



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

PRISCILA ROCHA DE LIMA MARQUES

**EFEITOS ADVERSOS DECORRENTES DO USO DE FÁRMACOS
ANTITUBERCULOSE DO ESQUEMA QUÁDRUPLO EM SERVIÇO DE
REFERÊNCIA DA PARAÍBA**

RECIFE – PE

2015

PRISCILA ROCHA DE LIMA MARQUES

**EFEITOS ADVERSOS DECORRENTES DO USO DE FÁRMACOS
ANTITUBERCULOSE DO ESQUEMA QUÁDRUPLO EM SERVIÇO DE
REFERÊNCIA DA PARAÍBA**

Dissertação apresentada ao colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Profa. Dra. Vera Magalhães da Silveira

RECIFE – PE

201

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

M357e Marques, Priscila Rocha de Lima.

Efeitos adversos decorrentes do uso de fármacos antituberculose do esquema quádruplo em serviço de referência da Paraíba / Priscila Rocha de Lima Marques. – Recife: O autor, 2015.

53 f.: il. tab.; quad.; 30 cm.

Orientadora: Vera Magalhães da Silveira.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2015.

Inclui referências e anexos.

1. Tuberculose. 2. Rifampicina. 3. Isoniazida. 4. Pirazinamida. 5. Etambutol. I. Silveira, Vera Magalhães da (Orientadora). II. Título.

618.9883

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2016)

**ATA DA DEFESA DE TESE DE MESTRADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA TROPICAL DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO, NO DIA 26 DE AGOSTO DE 2015.**

Aos 26 (vinte e seis) dias do mês de agosto de dois mil e quinze, às 08:00 horas, na Sala do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE), em sessão pública, teve início a defesa da Dissertação intitulada “EFEITOS ADVERSOS DECORRENTES DO USO DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE DO ESQUEMA QUÁDRUPLO EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DA PARAÍBA” da aluna Priscila Rocha de Lima Marques, na área de concentração Medicina Tropical, sob a orientação da Profa. Dra. Vera Magalhães da Silveira. A mestranda cumpriu todos os demais requisitos regimentais para a obtenção do grau de MESTRA em Medicina Tropical. A Banca Examinadora foi indicada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, na sua Reunião ordinária e homologada pela Diretoria de Pós-Graduação, através do Processo Nº 23076.033231/2015-14 em 07/08/2015, composta pelos Professores: Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFPE, Marli Tenório Cordeiro, do Departamento de Virologia do CPqAM/FIOCRUZ e Matilde Campos Carrera Thouvenin do Departamento de Medicina Tropical da UFPE. Após cumpridas as formalidades, a candidata foi convidada a discorrer sobre o conteúdo da Dissertação. Concluída a explanação, a candidata foi arguida pela Banca Examinadora que, em seguida, reuniu-se para deliberar e conceder à mesma a menção (Aprovado/Reprovado/Em exigência) APROVADA da referida Dissertação. E, para constar, lavrei a presente Ata que vai por mim assinada, Secretário(a) de Pós-Graduação, e pelos membros da Banca Examinadora.

Recife, 26 de agosto de 2015.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Profa. Dra. Marli Tenório Cordeiro

Profa. Dra. Matilde Campos Carrera Thouvenin

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Francisco de Souza Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nicodemos Teles Pontes Filho

COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Valdênia Maria Oliveira de Souza

VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Vera Magalhães de Silveira

CORPO DOCENTE PERMANENTE

Ana Catarina de Souza Lopes
Ana Lúcia Coutinho Domingues
Célia Maria Machado Barbosa de Castro
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Fábio André dos Santos Brayner
Heloísa Ramos Lacerda de Melo
Maria Amélia Vieira Maciel
Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho
Marli Tenório Cordeiro
Ricardo Arraes de Alencar Ximenes
Valdênia Maria Oliveira de Souza
Vláudia Maria Assis Costa
Vera Magalhães de Silveira

CORPO DOCENTE COLABORADOR

Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque
Rejane Pereira Neves

AGRADECIMENTOS

A Deus, a vida, saúde e força para concluir mais uma etapa da minha vida.

Aos meus pais, Isa e Paulo, que viajaram comigo durante meses até a cidade de João Pessoa e muito me ajudaram durante todas as fases do mestrado.

Ao meu marido, Jayme, a paciência, ajuda e o incentivo.

Aos meus filhos Guilherme e Teresa, que foram presentes de Deus que ganhei durante minha caminhada pelo mestrado.

A minha orientadora, Dra. Vera Magalhães, o estímulo e a confiança.

A meus colegas de mestrado, a amizade, o carinho, incentivo e a ajuda durante toda a fase do mestrado.

A meus demais familiares, a ajuda e o incentivo.

Ao pessoal do SAME/CHCF, o apoio, a ajuda e paciência.

A todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste mestrado: muito obrigada!

Bom mesmo é ir à luta com determinação, abraçar a vida com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve, e a vida é 'muito' bela para ser insignificante.

(Augusto Branco)

RESUMO

Objetivo: Descrever as reações adversas decorrentes do uso dos fármacos antituberculose do novo esquema preconizado pelo Ministério da Saúde (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) utilizando comprimidos em dose fixa combinada. **Métodos:** Estudo descritivo utilizando dados coletados em prontuários médicos de pacientes com tuberculose pulmonar tratados com esquema básico no serviço de referência para tuberculose da Paraíba no período de 2010-2014. **Resultados:** A amostra foi composta por 257 pacientes com tuberculose pulmonar e houve reação adversa em 71 pacientes (27,63%) totalizando 118 eventos. Esses eventos dividiram-se em reações menores e maiores respectivamente 47,9% e 43,7%, e em 8,5% dos casos, ocorreram ambas as reações. O sistema mais comprometido foi o gastrointestinal em 68,4%, seguido pelo osteoarticular em 13,56%. A hepatotoxicidade foi isoladamente a reação adversa mais comum (30,5%). A toxicidade visual ocorreu em apenas um paciente (0,38%). Houve necessidade de suspender o tratamento em 7,39% e de troca de esquema terapêutico em 1,95%. A frequência de reações adversas observada com o novo esquema foi inferior a de outros estudos nacionais e semelhante aos estudos que utilizaram o esquema antigo. **Conclusão:** As reações adversas foram principalmente alterações gastrointestinais, sendo a mais comum a hepatotoxicidade. Houve apenas um caso de alteração visual. Na maioria dos casos, não houve necessidade de suspensão nem troca do tratamento.

Palavras-chave: Tuberculose. Rifampicina. Isoniazida. Pirazinamida. Etambutol

ABSTRACT

Objective: To describe the adverse reactions due to the use of antituberculosis drugs under the new regimen recommended by the Health Ministry (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol) using tablets in fixed doses combination. **Methods:** A descriptive study using data collected from medical records of patients with pulmonary tuberculosis treated with basic outline reference service of tuberculosis in Paraíba during the period from 2010 to 2014. **Results:** The sample consisted of 257 patients with pulmonary tuberculosis, and adverse effects occurred in 71 patients (27.63%) totalizing 118 events. These events were divided into smaller and bigger reactions respectively 47.9% and 43.7%, and in 8.5% of the cases both reactions occurred. The most compromised system was the gastrointestinal at 68.4%, followed by osteoarticular at 13.56%. The hepatotoxicity alone was the most common adverse reaction (30.5%). The visual toxicity occurred in only one patient (0.38%). It was necessary to discontinue the treatment in 7.39% and change the regimen for 1.95%. The frequency of adverse reactions observed with the new scheme was lower than other national studies and similar to studies that used the old scheme. **Conclusion:** The adverse reactions were mainly gastrointestinal disorders, being hepatotoxicity the most common one, there was only one case of visual change. In most cases there was no need to suspend neither to change the treatment.

Keywords: Tuberculosis. Rifampicin. Isoniazid. Pyrazinamide. Ethambutol

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Reações adversas menores às drogas antituberculose.....	24
Quadro 2 – Reações adversas maiores às drogas antituberculose.....	24
Quadro 3 – Definição e categorização de variáveis independentes.....	29
Quadro 4 – Definição e categorização de variáveis independentes.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes com tuberculose pulmonar em uso de fármacos antituberculose segundo os dados sócio demográficos em João Pessoa, PB, entre 2010 e 2014.....	33
Tabela 2 – Distribuição dos pacientes com tuberculose pulmonar em uso de fármacos antituberculose analisados segundo os hábitos de vida em João Pessoa, PB, entre 2010 e 2014.....	34
Tabela 3 – Frequência e distribuição dos 118 eventos de reações adversas, descritas nos 71 pacientes em João Pessoa, PB, entre 2010 e 2014.....	35
Tabela 4 – Avaliação da ocorrência de reação adversa segundo os dados sociodemográficos e hábitos de vida em João Pessoa, PB, entre 2010 e 2014.....	36

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DFC	Dose Fixa Combinada
DOTS	Tratamento Diretamente Observado de Curta Duração
ETA	Etambutol
IZH	Isoniazida
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PZA	Pirazinamida
RA	Reações adversas
RH	Rifampicina e Isoniazida – esquema com 2 drogas antituberculose
RHZ	Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida – esquema com 3 drogas antituberculose:
RHZE	Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol – esquema com 4 drogas antituberculose
RIP	Rifampicina
TB	Tuberculose

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1	Epidemiologia.....	15
2.2	Etiologia.....	16
2.3	Transmissão da tuberculose.....	17
2.4	Diagnóstico da tuberculose pulmonar.....	18
2.5	Tratamento.....	19
2.6	Reações adversas.....	21
3	OBJETIVOS.....	27
3.1	Objetivo geral.....	27
3.2	Objetivos específicos.....	27
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	28
4.1	Desenho de estudo.....	28
4.2	Local de estudo.....	28
4.3	População do estudo.....	28
4.4	CrITÉrios de inclusão e exclusão.....	29
4.5	Definio e caracterizao de variáveis.....	29
4.6	Aspectos ticos.....	30
5	RESULTADOS – EFEITOS ADVERSOS DECORRENTES DO USO DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOSEDO ESQUEMA QUÁDRUPLO EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DA PARAIBA.....	31
6	CONCLUSÃO.....	44
	REFERÊNCIAS.....	45
	ANEXOS.....	48
	ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	49
	ANEXO B – GUIA DOS AUTORES.....	51

1 INTRODUÇÃO

Medicamentos antituberculose são eficazes para o controle da tuberculose (TB), porém, como na maioria dos fármacos, são relatadas reações adversas (RA) com o seu uso (FERREIRA; SILVA; BOTELHO, 2005). As RA mais frequentemente descritas relacionadas com essas drogas são: as gastrointestinais e as cutâneas, sendo as mais graves hepatite medicamentosa, alterações hematológicas e oftalmológicas. As RA muitas vezes resultam em suspensão ou substituição dos medicamentos do esquema (LV et al., 2013; YEE et al., 2003). Podem ainda gerar custos suplementares como consultas, exames e hospitalizações, comprometendo a adesão ao tratamento por ser necessário o uso de esquemas alternativos, os quais prolongam a terapêutica, podem aumentar a toxicidade do esquema e também diminuir sua eficácia (LV et al., 2013; MARRA et al., 2007; YEE et al., 2003).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS), em 2009, introduziu o etambutol (ETA), uma quarta droga, ao esquema antituberculose com o intuito de reduzir a resistência à isoniazida que já ultrapassava os 4% segundo o inquérito nacional de resistência aos fármacos antituberculose de 2008 (BRASIL, 2009). Associada à inclusão do ETA, houve a redução na dose de algumas das outras drogas já presentes no esquema e a formulação de um único comprimido, em dose fixa combinada (DFC). O fato poderia estar associado a mudança no perfil de RA no País e talvez modificar a adesão ao tratamento.

Estudo retrospectivo com 519 pacientes internados por TB pulmonar em hospital alemão, que fizeram tratamento com rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RHZ), observou que 23% dos pacientes apresentaram algum tipo de RA (SCHABERG, REBHAN, LODE, 1996). Enquanto em Teerã, estudando também pacientes hospitalizados tratando TB, porém com o esquema RHZE (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), observou-se que 45,1% dos 204 pacientes avaliados apresentaram RA (JAVADI et al. 2007). Essa diferença entre os dois estudos poderia ser justificada pela presença do etambutol que, há alguns anos, já é usado no tratamento da TB em outros países.

Vieira e Gomes (2008), em estudo realizado na cidade de São Paulo em 2008, em que analisaram 329 prontuários de pacientes que se trataram para TB com esquema antigo, verificaram que 49,1% dos pacientes apresentaram alguma RA, e 12,8% foram RA graves. Enquanto no estudo realizado no Espírito Santo, no centro de ensaios clínicos da rede brasileira de pesquisa em tuberculose, entre 2003 e 2006 para avaliar efeitos adversos e eficácia do tratamento com RHZE, verificou-se que 83,54% dos pacientes apresentaram RA (MACIEL et al., 2009). É possível observar que há maior prevalência de RA naqueles

expostos a um maior número de drogas, porém o fato pode não representar a real prevalência de RA após a mudança do esquema terapêutico, pois não houve avaliação do uso da dose fixa combinada (DFC), e sim de medicação individual.

Ao se analisarem os tipos de RA mais comuns, tanto em estudos que foram realizados com o esquema RHZ quanto com o esquema RHZE, verifica-se que as alterações gastrointestinais são os eventos mais comuns, seguido de rash cutâneo, enquanto as demais RA variam em relação ao estudo avaliado (JAVADI et al., 2007; SCHABERG, REBHAN, LODÉ, 1996; VIEIRA; GOMES, 2008).

Reações adversas pelas medicações antituberculose são comuns e observa-se que a quantidade de RA tende a ser maior quando o indivíduo é exposto a maior número de drogas. Contudo, estudos brasileiros sobre as RA ainda são escassos, principalmente quando se leva em consideração a região Nordeste e o início do novo esquema de tratamento para tuberculose com o esquema com quatro drogas e DFC. Pretende-se com este estudo descrever a frequência das RA entre os pacientes hospitalizados que utilizaram o novo esquema.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia

A tuberculose (TB) é tão antiga que pode ser confundida com a própria história do homem. Foi endêmica na Antiguidade, permaneceu como uma doença sem importância durante o feudalismo europeu, disseminando-se com o colonialismo e a expansão comercial, explodindo como a “grande peste branca europeia”, conforme se referia o médico norte-americano Oliver Wendell (VERONESI; FOCACCIA, 2009), porém mantendo-se como importante problema de saúde pública ainda na atualidade. Acredita-se que a TB atingiu inicialmente os animais e só afetou os homens, por uma provável variante que antecedeu o *Mycobacterium bovis*. Os primeiros humanos podem ter-se infectado por ingestão de carne ou leite contaminados ou por via aerógena. Paulatinamente, bacilos mutantes com menor virulência e de localização pulmonar conseguiram firmar-se como parasita da espécie humana (MELO et al., 2009).

A TB tornou-se uma doença negligenciada mundialmente e alguns fatos podem ser citados como responsáveis pelo aumento da incidência da doença tais como deterioração dos serviços de saúde pública, baixa efetividade dos programas de combate à TB, crises econômicas, urbanização intensa e irregular, fluxo de imigrantes de países onde a TB é endêmica, grande número de pessoas vivendo nas ruas e nos albergues, as condições de vida da população como habitações precárias e a desnutrição (FERRAZ; VALENTE, 2014).

Corroborou ainda o surgimento da pandemia do HIV, que mudou a história natural da TB que estava sendo controlada nos países de melhores condições socioeconômicas, assim com consequente perda de prioridade no seu combate, surgindo surtos de tuberculose multirresistentes até em países de Primeiro Mundo, como nos Estados Unidos (WHO, 2014). Em 1993, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou estado de emergência mundial fundamentada pelos altos índices de incidência e mortalidade da TB, principalmente em países com as piores condições socioeconômicas (DAMASCENO et al., 2013; WHO, 2014).

A TB continua sendo um grande problema de saúde pública, sendo a segunda causa de morte por doença infecciosa em todo o mundo, estando atrás apenas da Aids. As últimas estimativas são de que houve 9 milhões de casos novos de tuberculose em 2013 e 1,5 milhão de mortes por tuberculose – sendo aproximadamente 1,1 milhão entre as pessoas HIV-negativas e 0,4 milhão de mortes de tuberculose associadas ao HIV (WHO, 2014). O Brasil

ocupa o 16.º lugar, desde a sua primeira edição, entre os 22 países responsáveis por 90% do total de casos de TB no mundo (CONDE et al., 2009; VIEIRA; GOMES, 2008; WHO, 2014).

Embora a maioria dos casos e mortes por TB ocorram entre os homens, o número entre as mulheres também é elevado. Em 2013, havia cerca de 3,3 milhões de casos e 510.000 mortes por TB entre as mulheres, bem como um número estimado de 550.000 casos e 80.000 mortes por TB em crianças. No entanto, a maioria das mortes por TB é evitável, o número de mortos pela doença ainda é inaceitavelmente elevado, e os esforços para combatê-la devem ser acelerados (WHO, 2014).

2.2 Etiologia

Apenas em 1882, o agente causal da TB, o *Mycobacterium tuberculosis*, foi isolado e descrito por Robert Koch, com a característica de ser aeróbio estrito, necessitando de oxigênio para crescer e se multiplicar.

São bactérias, bacilos, retos ou ligeiramente curvos, com dimensões que variam de $0,2\mu$ a $0,6\mu$ por 1μ e 10μ , não formam esporos, com crescimento lento, dividindo-se a cada 18 e 48 horas, dependendo da oferta de oxigênio, pH do meio e dos nutrientes. São bacilos álcool-ácido resistentes, característica evidenciada pelo método de Ziehl-Neelsen, pelo alto teor de lipídeos presentes em sua cápsula, 60% do seu peso seco e importante para reconhecimento de seu gênero. São, contudo, facilmente destruídos por calor, radiação ultravioleta, luz solar e radiação ionizante (HIJJAR et al., 2005; MELO et al., 2009).

O complexo *Mycobacterium tuberculosis* é tradicionalmente composto de quatro membros: *M. tuberculosis* (infecta principalmente humanos); *Mycobacterium bovis*, predominantemente causa TB em bovinos, contudo pode infectar outros animais, incluindo o homem; *Mycobacterium africanum*, um grupo heterogêneo responsável pela TB humana na África, parece ser intermediária entre *M. tuberculosis* e *M. bovis*; e *Mycobacterium microti*, patógeno menos frequentemente isolado, que tradicionalmente causa a TB em ratazanas, mas foi identificada causando doença em imunocomprometidos.

Recentemente, duas novas espécies foram descritas: *Mycobacterium canettii*, variante branda do *M. tuberculosis* e *Mycobacterium caprae* que ocorre principalmente em caprinos espanhóis (COUSINS, 2003; MELO et al., 2009).

2.3 Transmissão da tuberculose pulmonar

A TB é um problema social, pois as características individuais associadas à doença como renda familiar baixa, educação precária, condições desfavoráveis de habitação e famílias numerosas são algumas características principais dos doentes infectados pelo bacilo de Koch (BRASIL, 2011). O perfil do doente, em geral, é de pessoas em idade produtiva, entre 15 e 59 anos, do sexo masculino, estado imunológico e nutricional precário, alcoolismo e uso de drogas imunossupressoras, más condições de moradia (BRASIL, 2011).

O Ministério da Saúde (BRASIL, 2002) já recomenda atenção redobrada aos etilistas, usuários de drogas, imunodeprimidos e desnutridos por apresentarem maior risco de desenvolver a doença em consequência da queda no estado imunológico. Os trabalhadores de saúde também merecem atenção especial para a realização de exames periódicos pelo contato contínuo com pacientes acometidos pelo bacilo.

A transmissão da TB ocorre por meio da propagação via aérea, de aerossóis contendo os bacilos (gotícula núcleo de Wells) expelidos por um doente com TB pulmonar em fase bacilífera ao tossir ou espirrar. O indivíduo, ao inalar as gotículas contendo os bacilos, e este, ao atingir os alvéolos pulmonares, poderá dar início ao processo infeccioso, dependendo da virulência da bactéria e da capacidade do hospedeiro eliminá-lo (BLOMBERG et al., 2001). Nesses casos 95% das lesões pulmonares iniciais evoluem para fibrose e/ou calcificação, ou seja, o indivíduo teve contato com o bacilo, mas seu sistema imunológico conseguiu bloquear a evolução da doença. Esse processo recebe o nome de primoinfecção. Os 5% dos casos restantes, chamado de TB primária, desenvolvem a doença nos primeiros dois anos após a primoinfecção. As razões para isso não são totalmente claras, mas é certo que fatores que interferem na imunidade do paciente levam ao adoecimento, assim como a carga bacilífera, virulência e estado de hipersensibilidade do organismo (BLOMBERG et al., 2001; MELO et al., 2009). Existem, ainda, aqueles casos em que a TB se manifesta em geral, tardiamente, anos após a lesão primária, em que se dá o nome de TB pós-primária (BLOMBERG et al., 2001) e pode ocorrer ou por infecção exógena, em consequência de uma nova infecção, ou pela reativação endógena (BRASIL, 2002; MELO et al., 2009).

A fonte de infecção mais importante de transmissão é o indivíduo com TB pulmonar, com baciloscopia positiva. Considerando-se as características do bacilo, maior atenção deve ser dada para indivíduos que residem em comunidades fechadas, como asilos e penitenciárias pela proximidade e intensidade do contato, ausência de luz solar e ventilação, pois estes são alguns fatores que favorecem o contágio (BRASIL, 2002). O confinamento contribui

significativamente para a transmissão e manutenção da TB e é especialmente preocupante no Brasil, pois se observa que a população carcerária tem crescido, passando de 108,6 presos por 100.000 habitantes, em 1997, para 229,7 em 2007. É importante mencionar que esses doentes de TB podem transmitir a doença a outros detentos, aos profissionais que trabalham no sistema prisional, aos visitantes e a indivíduos na comunidade, por ocasião de sua soltura, condicional ou em definitivo (FERRAZ; VALENTE, 2014).

2.4 Diagnóstico da tuberculose pulmonar

Diagnosticar e tratar os casos de TB pulmonar são as principais medidas para o controle da doença. Assim, esforços devem ser realizados para encontrar precocemente o paciente e oferecer o tratamento adequado, interrompendo a cadeia de transmissão da doença (BRASIL, 2011). Não se tem uma definição consensual do tempo aceitável para o diagnóstico da TB, mas nos países desenvolvidos, o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de 61,3 dias, com média de tempo do paciente sentir os primeiros sintomas e procurar o sistema de saúde de 25,8 dias e a média de tempo do paciente já no sistema de saúde fechar o diagnóstico de TB de 21,5 dias, ao passo que em países em desenvolvimento essas médias de tempo são, respectivamente, de 67,8; 31,7 e 28,4 dias (MACHADO et al., 2011). Estudo realizado por Santos et al. (2005), observaram que o diagnóstico de TB em Recife era feito em média com 142 dias do início dos sintomas.

Os exames realizados para o diagnóstico são os bacteriológicos de escarro (microscopia direta e cultura), anatomopatológico e exames de biologia celular. Os exames de raios-X e o teste tuberculínico são exames auxiliares de diagnóstico (BRASIL, 2011).

A baciloscopia representa o principal recurso diagnóstico da TB, por demonstrar a presença do agente etiológico (sensibilidade 22 a 49% menor do que a cultura) e identifica os casos bacilíferos para serem tratados, acrescido de seu baixo custo e simplicidade, suas limitações, pois não se consegue a identificação do germe, e demandam a realização da cultura que permite estudo da resistência diante dos atuais quimioterápicos (MELO et al., 2009; NOGUEIRA; ABRAHÃO; MALUCELLI, 2004). A cultura de secreção é capaz de detectar entre 10-100 bacilos na amostra e se utiliza nos indivíduos com baciloscopia negativa, formas paucibacilares, extrapulmonares, pacientes HIV positivo, casos de retardamento por falência ou abandono do tratamento; suspeita de resistência a drogas (associa-se ao teste de sensibilidade) e suspeita de micobacteriose não tuberculosa (MELO et al., 2009).

Ao se descobrir um caso positivo de TB, deve-se realizar a busca de comunicantes, ou seja, investigação entre as pessoas que têm maior probabilidade de terem sido infectadas (BRASIL, 2002). Com a realização do diagnóstico precoce, tratamento correto e adequado, evita-se a disseminação do bacilo na comunidade, e, assim, interrompe-se a sua cadeia de transmissão.

2.5 Tratamento

Até metade do século XX, a TB era considerada incurável. Só no fim da década de 1940 e início da década de 1950, surgiram as primeiras associações de drogas específicas para o tratamento da TB (MELO et al., 2009; ROSEMBERG; TARANTINO, 2002; RUFFINO-NETTO, 2002). A introdução da terapia antituberculose nos anos 1950, com o uso disseminado da vacina BCG, teve um grande impacto na redução da incidência de TB no mundo, principalmente nos países desenvolvidos (ZHANG, 2005). No Brasil, apenas em 1973, implantou-se a vacinação com BCG intradérmica, e em 1976, era obrigatória para menores de um ano de idade (RUFFINO-NETTO, 2002). Inicialmente, a duração do tratamento era de 18 meses, e depois de um ano, foi modificado para doze meses, porém, somente em 1979, surgiu o esquema de tratamento de curta duração (seis meses) utilizando-se três drogas nos dois primeiros meses (rifampicina, isoniazida e pirazinamida) e duas drogas por mais quatro meses – rifampicina, isoniazida (RUFFINO-NETTO, 2002).

O surgimento dos quimioterápicos para a TB foi um marco no século XX, pois eles modificaram a evolução natural da TB, sendo capazes de curar a doença e assim evitar a morte dos doentes, reduzir o período de infecciosidade do microrganismo, evitando, assim, as recidivas, cronificação e disseminação da doença (OLIVEIRA; MARIN-LEÓN; GARDINALI, 2005). O esquema de tratamento da TB tem eficácia de aproximadamente 95% e reduz o ciclo de transmissão da doença, quebra seu ciclo (FERREIRA et al., 2013). No Brasil, os esquemas de tratamento da tuberculose são padronizados desde 1979 pelo MS.

Nos anos 1970, o MS elaborou o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), objetivando aumentar a cobertura dos pacientes e melhorar a taxa de diagnóstico e cura (RUFFINO-NETTO, 2002). Nos anos 1980, em virtude das altas taxas de cura, criou-se o falso conceito de que a doença estava controlada, deixando de permanecer entre as prioridades nacionais (BARREIRA; GRANGEIRO, 2007). Por falta de apoio governamental, em 1993, o PNCT foi extinto, deixando, assim, de dar prioridade às ações do programa de

controle, enfraquecendo as coordenações estaduais, diminuindo os recursos financeiros e as supervisões do programa (RUFFINO-NETTO, 2002).

Desde 1993, a OMS recomendou uma estratégia pela qual os governos nacionais devem cumprir sua responsabilidade de tratar os pacientes e prevenir a disseminação da tuberculose. Quatro dos principais elementos dessa estratégia, o que veio a ser conhecido como Tratamento diretamente Observado de Curta Duração (DOTS), foram: um compromisso político por parte dos governos, melhores serviços de laboratório, um fornecimento contínuo de medicamentos de boa qualidade e um sistema de informação para documentar o progresso e fracasso de tratamento para o indivíduo (paciente) e do programa. O quinto elemento, gestão eficaz por meio da observação direta do tratamento por uma terceira parte independente e treinada, foi uma resposta a décadas de relatórios que documentam o fracasso dos pacientes em completarem o tratamento (FRIEDEN; SBARBARO, 2007; RUFFINO-NETTO, 2002).

Por mais de trinta anos, no Brasil se utilizou o esquema combinado com três drogas – rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RHZ) – para o tratamento da tuberculose (BRASIL, 2011). Na última nota técnica, publicada pelo MS em outubro de 2009, o tratamento indicado para todos os casos novos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, assim como para todos os casos de recidiva e de retorno após abandono, é a utilização de quatro drogas em um único comprimido com dose fixa combinada (DFC): rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RHZE) por dois meses e em uma segunda fase, isoniazida e rifampicina (RH) por mais quatro meses (esquema 2RHZE/4RH), permanecendo como era (BRASIL, 2009; CONDE et al., 2009; HIJJAR et al., 2005).

A justificativa para introdução de uma quarta droga foi a constatação do aumento da resistência primária à isoniazida (IHZ) (de 4,4 para 6,0%) e a resistência primária à IHZ associada à rifampicina (RIP) (de 1,1 para 1,4%), observado no II Inquérito Nacional de resistência aos fármacos anti-TB conduzido em 2007-2008, em comparação com os resultados do I Inquérito Nacional, realizado no período de 1995 a 1997 com o objetivo de diminuir a transmissibilidade dessa resistência e de proteger a RIP, evitando o aparecimento de resistência (FERREIRA et al., 2013). Essa recomendação e a apresentação farmacológica são as preconizadas pela OMS e utilizadas na maioria dos países, para adultos e adolescentes. Para as crianças (abaixo de 10 anos), permanece a recomendação do Esquema RHZ (BRASIL, 2011). Com o acréscimo do etambutol (ETA) à fase intensiva ao tratamento da TB, houve mudança na apresentação de cápsulas (contendo RIP e IHZ associada aos comprimidos de pirazinamida (PZA) para comprimidos compostos por RIP (150 mg), IHZ (75 mg), PZA

(400 mg) e ETA (275 mg) em DFC (BRASIL, 2009, 2011; CONDE et al., 2009; FERREIRA et al., 2013).

O uso da DFC é uma recomendação da OMS para se tentar aumentar a adesão ao tratamento da TB (BLOMBERG et al., 2001; BRASIL, 2009; FERREIRA; SILVA; BOTELHO, 2005). A nova apresentação farmacológica é bastante vantajosa, pois facilita a gestão farmacêutica da medicação em todos os níveis, diminui o erro de prescrição e impossibilita a tomada de uma droga isolada, assim diminuindo o risco de monoterapia por parte do paciente, além de reduzir a quantidade de comprimidos a ser ingerida (BLOMBERG et al., 2001; BRASIL, 2009; FERREIRA; SILVA; BOTELHO, 2005;). Contudo, essa nova formulação não diminui a taxa de abandono nem o uso irregular da medicação (BLOMBERG et al., 2001; FERREIRA; SILVA; BOTELHO). Medicamentos antituberculose são eficazes para o controle da TB, porém, como na maioria dos fármacos, são relatadas reações adversas com o seu uso (BRASIL, 2009).

2.6 Reações adversas

As RA muitas vezes resultam em suspensão ou substituição dos medicamentos do esquema e até mesmo abandono do tratamento, sendo esse último, indubitavelmente, de natureza multifatorial (BISAGLIA et al., 2003; MACIEL et al., 2010; YEE et al., 2003). As RA podem ainda gerar custos suplementares com consultas, exames e hospitalizações, comprometendo a adesão ao tratamento por ser necessário o uso de drogas de esquemas alternativos, que oneram em demasia o sistema de saúde, prolongam a terapêutica, podem aumentar a toxicidade do esquema antituberculose, diminuir sua eficácia e até aumentar o risco de recorrência da TB (LV et al., 2013; MARRA et al., 2007; YEE et al., 2003). A não adesão ao tratamento da TB é a principal causa de sua ineficiência e motivo, também, do aumento do número de recaídas/recidivas, do desenvolvimento de cepas de bacilos resistentes às drogas, do grande entrave à diminuição da cadeia de transmissão e da permanência do agravo na comunidade, contribuindo, assim, para o aumento da mortalidade por TB (ALMEIDA; HONER, 2006; BRASIL, 2009; LV et al., 2013).

As drogas mais utilizadas para o tratamento da TB pulmonar são: isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol.

A isoniazida (IHZ) representou um marco importante na quimioterapia da tuberculose, porque é altamente ativa, barata e sem efeitos colaterais significativos (ZHANG, 2005). É uma droga que necessita ser ativada pela enzima catalase/peroxidase do *M. tuberculosis*,

produzindo radicais de oxigênio (superóxido, peróxido de hidrogênio e peroxinitrato) e radicais orgânicos que inibem a formação de ácido micólico da parede celular, causando dano ao DNA e morte do bacilo (ARBEX et al., 2010). É utilizada desde 1952. Tem função bactericida sobre os bacilos de multiplicação rápida, mas tem ação restrita sobre os bacilos de crescimento lento (geralmente intracelulares) e aqueles de multiplicação intermitente, geralmente extracelulares (GLOBAL ALLIANCE FOR TB DRUG DEVELOPMENT, 2008; ZHANG, 2005).

A rifampicina (RIP) é o fármaco mais importante no tratamento da TB. É utilizada desde 1966 (ZHANG, 2005). Tem ação bactericida atuando tanto no bacilo em crescimento metabolicamente ativo quanto na fase estacionária, com metabolismo reduzido. Essa característica e sua associação com a PZA permitem o encurtamento no tratamento da TB para seis meses (ARBEX et al., 2010).

A PZA é um derivado do ácido nicotínico, com estrutura molecular similar à da IZH, mas sem resistência cruzada com ela (ARBEX et al., 2010). É bactericida e tem uma potente ação esterilizante, principalmente em meio ácido no interior dos macrófagos e em áreas de inflamação aguda (ARBEX et al., 2010; BISAGLIA et al., 2003). É o medicamento mais eficaz para eliminar a população de bacilos persistentes que são responsáveis pela recaída bacteriológica da TB; essa atividade da PZA, denominada esterilizante, permitiu a redução do esquema de tratamento RHZ para seis meses (ARBEX et al., 2010).

ETA foi sintetizado em 1961 e é utilizado no tratamento da TB desde 1966. Atua sobre os bacilos intra e extracelulares, mormente os de multiplicação rápida. Geralmente é bem tolerado e seus efeitos adversos são em geral dose e tempo dependente e são mais comuns em doses acima de 15 mg/kg (ARBEX et al., 2010; ZHANG, 2005).

De modo geral, os principais efeitos adversos das drogas antituberculose são:

- intolerância gástrica –a composição cáustica dos fármacos, geralmente causam alguma irritação gástrica podendo provocar náuseas, vômitos, flatulência e diarreia, sendo ocasionada principalmente pela rifampicina, isoniazida e pirazinamida (BRASIL, 2009; HIJJAR et al., 2005).
- hepatotoxicidade –o dano hepático varia bastante, desde elevação discreta de aminotransferases até hepatite franca, por vezes grave (RIP, IZH, PZA) (YEE et al., 2003). Essa alteração pode ocorrer pela droga ou resultar de reação idiossincrásica (BISAGLIA et al., 2003). Quando a própria droga ou seus metabólitos levam à reação, ocorre lesão hepatocelular (necrose, inflamação e edema) (YEE et al., 2003). Alguns trabalhos têm demonstrado a associação entre o polimorfismo do

citocromo P450 e a suscetibilidade de hepatite fármaco-induzida (SAUKKONEN et al., 2006). Se há hipersensibilidade do paciente, ocorre reação do tipo colestase (necrose mínima ou ausente, estase biliar e inflamação do espaço porta) (SAUKKONEN et al., 2006).

- coloração avermelhada de secreções – como urina e suor, devendo-se à RIP. Aparece principalmente no início do tratamento (BRASIL, 2011).
- reações cutâneas – podem ocorrer prurido, exantema, lesões acneiformes (IHZ), e dermatite esfoliativa (RIP) geralmente relacionada com a droga antituberculose por alguma hipersensibilidade, porém também pode ser acarretada por algum componente do comprimido (BRASIL, 2011; BISAGLIA et al., 2003; TAVARES, 2002).
- nefrotoxicidade –vêm sendo descritos casos de insuficiência renal aguda relacionada com à RIP (BISAGLIA et al., 2003; TAVARES, 2002).
- artralgias e gota – causada pela PZA, associa-se ao aumento de excreção de ácido úrico (TAVARES, 2002).
- neuropatias – são relatados quadros de neuropatia periférica reversível com o uso de piridoxina (IHZ) e de neurite óptica (ETA) (SIQUEIRA-BATISTA, 2003).
- neurite retrobulbar– ETA é uma RA rara, 1%, mas pode ocorrer em até 15-18% geralmente reversível sendo dose e tempo dependente. O risco também aumenta m pacientes portadores de insuficiência renal e em idosos cuja função renal esteja comprometida. É reversível quando os sintomas são detectados precocemente e com a interrupção da droga.
- anemias hemolíticas –um dos principais implicados é a RIP, sendo também descritas tais relações com o uso de IHZ. Ocorrem por deposição de imunocomplexos e ativação do sistema complemento sobre as hemácias (BRASIL, 2002).

As RA mais frequentes ao esquema básico são: mudança da coloração da urina (ocorre universalmente), intolerância gástrica (40%), alterações cutâneas (20%), icterícia (15%) e dores articulares (4%). Deve-se ressaltar que, quando a RA corresponde a uma reação de hipersensibilidade grave como plaquetopenia, anemia hemolítica, insuficiência renal etc., o medicamento suspeito não pode ser reiniciado após a suspensão, pois na reintrodução a RA é muito mais grave (BRASIL, 2011).

Nos Quadros 1 e 2, pode-se visualizar de forma objetiva os efeitos adversos relacionados com as drogas antituberculose de acordo com a classificação mais utilizada

diante da intensidade das RA que são as menores e as maiores. A diferença nessa classificação das RA está na conduta a ser tomada ante elas. Quando as reações são ditas como maiores, é necessária a suspensão do tratamento e após a reintrodução de cada droga na tentativa de se conseguir descobrir qual medicação poderia ser a responsável pela manifestação. Dependendo da intensidade dessa reação, será necessário mudança no esquema de tratamento (BRASIL, 2011).

Quadro 1 – Reações adversas menores às drogas antituberculose

Efeito adverso	Isoniazida	Rifampicina	Pirazinamida	Etambutol
Náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia	x	x	x	x
Suor/ urina avermelhada		x		
Prurido e exantema leve	x	x		
Dores articulares	x		x	
Neuropatia periférica				x
Hiperurecemia sem sintomas			x	
Hiperuricemia com artralgia			x	x
Cefaleia, ansiedade, euforia, insônia	x			

Fonte: Adaptado de Brasil (2011).

Quadro 2 – Reações adversas maiores às drogas antituberculose

Efeito adverso	Isoniazida	Rifampicina	Pirazinamida	Etambutol
Exantema ou outra manifestação cutânea moderada a grave	x	x	x	x
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica ou coma	x			
Neurite óptica				x
Hepatotoxicidade	x	x	x	
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite		x		
Nefrite intersticial		x		
Rabdomiólise com mioglobulinúria e insuficiência renal			x	

Fonte: Adaptado de Brasil (2011).

Schaberg, Rebhan e Lode (1996), no estudo retrospectivo com 519 pacientes internados por TB pulmonar em hospital alemão que fizeram tratamento com RHZ, observaram que 23% apresentaram algum tipo de RA, das quais 11% foram hepatotoxicidade, exantema 6% e artralgia 2%. Javadi et al. (2007), em Teerã, em estudo com pacientes hospitalizados tratando TB pulmonar, porém com o esquema RHZE, observaram que 45,1% dos 204 pacientes avaliados apresentaram RA, das quais 36,1% eram gastrointestinais, hepáticas e biliares 25%, e manifestações cutâneas 16,2%. Essa diferença observada entre os dois estudos poderia ter como uma das suas justificativas pela presença do ETA no esquema terapêutico observado no estudo de Javadi et al. (2007), que há alguns anos já é usado no tratamento da TB em outros países.

Gholami et al. (2006), também em Teerã, avaliaram 83 pacientes com TB pulmonar hospitalizados que fizeram uso de RHZE no período de 2001 a 2002. Observaram que 53% desses pacientes apresentaram pelo menos uma RA, sendo a alteração hepática em 37% dos casos e a gastrointestinal em 21%. A reação mais séria foi a hepatite que ocorreu em 25,9% e levou à morte dois pacientes. Verificou-se que 2,4% apresentaram alteração visual provavelmente pelo uso de ETA. A principal medida tomada em pacientes com RA detectada foi a suspensão do regime de medicamentos (34,5%). Essa ação foi tomada principalmente quando foram detectados hepatotoxicidade e/ou hiperuricemia. Em 21% dos pacientes em que foi detectado RA, o regime antituberculose foi mantido associando terapêutica sintomática. Em 7,4% dos casos, ocorreu diminuição da dosagem de medicação antituberculose. Essas reações foram, principalmente, aquelas que não causam um problema sério para os pacientes, tais como dor de cabeça ou constipação.

Vieira e Gomes (2008), em um estudo realizado na cidade de São Paulo, em que analisaram 329 prontuários de pacientes que se trataram para tuberculose com esquema antigo, 146 pacientes (49,1%) apresentaram um ou mais RA relacionados com as drogas antituberculose, em um total de 226 ocorrências: 183 (81,0%) foram menores e 43 (19,0%), maiores. A frequência relativa dos efeitos colaterais menores e maiores, em relação ao total de pacientes, foi de 41,1% e 12,8% respectivamente. Agrupados por sistemas, os efeitos colaterais relacionados com o trato gastrointestinal (40,3%) e com a pele (22,1%) foram os mais frequentes. A hepatotoxicidade ocorreu em 24 pacientes (8,1%). Desses, eram assintomáticos 17 (70,8%; 5,7% do total da população estudada), ou seja, apresentaram elevação assintomática das enzimas hepáticas maior que três vezes o limite superior da normalidade. Houve necessidade de modificação do esquema de tratamento em 11 pacientes (3,7%).

Maciel et al. (2010), em seu estudo realizado no Espírito Santo, no Centro de ensaios clínicos da Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose, entre 2003 e 2006 para avaliar efeitos adversos e eficácia do tratamento com RHZE, verificaram que 83,54% dos pacientes apresentaram RA. É possível observar que há maior prevalência de RA naqueles expostos a um maior número de drogas, porém o fato pode não representar a real prevalência de RA após a mudança do esquema terapêutico, pois não há avaliação do uso da DFC.

Ferreira et al. (2013), em estudo realizado em Goiânia no período de novembro de 2010 e outubro de 2011 com 40 pacientes, fazendo uso apenas de DFC, observaram que 19 pacientes (47,5%) apresentaram uma ou mais RA que ocorreram na fase intensiva do tratamento. Agrupadas por sistemas, as RA relacionadas com o sistema digestivo (63,2%) e a pele (42,1%) foram as mais frequentes, não foram relatadas reações adversas oftalmológicas que estariam associadas ao novo fármaco. Não houve necessidade de troca de medicação. O estudo só avaliou as RA durante a fase intensiva do tratamento com o uso da DFC, pois na segunda fase do tratamento, os comprimidos em DFC ainda não estavam disponíveis.

Ao se analisar os tipos de RA mais comuns tanto em estudos que foram realizados com o esquema RHZ quanto com o esquema RHZE, verifica-se que as alterações gastrointestinais são os eventos mais comuns seguido de rash cutâneo, enquanto as demais RA variam em relação ao estudo avaliado (JAVADI et al., 2007; SCHABERG, T.; REBHAN, K.; LODE, 1996; VIEIRA; GOMES, 2008).

No Brasil, por mais de trinta anos, utilizou-se o esquema combinado com três drogas, RHZ, para o tratamento da tuberculose, e as RA a essas medicações já são relativamente conhecidas, apesar dos poucos estudos nacionais quase todos realizados no Sudeste do País em que a maioria desses foram realizados em pacientes ambulatoriais. Porém, em 2009, foi modificado pelo MS o esquema de tratamento da TB, sendo acrescentada uma quarta droga, e foi alterada a forma de administração dessa medicação, que agora é administrada na forma de comprimido com todas as drogas associadas DFC. Até o presente momento, existem poucos estudos que avaliam as RA nos pacientes que estão utilizando o novo esquema proposto pelo MS de RHZE em DFC.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever as reações adversas decorrentes do uso dos fármacos antituberculose do novo esquema preconizado pelo Ministério da Saúde (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) utilizando comprimidos em dose fixa combinada (DFC) no serviço de referência para tuberculose de Paraíba no período de 2010 a 2014.

3.2 Objetivos específicos

Nos pacientes que se submeteram ao tratamento com esquema quádruplo para tuberculose no serviço de referência para tuberculose da Paraíba no período de 2010 a 2014:

- Levantar os dados sociodemográficos e hábitos de vida.
- Descrever a frequência e distribuição das reações adversas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo

Este estudo é descritivo, tipo série de casos. Foram analisados os prontuários de pacientes com tuberculose internados no Serviço de Tisiologia do Complexo Hospitalar de Doenças Infecto-Contagiosas Dr. Clementino Fraga (CHCF) no período de 2010-2014.

4.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no CHCF. Instituição que compreende a referência no Estado da PB para hanseníase, Aids e TB, principalmente para os casos de resistência, compondo o único serviço para o atendimento inicial. A instituição é mantida com recursos oriundos do Ministério da Saúde e Secretarias Estadual e Municipal de Saúde. Tem 150 leitos cadastrados, assim distribuídos: 2 para cirurgia torácica, 23 para clínica geral (dengue, hepatite viral e leptospirose), 2 para hansenologia, 52 para HIV/Aids, 6 de UTI adulto (em processo de cadastramento pelo SUS), 8 para pediatria clínica HIV/Aidas, 55 para pneumologia sanitária, incluindo TB, e 8 leitos-dia para HIV/Aids. Dispõe, ainda, de ambulatórios em diversas especialidades médicas (Cardiologia, Cirurgia Torácica e Vascular, Dermatologia, Endocrinologia, Gastroenterologia, Ginecologia, Hematologia, Hepatologia, Infectologia, Nefrologia, Neurologia, Neurocirurgia, Pneumologia, Proctologia, Psiquiatria, Reumatologia, dentre outros) e não médicas (Fisioterapia, Nutrição, Psicologia/Psicoterapia). Ainda, é referência para acidentes ocupacionais com material biológico, exposição sexual, imunodeficiência primária. Em acréscimo, é pioneiro em acompanhamento de transgenerismo.

4.3 População do estudo

A população da pesquisa foi composta por adultos acompanhados no Serviço de Tisiologia do CHCF, com diagnóstico de TB pulmonar que deram entrada no serviço pela urgência ou pelo ambulatório, pois eram casos suspeitos de TB e tiveram seu diagnóstico dado durante o internamento na enfermaria de tisiologia. Esses permaneceram internados no hospital por, no mínimo, a fase intensiva do tratamento e continuaram o seguimento no ambulatorial até o término do tratamento.

Quadro 4 – Definição e categorização de variáveis dependentes

Variáveis	Definição	Categorização
Reações adversas	Variável qualitativa que se refere à presença de qualquer tipo de reação adversa consequente ao uso de drogas antituberculose	a) sim b) não
Período da reação adversa	Variável qualitativa referente ao mês do tratamento em que houve registro no prontuário de alguma reação adversa no paciente avaliado	a) primeiro b) segundo c) terceiro d) quarto e) quinto f) sexto
Reações adversas menores	Variável qualitativa referente a reações adversas em que não houve necessidade de suspender o uso das drogas antituberculose nem substituí-las por outras. Geralmente se usa medicação sintomática	a) náuseas, vômitos e dores abdominais b) prurido ou exantema leve c) cefaleia, ansiedade, euforia e insônia d) dores articulares e) neuropatia periférica
Reações adversas maiores	Reações que põem em risco o paciente em que é necessária a suspensão da droga antituberculose e avaliação se, após a reintrodução, será necessária a mudança do esquema de acordo com o tipo de reação que o indivíduo apresenta	a) exantema/hipersensibilidade de moderada a grave b) psicose, crise convulsiva ou encefalopatia c) hepatotoxicidade d) hipoacusia, vertigem, nistagmo e) trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite f) neurite óptica
Suspensão da medicação	Diante da presença de reação adversa, houve necessidade de suspender a medicação antituberculose	a) sim b) não
Troca de medicação	Diante da reação adversa e a suspensão da medicação, houve necessidade de trocar a medicação antituberculose.	a) sim b) não

Fonte: Autoria própria.

4.6 Aspectos éticos

O projeto foi enviado para apreciação ao Comitê de Ética da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, sob CAAE 34643514.6.0000.5197. O parecer foi emitido em 29 de agosto de 2014, sob o número 769.825, e considerado aprovado pelo colegiado, conforme as resoluções vigentes (ANEXO A).

5 RESULTADOS

EFEITOS ADVERSOS DECORRENTES DO USO DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE DO ESQUEMA QUÁDRUPLO EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DA PARAÍBA

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) permanece um problema de saúde pública, sendo a segunda causa de morte por doenças infecciosas em todo o mundo, atrás apenas da Aids. As últimas estimativas são de que houve 9 milhões de casos novos de tuberculose em 2013 e 1,5 milhão de mortes por tuberculose (aproximadamente 1,1 milhão entre as pessoas HIV- negativas e 0,4 milhão de mortes associadas ao HIV).¹⁸

Os medicamentos antituberculose são eficazes para o tratamento da doença e conseqüentemente constitui importante recurso para o controle da doença, porém, como ocorre com maioria dos fármacos, são relatadas reações adversas (RA) com o seu uso.⁴

As RA mais frequentemente relacionadas com essas drogas são as gastrointestinais e as cutâneas, sendo as mais graves, a hepatite medicamentosa, as alterações hematológicas e oftalmológicas. As RA muitas vezes resultam em suspensão ou substituição dos medicamentos do esquema, interferindo com o controle da doença e com a manutenção da transmissão.¹⁹

Podem ainda gerar custos suplementares como consultas, exames e hospitalizações, comprometendo a adesão ao tratamento por ser necessário o uso de esquemas alternativos que prolongam a terapêutica, aumentam a toxicidade do esquema e diminuem sua eficácia.^{10, 19}

O Ministério da Saúde (MS) do Brasil,¹² em 2009, introduziu o etambutol, uma quarta droga, ao esquema antituberculose com o intuito de reduzir a resistência a isoniazida que já ultrapassava os 4% segundo o inquérito nacional de resistência aos fármacos antituberculose de 2008. Associada à inclusão do etambutol, houve a redução da dosagem de algumas das outras drogas já presentes no esquema e a formulação de um único comprimido, em dose fixa combinada (DFC). O fato poderia estar associado à mudança no perfil de reações adversas no País e talvez modificar a adesão ao tratamento.

Este estudo tem como principal objetivo descrever a frequência e formas de RA associadas ao novo esquema antituberculose.

METODOLOGIA

Este é um estudo descritivo, tipo série de casos. Analisaram-se os prontuários de pacientes com tuberculose internados no Serviço de Tisiologia do Complexo Hospitalar de Doenças Infecto-Contagiosas da Rede Pública de Saúde da Paraíba no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2014.

Foram incluídas pessoas de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, internadas com diagnóstico de tuberculose pulmonar, e excluídos pacientes internados com outra forma de tuberculose que não a pulmonar, infectados com HIV/Aids, que fizessem uso de outras drogas além do esquema RHZE-DFC ou que tivessem outro diagnóstico.

Para obtenção dos dados, utilizou-se formulário padronizado, preenchido com as informações contidas nos prontuários médicos dos pacientes atendidos no período do estudo.

Analisaram-se os dados descritivamente por meio de percentuais para as variáveis categóricas e das medidas: média, desvio padrão e mediana para as variáveis numéricas. Para avaliar a associação entre variáveis categóricas, utilizou-se o teste Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher quando a condição para utilização do teste Qui-quadrado não foi verificada. Para avaliar a força da associação nos cruzamentos das variáveis categóricas, obteve-se o valor do Odds Ratio (OR) com respectivo intervalo de confiança.

O presente estudo obteve parecer favorável do Comitê de Ética da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco sob o número 769.825. Na elaboração do artigo, seguiu-se o Guia dos Autores disponibilizado pela Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (ANEXO B).

RESULTADOS

No período de janeiro de 2010 a dezembro de 2014, um total de 1.794 pacientes com tuberculose pulmonar foi internado no serviço de referência da Paraíba. Para esta pesquisa, foram selecionados por amostragem 289 prontuários, dos quais foram descartados 32 por motivo de dados incompletos ou patologia incompatíveis com o estudo, tais como HIV/Aids, tuberculose pleural, uso de múltiplas medicações, tuberculose multidrogarresistente e também por abandono ao tratamento. Foram avaliados, portanto, 257 prontuários, sendo 193 de homens e 64 de mulheres.

Dos 257 prontuários analisados, a maioria dos pacientes tinha entre 18 e 29 anos de idade (27,2%), com predominância do sexo masculino e moravam na capital. Em relação

amoradia, 50,6% dos pacientes moravam com até 4 pessoas na mesma casa, não sendo informado o número de cômodos da residência. Verificou-se, também, que 49,8% deles residiam na capital João Pessoa, e quando se inclui a região metropolitana, esse percentual sobe 75,5% dos casos. Os dados demográficos estão expostos na Tabela 1. Verificou-se, ainda, que 95 (37%) tinham passado de TB; desses 72 (28%) abandonaram o tratamento anterior. Todos os pacientes com história de abandono de tratamento fizeram cultura para avaliar a sensibilidade da bactéria às drogas.

Tabela 1
Distribuição dos pacientes com tuberculose pulmonar em uso de fármacos
antituberculose segundo os dados sociodemográficos em João Pessoa, PB,
entre 2010e 2014

Variável	n	%
TOTAL	257	100,0
• Faixa etária		
18 a 29	70	27,2
30 a 39	54	21,0
40 a 49	65	25,3
50 a 59	32	12,5
60 ou mais	36	14,0
• Sexo		
Masculino	193	75,1
Feminino	64	24,9
• Escolaridade		
Sem escolaridade	63	24,5
Fundamental incompleto	125	48,6
Fundamental completo	34	13,2
Médio/ Superior	23	8,9
Não informado	12	4,7
• Número de pessoas que moram na residência		
1 a 2	59	23,0
3 a 4	71	27,6
5 ou mais	50	19,4
Morador de rua/ abrigo	16	6,2
Não informado	61	23,7

Tabela 1
Distribuição dos pacientes com tuberculose pulmonar em uso de fármacos antituberculose segundo os dados sociodemográficos em João Pessoa, PB, entre 2010 e 2014

Variável	n	(conclusão)
		%
• Região onde mora		
João Pessoa	128	49,8
Região Metropolitana	66	25,7
Interior	50	19,5
Não informado	13	5,1
• Zona		
Urbana	231	89,9
Rural	13	5,1
Não informado	13	5,1

Quanto aos hábitos de vida, verifica-se na Tabela 2 que a maioria apresentava hábitos não saudáveis como tabagismo (59,1%) e etilismo (61,1%). Pode-se verificar, ainda, que 26,8% faziam uso de drogas ilícitas, e a principal era o crack (59,4%).

Tabela 2
Distribuição dos pacientes com tuberculose pulmonar em uso de fármacos antituberculose analisados segundo os hábitos de vida em João Pessoa, PB, entre 2010 e 2014

Variável	n	(continua)
		%
• Hábito do tabagismo		
Sim	152	59,1
Não	105	40,9
• Hábito do etilismo		
Sim	157	61,1
Não	100	38,9
• Drogas ilícitas		
Sim	69	26,8
Não	188	73,2
TOTAL	257	100,0

Tabela 2

Distribuição dos pacientes com tuberculose pulmonar em uso de fármacos antituberculose analisados segundo os hábitos de vida em João Pessoa, PB, entre 2010 e 2014

Variável	n	(conclusão)
		%
• Drogas utilizadas		
Crack	41	59,4
Maconha	17	24,6
Loló	1	1,4
Cola de sapateiro	1	1,4
Não informado	21	30,4
BASE ⁽¹⁾	69	

Observou-se que dos 257 pacientes, apresentaram alguma reação adversa 27,6% (71), e 73,2% delas ocorreram no primeiro mês de tratamento; na fase intensiva do tratamento da tuberculose 87,3%. A maior parte das RA foi menor, sendo a dor abdominal a manifestação mais comum (20,34%); das RA maiores, a hepatotoxicidade ocorreu em 36 pacientes e houve uma provável reação ao etambutol, que foi a diminuição da acuidade visual, mas após a suspensão do medicamento, houve regressão do sintoma, visualizado na Tabela 3. Houve necessidade de suspender o tratamento em 19 casos (7,39%) e desses 5 (1,95%) foi necessária a troca do esquema terapêutico.

Tabela 3

Frequência e distribuição dos 118 eventos de reações adversas, descritas nos 71 pacientes em João Pessoa, PB, entre 2010 e 2014

Variável	n	(continua)
		%
Reações adversas menores ^(1,2)		
Dor abdominal	24	20,34
Vômitos	16	13,56
Neuropatia periférica	14	11,86
Exantema leve	7	5,93
Náuseas	5	4,24
Edema em MMII	5	4,24
Cefaleia	4	3,39
Dores articulares	4	3,39
Prurido	2	1,70

Tabela 3
 Frequência e distribuição dos 118 eventos de reações adversas, descritas nos
 71 pacientes em João Pessoa, PB, entre 2010 e 2014

Variável	n	(conclusão)
		%
Reações adversas maiores ⁽¹⁾		
Hepatotoxicidade	36	30,50
Diminuição da acuidade visual	1	0,85
Tipo de reações adversas ⁽¹⁾		
Reações adversas menores	34	47,9
Reações adversas maiores	31	43,7
Reações adversas menores e maiores conjuntamente	6	8,5

(1) Percentuais com base nos 71 pacientes que tiveram reações adversas.

(2) Considerando que um pesquisado poderia apresentar mais de um sintoma, registra-se apenas a base para o cálculo dos percentuais, e não o total.

A Tabela 4 verifica se existe significância estatística entre a presença de reações adversas e o perfil sociodemográfico e hábitos de vida dos pacientes.

Tabela 4
 Avaliação da ocorrência de reação adversa segundo os dados sociodemográficos e hábitos de vida em
 João Pessoa, PB, entre 2010 e 2014

Variável	Reação adversa				TOTAL	Valor de p	OR (IC a 95%)
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
• Faixa etária							
Até 29	16	22,9	54	77,1	70	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,123
30 a 39	21	38,9	33	61,1	54	100,0	1,00 2,15 (0,98 a 4,69)
40 a 49	24	36,9	41	63,1	65	100,0	1,98 (0,93 a 4,19)
50 a 59	15	46,9	17	53,1	32	100,0	2,98 (1,22 a 7,26)
60 ou mais	11	30,6	25	69,4	36	100,0	1,49 (0,60 a 3,66)
TOTAL	87	33,9	170	66,1	257	100,0	
• Sexo							
Masculino	64	33,2	129	66,8	193	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,684
Feminino	23	35,9	41	64,1	64	100,0	1,13 (0,63 a 2,04)

Tabela 4
Avaliação da ocorrência de reação adversa segundo os dados sociodemográficos e hábitos de vida em João Pessoa, PB, entre 2010 e 2014

(continuação)

Variável	Reação adversa				TOTAL	Valor de p	OR (IC a 95%)
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
TOTAL	87	33,9	170	66,1	257	100,0	
• Escolaridade							
Sem escolaridade	23	36,5	40	63,5	63	100,0	$p^{(1)} = 0,110$ 2,73 (0,83 a 9,01)
Fundamental incompleto	39	31,2	86	68,8	125	100,0	2,15 (0,69 a 6,75)
Fundamental completo	16	47,1	18	52,9	34	100,0	4,22 (1,18 a 15,05)
Médio/ Superior	4	17,4	19	82,6	23	100,0	1,00
TOTAL	82	33,5	163	66,5	245	100,0	
• Número de pessoas na residência							
Mora na rua/abrigo	6	37,5	10	62,5	16	100,0	$p^{(1)} = 0,698$ 1,71 (0,52 a 5,63)
Até 2	20	33,9	39	66,1	59	100,0	1,46 (0,64 a 3,35)
3 a 4	25	35,2	46	64,8	71	100,0	1,55 (0,70 a 3,43)
5 ou mais	13	26,0	37	74,0	50	100,0	1,00
TOTAL	64	32,7	132	67,3	196	100,0	
• Região onde mora							
João Pessoa	41	32,0	87	68,0	128	100,0	$p^{(1)} = 0,854$ 1,00
Região Metropolitana	23	34,8	43	65,2	66	100,0	1,13 (0,61 a 2,13)
Interior	18	36,0	32	64,0	50	100,0	1,19 (0,60 a 2,37)
TOTAL	82	33,6	162	66,4	244	100,0	
• Zona							
Urbana	76	32,9	155	67,1	231	100,0	$p^{(2)} = 0,370$ 1,00
Rural	6	46,2	7	53,8	13	100,0	1,75 (0,57 a 5,38)
TOTAL	82	33,6	162	66,4	244	100,0	

Tabela 4
Avaliação da ocorrência de reação adversa segundo os dados sociodemográficos e hábitos de vida em João Pessoa, PB, entre 2010 e 2014

(conclusão)

Variável	Reação adversa				TOTAL	Valor de p	OR (IC a 95%)
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
• Hábito do tabagismo							
Sim	50	32,9	102	67,1	152	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,696 1,11 (0,66 a 1,87)
Não	37	35,2	68	64,8	105	100,0	
TOTAL	87	33,9	170	66,1	257	100,0	
• Hábito do etilismo							
Sim	56	35,7	101	64,3	157	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,441 1,23 (0,72 a 2,11)
Não	31	31,0	69	69,0	100	100,0	
TOTAL	87	33,9	170	66,1	257	100,0	
• Drogas ilícitas							
Sim	25	36,2	44	63,8	69	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,625 1,15 (0,65 a 2,06)
Não	62	33,0	126	67,0	188	100,0	
TOTAL	87	33,9	170	66,1	257	100,0	

(1): Pelo teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Pelo teste Exato de Fisher.

DISCUSSÃO

A maioria dos pacientes com TB pulmonar estudados era do sexo masculino (75,1%) com baixa escolaridade (73,1%), não possuíam escolaridade alguma ou referiam ter o ensino fundamental incompleto. O achado é compatível pelo que foi visto por Mascarenhas, Araújo e Gomes.¹¹ quando analisaram o perfil epidemiológico dos pacientes de TB em Piri-piri, PI que também foi semelhante ao encontrado no País.

Curiosamente, a maioria (90%) dos pacientes residia em área urbana, e quase 50% na capital do estado, João Pessoa. Esse fato provavelmente demonstra que a falta de acesso à educação não se restringe às áreas rurais, consideradas mais pobres. Nos pequenos centros urbanos e até nas capitais brasileiras, particularmente, do Nordeste do Brasil, ainda persiste

população com baixa escolaridade.¹³ A TB tem relação direta com a miséria e com a exclusão social, responsáveis pela maior incidência da enfermidade e pela menor aderência ao respectivo tratamento.¹³ No Boletim Epidemiológico do MS sobre TB de 2012, demonstrou-se que a TB é uma doença que afeta, principalmente, as periferias urbanas ou aglomerados urbanos denominados de favelas e, geralmente, está associada às más condições de moradia e de alimentação, à falta de saneamento básico, ao abuso de álcool, uso de tabaco e de outras drogas.¹³ Na nossa casuística, observou-se elevado percentual de etilistas, fumantes e usuários de crack.

No presente estudo, observou-se que 27,63% (71 pacientes) apresentaram uma ou mais RA em um total de 118 eventos, número menor do que foi verificado pelos dois estudos realizados no Brasil após a introdução da terapia quádrupla. Maciel et al.⁹ observaram 79 pacientes fazendo terapia quádrupla, em comprimidos separados, e verificaram que 83,54% apresentaram alguma RA, enquanto Ferreira et al.³ (2013) avaliaram 40 pacientes que já faziam uso da DFC na fase intensiva e 47% apresentaram alguma RA.

Ambos os estudos apresentavam uma pequena amostra, talvez gerando um viés na interpretação da frequência das reações. Contudo, quando comparamos a frequência de RA com a literatura internacional, em que a amostra é maior, observa-se uma ocorrência semelhante a este estudo.^{8, 19} Yee et al.¹⁹ avaliaram 430 pacientes e verificaram que a incidência de RA poderia variar de 5 a 23% dependendo se a reação é menor ou maior. Enquanto no estudo prospectivo chinês, Lv et al.⁸ com 4.304 indivíduos observou uma incidência de 15,08% de RA.

Schaberg, Rebhan e Lode,¹⁴ no estudo retrospectivo com 519 pacientes com TB pulmonar que fizeram tratamento com RHZ, observaram que 23% apresentaram algum tipo de RA. Contudo, Vieira e Gomes,¹⁷ em estudo realizado na cidade de São Paulo, analisaram 329 prontuários de pacientes com TB pulmonar também tratados com RHZ e verificaram que 49,1% dos pacientes apresentaram alguma RA e 12,8% foram RA graves. Apesar de ambos os estudos terem sido realizados com a terapia tríplice pode-se observar que não houve aumento no número de RA encontrada no estudo mesmo com a adoção de uma quarta droga.

Assim como encontrado no estudo de Farazi et al.,² em que 94,4% apresentaram RA nos dois primeiros meses e no estudo de Gholami et al.,⁵ em que 71,6% das RA ocorreram nos primeiros dez dias de uso da medicação antituberculose, a maioria das RA ocorreram no primeiro mês de tratamento, 73,2%, e 14,1% no segundo mês, indicando que se deve dar ênfase ao seguimento clínico e laboratorial dos pacientes assim que se inicia o tratamento contra TB.

A RA mais comumente observada no presente estudo ocorreu no sistema gastrointestinal em 81 eventos (68,64%), que envolve tanto reações menores (dor abdominal, náuseas e vômitos) como as reações maiores (hepatotoxicidade), seguido da neuropatia periférica 14 eventos (11,86%) e das reações dermatológicas (exantema leve e prurido) 9 eventos (7,62%). Ferreira et al.³ observaram que 63,2% dos pacientes apresentaram alguma RA do sistema gastrointestinal, sendo 10,5% hepatotoxicidade e 42,1% dermatológicas. Alguns pacientes apresentaram mais de um tipo de RA. Enquanto no estudo de Maciel et al.,⁹ as RA predominantes foram do sistema osteoarticular (24,94%), seguida pelas reações dermatológicas (22,09%) e as gastrointestinais (10,45%). Estudos iranianos de Javadi et al.⁶ também mostraram uma predominância de RA do sistema gastrointestinal (59,79%), ocorrendo hepatotoxicidade em (16,06%), assim como o estudo de Gholami et al.,⁵ que registraram uma predominância de RA no sistema gastrointestinal de 58%, ocorrendo maior incidência de hepatotoxicidade (25,9%).

A hepatotoxicidade isoladamente foi a RA mais comum com 36 eventos (14% dos pacientes expostos), fato verificado também no estudo de Gholami et al.⁵ e frequência compatível com o que foi visto no estudo de revisão de Tostmann et al.,¹⁶ que variava de 2% a 28%. Dos 36 pacientes, em 11 (30,56%) foi necessária a suspensão da medicação e em 3 (27,3%), houve modificação do esquema terapêutico. Shang et al.¹⁵ descreveram que pode ocorrer hepatotoxicidade em até 20% dos pacientes assintomáticos. Fato corroborado pelo estudo de Farazi,² que observou hepatotoxicidade em 21,4% em pacientes assintomáticos. Talvez essa frequência de hepatotoxicidade esteja subestimada, uma vez que não era rotina do hospital realizar exames laboratoriais em pacientes assintomáticos. Sabe-se que os fatores de risco mais correlacionados com a hepatotoxicidade são de caráter genético (polimorfismo genético, enzimas metabolizadoras, estresse oxidativo, reações imunes mediadas) e outros fatores como idade, etilismo, diabetes, desnutrição, doenças hepáticas entre outros.^{15, 16} Diante do que foi evidenciado é possível argumentar que a hepatotoxicidade é uma das RA que mais leva a suspensão do tratamento e conseqüentemente modificação do esquema terapêutico.¹⁶ Ademais, Jeong et al.⁷ verificaram que os níveis séricos da medicação não teria influencia no risco de desenvolvimento de lesão hepática, e sim os fatores genotípicos; logo a mudança da dosagem da medicação não modifica o risco da lesão hepática.

Neste estudo, a toxidade visual devido ao etambutol ocorreu em um paciente (0,38% dos pacientes expostos ao tratamento) que foi discretamente mais elevado do que o resultado reportado no estudo de Yee et al.,¹⁹ 0,2% dos pacientes e menor do que o encontrado por Farazi et al.,² em que ocorreram 5 eventos (0,5%). O fato demonstra a segurança

oftalmológica do uso do esquema quádruplo, evidencia a importância de orientar os pacientes para nos primeiros sinais de alteração visual procurar assistência médica.

Bragae Trajman¹ compararam a efetividade e o abandono da RHZE em DFC com RHZ e observaram que houve maior aceitação por parte dos pacientes do uso da DFC e uma proteção em 14% em relação à taxa de abandono.

CONCLUSÕES

As medicações antituberculose, como qualquer outro fármaco, podem causar RA nos pacientes, seja pelo princípio ativo da medicação, seja por seus metabólicos. Essas RA podem onerar o sistema público de saúde, pois há um aumento da necessidade de realização de exames laboratoriais. Algumas vezes é necessário internamento hospitalar e, em alguns casos, a suspensão das drogas, podendo evoluir com uma possível troca de medicação para um esquema alternativo que acarretarprorrogação do tratamento, além do aumento nas taxas de abandono.

Com a introdução de uma quarta droga no esquema terapêutico da tuberculose no Brasil, era de se esperar que houvesse um aumento do número de RA aos fármacos antituberculose, porém isso não foi observado no presente estudo. Observou-se que as taxas de RA com o esquema quádruplo se assemelharam com o que foi encontrado nos estudos nacionais utilizando-se esquema tríplice. Ademais, foram semelhantes aos estudos internacionais que avaliaram o esquema com quatro drogas.

A adesão ao esquema provavelmente é o fator que mais influência na efetividade do tratamento e conseqüentemente para o controle da tuberculose não resistente. Portanto, um menor número de reações adversas e comprimidos a serem ingeridos contribuem para o sucesso do tratamento.

Conflito de Interesse: sem conflito de interesse

Suporte Financeiro: Financiamento próprio

REFERÊNCIAS

1. Braga JU, Trajman A. Effectiveness of RHZE-FDC (fixed-dose combination) compared to RH-FDC + Z for tuberculosis treatment in Brazil: a cohort study. BMC Infect Dis. 2015;5(81).

2. Farazi A, Sofian M, Jabbariasl M, Keshavarz S. Adverse reactions to antituberculosis drugs in iranian tuberculosis patients. *Tuberc Res Treat.* 2014;2014:1-6.
3. Ferreira ACG, Silva Júnior JLR, Conde MB, Rabahi MF. Desfechos clínicos do tratamento de tuberculose utilizando o esquema básico recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil com comprimidos em dose fixa combinada na região metropolitana de Goiânia. *J Bras Pneumol São Paulo.* 2013;39(1).
4. Ferreira SMB, Silva AMC, Botelho C. Abandono do tratamento da tuberculose pulmonar em Cuiabá, MT, Brasil. *J Bras Pneumol.* 2005;31(5):427-35.
5. Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbaghi M, Shalviri G. Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients. *Pharm Prac.* 2006;4(3):134-38.
6. Javadi MR, Shalviri G, Gholami K, Salamzadeh J, Maghooli G, Mirsaedi SM. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(10):1104-10.
7. Jeong I, Park J-S, Cho Y-J, Yoon HI, Song J, Lee C-T et al. Drug-induced hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs and their serum levels. *J Korean Med Sci.* 2015;30(2):167-72.
8. Lv X, Tang S, Xia Y, Wang X, Yuan Y, Hu D et al. Adverse reactions due to directly observed treatment strategy therapy in chinese tuberculosis patients: a prospective study. *PLoS One.* 2013;8,e.65037.
9. Maciel ELN, Guidoni LM, Favero JL, Hadad DJ, Molino LP, Jonhson JL et al. Efeitos adversos causados pelo novo esquema de tratamento da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. *J Bras Pneumol São Paulo.* 2010;36(2).
10. Marra F, Marra CA, Bruchet N, Richardson K, Moadebi S, Elwood RK et al. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(8):868-75.
11. Mascarenhas MDM, Araújo LM, Gomes KRO. Perfil epidemiológico da tuberculose entre casos notificados no município de Piripiri, estado do Piauí, Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2005;14(1):7-14.
12. Ministério da Saúde. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes: versão 2. Brasília, DF: O Ministério; 2009.

13. Ministério da Saúde. Especial tuberculose. Bol Epidemiol Brasília. 2012 Mar;43.
14. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 1996;9(1):2026-30.
15. Shang P, Xia Y, Liu F, Wang X, Yuan Y, Hu D et al. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATLI) in China. *PLoS One*. 2011;6,e.21836.
16. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, Lange WCM, Van der Ven AJAM, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:192-202.
17. Vieira DEO, Gomes M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo. *J Bras Pneumol São Paulo*. 2008; 34(12): 1049-55.
18. World Health Organization. WHO Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2014.
19. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from firstline anti-tuberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1472-7.

6 CONCLUSÃO

Os dados sociodemográficos e os hábitos de vida analisados indicam uma predominantemente do sexo masculino, baixa escolaridade, moradores da periferia e com hábitos de vida não saudáveis.

A introdução de uma quarta droga no esquema terapêutico da tuberculose no Brasil não acarretou o aumento do número de reações adversas, sendo semelhante aos resultados dos estudos nacionais que avaliavam o esquema tríplice e aos estudos internacionais que avaliaram o esquema com quatro drogas. O fato talvez decorra de que, mesmo com o acréscimo de um novo fármaco, houve diminuição da dosagem de outros fármacos e isso justifique a baixa frequência de reações adversas com o novo esquema.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, S. A. D.; HONER, M. R. Abandono do tratamento da tuberculose em duas unidades de referência de Campo Grande, MS, 2002 e 2003. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 4, n. 3, p.167-171, 2006.
- ARBEX, M. A. et al. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais: parte 1: fármacos de primeira linha. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 5, p. 626-640, 2010.
- BARREIRA, D.; GRANGEIRO, A. Avaliação das estratégias de controle da tuberculose no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, supl. 1, p. 4-8, 2007.
- BISAGLIA, J. B. et al. Atualização terapêutica em tuberculose: principais efeitos adversos dos fármacos. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 11, n. 2, p. 53-59, 2003.
- BLOMBERG, B. et al. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 35, n.10, p. 1018-1048, 2001.
- BRASIL.Ministério da Saúde. **Manual técnico para o controle da tuberculose**. Brasília, 2002. (Caderno de Atenção Básica, n. 6).
- _____. **Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes**: versão 2. Brasília, 2009.
- _____. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília, 2011.
- CONDE, M. B. et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 10, p. 1018-1048, 2009.
- COUSINS, D. V. et al. Tuberculosis in seals caused by a novel member of the mycobacterium tuberculosis complex: *Mycobacterium pinnipedii* sp. nov. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 53, p. 1305-1314, 2003.
- DAMASCENO, G. S. et al. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil. **Clinics**, São Paulo, v. 68, n. 3, p. 329-337, 2013.
- FERRAZ, A. F.; VALENTE, J. G. Aspectos epidemiológicos da tuberculose pulmonar em Mato Grosso do Sul. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 255-266, 2014.
- FERREIRA, A. C. G. et al. Desfechos clínicos do tratamento de tuberculose utilizando o esquema básico recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil com comprimidos em dose fixa combinada na região metropolitana de Goiânia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 39, n. 1, 2013.

FERREIRA, S. M. B.; SILVA, A. M. C.; BOTELHO, C. Abandono do tratamento da tuberculose pulmonar em Cuiabá, MT, Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 427-435, 2005.

FRIEDEN, T. R.; SBARBARO, J. A. Promoting adherence to treatment for tuberculosis: the importance of direct observation. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 85, n. 5, p. 407-409, 2007.

GLOBAL ALLIANCE FOR TB DRUG DEVELOPMENT (TB ALLIANCE). Handbook of anti-tuberculosis agents. **Tuberculosis**, v. 88, 112-116, 2008.

HIJJAR, M. A. et al. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. **Pulmão**, v. 14, n. 4, p. 310-314, 2005.

JAVADI, M. R. et al. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. **Pharmacoepidemiol Drug Safety**, v. 16, n. 10, p. 1104-1110, 2007.

LV, X. et al. Adverse reactions due to directly observed treatment strategy therapy in chinese tuberculosis patients: a prospective study. **PLoS One**, v. 8, e.65037, 2013.

MACHADO, A. C. F. T. et al. Fatores associados ao atraso no diagnóstico da tuberculose pulmonar no estado do Rio de Janeiro. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 37, n. 4, p. 512-520, 2011.

MACIEL, E. L. N. et al. Efeitos adversos causados pelo novo esquema de tratamento da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 36, n. 2, 2010.

MARRA, F. et al. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 11, n. 8, p. 868-875, 2007.

MELO, F. A. F. et al. Tuberculose. In: VERONESI, R. FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. 4. ed. rev. e atual. São Paulo: Atheneu, 2009. v. 1, p. 1263-1301.

NOGUEIRA, P. A.; ABRAHÃO, R. M. C. M; MALUCELLI, M. I. Baciloscopia de escarro em pacientes internados nos hospitais de tuberculose do Estado de São Paulo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 7, n. 1, 2004.

OLIVEIRA, H. B.; MARIN-LEÓN, L.; GARDINALI, J. Análise do programa de controle da tuberculose em relação ao tratamento em Campinas, SP. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 31, n.2, mar./abr., 2005

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

RUFFINO-NETTO, A .Tuberculose: a calamidade negligenciada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 1, p. 51-58, 2002.

SANTOS, M. A. et al. Risk factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in Recife, Brazil. **BMC Public Health**, v.5, n. 25, 2005.

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.

SIQUEIRA-BATISTA, R. Antimicrobianos. In: Siqueira-Batista, R. et al. **Manual de infectologia**. Rio de Janeiro: Revinter, 2003.

TAVARES, W. **Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos**. São Paulo: Atheneu, 2002.

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

WHO. World Health Organization. **WHO Global Tuberculosis Report**. Geneva: World Health Organization, 2014.

YEE, D. et al. Incidence of serious side effects from firstline anti-tuberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 167, p. 1472-1477, 2003.

ZHANG, Y. The magic bullets and tuberculosis drug targets. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 45, p. 529-564, 2005.

ANEXOS

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES - HAM

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Efeitos adversos decorrentes do uso de fármacos antituberculose esquema antigo x esquema novo em serviço de referência da Paraíba.

Pesquisador: Priscila Rocha de Lima Marques

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 34643514.6.0000.5197

Instituição Proponente: SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE - SES Patrocinador

Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER Número do Parecer: 769.825

Data da Relatoria: 29/08/2014

Apresentação do Projeto:

Projeto de Pesquisa: Efeitos adversos decorrentes do uso de fármacos antituberculose esquema antigo x esquema novo em serviço de referência da Paraíba.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo

Primário:

Descrever as reações adversas decorrentes do uso dos fármacos antituberculose do esquema antigo (RHZ) e do esquema novo (RHZE) e verificar se houve aumento da frequência e da gravidade dessas reações em serviço de referência para tuberculose de Pernambuco no período de 2000 a 2013.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Como risco, há a possibilidade de quebra de sigilo ou extravio de algum documento do prontuário. Como forma de minimizar, a pesquisadora se compromete com a confidencialidade dos dados, bem como o compromisso em manusear adequadamente os documentos.

Benefícios:

Estabelecer uma análise epidemiológica dos efeitos colaterais no Nordeste do país para saber se corresponde às estatísticas nacionais e poder saber se a mudança do esquema terapêutico mudou esse perfil de efeitos colaterais no local de estudo. Metodologia de Análise de Dados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

DE ACORDO COM AS NORMAS EXIGIDAS PELA PLATAFORMA BRASIL

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

DE ACORDO COM AS EXIGÊNCIAS DA PLATAFORMA: FOLHA DE ROSTO, CARTA DE ANUÊNCIA, OBJETIVOS, BENEFÍCIOS, TCLE

Recomendações:

NENHUMA

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

APROVADO

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PROJETO ANALIZADO E APROVADO PELO COLEGIADO DESTE COMITÊ DE ÉTICA NA REUNIÃO DO DIA 27/08/2014, PODENDO INICIAR A COLETA DE DADOS RECIFE, 28 de agosto de 2014

Assinado por:
Francisco Alfredo Bandeira e Farias
(Coordenador)

ANEXO B – GUIA DOS AUTORES

<http://www.scielo.br/img/fbpe/rimtsp/pinstruc.htm>

Objetivo e política editorial

A Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo é dedicada à pesquisa dos diferentes aspectos das doenças transmissíveis. A revista é publicada integralmente em inglês.

A partir de 2016, a Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo será publicada exclusivamente online, com acesso livre.

Além dos trabalhos originais, cada fascículo pode apresentar comunicações, relatórios preliminares de pesquisa, relatórios técnicos, artigos de revisão, correspondência e outros trabalhos de pesquisadores brasileiros e internacionais. A revista também publica resumos de livros lançados recentemente e enviados para a revista por seus autores ou pela editora, como também relatórios de eventos.

A Comissão Editorial da revista, assim como especialistas brasileiros e internacionais analisam criticamente cada manuscrito de forma rigorosa, com o objetivo de manter o alto padrão da publicação.

Artigos originais

O texto deve ser precedido por um resumo de até 200 palavras, e apresentar as seguintes seções: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos e Referências. Todos os artigos devem apresentar abstract em inglês e resumo em português ou espanhol, com título em português ou espanhol. As páginas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos.

As tabelas e ilustrações devem ser mencionadas no texto, assim como deve ser indicada sua posição aproximada à margem do texto. As tabelas devem ter títulos específicos e breves. Desenhos, assim como fotografias, fotomicrografias, micrografias etc., devem ser planejadas para corresponder ao tamanho de uma ou duas colunas de texto. Imagens devem ser enviadas preferencialmente em formato TIF.

Se houverem figuras coloridas o autor será convidado a contribuir com os custos de reprodução.

A lista de referências, incluindo apenas as que realmente foram mencionadas no texto ou nas tabelas, deve ser ordenada alfabeticamente e numerada consecutivamente com algarismos arábicos. A citação da referência no texto deve se reportar a esses números, e apenas excepcionalmente ao autor e ano. As referências devem ser em formato Vancouver, conforme os modelos abaixo:

Artigos em revistas

Ex.: Velho PENF, Faria AV, Cintra ML, Souza EM, Moraes AM. *Larva migrans*: a case report and review. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2003;45:167-71.

Ex.: Costa E, Lopes AA, Sacramento E, Costa YA, Matos ED, Lopes MB *et al.* Penicillin at the late stage of leptospirosis: a randomized controlled trial. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2003;45:141-5.

Livros

Ex.: Lewin B. Genes IX. Boston: Jones and Bartlett; 2008.

Capítulos de livros

Ex.: Ferreira HO. Doença de Chagas. In: Farhat CF, Carvalho ES, Carvalho LHFR, Succi RC, editores. Infectologia pediátrica. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 531-7.

Teses

Ex.: Vidal MSM. Estudo imunológico de antígenos de *Fonsecaea pedrosoi* e padronização de técnicas sorológicas para cromoblastomicose causada por este fungo [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2002.

Comunicações, Relatórios preliminares e técnicos e Cartas ao editor

Esses trabalhos são reservados para a divulgação de novas observações de importância crítica, não devendo exceder duas ou três páginas, incluindo as ilustrações e referências.

Relatórios preliminares de pesquisa serão publicados no fascículo seguinte, depois da aprovação pelos revisores.

Artigos de revisão

Serão publicados artigos de revisão a convite da Comissão Editorial, elaborados por pesquisadores que tenham apresentado contribuições substanciais a uma área específica do campo das doenças transmissíveis.

Entretanto, um artigo de revisão pode ser submetido ao Editor, podendo ser publicado depois de julgado apropriado pelos revisores.

Um artigo de revisão deve ser apresentado no mesmo formato de um artigo original, exceto as seções como introdução, material e métodos, resultados e discussão. Contudo, deve apresentar resumos em inglês e em português.

Artigos de revisão, comunicações, relatórios preliminares e técnicos e correspondência publicados em um fascículo recente da revista devem ser usados como modelos para apresentação.