmonary tuberculosis. **International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases**. v. 17, n. 12, p. 1602-1606, 2013.

FARAZI, A. et al. Adverse reactions to antituberculosis drugs in iranian tuberculosis patients. **Tuberculosis Research and Treatment**. v. 1, p. 1-6, 2014.

FERREIRA, A. C. G. et al. Clinical treatment outcomes of tuberculosis treated with the basic regimen recommended by the Brazilian National Ministry of Health using fixed-dose combination tablets in the greater metropolitan area of Goiânia, Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 39, p. 76-83, 2013.

FILHO, V. W. et al. Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 13, n. 2. p. 175-187, 2010.

FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 20, p. 16-29, 2017.

FLORES, L. L. et al. 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.

GARRIDO, M. S. et al. Temporal distribution of tuberculosis in the state of Amazonas, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 48, p. 63-69, 2015.

GHOLAMI, K. et al. 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.

GORSKI, J.C. et al. The effect of age, sex, and rifampin administration on intestinal and hepatic cytochrome P450 3A activity. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. v. 74, n. 3, p. 275-287, 2003.

GUERRA, R. L. et al. Specimen dilution improves sensitivity 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. et al. 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.

GUMBO, T. Quimioterapia da tuberculose, complexo *Mycobacterium avium* e hanseníase. In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. p. 1549-1570.

GUPTA, N. K.; LEWIS, J. H. 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.

HAN, X. Q. et al. Prevalence and risk factors associated with adverse drug reactions among previously treated tuberculosis patients in China. **Biomedical and Environmental Sciences**. v. 30, p. 139-142, 2017.

HU, X. et al. Antituberculosis drug-induced adverse events in the liver, kidneys, and blood: clinical profiles and pharmacogenetic predictors. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. v. 104, n. 2, p. 326-334, 2018.

IMTIAZ, S. et al. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. **European Respiratory Journal**. v. 50, p. 1-13, 2017.

INOUE, T. et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide treatment. **Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi**. v. 37, p. 115-8, 1999.

ITO, K. Liver toxicity due to rifampicin monotherapy in latent tuberculosis infection. **Kekkaku**. v. 91, n. 5, p. 509-513, 2016.

JENNER, P. J. et al. 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.

JEON, C. Y.; MEGAN, B. M. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. **PLoS Medicine**. v. 5, p. 1091-1101, 2008.

JEONG, I. et al. Drug-induced hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs and their serum levels. **Journal of Korean Medical Science**. v. 30, p. 167-172, 2015.

JINDANI, A. et al. 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.

JUNG, J. A. et al. A proposal for an individualized pharmacogenetic-guided isoniazid dosage regimen for patients with tuberculosis. **Drug Design, Development and Therapy**. v. 9, p. 5433-5438, 2015.

KAPLAN, E.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **Journal of the American Statistical Association**. v. 53, p. 457-481, 1958.

KAYIGAMBA, F. R. et al. Sputum completion and conversion rates after intensive phase of tuberculosis treatment: an assessment of the Rwandan control program. **Biomed Central**. v. 5, p. 357-364, 2012.

KOUL, P. A. Ocular toxicity with ethambutol therapy: timely recalculation. **Lung India**. v. 32, p. 1-4, 2015.

KOUMBANIOU, C. et al. 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.

KUMAR, A. K. H. et al. Anti-tuberculosis drug concentrations in tuberculosis patients with and without diabetes mellitus. **European Journal of Clinical Pharmacology**. v. 73, n. 1, p. 65-70, 2016.

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.

KWARA, A. et al. Pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs using WHO revised dosage in children with tuberculosis with and without HIV coinfection. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**. v. 5, n. 4, p. 356-365, 2016.

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.

LIN, H. H.; EZZATI, M.; MURRAY, M. Tobacco, smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Medicine**. v. 4, p. 173-189, 2007.

LIN, Y. et al. The change in blood glucose levels in tuberculosis patients before and during anti-tuberculosis treatment in China. **Global Health Action**. v. 10, p. 1-7, 2017.

LOBO, L. A. C. et al. Tendência temporal da prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. V. 33, p 1-13. 2017.

LONNROTH, K. et al. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. **BMC Public Health**. v. 8, n. 289, p. 1-12, 2008.

LOUTHRENOO, W. et al. Effect of antituberculous on serum uric acid and urine uric acid excretion. **Journal of Clinical Rheumatology** . v. 21, p 346-348, 2015.

MACIEL, E. L. N. et al. Reações adversas 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.

MAJDOUB, S. et al. Antituberculosis fixed multi-dose combination and single drug therapy in active tuberculosis: what is about drug hypersensitivity reactions?. **European Respiratory Journal**. v. 48, p. 1112- 1183, 2016.

MALONE, R. S. et al. 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. et al. 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. et al. The nitrate reductase 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.

McILLERON, H. et al. Determinants of rifampin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol pharmacokinetics in a cohort of tuberculosis patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 50, n. 4, p. 1170-1177, 2006.

McWILLIAMS, T. et al. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. **Thorax**. v. 57, n. 12, p. 1010-1014, 2002.

MEDELLÍN-GARIBAY et al. Pharmacokinetics of rifampicin in mexican patients with tuberculosis and healthy volunteers. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 66, n. 10, p. 1421-1428, 2014.

MEDICI, L. F. R. Tuberculose. In: FARESIN, S. M.; SANTORO, I. L.; LLARGES, C. M.; PERFEITO, J. A. J. (Coord.). **Guia de Pneumologia**. Barueri: Manole, 2014. p. 215-254.

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.

MENDEZ, A. R. et al. Effects of dosage, comorbidities, and food on isoniazid pharmacokinetics in peruvian tuberculosis patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 58, n. 12, p. 7164-7170, 2014.

MENZIES, D. et al. 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.

MICHELETTI, V. C. D.; KRITSKI, A. L.; BRAGA, J. U. Clinical Features and Treatment Outcomes of Patients with Drug-Resistant and Drug-Sensitive Tuberculosis: A Historical Cohort Study in Porto Alegre, Brazil. **PLoS ONE**. v. 11, n. 8, p. 1-13, 2016.

MIGLIORI, G. B. et al. 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.

MIRLOHI, M. S. et al. Hematological and liver toxicity of anti-tuberculosis drugs. **Electronic Physician**. v. 8, n. 9, p. 3005-3010, 2016.

MITCHELL, J. R. et al. 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.

MOTTA, I.; CALCAGNO, A.; BONORA, S. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of anti-tubercular drugs: a tool for treatment optimization? **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**. v. 14, n. 1, p. 59-82, 2018.

MOUSSA, L. A. et al. Rifampicin and isoniazid plasma concentrations in relation to adverse reactions in tuberculosis patients: a retrospective analysis. **Therapeutic Advances in Drug Safety**. v. 7, n. 6, p. 239-247, 2016.

MUTHUKUMAR, T, et al. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients. **American Journal of Kidney Diseases**. v. 40, n. 4, p. 690-696, 2002.

NAGAYAMA, N. et al. Leukopenia due to anti-tuberculous chemotherapy including rifampicin and isoniazid. **Kekkaku**. v. 79, n. 5, p. 341-348, 2004.

NARDIELLO, S.; PIZELLA, T.; ARIVIELLO, R. Risks of antibacterial agents in pregnancy. **Infezione in Medicina**. v. 10, n. 1, p. 8-15, 2002.

NASCIMENTO, T. S. et al. Metamoglobinemia: do diagnóstico ao tratamento. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v. 58, n. 6, p. 651-664, 2008.

NATAL, S. et al. 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.

OLIVEIRA, M.G. et al. Anemia em pacientes internados com tuberculose pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 40, n. 4, p. 403-410, 2014.

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

OSEI, F. A. et al. Review of organism density and bacteriologic conversion of sputum among tuberculosis patients. **International Scholarly Research Notices**. V.1, p. 1-5, 2017.

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.

PAL, R. et al. Isoniazid-rifampicin induced lipid changes in rats. **Clinica Chimica Acta**. v. 389, p. 55-60, 2007.

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.

PARK, J. S. et al. Serum levels of antituberculosis drugs and their effect on tuberculosis treatment outcome. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 60, n. 1, p. 92-98, 2016.

PASIPANODYA, J. G.; SRIVASTAVA, S.; GUMBO, T. Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy. **Clinical Infectious Diseases**. v. 55, n. 2, p. 169-177, 2012.

PASIPANODYA, J. G. et al. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. **The Journal of Infectious Diseases**. v. 208, p. 1464-1473, 2013.

PEDRO, A. S.; OLIVEIRA, R. M. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. **Revista Panamericana de Salud Pública**. v. 33, n. 4, p. 294-301, 2013.

PELOQUIN, C. The role of therapeutic drug monitoring in mycobacterial infections. **Microbiology Spectrum**. v. 5, n. 1, 1-8, 2017.

PEREIRA, A. G. L. et al. Distribuição espacial e contexto socioeconômico da tuberculose, Rio de Janeiro, Brasil. **Revista de Saúde Pública**. v. 49, p. 1-9, 2015.

PEREIRA, S. M. et al. Associação entre diabetes e tuberculose: estudo caso controle. **Revista de Saúde Pública**. v. 50, p. 1-7, 2016.

PERESI, E. et al. Citocinas e proteínas de fase aguda do soro como marcadores de regressão da resposta inflamatória ao tratamento da tuberculose pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 34, n. 11, p. 942-949, 2008.

PERRECHI, M. C. T.; RIBEIRO, S. A. Desfechos de tratamento de tuberculose em pacientes hospitalizados e não hospitalizados no município de São Paulo. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 37, n. 6, p. 783-790, 2011.

PETRI, 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.

POKAM, B. D. T. et al. Uric acid levels in patients on antituberculosis drugs in the southwest region of Cameroon. **International Journal of Mycobacteriology**. v. 7, p. 89-91, 2018.

PRASANTHI, B.; RATNA, J. V.; PHANI, R. S. Ch. Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in human plasma. **Journal of Analytical Chemistry**. v. 70, n. 8, p. 1015-1022, 2015.

RAKOTOSON, J. L. et al. Severe systemic lupus erythematosus induced by isoniazid. **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.

RAY, J.; GARDINER, I.; MARRIOTT, D. Managing antituberculosis drug therapeutic drug monitoring of rifampicin and isoniazid. **Internal Medicine Journal**. v. 33, n. 5-6, p. 229-234, 2003.

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.

REYNOLDS, J.; HEYSELL, S. K. Understanding pharmacokinetics to improve tuberculosis treatment outcome. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**. v. 10, n.6 , p.813-823 , 2014.

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.

ROCKWOOD, N. et al. Risk factors for acquired rifamycin and isoniazid resistance: a systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**. v. 10, n. 9, p. 1-23, 2015.

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

ROSSETTI, M. L. R. et al. Resistant tuberculosis: a molecular review. **Revista de Saúde Pública**. v. 36, n. 4, p. 525-532, 2002.

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.

SAHIN, F.; YAZAR, E.; YIDIZ, P. Prominent features of platelet count, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in pulmonary tuberculosis. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**. v. 7, n. 38, p. 1-7, 2012.

SALPETER, S. Fatal isoniazid-induced hepatitis: its risks during chemoprophylaxis. **The Western Journal of Medicine**. v. 159, n. 5, p. 560-564, 1993.

SAN PEDRO, A.; OLIVEIRA, R. A. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. **Revista Panamericana de Salud Publica**. v. 33, p. 294-301, 2013.

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. et al. Pobreza: caracterização socioeconômica da tuberculose. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. v. 15 (n. especial), 2007.

SAUKKONEN, J. J. et al. 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.

SCHUBERT, C.; BATES, W. D.; MOOSA, M. R. Acute tubulointerstitial nephritis related to antituberculous drug therapy. **Clinical Nephrology**. v. 73, n. 6, p. 413-419, 2010.

SCHULZ, M. et al. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1.000 drugs and other xenobiotics. **Critical Care**. v. 16, p.1-4, 2012.

SELF, T. H. et al. 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. et al. 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.

SHISHIDO, Y. et al. Agranulocytosis due to anti-tuberculosis drugs including isoniazid (INH) and rifampicin (RFP)--a report of four cases and review of the literature. **Kekkaku**. v. 78, n. 11, p. 683-689, 2003.

SHOTT, S. **Statistics for health professionals**. London: W.B. Saunders Company, 1990.

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.

SINGH, K. J. et al. Significance of haematological manifestations in patients with tuberculosis. **Journal of the Association of Physicians of India**. v. 49, n. 788, p. 790-794, 2001.

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

SILVA, P.; PALOMINO, J. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in mycobacterium tuberculosis: classical and new drugs. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v. 66, p. 1417-1430, 2011.

SIQUEIRA, H.R. et al. Resistência do mycobacterium tuberculosis à INH por mutações em duas regiões diferentes do gene KatG. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 35, n. 8, p. 773-779, 2009.

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.

SPSS - **Statistical Package for the Social Sciences**. Base 10.0 User's Guide, 2017.

SRIVASTAVA, A. et al. Role of reactive metabolites in drug-induced hepatotoxicity. **Handbook of Experimental Pharmacology**. v. 196, p. 165-194, 2010.

STEINGART, K. R. et al. 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. et al. 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. et al. 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.

TAKI, H. et al. Epidemiological survey of hyperuricemia as an adverse reaction to antituberculous therapy with pyrazinamide. **Kekkaku**. v. 83, p. 497-501, 2008.

TANANI, D. S. et al. Pharmacovigilance and moroccan tuberculosis public program: current situation. **Tuberculosis Research and Treatment**. v. 1, p. 1-6, 2014.

THWAITES, G. et al. 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.

TIMMINS, G. S.; DERETIC, V. Mechanisms of action of isoniazid. **Molecular Microbiology**. v. 62, n. 5, p. 1220-1227, 2006.

TOST, J. R. et al. 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. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. v. 23, n. 2, p. 192-202, 2008.

TOSTMANN, A. et al. Pharmacokinetics of first-line tuberculosis drugs in tanzanian patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 57, n. 7, p. 3208-3213, 2013.

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

VAN ZYL SMIT, R.N. et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. **European Respiratory Journal**. v. 35, p. 27-33, 2010.

VEDOVE, C. D. et al. Drug-induced lupus erythematosus. **Archives of Dermatological Research**. v. 301, n. 1, p. 99-105, 2009.

VERBEECK, R. et al. Optimizing treatment outcome of first-line anti-tuberculosis drugs: the role of therapeutic drug monitoring. **European Journal of Clinical Pharmacology**. v. 72, n. 8, p. 905-916, 2016.

VERHAGEN, L. M. et al. Full-gene sequencing analysis of *NAT2* and its relationship with isoniazid pharmacokinetics in venezuelan children with tuberculosis. **Pharmacogenomics**. v. 15, n. 3, p. 285-296, 2014.

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

VILLARINO, M. E. et al. 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, 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. et al. 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.

WANG, C. et al. Screening and identification of five serum proteins as novel potential biomarkers for cured pulmonary tuberculosis. **Scientific Reports**. v. 5, p. 11, 2015.

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.

WHO. **Global Tuberculosis Report**. Geneva: World Health Organization, 2018

WHORTAM, J. M. et al. Acute kidney injury during treatment for latent tuberculous infection with rifampin. **International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases**. v. 21, n. 5, p. 596-597, 2017.

WILBY, K. et al. A critical review of the current evidence for measuring drug concentrations of first-line agents used to treat tuberculosis in children. **Clinical Pharmacokinetics**. v. 55, n. 1, p. 17-31, 2016.

WILLIAMSON, B. et al. Induction of influx and efflux transporters and cytochrome P450 3A4 in primary human hepatocytes by rifampin, rifabutin, and rifapentine. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 57, n. 12, p. 6366-6369, 2013.

YEE, D. et al. 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.

XIAOZHEN, L. et al. Adverse reactions due to directly observed treatment strategy therapy in chinese tuberculosis patients: A Prospective Study. **Plos One**. v. 8, p. 1-8, 2013.

ZHANG, S. et al. Preventive use of a hepatoprotectant against anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A randomized controlled trial. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. v. 31, p. 409–416, 2016.

ZHANG, T. et al. Adverse events in treating smear-positive tuberculosis patients in China. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. v. 13, p. 1-11, 2016.

ZHANG, Y.; YOUNG, D. Molecular genetics of drug resistance in mycobacterium tuberculosis. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v. 34, n. 3, p. 313-319, 1994.

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.

ZUMLA, A. et al. Tuberculosis. **New England Journal of Medicine**. v. 368, p. 745-755, 2013.

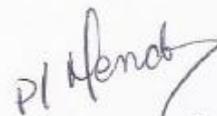
**ANEXO A - Carta de Aceite do CSE Marco/UEPA.**

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

**CARTA DE ACEITE DA INSTITUIÇÃO**

Declaro, em nome do Centro de Saúde Escola do Marco, ter conhecimento do projeto intitulado "**Efeitos Adversos ao Novo Tratamento da Tuberculose.**" orientado pelo Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira e tendo como orientando o pesquisador Carlos Augusto Abreu Albério, pesquisador do Núcleo de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Pará, dando-lhes consentimento para realizar a coleta de dados nesta instituição, durante o período preestabelecido pelo cronograma do projeto.

Estamos também cientes e concordamos com a publicação dos resultados encontrados sendo obrigatoriamente citados na publicação a Universidade do Estado do Pará e o Centro de Saúde Escola do Marco.



Dr.ª Fátima Carrera  
Diretora CSE-Marco/UEPA

**Prof.ª Dr.ª Fátima Carrera**  
Diretora do CSE Marco/CCBS/UEPA

## ANEXO B - Autorização da UMS do Guamá/SESMA

SESMA  
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE  
NÚCLEO DE PROMOÇÃO À SAÚDE



### AUTORIZAÇÃO

Informamos que a SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE- SESMA está ciente do Trabalho de Pesquisa Multiprofissional, aprovado pelo Programa de Pesquisa para o SUS (PPSUS-EP 00006395 – Gestão Compartilhada em Saúde FAPESPA/MS – DECIT/CNPq/SESPA – Rede 2011/Pa), intitulado: **“EFEITOS ADVERSOS AO NOVO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE”**, sob a coordenação do **Profº Dr. José Luiz Fernandes Vieira**, pesquisador do Núcleo de Medicina Tropical e professor da Universidade Federal do Pará – UFPA, e que o mesmo já encontra-se autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres Humanos da UFPA. Portanto, comunicamos que o Trabalho está **AUTORIZADO** pela Comissão de Análise de Projeto de Pesquisa – CAPP, do Município de Belém-Pa para ser realizada na Unidade Municipal de Saúde do Guamá.

Belém, 09 de Novembro de 2015

*Realizado em: 11/11/15*  
*lh*  
Sílvia Sarmiento  
Coordenadora UMS-Guamá

*Raimunda Silvia Gatti Norte*

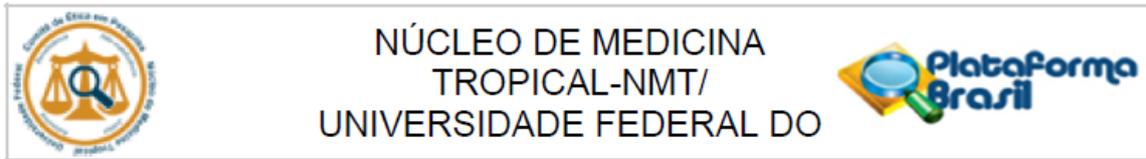
Raimunda Silvia Gatti Norte

Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa –

*R. Silvia Gatti Norte*  
Coordenadora CAPP / NUPS  
Mat: 401234-010



Tv: Chaco, 2086, (Almirante Barroso e 25 de setembro)  
Marco, CEP. 66093-543  
E-mail: [sesmagab@gmail.com](mailto:sesmagab@gmail.com)  
Tel: (91) 3184-6136

**ANEXO C - Parecer Consubstanciado do CEP/NMT/UFGA.****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** EFEITOS ADVERSOS AO NOVO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE.

**Pesquisador:** CARLOS AUGUSTO ABREU ALBERIO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 51037115.0.0000.5172

**Instituição Proponente:** Núcleo de Medicina Tropical-NMT/ Universidade Federal do Pará - UFGA

**Patrocinador Principal:** Departamento de Ciência e Tecnologia

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.591.019

**Apresentação do Projeto:**

O projeto apresenta todos os itens exigidos. Esse estudo irá dosar os níveis séricos das drogas utilizadas no tratamento para tuberculose.

**Objetivo da Pesquisa:**

Os objetivos estão claros e adequados.

**Objetivo Primário:**

Associar as concentrações plasmáticas de rifampicina, isoniazida e pirazinamida à resposta terapêutica e à incidência de efeitos adversos.

**Objetivo Secundário:**

Determinar por cromatografia líquida de alta eficiência as concentrações plasmáticas da rifampicina, isoniazida e pirazinamida. Comparar as concentrações de rifampicina e isoniazida nas duas fases de tratamento. Caracterizar os efeitos adversos no decorrer do tratamento da tuberculose e correlacionar as concentrações séricas de rifampicina, isoniazida e pirazinamida. Avaliar a correlação da falha terapêutica e a concentração plasmática das drogas antituberculosas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Foram descritos no projeto e está adequado.

**Endereço:** Av. Generalíssimo Deodoro, 92

**Bairro:** Umarizal

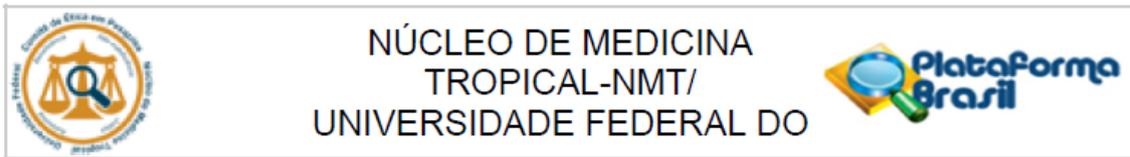
**UF:** PA

**Município:** BELEM

**CEP:** 66.055-240

**Telefone:** (91)3201-0961

**E-mail:** cepbel@ufpa.br



Continuação do Parecer: 1.591.019

**Riscos:**

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

**Benefícios:**

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

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

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

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

Todos os termos foram apresentados pelo autor.

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

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

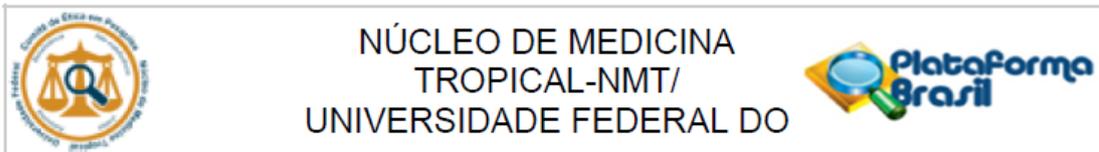
**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_533358.pdf	27/01/2016 12:42:43		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	27/01/2016 12:42:10	CARLOS AUGUSTO ABREU ALBERIO	Aceito

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92	CEP: 66.055-240
Bairro: Umarizal	
UF: PA	Município: BELEM
Telefone: (91)3201-0961	E-mail: cepbel@ufpa.br



Continuação do Parecer: 1.591.019

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

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELEM, 15 de Junho de 2016

---

Assinado por:  
ANDERSON RAIOL RODRIGUES  
(Coordenador)

## APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

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

Esta pesquisa pretende descrever os reações adversas que possam estar relacionados ao novo tratamento para tuberculose no Brasil. Acredito que ela seja importante porque, com a identificação e tratamento dos reações adversas, 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 reações adversas 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 reações adversas, orientar a conduta a ser tomada, conseguindo controlar essas alterações e possibilitar a conclusão do tratamento com a cura da doença.

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

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

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

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

### AUTORIZAÇÃO

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

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

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

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

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

Dados do pesquisador:

Nome: Carlos Augusto Abreu Alberio.

Conselho Regional de Medicina: 6249.

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

Telefone: (91) 98115-5048

Endereço eletrônico: ca.alberio@gmail.com

Comitê de Ética do Núcleo de Medicina Tropical.

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

Telefone: (91) 3201-0961.

## APÊNDICE B - Ficha Médica de Pesquisa em Tuberculose

IDENTIFICAÇÃO					
Nº	Nome:				Prontuário:
Nascimento: ___/___/___	Idade: ___	Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Cor: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> B		Ocupação:
End:					Escolaridade
Bairro:	Cidade:	Estado:	Fone:	Celular:	
SINAIS E SINTOMAS 1-Sim 2-Não 9-Ignorado (início dos sintomas: ___/___/___)					
<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Dor torácica	<input type="checkbox"/> Anorexia		<input type="checkbox"/> Outros.	
<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 de abuso	
LOCALIZAÇÃO DA DOENÇA 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
<input type="checkbox"/> Pulmonar			<input type="checkbox"/> Extra-pulmonar. Especificar:		
ACHADOS RADIOLÓGICOS PULMONARES (RX DE TÓRAX) 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
<input type="checkbox"/> Infiltrados	<input type="checkbox"/> Cavitação	<input type="checkbox"/> Padrão retículo-nodular		<input type="checkbox"/> 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
TEMPO DO TRATAMENTO					
Início do tratamento: ___/___/___ . Término do tratamento: ___/___/___ .					
DESFECHO DO TRATAMENTO					
_____.					
EVOLUÇÃO (REAÇÕES ADVERSAS) 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: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_