



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

EDINELSON RODRIGUES MONTEIRO
RADERI LUIZ CARDOSO DOS SANTOS

**EFEITOS ADVERSOS CAUSADOS PELO ESQUEMA DE TRATAMENTO BÁSICO
DA TUBERCULOSE EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA NO
TRATAMENTO DE TUBERCULOSE.**

**BELÉM
2017**

EDINELSON RODRIGUES MONTEIRO
RADERI LUIZ CARDOSO DOS SANTOS

**EFEITOS ADVERSOS CAUSADOS PELO ESQUEMA DE TRATAMENTO BÁSICO
DA TUBERCULOSE EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA NO
TRATAMENTO DE TUBERCULOSE.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção do grau de graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Lúcia Helena Messias Sales.

**BELÉM
2017**

EDINELSON RODRIGUES MONTEIRO
RADERI LUIZ CARDOSO DOS SANTOS

**EFEITOS ADVERSOS CAUSADOS PELO ESQUEMA DE TRATAMENTO BÁSICO
DA TUBERCULOSE EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA NO
TRATAMENTO DE TUBERCULOSE.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
requisito para obtenção do grau de graduação em
Medicina pela Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Prof^a. Dra. Lúcia Helena Messias Sales

Banca Examinadora:

Aprovado em: ___/ ___/ 2017

Conceito: _____

Prof^a. Dr^a Lúcia Helena Messias Sales / UFPA

Prof^o. M.S.c Cleonardo Augusto da Silva / UFPA

Prof^a. Dr^a Izaura Maria Vieira Cayres Vallinoto / UFPA

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus, pois seu sopro divino nos deu força e coragem, fez da nossa escalada um trajeto árduo, mas necessário para aprender o valor da conquista.

À Dra Lúcia Helena Messias Sales por toda inestimável dedicação, orientação, apoio incondicional na elaboração, revisão deste trabalho e por sua gentileza em todos os momentos que recorreremos.

À Dra Sônia Elenita Lopes Valente pelas suas orientações durante a coleta de dados dos pacientes.

À Enfermeira Terezinha Bastiani sempre prestativa e atenciosa.

Ao Hospital Universitário João de Barros Barreto pela acessibilidade e respeito com que disponibiliza seu espaço para a produção de conhecimento.

Aos pacientes que tornaram este trabalho possível.

À todos os professores do curso, os quais foram importantes na nossa vida acadêmica e no desenvolvimento deste trabalho.

À todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste trabalho.

Dedico aos meus pais, Ana Dalva e Antônio Edielson, meus maiores exemplos de vida. As minhas irmãs, por todo o apoio e compreensão em toda esta longa jornada. Em especial à Edielma Monteiro (in memoriam) razão pela qual escolhi cursar Medicina. A toda a minha família pelo seu apoio incondicional, incentivo e orientação. Em especial à Andrea Monteiro e Maria Neves que sempre estiveram presentes em todos os momentos, compartilhando junto as alegrias das vitórias alcançadas. À Dra Andrea Lopes pelas oportunidades, boa-vontade de ensinar, incentivo em minha formação e por tudo que me ensinou sobre a especialidade que escolhi seguir.

Edinelson

Sou grato àquele que é poderoso para fazer infinitamente mais do que tudo quanto pedimos ou pensamos. Aos meus pais, Francimar e José Rosa, pelo amor e carinho de todas as horas. Aos meus irmãos (Byanca, Otto, Kaciana, Allan, Herbeth e Claudeci), por serem grandes referências para mim, cada um à sua maneira. À minha esposa, Débora Cristine, por ser uma mulher virtuosa e auxiliadora idônea. Viver ao seu lado foi a minha grande motivação durante esta caminhada. À minha sogra, Maria de Fátima, e meus cunhados, pelo apoio de sempre. À Polliana Fernandes, pela ajuda e participação neste trabalho. Ao Alírio dos Santos, o primeiro de muitos amigos que a faculdade me trouxe. Aos meus irmãos das ICE EL Shadday e ICE Cremação, pelas orações e por não me permitirem experimentar a solidão. À Faculdade de medicina da UFPA que me concedeu a oportunidade de iniciar o aprendizado do ofício para o qual eu nasci.

Raderi

Deus é mais glorificado em nós quando estamos mais satisfeitos nele.
John Piper

RESUMO

Introdução: A tuberculose é uma doença infectocontagiosa de ocorrência mundial, sendo considerado atualmente um problema de saúde pública. O tratamento é realizado com quatro fármacos nos dois primeiros meses, e dois fármacos nos quatro meses seguintes, ambos com dose fixas combinadas. Apesar de sua eficácia, essas drogas podem ocasionar efeitos adversos, que podem implicar no controle da tuberculose. **Objetivo:** Descrever os efeitos adversos causados pelo esquema de tratamento básico da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde. **Casuística e Método:** estudo retrospectivo, observacional, transversal dos prontuários de pacientes com tuberculose tratados com o esquema básico no Hospital Universitário João de Barros Barreto, em Belém, Pará, no período de 2015 e 2016. Os dados estatísticos foram apresentados através de frequências absoluta e relativa. **Resultados:** A amostra incluiu 198 pacientes, sendo (53,54%) do gênero masculino. A idade variou entre 10-89 anos, com predomínio da faixa entre 40-49 (21,71%) anos e média de idade de $43 \pm 17,3$ anos. Houve predomínio dos pacientes procedentes de Belém com (67,67%). Cerca de (59,1%) exibiram uma ou mais comorbidade. Do total de pacientes, (80,3%) eram casos novos, a forma pulmonar isolada foi a mais diagnosticada (63,14%) dos casos. Houve efeitos adversos em (48,9%) dos pacientes. A frequência de efeitos adversos menores foi de (87,82%), e a dos efeitos maiores de (12,18%). O envolvimento gastrointestinal e o cutâneo foram os mais frequentes (48,74% e 37,05%, respectivamente). Os efeitos adversos foram mais prevalentes no primeiro mês de tratamento (36,55%). Em (9,6%) dos pacientes, houve a necessidade de mudança do esquema terapêutico, e destes, (73,68%) devido a hepatite medicamentosa. Cerca de (11,61%) abandonaram o tratamento. **Conclusão:** As taxas de efeitos adversos com o atual esquema de tratamento foram semelhantes aos encontrados no esquema I de tratamento. A maior frequência de efeitos adversos ocorreu no primeiro mês de tratamento. O abandono de tratamento ocorreu em uma frequência alta, sendo necessária a elaboração de estratégias para a diminuição desta. Apenas em um número pequeno de pacientes houve necessidade de mudança no esquema terapêutico. Dada a relevância do tema, estudos prospectivos nesse sentido são necessários.

Palavras chave; **Tuberculose, esquema básico, efeitos adversos**

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is a globally occurring infectious disease and is currently considered a public health problem. The treatment is performed with four drugs in the first two months, and the drugs in the next four months, both with fixed fixed doses combined. Despite their effectiveness, these drugs can cause adverse effects, which may imply in the control of tuberculosis. **Objective:** To describe the adverse effects caused by the basic tuberculosis treatment scheme recommended by the Brazilian Ministry of Health. **Methods:** Retrospective, cross-sectional study of medical records of tuberculosis patients treated with the basic regimen at the João de Barros Barreto University Hospital, in Belém, Pará, in the period of 2015 and 2016. The statistical data were presented through absolute and relative frequencies. **Results:** The sample included 198 patients, being (53.54%) male. Age ranged from 10-89 years, with a predominance of 40-49 (21.71%) years and a mean age of 43 ± 17.3 years. There was a predominance of patients coming from Belém with (67.67%). About (59.1%) had one or more comorbidities. Of the total number of patients, (80.3%) were new cases, the isolated pulmonary form was the most diagnosed (63.14%) of the cases. There were adverse effects in (48.9%) patients. The frequency of minor adverse effects was (87.82%), and that of the greater effects of (12.18%). The gastrointestinal and cutaneous involvement were the most frequent (48.74% and 37.05%, respectively). Adverse effects were more prevalent in the first month of treatment (36.55%). In 9.6% of the patients, there was a need to change the therapeutic regimen, and of these, (73.68%) due to drug hepatitis. About (11.61%) abandoned treatment. **Conclusion:** The adverse effects rates with the current treatment regimen were similar to those found in treatment I. The highest frequency of adverse events occurred within the first month of treatment. Treatment abandonment occurred at a high frequency, and it was necessary to devise strategies to reduce it. Only in a small number of patients was there a need to change the therapeutic regimen. Given the relevance of the topic, prospective studies in this sense are necessary.

Key words; Tuberculosis, basic outline, adverse effects

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição e percentual das variáveis sociodemográficas nos pacientes com diagnóstico de tuberculose do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016	28
Tabela 2: Distribuição das comorbidades nos pacientes tratados para tuberculose no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016	29
Tabela 3: Frequência da forma de tuberculose em pacientes que realizaram o tratamento para tuberculose no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016	30
Tabela 4: Duração do tratamento nos pacientes com diagnóstico de tuberculose no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016	30
Tabela 5: Distribuição dos tipos de efeitos adversos de acordo com à sua gravidade, durante o tratamento para tuberculose no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016	31
Tabela 6: Distribuição dos efeitos adversos observados durante o tratamento da tuberculose de acordo com os sistemas do organismo, nos pacientes que realizaram o tratamento no Hospital João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016	32
Tabela 7: Efeitos adversos observados no tratamento da tuberculose em relação ao mês de sua ocorrência nos pacientes com diagnóstico de tuberculose do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016	32
Tabela 8: Frequência dos efeitos adversos observados no tratamento da tuberculose em relação a necessidade de mudança na terapêutica dos pacientes no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016	33
Tabela 9: Efeitos adversos nos pacientes que abandonaram o tratamento para tuberculose, no Hospital João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016	33

LISTA DE ABREVIACES

ADA: adenosinadeaminase

ALA: Alanina Transaminase

BAAR: Bcilo lcool-cido Resistente

CMT: Complexo Mycobacterium tuberculosis

E: Etambutol

ET: Etionamida

H: Isoniazida

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HUJBB: Hospital Universitário João de Barros Barreto

MS: Ministério da Saúde

MTB: Mycobacterium tuberculosis

OMS: Organização Mundial da Saúde

PNCT: Programa Nacional de Controle da Tuberculose

R: Rifampicina

S: Estreptomicina

SR: Sintomático respiratório

TB: Tuberculose

TDO: Terapia Diretamente Observada

Z: Pirazinamida

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	14
2.1 Geral	14
2.2 Específico	14
3. REFERÊNCIA TEÓRICO	15
3.1 MYCOBACTERIUM TUBERCULOSI E COMPLEXO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	16
3.2 TRANSMISSÃO, FISIOPATOLOGIA E FORMAS DE TUBERCULOSE.....	16
3.3 SINTOMAS E DIAGNÓSTICO	18
3.4 TRATAMENTO, REAÇÕES ADVERSAS AO TRATAMENTO E ABANDONO DE TRATAMENTO	21
4. MATERIAL/CASUÍSTICA E MÉTODOS	26
5. RESULTADOS	28
6. DISCUSSÃO	34
7. CONCLUSÃO	38
8. REFERÊNCIAS	39
APÊNDICES/ANEXOS	

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa milenar, que ocorre em todo o mundo, causada pelo agente etiológico *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), sendo responsável mundialmente por um grande problema de saúde pública, evidenciado pela magnitude dos dados dessa doença.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta uma estimativa de 10,4 milhões de novos casos de TB em 2015, dos quais 5,9 milhões (56%) foram homens, 3,5 milhões (34%) mulheres e 1,0 milhão (10%) crianças, do total de novos casos, 1,2 milhões (11%) ocorreram em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Com estimativa de 1,5 milhão de óbitos. Perfazendo uma das dez principais causas de morte no mundo em 2015, sendo responsável por mais óbitos que o HIV e a malária (WHO, 2016).

Apesar do percentual de redução no coeficiente de incidência de TB de 1,5% entre 2014 e 2015 no mundo, este percentual ainda está longe dos objetivos da estratégia global para enfrentamento da TB (WHO, 2016).

Estima-se que um terço da população mundial esteja infectada pelo MTB e apresentando risco de desenvolver a doença (PILLER, 2014).

O Brasil é um dos 48 países prioritários para o controle da tuberculose, ocupando a 20ª quanto a carga da doença e a 19ª na coinfeção TB-HIV. No ano de 2015, o Brasil foi responsável por 33% dos novos casos estimados na região das Américas (WHO, 2016; BRASIL, 2017).

Em 2016 no Brasil, foram diagnosticados e registrados 66.796 casos novos e 12.809 casos de retratamento de tuberculose. O coeficiente de mortalidade por tuberculose no Brasil apresentou redução de 15,4% no período de 2006 a 2015, com redução de 2,6/100 mil habitantes para 2,2/100 mil habitantes. Apesar dessa redução, em 2015, o Brasil registrou 4.543 óbitos por tuberculose (BRASIL, 2017; BRASIL, 2017).

Os fatores apontados para explicar a magnitude dos valores dos indicadores que expressam a problemática da TB na saúde são variados, entre eles, a urbanização caótica e acelerada, as elevadas taxas de desemprego ou ainda o subemprego e o baixo nível socioeconômico, aliados a epidemia pelo HIV. Além disso, ao serviço de saúde que muitas vezes são deficitários em desenvolverem as atividades adequadas para o controle da TB, o tem corroborado como fator para a persistência da endemia (BARROS, 2003).

Neste contexto, portanto, os esquemas terapêuticos para essa doença exercem papel de fundamental importância.

No ano de 1979 foi padronizado no Brasil o esquema de tratamento para TB com três fármacos (rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamida (Z)). Em 2009, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), introduziu o etambutol (E) na fase de ataque no esquema básico do tratamento para TB pulmonar e extrapulmonar (BRASIL, 2011; ARBEX, 2010).

Esse novo esquema terapêutico tem dose fixa combinada com quatro fármacos em um comprimido na fase de ataque, que ocorrem nos primeiros dois meses, e dos fármacos em um comprimido na fase de manutenção nos quatro meses seguintes (esquema 2RHZE/4RH). Este esquema deve ser utilizado em pacientes com mais de 50 kg. Nos casos de meningoencefalite por tuberculose é utilizado o mesmo esquema básico, estendendo-se a segunda fase. Essas mudanças feitas no esquema básico de tratamento, são aplicadas em pacientes acima de 10 anos de idade (BRASIL, 2011; CONDE et al., 2009).

Os tuberculostáticos tem alta eficácia para o tratamento da TB, mas podem ocasionar efeitos adversos indesejáveis, até mesmo graves, que podem ocasionar aumento dos custos do tratamento, através do aumento do número de exames complementares que são necessários para o diagnóstico e seguimento dos efeitos colaterais, hospitalização dos pacientes, aumento do número de consultas em serviços de saúde, interrupção ou abandono do tratamento pelo paciente. Causando grande prejuízo no tratamento dos pacientes (ARBEX et al., 2010; VIEIRA; GOMES, 2008; MACIEL et al., 2010).

A maioria dos pacientes submetidos ao tratamento básico não exibem efeitos colaterais relevantes. Os fatores relacionados às reações adversas são variados, entre as mais significativas estão: idade; estado nutricional; dose e horários de administração da medicação; alcoolismo; condições da função hepática ou renal; e coinfeção pelo HIV (ARBEX et al., 2010; MACIEL et al., 2010).

Dados sobre os efeitos adversos causados pelo novo esquema de tratamento da TB ainda são escassos na literatura (MACIEL et al., 2010). Diante dessa problemática, torna-se imprescindível verificar a frequência desses efeitos nesses pacientes, bem como a adesão ao esquema nesse grupo e quais intervenções foram necessárias nestes eventos, de forma a contribuir para o tratamento destes pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Descrever os efeitos adversos, nos pacientes com diagnóstico de TB no período de janeiro a dezembro dos anos de 2015 e 2016, decorrentes do tratamento com o esquema básico preconizado pelo Ministério da Saúde.

2.2 Específicos:

- Identificar as características sociodemográficas e comorbidades dos pacientes que realizaram o tratamento para TB.
- Avaliar o abandono do tratamento associada a ocorrência de efeitos adversos nos pacientes que realizaram o tratamento para TB.
- Quantificar a ocorrência de efeitos adversos de acordo com o tempo de tratamento.
- Avaliar o número de pacientes que necessitaram de intervenção medicamentosa ou mudança para outro esquema terapêutico devido a reações adversas.
- Comparar resultados do novo esquema terapêutico com o utilizado anteriormente, em relação aos efeitos adversos, considerando relatos prévios de outros autores.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS E COMPLEXO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

O MTB também chamado de bacilo de Koch (BK), devido ser primeiramente isolada em 1882 por Hermann Heinrich Robert Koch, pertence à família Mycobacteriaceae, do gênero Mycobacterium, sendo o protótipo do Complexo Mycobacterium tuberculosis (CMT), e a espécie de maior importância médica deste grupo, fazem parte do CMT ainda, Mycobacterium africanum, Mycobacterium bovis, Mycobacterium microti, Mycobacterium pinnipedii e Mycobacterium canettii. Essas espécies patogênicas que formam o complexo, compartilham mais de 95% de identidade genética, identificadas pela hibridização do ácido desoxirribonucléico e sequências genéticas comuns IS6110, IS1081 e mpb 70. Características genéticas que as diferenciam das outras espécies de micobactérias (BAZZO, 2011; COELHO; MARQUES, 2006; DORRONSORO; TORROBA, 2007).

O BK é um aeróbio estrito, imóvel, não capsulado, não formador de esporos que medem de 0,2 e 0,6 de espessura por 1 a 10 micras de comprimento. São patógenos intracelulares facultativos, com preferência por células fagocitárias onde multiplicam-se, podendo permanecer em estado de latência intracelular. Sua parede celular é rica em lipídios, entre eles o ácido micólico, que forma uma barreira hidrofóbica, e álcool-ácido-resistente, sendo por isso designado Bacilo Álcool-Ácido Resistente (BAAR), através da técnica clássica de Ziehl-Neelsen, além de serem responsáveis pela formação do granuloma e da formação da necrose caseosa (KOZAKEVICH; SILVA, 2014; COELHO; MARQUES, 2006; SPADA, 2009)

Na baciloscopia podem ser observados agrupamentos de ramos alongados e tortuosos, conhecidos como cordas ou fator corda, causado pela molécula trealose 6,6-dimicolato, que é um componente da parede celular das micobactérias e responsável pela virulência dessas (SIMEÃO et al., 2009; COELHO; MARQUES, 2006).

O MTB apresenta crescimento lento em meio de cultura, com tempo de duplicação de 18 a 48 horas e faixa ótima de temperatura de crescimento entre 35-37° C. Existem meios de cultura líquidos e sólidos para isolamento e/ou crescimento, sendo o meio sólido de Lowenstein-Jensen o mais utilizado no Brasil, para o isolamento de micobactérias, tendo como características morfológicas aspecto seco, rugoso, acamurçado, sem produção de pigmento e coloração creme (COELHO; MARQUES, 2006; BARRETO et al., 2006; SPADA, 2009).

3.2 TRANSMISSÃO, FISIOPATOLOGIA E FORMAS DE TUBERCULOSE

A TB é transmitida por via aérea na sua grande maioria dos casos, de pessoa a pessoa sem necessidade de vetores. A infecção ocorre a partir da inalação de aerossol contendo nos núcleos sólidos ou nos núcleos de wells MTB, expelidos pela tosse, fala ou espirros de pacientes infectados com TB ativa, pulmonar ou laríngea. A principal fonte de infecção são pacientes com baciloscopia positiva, chamados de bacilíferos, naqueles em que a baciloscopia é negativa, mas com cultura positiva para MTB, podem transmitir o patógeno, mas fazem isso de maneira bem menos eficiente. A forma exclusivamente extrapulmonar não transmite a infecção, sendo paucibacilares (BRASIL, 2011; SILVA, 2012).

O pulmão é o órgão mais acometido e a porta de entrada para a infecção pelo MTB, e local principal de manifestação da infecção. Os bacilos inalados chegam aos alvéolos onde são fagocitados pelas células dendríticas e macrófagos alveolares, estes produzem vários tipos de citocinas, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) que induz necrose de caseificação, interleucinas (IL) e quimiocinas que estimulam a migração de polimorfonucleares para atuarem no combate a infecção, formando uma reação inflamatória inespecífica (SILVA, 2012; TEIXEIRA; ABRAMO; MUNK, 2007).

Os bacilos são fagocitados por essas células, e estas formam o fagolisossoma, com o objetivo de destruí-los. Entretanto, no fagolisossoma, o bacilo utiliza estratégias para a inativação de enzimas deste, permitindo a sua viabilidade. A resposta imunológica inata é insuficiente para a deter a infecção, frente a isso, os macrófagos e as células dendríticas contendo bacilos, liberam principalmente IL-12 e citocinas que estimulam a ativação e proliferação dos linfócitos para atuarem no controle da infecção, além de processarem e apresentarem antígenos do bacilo aos linfócitos, através do complexo principal de histocompatibilidade tipos I e II, iniciando a resposta imunológica específica (PAIVA, 2006).

A imunidade mediada por células responde a infecção principalmente através dos linfócitos T CD4, principal célula da resposta imune celular, e T CD8 tendo como principal função causar a lise de células infectadas. Estes linfócitos ativam uma série de eventos biológicos, que culminam na maioria das vezes na eliminação do patógeno. Os linfócitos T CD4 liberam citocinas, sobretudo interferon-gama (IFN- γ), que tem a função de ativar outros macrófagos, torná-los mais eficazes na eliminação do MTB e transformá-los em células epitelióides, que iram formar células gigantes multinucleadas que fazem parte da formação do granuloma. A imunidade humoral apresenta pouca função no combate ao bacilo (LOPES; JANSEN; CAPONE, 2006).

Com o desenvolvimento da imunidade mediada por células a inflamação adquire o padrão granulomatoso, com a função de delimitar e deter a infecção. O granuloma tuberculoso é formado por células gigantes multinucleadas no centro, e ao redor células epitelióides, linfócitos, macrófagos, células de Langhans e outros tipos celulares. O centro do granuloma pode sofrer necrose caseosa, cuja extensão é proporcional a carga bacilar e o grau de hipersensibilidade do hospedeiro. Com a evolução do foco caseoso pode haver calcificação com posterior liquefação do material caseoso e eliminação deste, podendo levar meses para ocorrer. Formando posteriormente uma cavidade no local (LOPES; JANSEN; CAPONE, 2006).

O processo inflamatório inicial e os granulomas, com ou sem necrose caseosa são chamados de nódulo de Ghon, estando geralmente localizado em área subpleural inferior do lobo superior, ou área superior do lobo inferior, a partir deste, o MTB é levado pelo sistema linfático para os linfonodos hilares, ocasionando linfadenite inflamatória. O conjunto deste com o nódulo de Ghon formam o complexo primário ou complexo de Ghon (SILVA, 2012; LOPES; JANSEN; CAPONE, 2006).

A partir desse evento pode ocorrer depuração total da carga bacilífera e cicatrização da área comprometida, levando o paciente a cura, ou podem ocorrer falhas no processo de combater o bacilo, levando a progressão da TB, e gerando sintomas clínicos no paciente, se este for o primeiro contato com o bacilo, a TB é chamada de primo-infecção tuberculosa ou tuberculose primária. Acometendo na sua grande maioria crianças. Na tuberculose secundária os pacientes já tiveram contato prévio com o bacilo, ocorrendo reativação endógena de um foco primário onde existem bacilos latentes e viáveis (chamada de infecção latente por MTB ou TB latente) por meio de uma diminuição na imunidade, situação comum em pacientes com HIV soropositivos, ou através de novo contato com pessoas com TB, causando uma nova infecção, na qual o sistema imunológico do paciente não é capaz de deter a sua progressão (PAIVA, 2006; LOPES; JANSEN; CAPONE, 2006).

A resposta inadequada do sistema imunológico inato e do mediado por células, leva a disseminação do bacilo através da via linfo-hematogênica, gerando uma lesão granulomatosa que é rica em bacilos, formando nódulos pequenos e amarelados no parênquima pulmonar, ou em qualquer outro órgão, causando uma forma grave de doença chamada de TB miliar, devido ao aspecto radiológico pulmonar (SHARMA; MOHAN; SHARMA, 2016; PAIVA, 2006).

Na forma extrapulmonar a partir de um foco inicial primário ou secundário, ocorre disseminação do MTB pelo organismo através das vias linfo-hematogênica, hematogênica, por contiguidade e intracanalicular. Levando a formação de granulomas, contendo bacilos viáveis

em seu interior, podendo acometer qualquer órgão do organismo humano (LOPES; JANSEN; CAPONE, 2006).

3.3 SINTOMAS E DIAGNÓSTICO

A TB pode manifestar-se sob diferentes apresentações clínicas, de acordo com o órgão e/ou sistema acometido. A forma pulmonar é a mais frequente da doença e relevante para a saúde pública, pois é essa forma que, especialmente a bacilífera, a responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença (BRASIL, 2011).

A forma pulmonar da doença apresenta como um dos principais marcadores clínicos a tosse persistente que perdura por tempo igual ou superior a três semanas, chamado de sintomático respiratório (SR), o manual de controle da TB do Ministério da Saúde do Brasil, orienta para que os profissionais de saúde façam a busca ativa, que é a busca de casos de TB pulmonar em indivíduos SR que não procuram o serviço de saúde espontaneamente ou que procurem o serviço de saúde (espontaneamente) por outro motivo que não a tosse, e a busca passiva de TB definida como a investigação em indivíduos SR que procuram o serviço de saúde espontaneamente devido à tosse. A busca ativa e passiva do SR deve ser realizada permanentemente em todos os níveis de saúde, com objetivo de diagnosticar precocemente a TB (BRASIL, 2011).

Os sintomas e sinais da TB pulmonar evoluem clinicamente na maioria das vezes de forma insidiosa, principalmente nas crianças, além da tosse persistente que pode ser seca ou produtiva, com expectoração purulenta ou mucoide, com ou sem sangue. Outros componentes da apresentação clínica são: febre vespertina, sem calafrios e que não costumam ultrapassar os 38,5° C, sudorese noturna, anorexia, perda ponderal, dispneia, hemoptise e dor torácica, que pode ser localizada e ventilatório-dependente. A ausculta pulmonar pode apresentar diminuição do murmúrio vesicular, estertores à inspiração profunda e eventualmente roncos e sopros tubários ou mesmo ser normal (BRASIL, 2011; SIQUEIRA, 2012; LOPES, 2006, CONDE et al., 2009).

Para o diagnóstico definitivo da forma pulmonar é necessário a identificação do MTB através da cultura, no entanto seu resultado é demorado e solicitado apenas em indicações específicas, assim sendo, os primeiros exames a serem solicitados são a radiografia de tórax e a pesquisa de BAAR no escarro por meio da baciloscopia direta (MELLO, 2012).

A pesquisa de BAAR no escarro é um método simples, de baixo custo e seguro. Apresentando elevado valor preditivo positivo em nosso meio (> 95%), mas baixa sensibilidade (40-60%). Permitindo detectar de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar. Devendo ser

solicitada mesmo em caso suspeito de TB extrapulmonar. Devem ser coletas duas amostras de escarro espontâneo, uma no momento que o paciente procura o atendimento e outra na manhã do dia seguinte ao acordar. Podendo ser solicitadas amostras adicionais em caso destas terem o resultado negativo e havendo indícios clínicos e radiológicos da doença (BRASIL, 2011; CONDE et al., 2009; BARRETO et al., 2006). A American Thoracic Society (LEWINSOHN et al., 2017) recomenda a coleta de 3 amostras de escarro espontâneo com o objetivo de aumentar a sensibilidade do teste.

Nos pacientes sem expectoração espontânea e com suspeita clínica e radiológica de TB pulmonar, pode ser feita a indução de escarro com solução salina hipertônica ou broncoscopia com coleta de lavado bronco-alveolar, esta última apresenta rendimento semelhante a indução do escarro, dessa forma a broncoscopia é indicada apenas em situações especiais, como na suspeita clínica de outra patologia com quadro clínico semelhante ao da TB pulmonar (CONDE et al., 2009; MELLO, 2012).

A cultura apresenta acurácia maior do que a baciloscopia para o diagnóstico da forma pulmonar e extrapulmonar da TB, permitindo a identificação do MTB, por meio de métodos fenotípicos, moleculares ou ambos, a realização do teste de sensibilidade para alguns tuberculostáticos, o que não é possível quando é realizada apenas a baciloscopia, necessitando de um número menor de bacilos na amostra para o diagnóstico. O tempo para o resultado varia de acordo com o meio de cultura utilizado. A realização da cultura e do teste de sensibilidade apresentam indicações específicas (CONDE et al., 2009; BRASIL, 2011; MELLO, 2012; BARRETO et al., 2006).

A radiografia de tórax é o exame de imagem de escolha na avaliação inicial de pacientes com suspeita de TB pulmonar, permitindo a visualização de imagens sugestivas de TB em atividade, sequelas pulmonares da doença, extensão do comprometimento e no diagnóstico de outras doenças pulmonares associadas (BRASIL, 2011).

Os principais achados radiológicos que podem ser encontrados na radiografia de tórax são principalmente: atelectasia, opacidades parenquimatosas, linfonomegalias, padrão miliar e derrame pleural (CONDE et al., 2009). Até 15% dos casos de TB pulmonar não apresentam alterações radiológicas, ocorrendo principalmente em pacientes imunodeprimidos (CONDE et al., 2009; BRASIL, 2011).

A tomografia de tórax de alta resolução pode ser realizada no SR com BAAR negativo no escarro, nos casos suspeitos de TB e com radiografia de tórax normal ou que apresentam alterações duvidosas, e nos pacientes que é necessitam de uma avaliação mais detalhada do parênquima pulmonar (CAPONE; CAPONE; SOUZA, 2012).

O diagnóstico histopatológico é empregado nas formas extrapulmonares, ou nas formas pulmonares que se apresentam radiologicamente como doença difusa ou em indivíduos imunossuprimidos. A presença de granuloma, com necrose caseosa, é compatível com o diagnóstico de TB, sendo esse achado menos frequente nos pacientes imunossuprimidos (BRASIL, 2011).

Testes moleculares ou testes de amplificação de ácidos nucleicos amplificam e detectam sequências específicas de ácidos nucléicos do CMT, fornecendo resultados em 24-48 horas. São usados na investigação de Tb pulmonar em pacientes sem história prévia de uso de medicações para o tratamento de TB e/ou HIV soropositivos. Não são indicados para o monitoramento do tratamento e não substituem o exame de cultura para micobactérias (BRASIL, 2011; MELLO, 2012).

Testes imunossorológicos não estão padronizados ou validados no Brasil, não sendo recomendados para o diagnóstico da TB (BRASIL, 2011; CONDE et al., 2009; MELLO, 2012).

A adenosinadeaminase mais conhecido como ADA, é enzima intracelular presente particularmente no linfócito ativado, e auxilia no diagnóstico da TB pleural ativada. O aumento da ADA no líquido pleural associada a outros parâmetros são indicativos de pleurite tuberculosa (BRASIL, 2011; CONDE et al., 2009).

Para o diagnóstico de infecção latente é utilizado a prova tuberculínica, através da inoculação intradérmica de um derivado proteico do MTB (PPD-RT 23), por meio da técnica intradérmica de Mantoux, formando endureção cutânea no local da inoculação (devido ao mecanismo de hipersensibilidade tardia), sendo necessário à exclusão de TB doença, associada a outros critérios, para fechar o diagnóstico de TB latente, orientando a necessidade de tratamento clínico para o paciente (BRASIL, 2011; CONDE et al., 2009; CEZAR, 2012).

Outra alternativa para o diagnóstico de TB latente é através da detecção do interferon gamma release assays (IGRA), mas seu uso ainda não está incorporado na rotina diagnóstica do Brasil (BRASIL, 2011; CONDE et al., 2009). Para o diagnóstico de TB pulmonar ativa em adultos não é necessária prova tuberculínica (LEWINSOHN et al. 2017).

A TB na sua forma extrapulmonar os sinais e sintomas são dependentes dos órgãos e/ou sistemas acometidos, as principais formas diagnosticadas são: pleural, ganglionar periférica, empiema pleural tuberculoso, meningoencefálica, pericárdica e óssea (BRASIL, 2011). Para o diagnóstico de TB extrapulmonar são empregados comumente baciloscopia com pesquisa de MTB pelo método de Ziehl-Nielsen em materiais que podem ser sítios da doença, cultura do material coletado, exames de imagem diversos de acordo com o possível local acometido e o diagnóstico histopatológico (BRASIL, 2011; CONDE et al., 2009).

3.4 TRATAMENTO, REAÇÕES ADVERSAS AO TRATAMENTO E ABANDONO DE TRATAMENTO

Conforme Hall; Leff e Gumbo (2009), os regimes de drogas atuais surgiram das observações empíricas e do fracasso das estratégias clínicas iniciais. O tratamento de TB com estreptomicina (S), H ou Z em monoterapia nas décadas de 1950 e 1960 levou a uma resposta favorável inicial que foi rapidamente abolida pelo surgimento de resistência, o uso da terapia combinada levou à redução no surgimento da resistência aos medicamentos e tornou-se o padrão para a terapia antituberculose.

No ano de 1979, o PNTC adotou os seguintes esquemas de tratamento para TB: Esquema I (2RHZ/4RH) para os casos novos; Esquema I reforçado (2RHZE/4RHE) para retratamentos; Esquema II (2RHZ/7RH) para a forma meningoencefálica; e o esquema III que utiliza etionamida (ET) no (3SZEET/9EET) em casos de falência terapêutica (BRASIL, 2011).

No período de 2007-2008 foi realizado o II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos antituberculose, entre os seus principais resultados foram demonstrados um aumento da taxa de resistência primária da H de 3,5% para 6% e, para a R, de 0,2% para 1,5%. Levando o PNTC a acrescentar o E nos dois primeiros meses do tratamento no Esquema I, criando um novo esquema (2RHZE/4RH), com o objetivo de eliminar o risco de falência e de recidiva (BRASIL, 2011; CONDE et al., 2009; SIQUEIRA et al., 2010).

O PNTC adotou outras mudanças no tratamento da TB entre as quais convém destacar: a associação dos fármacos em forma de comprimidos com doses fixas combinadas, a extinção do Esquema I reforçado e do Esquema III e nos casos de falência terapêutica é realizada uma avaliação do paciente, e se necessário, estes serão tratados com Esquema Padronizado para Multirresistência ou Esquemas Especiais Especializados (BRASIL, 2011).

O Ministério da saúde do Brasil em seu Manual de Recomendação para o Controle da TB (BRASIL, 2011), a American Thoracic Society (NAHID et al., 2016) e a European Respiratory Society (MIGLIORI et al., 2012) orientam a Terapia Diretamente Observada (TDO), como forma de avaliação da adesão, promoção e prevenção de MTB resistente ao esquema terapêutico, esta consiste que um profissional da área da saúde treinado passa a observar a tomada da medicação do paciente desde o início do tratamento até a sua cura, criando um vínculo entre este e o paciente, a TDO deve ser adotada em casos novos ou retratamentos.

O esquema terapêutico utilizado para as formas pulmonar e extrapulmonar da TB, com exceção da forma meningoencefálica, e em crianças maiores de 10 anos, é o esquema básico, preconizado desde 2009 pelo PCNT através de doses fixas combinadas: R 150 mg, H 75 mg, Z 400 mg e E 275 mg. O tratamento tem duração de 06 meses, sendo os 02 primeiros meses a

fase intensiva com o uso de 04 drogas (2RHZE), seguido por 04 meses de manutenção com R e H (4RH), como mostrado no quadro um (BRASIL, 2011; CONDE et al., 2009).

Quadro 1: Esquema básico para tratamento de TB no Brasil.

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

Fonte: III Diretriz para TB da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia.

Este esquema já era adotado em vários países antes mesmo de sua instituição no Brasil, sendo altamente eficaz no tratamento para TB pulmonar e extrapulmonar (BRASIL, 2011; CONDE et al., 2009).

A OMS define como reação adversa a medicamentos como qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas (WHO, 2002).

Apesar da grande eficácia do esquema básico de tratamento, estudos mostram que os fármacos que constituem esse esquema podem produzir interações medicamentosas indesejáveis entre si ou com outros medicamentos em uso pelo paciente, assim como reações adversas que podem apresentar diferentes graus de intensidade, contribuindo para a interrupção ou o abandono do tratamento, podendo levar ao aumento da resistência adquirida, falência do tratamento, aumento do número de casos de TB e, raramente do número de óbitos (RESENDE, SANTOS-NETO; 2015; ARBEX et al.; 2010).

As reações adversas causadas pelos tuberculostáticos de primeira linha que constituem o esquema básico, apresentam vários fatores de risco para a sua ocorrência: idade maior que 40 anos, alcoolismo, coinfeção pelo HIV em fase avançada de imunossupressão, desnutrição e

história prévia de doença hepática (BRASIL, 2011; ARBEX et al., 2010; RESENDE, SANTOS-NETO; 2015).

As reações adversas são divididas em dois grandes grupos pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2011): reações adversas menores, na qual não implicam modificação imediata do tratamento antituberculose e em geral, podem ser manejadas à nível ambulatorial através do uso de medicações para o alívio dos sintomas, e reações adversas maiores que determinam alteração definitiva no esquema terapêutico e seguimento clínico em locais de referência por profissional especializado e experiente, como mostra a quadro 2 e 3, respectivamente.

Quadro 2: Efeitos adversos menores ao tratamento com tuberculostáticos/Adaptado.

Efeito adverso	Provável(eis) fármacos(s) responsável(eis)
Náusea, vômito, dor abdominal	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol
Suor/urina de cor avermelhada	Rifampicina
Prurido ou exantema leve	Isoniazida Rifampicina
Dor articular	Pirazinamida Isoniazida
Neuropatia periférica	Isoniazida (comum) Etambutol
Hiperurecemia sem sintomas	Pirazinamida
Hiperuricemia com artralgia	Pirazinamida Etambutol
Cefaleia, ansiedade, euforia, insônia	Isoniazida

Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2011.

Quadro 3: Efeitos adversos maiores ao tratamento tuberculostáticos/Adaptado.

Efeito adverso	Provável(eis) fármacos(s) responsável(eis)
----------------	--------------------------------------------

Exantema ou hipersensibilidade de moderada a grave	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica ou coma	Isoniazida
Neurite óptica	Etambutol
Efeito adverso	Provável(eis) fármaco(s) responsável(eis)
Hepatotoxicidade	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite	Rifampicina
Nefrite intersticial	Rifampicina
Rabdomiólise com mioglobulinúria e insuficiência renal	Pirazinamida

Fonte: Manual de Recomendação para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2011.

A ocorrência de efeitos adversos menores varia de 5 a 20% dos casos, os efeitos maiores são menos frequentes, ocorrendo em 3 a 8% dos casos. Os efeitos mais frequentes ao esquema básico são: mudança da coloração da urina (ocorre universalmente), intolerância gástrica (40%), alterações cutâneas (20%), icterícia (15%) e artralgia (4%) (BRASIL, 2011).

A hepatite medicamentosa é o efeito maior mais frequente, podendo ser fatal quando não é reconhecida no início, e a terapêutica do tratamento da TB não é suspensa (TOSTMANN et al.; 2008; NAHID et al.; 2016). A origem desta podem ocorrer através de mecanismos de hipersensibilidade por medicamentos que são intrinsecamente hepatotóxicos ou por drogas com a capacidade de dar origem a um metabólito tóxico que o tecido hepático pode ou não ter a capacidade de depurar (ARBEX et al.; 2010).

A suspeita de hepatite medicamentosa ocorre quando o nível de Alanina Transaminase (ALT) é ≥ 3 vezes superior ao normal na presença de sintomas de hepatite, ou ≥ 5 vezes o limite superior do normal, a toxicidade, podendo ter diferentes graus de intensidade ou na presença de icterícia. Nesses casos deve-se interromper o tratamento, e posteriormente, após a redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas e resolução dos sintomas, a reintrodução do esquema

básico deve ser da seguinte maneira: R+E, seguida pela H, e por último a Z (BRASIL, 2011; CONDE et al.; 2009; NAHID et al.; 2016).

Um aumento assintomático na concentração de ALT ocorre em quase 20% dos pacientes tratados com o regime padrão de 4 fármacos. Na maioria dos pacientes, elevações modestas e assintomáticas se resolvem espontaneamente, devendo a frequência de monitoração clínica e laboratorial ser mais frequente (NAHID et al.; 2016).

Se o esquema básico não puder ser reintroduzido após a resolução dos efeitos adversos e com a relação bem estabelecida entre esta e o medicamento causador, o paciente deve ser tratado com esquemas especiais, compostos por outros medicamentos de primeira linha nas suas apresentações individualizadas (BRASIL, 2011), como mostrado no quadro 4.

Quadro 4: Esquemas especiais para a substituição dos medicamentos de primeira linha

Intolerância medicamentosa	Esquema
Rifampicina	2HZES/10HE
Isoniazida	2RZES/4RE
Pirazinamida	2RHE/7RH
Etambutol	2RHZ/4RH

Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil.

O abandono de tratamento é definido como: caso de interrupção do tratamento para TB por período igual ou superior a 30 dias após a data prevista para seu retorno no tratamento autoadministrado ou 30 dias após a última ingestão de dose no tratamento supervisionado (CONDE et al., 2009).

Os fatores que levam ao abandono de tratamento incluem: efeitos colaterais, tempo de duração do tratamento, uso irregular da medicação e/ou não ingestão da mesma, baixo nível socioeconômico, alcoolismo, falhas na orientação do paciente, prescrições medicamentosas inadequadas, falta de fornecimento da medicação e associação com HIV (SILVA, ANDRADE, CARDOSO; 2013).

4 MATERIAL/CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, transversal e de fontes secundárias.

4.2 LOCAL DE PESQUISA

A pesquisa foi realizada no ambulatório de tuberculose do Serviço de Referência Secundária do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), em Belém, Pará.

4.3 POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA E AMOSTRA DE ESTUDO

Foram incluídos pacientes com faixa etária acima de 10 anos de idade, de ambos os sexos com diagnóstico de tuberculose confirmado ou suspeito segundo o Programa Nacional de Controle da Tuberculose que foram submetidos ao esquema terapêutico básico de tratamento.

4.4 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada no período de 10 de março a 30 de junho de 2017. Os dados foram coletados dos prontuários eletrônicos dos pacientes com o diagnóstico de tuberculose e que fizeram acompanhamento ambulatorial e completaram o esquema terapêutico no HUJBB, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2016. Questionário previamente elaborado pelos autores do trabalho foi o instrumento de pesquisa utilizado (Apêndice A).

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Como critério de inclusão, foi padronizado a inclusão de todos os pacientes, independente do sexo, com diagnóstico de TB confirmado ou suspeito, que tenham sido atendidos no HUJBB e iniciado o tratamento com o esquema terapêutico básico.

4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Como critério de exclusão, foram considerados dados incompletos no prontuário que impediram a coleta, crianças menores ou igual a 10 anos de idade, óbitos, transferências para outra unidade de tratamento e aqueles que apresentavam comorbidades com sinais e/ou sintomas semelhantes aos efeitos adversos do esquema básico de tratamento da TB.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A construção do banco de dados foi realizada e armazenada em planilhas por meio do software Microsoft office Excel versão 2010. Realizou-se análise descritiva dos dados, apresentando-se média, desvio padrão, frequências absolutas e relativas. E posteriormente, a produção textual escrita no Word versão 2010.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os pacientes foram estudados segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitando as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos). O presente estudo, é parte integrante do projeto de pesquisa intitulado: ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE ATENDIDOS EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA SECUNDÁRIA A PARTIR DA INTRODUÇÃO DE NOVO ESQUEMA TERAPÊUTICO. Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HUIBB em 25/06/2013 sob o número 316.753, tendo como pesquisador principal Lúcia Helena Messias Sales.

5 RESULTADO

O grupo total estudado foi de 198 pacientes. A idade variou entre 11 e 88 anos, (Tabela 1). Havia apenas 11 pacientes com idade inferior a 18 anos. Na amostra, houve predominância do gênero masculino, com 106 (53,54%) pacientes, e 92 (46,46%) foram do gênero feminino (Tabela 1). Analisando por faixa etária, houve uma prevalência maior na faixa etária de 40-49, com 43 (21,71%) pacientes e média de idade de $43 \pm 17,3$ anos (Tabela 1). A distribuição do nível de escolaridade concentrou-se no ensino fundamental 107 (54,05%) (Tabela 1). Em relação ao município de residência, os pacientes eram predominantemente de Belém 134 (67,67%), e 27 (13,63%) de Ananindeua (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição e percentual das variáveis sociodemográficas nos pacientes com diagnóstico de tuberculose do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016.

Características	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Gênero		
Feminino	92	46,46
Masculino	106	53,54
Escolaridade		
Analfabeto	4	2,02
Fundamental	107	54,05
Médio	73	36,86
Superior	8	4,03
Ignorado	6	3,04
Idade, anos		
10-19	21	10,6
20-29	31	15,65
30-39	38	19,2
40-49	43	21,71
50-59	33	16,66
60-69	17	8,6
70-79	9	4,55
80-89	6	3,03
Município de residência		
Belém	134	67,67
Ananindeua	27	13,63
Outros	37	19

Na amostra estudada, 117 pacientes (59,1%) exibiram uma ou mais comorbidades, e 81 (40,9%) pacientes eram previamente hígidos. A tabela 2 mostra que houve um maior número de comorbidades pulmonares 35 (22,43%) e de diabetes mellitus 37 (23,71%).

Tabela 2 – Distribuição das comorbidades nos pacientes tratados para tuberculose no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016.

Comorbidades	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
AIDS	13	8,34
Alcoolismo	5	3,2
Diabetes mellitus	37	23,71
Drogas ilícitas	4	2,56
Doenças pulmonares	35	22,43
Doenças psiquiátricas	6	3,85
Doenças cardiovasculares	26	16,66
Doenças gastrointestinais	5	3,2
Doenças neurológicas	3	1,92
Doenças reumatológicas	10	6,41
Doenças ginecológicas	1	0,65
Doenças renais	4	2,56
Doenças genéticas	1	0,65
Neoplasia	4	2,56
Outras doenças endócrinas	2	1,3
Total	156	100

Dos pacientes do presente estudo, 159 (80,3%) eram casos novos, 12 (6,06%) foram casos de recidiva, 23 (11,61%) tinham história de abandono de tratamento e no prontuário de 4 (2,03%) pacientes, não havia essa informação. No que se refere a forma clínica da TB, houve predominância da forma pulmonar isolada, com 125 (63,14%) diagnósticos, a forma exclusivamente pleural apresentou 40 (20,2%) casos, sendo a mais frequente apresentação da forma extrapulmonar (Tabela 3).

Tabela 3 – Frequência da forma clínica da tuberculose em pacientes que realizaram o tratamento para tuberculose no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016.

Forma clínica da tuberculose	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Pulmonar isolada	125	63,14
Pulmonar e extrapulmonar	16	8,1
Pleural	40	20,2
Urogenital	1	0,5
Ganglionar	12	6,05
Óssea	1	0,5
Laríngea	2	1,01
Hepática	1	0,5
Total	198	100

A frequência de pacientes que realizaram o tratamento durante seis meses foi de 162 (81,81%); 19 pacientes (9,6%) realizaram o tratamento por menos de 6 meses, devido as reações adversas graves causados pelo esquema básico de tratamento, sendo necessário a mudança para outro esquema terapêutico (Tabela 4). Um total de 17 (8,59%) pacientes tiveram o seu tratamento prolongado, em decorrência da persistência do bacilo no exame de escarro no quinto ou sexto mês de tratamento ou por quadro clínico persistente no final do tratamento apesar da baciloscopia negativa (Tabela 4).

Tabela 4 – Duração do tratamento nos pacientes com diagnóstico de tuberculose no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016.

Duração do tratamento	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Menos de seis meses de tratamento	19	9,6
Seis meses de tratamento	162	81,81
Mais de seis meses de tratamento	17	8,59
Total	198	100

No presente estudo, dos 198 pacientes estudados, 97 (48,9%) apresentaram um ou mais efeitos adversos, perfazendo um total de 197 ocorrências de efeitos adversos durante o

período do estudo. Dos efeitos adversos encontrados, 173 (87,82%) foram reações menores e em todos os casos foram prescritas medicações de alívio dos sintomas; a reação menor mais frequente foi a epigastralgia com 46 (23,35%) casos, seguido de prurido, com 33 (16,75%) eventos. As reações maiores foram responsáveis por 24 (12,18%) casos, tendo a hepatopatia medicamentosa ocorrido em 19 (9,65%) casos (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição dos tipos de efeitos adversos de acordo com à sua gravidade, durante o tratamento para tuberculose no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016.

Efeitos colaterais	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Efeitos colaterais menores		
Epigastralgia/dor abdominal	46	23,35
Prurido	33	16,75
Náuseas/vômitos	31	15,73
Acne	26	13,2
Artralgia	12	6,1
Exantema leve	9	4,56
Dor em membros	6	3,04
Cefaleia	5	2,53
Insônia	4	2,03
Mialgia	1	0,5
Total dos efeitos colaterais menores	173	87,82
Efeitos colaterais maiores		
Hepatite medicamentosa	19	9,65
Exantema ou hipersensibilidade de moderada a grave	5	2,53
Total dos efeitos colaterais maiores	24	12,18
Total dos efeitos colaterais	197	100

Os sistemas orgânicos mais afetados por reações adversas foram o gastrointestinal (48,74%) e o cutâneo com (37,05%) de frequência (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição dos efeitos adversos observados durante o tratamento da tuberculose de acordo com os sistemas do organismo, nos pacientes que realizaram o tratamento no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016.

Grupo de efeitos colaterais	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Gastrointestinais	96	48,74
Cutâneo	73	37,05
Articular/muscular	19	9,65
Neurológico	9	4,56
Total	197	100

A tabela 7 descreve os efeitos colaterais do tratamento com relação ao mês de sua ocorrência, na amostra do estudo, foi observado maior frequência de reações (36,55%) durante o primeiro mês de tratamento. Nos 17 pacientes em que o tratamento foi prolongado, não houve reações adversas atribuídas ao esquema terapêutico após os 6 meses de tratamento.

Tabela 7 – Efeitos adversos observados no tratamento da tuberculose e relação ao mês de sua ocorrência nos pacientes com diagnóstico de tuberculose do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016.

Mês do início do efeito adverso	Efeitos adversos (n)	Frequência (%)
1°	72	36,55
2°	63	31,98
3°	22	11,16
4°	31	15,75
5°	7	3,55
6°	2	1,01
Total	197	100

A hepatopatia medicamentosa ocorreu em 19 pacientes, em 5 desses casos, não houve a necessidade de mudanças do esquema de tratamento, tendo sido suspenso temporariamente as medicações do esquema básico e posteriormente reintroduzidas. Em 19 (9,6%) pacientes, houve a necessidade de mudança do esquema terapêutico devido a ocorrência de efeitos maiores; a hepatopatia medicamentosa foi a reação mais frequente considerando a

necessidade de mudança na terapêutica, ocorrendo em 14 (73,68%) pacientes, como mostra a tabela 8.

Tabela 8 – Frequência dos efeitos adversos observados no tratamento da tuberculose em relação a necessidade de mudança na terapêutica dos pacientes no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016.

Efeito adverso	n (%)	Esquema 2RHE/7RH n (%)	Esquema 2RZES/4RE n (%)
Hepatite medicamentosa	14 (73,68)	12 (63,16)	2 (10,52)
Exantema	5 (26,32)	3 (15,8)	2 (10,52)
Total	19 (100)		

No que diz respeito ao abandono de tratamento, 23 (11,61%) abandonaram o tratamento. Nesse grupo, 16 pacientes manifestaram um ou mais efeitos adversos, náuseas/vômitos 11 (44%) como mais frequente, como mostra a tabela 9. Em grande parte dos prontuários desses pacientes, não haviam informações sobre a causa do abandono do tratamento ou por quanto tempo interromperam o tratamento, nos que havia essa informação, o período de interrupção de tratamento variou de 1 a 2 meses.

Tabela 9 – Efeitos adversos nos pacientes que abandonaram o tratamento para tuberculose, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016.

Efeito adverso	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Náuseas/vômitos	11	44
Epigastria/dor abdominal	7	28
Prurido	3	12
Exantema	2	8
Edema/irritação leve	1	4
Acne	1	4
Total	25	100

Todos os pacientes tiveram melhora do quadro clínico da tuberculose e receberam alta por cura do ambulatório.

5 DISCUSSÃO

No mundo, a TB é mais prevalente em homens que em mulheres, no presente estudo houve predomínio do gênero masculino (53,53%), corroborando a vasta literatura sobre o tema, mas com uma frequência menor do que em outros estudos, em trabalho realizado em um hospital universitário na cidade do Rio de Janeiro, (63,1%) dos pacientes eram do gênero masculino (GONÇALVES; CAVALINI; VALENTE, 2010), Severo et al (2007) realizaram um estudo retrospectivo em hospital de referência no tratamento de tuberculose no estado de São Paulo, no qual (85%) dos pacientes eram do gênero masculino. Belo et al (2010) atribui à fatores econômicos, culturais, sociais, desigualdades relacionadas ao gênero e à exposição ao MTB, como possíveis causas para essa diferença de frequência entre os gêneros.

Em relação a faixa etária, foi observado aumento da prevalência a partir da primeira década de vida, com o maior valor na quarta década de vida (21,71%), e média de 43 anos, resultado muito semelhante ao observado em estudo realizado no município de Tubarão, no estado de São Paulo, com média de 41,56 anos (ZOCHE; SILVA, 2009). Em um estudo realizado com pacientes ambulatoriais e internados, a média de anos apresentada foi de 39,1 e 41 respectivamente (PERRECHI; RIBEIRO, 2009). Em nosso estudo, foram encontrados 21 (10,6%) pacientes contra idade entre 10 e 19 anos, dentre os quais 11 (5,5%) apresentavam idade inferior a 18 anos. Estes dados são semelhantes aos encontrados em estudo envolvendo pacientes em tratamento ambulatorial para tuberculose (PERRECHI; RIBEIRO, 2009).

No que diz respeito a escolaridade, (54,05%) apresentavam apenas o ensino fundamental, na pesquisa desenvolvida por (JUNIOR; LOFFREDO; GASPARETTO, 2017), dois terços dos pacientes relataram ter apenas o ensino fundamental. Em uma revisão de literatura foi encontrada associação positiva entre o nível de escolaridade e TB (PEDRO; OLIVEIRA, 2013).

Dos participantes desse estudo, (81,3%) eram provenientes de Belém e Ananindeua, cidade que faz parte da região metropolitana de Belém, o HUIBB é um centro de referência estadual no tratamento de TB, este dado pode sugerir que pacientes de outras regiões do estado apresentam maior dificuldade de acesso ao serviço oferecido.

Das comorbidades que os pacientes do presente estudo apresentaram, o diabetes mellitus foi a mais prevalente, com (23,71%) do total de casos, frequência maior do que as encontradas na literatura, Ferreira et al. (2012) em um estudo com 40 pacientes, o diabetes mellitus apresentou maior prevalência, com 5 (12%) casos. Oliveira et al. (2009) pesquisaram

a presença de comorbidades em 451 pacientes com diagnóstico de TB em um hospital de referência no tratamento desta, sendo encontrado frequência de (15,4%), sendo a terceira mais prevalente no grupo de pacientes com alguma comorbidade. Esses resultados podem ser explicados pela maior susceptibilidade a infecções que esses pacientes apresentam, na qual se deve a alterações na resposta imunológica, e ao crescente número de novos casos de diabetes mellitus que ocorrem no mundo (SEISCENTO; 2012; RAWAT, SINDHWANI, BISWAS; 2011). As doenças respiratórias foram a segunda causa mais comum de comorbidades em nossa amostra, com (22,43%), em um estudo de caso-controle realizado na Dinamarca, as doenças respiratórias foram as mais frequentes em pacientes com diagnóstico de TB (FLOE et al., 2017).

Em nosso estudo, (80,3%) dos diagnósticos eram casos novos, valor semelhante ao encontrado por Pereira et al. (2015) com (80,5%) de casos novos. No ano de 2016 no Brasil foram registrados 66.706 (83,9%) casos novos (BRASIL, 2017).

A forma clínica pulmonar isolada foi a predominante com 125 (63,14%) diagnósticos, em conformidade com a literatura, mas com prevalência menor do que em outros estudos, nos achados de Belo et al (2010) essa variável foi superior a (86%) das formas clínicas de TB. Pereira et al (2015) realizaram um estudo de coorte prospectivo com 504 pacientes, na qual a TB pulmonar isolada correspondeu por (80,5%) das formas clínicas. A forma pleural foi responsável por 40 (20,2%) casos, sendo a forma extrapulmonar mais diagnosticada, e o sítio mais frequente de TB extrapulmonar, seguida da ganglionar com 12 (6,05%) diagnósticos, esses achados apoiam diversos estudos na literatura (BETHLEM, 2012; SILVA et al., 2011; GOMES, 2013).

No presente estudo, 97 (48,9%) pacientes apresentaram um ou mais efeitos adversos ao esquema terapêutico básico. Aliasghar et al. (2014) realizaram um estudo retrospectivo do ano de 2010 a 2014, para avaliarem a ocorrência de efeitos adversos em 940 pacientes com tuberculose que foram tratados no Irã utilizando o esquema básico, 269 (28,61%) tiveram efeitos adversos. Marques (2015) avaliou a ocorrência de efeitos adversos relacionados a terapêutica básica para TB em um serviço de referência no estado da Paraíba no tratamento de doenças infecciosas, no qual foram avaliados 257 pacientes, destes, 71 (27,63%) apresentaram algum efeito adverso. Maciel et al (2010) em sua pesquisa envolvendo 79 pacientes que utilizaram o esquema de tratamento básico, (83,54%) destes desenvolveram pelo menos um efeito adverso durante o tratamento. Vieira e Gomes (2008) atribuem como possíveis causas para a diferença entre resultados presentes na literatura, que durante o acompanhamento no dia-a-dia da prática clínica, nem todos os possíveis efeitos adversos sejam questionados, ou talvez esses efeitos ocorram de uma forma tão leve ou mesmo fugaz que os pacientes não consideram

relevante relatá-los ao médico. O HUIBB devido a sua importância regional no diagnóstico, tratamento e assistência nos casos de TB, grande número de casos de reações adversas são referenciados para o serviço de Tisiologia para a sua devida condução, o que pode ter contribuído para a elevada frequência desses casos em nossa pesquisa.

Vieira e Gomes (2008) em estudo para avaliar a frequência de efeitos adversos durante o tratamento para TB utilizando o esquema I (2RHZ/4RH), utilizado anteriormente para o tratamento de casos novos de TB, (49,1%) dos pacientes desenvolveram algum efeito adverso, resultado semelhante ao encontrado em nosso estudo (48,9%). Entretanto, um pouco menor ao encontrado por Damasceno et al (2012), no estado do Rio de Janeiro (41,5%), em estudo com pacientes que usaram o esquema I de tratamento.

Do total de efeitos adversos encontrados em nosso estudo, a maior parcela correspondeu a efeitos menores (87,82%), o sintoma epigastralgia/dor abdominal com 46 (23,35%) eventos foi o mais prevalente em nossa casuística, seguido do prurido 33 (16,75%) e náuseas/vômitos 31 (15,73%). A dor abdominal foi a reação menor mais frequente (20,4%) encontrada em estudo conduzido por Marques (2015). Maciel et al. (2010) em estudo descritivo para avaliar a ocorrência de efeitos adversos com o esquema terapêutico básico, a dor articular (14,48%) foi predominante. O Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (2011) e a American Thoracic Society (2016), afirmam que as reações gastrointestinais menores são as mais frequentes observadas no decorrer do tratamento.

A hepatite medicamentosa foi a reação maior mais encontrada, 19 (9,65%) do total de reações adversas, divergindo dos resultados de Marques (2015), em seu estudo com pacientes internados com o diagnóstico de TB, a hepatotoxicidade foi responsável por (30,5%) do total de reações. Aliasghar et al. (2014) encontraram frequência de (4,3%) de pacientes que apresentaram hepatite causada pelos antiTB, este mesmo, afirma que a incidência de hepatopatia medicamentosa varia entre (4,3 – 19%) em diversos estudos na literatura. Entre os fatores de risco para a ocorrência de hepatotoxicidade são: idade avançada, causas genéticas, extensão da doença, gênero feminino, estado nutricional, doses excessivas das drogas, associação com outras drogas hepatotóxicas, alcoolismo, hepatite crônica viral (tipos B e C) e infecção por HIV (RESENDE, SANTOS-NETO; 2015). A variação desses diferentes fatores de risco nas populações, pode explicar as diferenças observadas na incidência da hepatotoxicidade induzida pela terapêutica antiTB (TOSTMANN et al.; 2007).

Já em relação a distribuição dos efeitos adversos nos sistemas do organismo, os gastrointestinais (48,74%), seguida dos cutâneos (37,05%), foram os mais prevalentes. Achados divergentes aos encontrados por Maciel et al. (2010), em que os efeitos osteoarticulares (63,2%)

e cutâneos (22,09%), foram respectivamente o primeiro e segundo grupo de efeitos mais prevalentes. Na pesquisa desenvolvida por Marques (2015), os efeitos mais frequentes foram os gastrointestinais (68,64%), a neuropatia periférica (11,86%) e os cutâneos (7,62%). Conforme observado na literatura (RESENDE, SANTOS-NETO; 2015) os efeitos adversos gastrointestinais são os mais comuns durante o tratamento da tuberculose, podendo ser causados pelo próprio efeito químico dos antibacterianos, que podem agir sobre as células bacterianas e células humanas.

Em relação ao mês de início dos efeitos adversos, o primeiro mês de tratamento foi o que obteve a maior frequência 72 (36,55%), Maciel et al. (2010) relataram que o maior número de efeitos ocorreu no segundo mês de tratamento (41,59%), seguido do primeiro mês (20,35%). Vieira e Gomes (2008) em um estudo retrospectivo para avaliar a frequência de efeitos adversos com o esquema tríplice (2RHZ/4RH) na Santa Casa de São Paulo, o primeiro e o segundo mês de tratamento, obtiveram a mesma frequência de efeitos (29,2%).

Em 19 (9,6%) pacientes, houve a necessidade de mudar o esquema básico para outro esquema terapêutico, em decorrência da hepatotoxicidade em 14 pacientes e do exantema em 5 casos. Vieira e Gomes (2008) em sua casuística observaram que dos pacientes que participaram da pesquisa, (3,7%) necessitaram de mudança do esquema (2RHZ/4RH) para outro esquema, devido a ocorrência de efeitos maiores, a hepatotoxicidade foi responsável por (63,7%) destes. Nos estudos de Maciel et al. (2010) e Ferreira et al. (2013), não ocorreram modificações no tratamento ou efeitos adversos maiores no grupo de pacientes. A ausência de pacientes que necessitaram de mudança de esquemas na casuística nesses dois estudos, pode ser devido ao pequeno número de amostras em ambos.

O abandono do tratamento ocorreu em (11,61%) dos participantes da pesquisa, frequência muito maior que a aceitável pelo Ministério da Saúde que é de (5%). Em um estudo de caso controle realizado em unidades básicas de referência para o tratamento de TB na cidade de Porto Alegre para avaliar fatores preditores para o abandono de tratamento, cerca de 10,4% abandonaram o tratamento; nesse estudo, os fatores preditores evidenciados foram o etilismo, a infecção pelo HIV, o baixo nível de escolaridade e o fato de o paciente não residir com os familiares (CAMPANI, MOREIRA, TIETBOHEL; 2011).

6 CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que 48,9% dos pacientes com TB desenvolveram um ou mais efeitos adversos ao esquema básico, destes, a grande maioria foi de efeitos adversos menores. A maior prevalência foi encontrada no gênero masculino, com idade entre 40-49 anos, ensino fundamental e procedente de Belém.

Houve maior frequência de efeitos adversos no primeiro mês de tratamento, mas esses efeitos ocorreram em qualquer período durante o tratamento.

As taxas de efeitos adversos com o atual esquema de tratamento foram semelhantes aos encontrados no esquema I de tratamento.

Todos os pacientes que apresentaram os efeitos adversos, necessitaram de medicações para aliviar os sintomas, e apenas um pequeno número desses pacientes necessitou de mudança no esquema terapêutico. É de grande relevância que os profissionais de saúde identifiquem esses efeitos, bem como estabeleçam a conduta necessária para cada situação.

No estudo, relevante número de pacientes exibiu alguma comorbidade, com destaque para o diabetes mellitus, apoiando a literatura sobre o tema.

O abandono do tratamento ocorreu em uma frequência maior do que a esperada pelo Ministério da Saúde. Faz-se necessária elaboração de estratégias visando a diminuição do abandono de tratamento destes pacientes. Não foi possível associar o abandono como consequência dos efeitos adversos por falta de informação nos prontuários.

Dada a relevância epidemiológica da TB e as possíveis implicações que os efeitos adversos podem ocasionar para o seu controle, nosso trabalho evidencia a necessidade de estudos prospectivos nesse sentido.

7 REFERÊNCIAS

ARBEX, M.A. et al. Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: fármacos de primeira linha **J Bras Pneumol**. V. 36, n. 6, p. 626-640, 2010.

ALIASGHAR, F. et al. Adverse Reactions to Antituberculosis Drugs in Iranian Tuberculosis Patients. **Tuberculosis Research and Treatment**, v. 2014, a. ID 412893, p. 6, 2014.

BARRETO, A.M.W. Diagnóstico laboratorial. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**. v.5, n.2, p.68-73, 2006.

BAZZO, M.L. Micobactérias: epidemiologia e diagnóstico. **Revista de Patologia Tropical**. v.40, n.3, p 207-229, jul-set. 2011.

BARROS et al. **Estudo segmentar dos casos de tuberculose no Estado do Pará de janeiro a dezembro de 2001**. IN: Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 39; 2003 março; Belém (PA). Anais. FMTM/FUNEP, 2003. P. 113.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico** V. 48, n. 8, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Brasil Livre da Tuberculose: Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BELO, M.T.C.T. et al. Tuberculose e gênero em um município prioritário no estado do Rio de Janeiro **J bras Pneumol**. V. 36, n. 5, p. 621-625, 2010.

BETHLEM, E.P. Manifestações Clínicas da Tuberculose Pleural, Ganglionar, Geniturinária e do Sistema Nervoso Central. **Pulmão RJ**, v. 21, n. 1, p. 19-22, 2012.

CAPONE D.; CAPONE R.B.; SOUZA R.L.P. Diagnóstico por imagem da tuberculose. **Pulmão RJ**, v. 21, n. 1, p. 36-40, 2012.

CEZAR M.C. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente **Pulmão RJ**, v. 21, n. 1, p. 41-45, 2012.

COELHO, F.S; MARQUES, E.A. Etiologia. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**. v. 5, n. 2, p. 24-26, 2006.

CAMPANI S.T.A.; MOREIRA J.S.; TIETBOHEL C.N. Fatores preditores para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil na cidade de Porto Alegre **J bras Pneumol**. V. 37, n. 6, p. 776-782, 2011.

CONDE, M.B. et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J Bras Pneumol**. v.35, n.10, p.1018-1048, 2009

DAMASCENO G.S. et al. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil. **CLINICS** V. 68, n. 24, p. 329-337. 2013.

DE SIQUEIRA, H.R. O tratamento atual da tuberculose (para adolescentes e adultos) comentado. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**. v.9, n.2, p.61-71, 2010.

DORRONSORO, I; TORROBA, L. Microbiología de la tuberculosis. **An. Sist. Sanit. Navar.** v.30 s.2, p.67-84, 2007.

FLOE A. et al., Comorbidities, mortality and causes of death among patients with tuberculosis in Denmark 1998-2010: a Nationwide, register-based case-control study **Thorax Online First** V. 10 n. p. 209-218, 2017.

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 **J Bras Pneumol**. V. 39, n. 4, p. 76-83, 2013.

FIGUEIREDO, P.M.S. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de tuberculose extrapulmonar atendidos em hospital da rede pública no estado do Maranhão. **Rev Bras Clin Med**, v. 9, n. 1, p. 11-14, 2011.

GONÇALVES B.D.; CAVALINI L. T.; VALENTE J.G. Monitoramento epidemiológico da tuberculose em um hospital geral universitário **J Bras Pneumol**. V. 36, n., p. 347-355, 2010.

GOMES, T. **Tuberculose extrapulmonar: uma abordagem epidemiológica e molecular**. Vitória, 2013. Dissertação (Mestre em Doenças Infecciosas) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2013.

GUEDES H.M. et al. Perfil epidemiológico de pacientes portadores de TB internados em um hospital de referência na cidade do Rio de Janeiro **J Bras Pneumol**. V. 35, n. 8, p. 780-787. 2009.

HALL. R.G.; LEFF R.D.; GUMBO T. Treatment of Active Pulmonary Tuberculosis in Adults: Current **Pharmacotherapy**. v.29, n.12, p.1468–1481, dec. 2009.

JUNIOR R.T.; LOFFREDO L.C.M.; GASPARETTO R.M.; Clinical and epidemiological profile of tuberculosis in na urban área with high human development index in southeastern Brazil. Time series study **São Paulo Med J**. 2011

KOZAKEVICH, G.V; DA SILVA, R.M. Tuberculose: revisão de literatura. **Arq. Catarin Med**, v.44, n.4, p.34-47, out-dez. 2015.

LAPA; SILVA, J.R. Novos Aspectos da Patogenia da Tuberculose. **Pulmão RJ**. v.21, n.1, p.10-14, 2012.

LEWINSOHN. Diagnosis of tuberculosis in adults and children. **Clinical Infectious Diseases**. v.64, n.2, p.1-33, 2017.

LOPES, A.J. História natural e apresentação clínica. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**. v.5, n.2, p.40-45, 2006.

LOPES, A.J; JANSEN, J.M; CAPONE, D. Patogenia e Imunologia. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**. v.5, n.2, p.27-34, 2006.

- MACIEL M.S; MENDES P.D; GOMES, A.P. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. **Rev Bras Clin Med.** v.10, n.3, p. 226-30, mai-jun. 2012.
- MACIEL, E.L.N. et al. Efeitos adversos causados pelo novo esquema de tratamento da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. **J Bras Pneumol**, v. 36n. 2, p. 232-238, 2010.
- MARRA, C.A. et al. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. **INT J TUBERC LUNG DIS**, v. 11, n. 8, p. 868–875, 2007.
- MARQUES, P.R.L. **Efeitos adversos decorrentes do uso de fármacos antituberculose do esquema quádruplo em serviço de referência da Paraíba.** Recife, 2015. Dissertação (Mestre em Medicina Tropical) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, 2015.
- MELLO F.C.Q. Abordagem diagnóstica da tuberculose pulmonar **Pulmão RJ.** V. 21, n. 1, p. 27-31, 2012.
- MIGLIORI et al. European Union Standards for Tuberculosis Care **Eur Respir J.** V. 39, p. 807-819, 2012.
- NAHID. et al. Clinical Practice Guidelines for Drug-Susceptible TB. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 7, p. 147–95, 2016.
- OLIVEIRA, H.M.M.G. et al. Perfil epidemiológico de pacientes portadores de TB internados em um hospital de referência na cidade do Rio de Janeiro. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 8, p. 780-787, 2009.
- PAIVA, D.D. Patogenia. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto.** v.5, n.2, p. 35-39, 2006.
- PÉREZ, M.M.L. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. **Med Integral.** v.39, n.5, p.207-15, 2002.
- PEDRO A.S.; OLIVEIRA M. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura **Ver Panam Salud Publica** V. 33, n. 4, p. 223-234. 2013.
- PEREIRA J.C. et al.; Perfil e seguimento dos pacientes com tuberculose em município prioritário do Brasil **Rev Saúde Pública.** V. 6, n., p. 49-58. 2015.
- PERRECHI, M.C.T; RIBEIRO, S.A. Tratamento de tuberculose: integração entre assistência hospitalar e rede básica na cidade de São Paulo. **J Bras Pneumol.** v. 35, n. 11, p. 1100-1106, 2009.
- PILLER R.V.B. Epidemiologia da tuberculose. **Pulmão RJ.** v.21, n.1, p.4-9, 2012.
- RAWAT J.; SINDHWANI G.; BISWAS D.; Effect of age on presentation with diabetes: Comparison of nondiabetic patients with new smear-positive pulmonary tuberculosis patients **Lung India** V. 28, n. 3, p. 125-132, 2011.
- RESENDE L.S.O.; SANTOS-NETO E. T. Fatores de risco associado às reações adversas a medicamentos antituberculose **J Bras Pneumol.** V. 41, n., p. 77-88, 2015.
- SAN PEDRO, A; OLIVEIRA, R.M. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. **Rev Panam Salud Publica**, v. 33, n. 4, p. 294-301, 2013.

SPADA, Delurce Tadeu de Araujo. **Detecção de bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis* em saliva/muco ou escarro em centro de referência ambulatorial para tuberculose na cidade de São Paulo: baciloscopia, cultura convencional e automatizada.** São Paulo, 2009. 77 f. Tese (Doutorado em Microbiologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2009.

SEVERO N.P.F.; et al, Características clínico-demográficas de pacientes hospitalizados com tuberculose no Brasil, no período de 1994 a 2004 **J bras Pneumol.** V. 33, n. 5, p. 565-571, 2007.

SEISCENTO, M. Tuberculose em Situações Especiais: HIV, Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal. **Pulmão RJ**, v. 21, n. 1, p.23-26, 2012.

SHARMA S.K. MOHAN A. SHARMA A. Miliary tuberculosis: A new look at an old foe. **Journal of Clinical Tuberculosis and other Mycobacterial Diseases.** V. 3 n.3 p. 13-27. 2016.

SILVA, C.C.A.V.; ANDRADE M.S; CARDOSO M.D. Fatores associados ao abandono do tratamento de tuberculose em indivíduos acompanhados em unidades de saúde de referência na cidade do Recife, Estado de Pernambuco, Brasil, entre 2005 e 2010. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.22, n. 1, p. 77-85, 2013.

SILVA J.R.L. Novos aspectos da patogenia da tuberculose. **Pulmão RJ**, v. 21, n.1, p. 10-14, 2012.

SIMEÃO et al. Detecção do fator corda e avaliação do aspecto macroscópico das colônias de micobactérias: um eficiente teste de triagem combinado para a identificação presuntiva do complexo *Mycobacterium tuberculosis* em meios sólidos. **J. bras Pneumol.** V. 35, n. 12, p. 1212-1216, 2009.

SIMÕES, M.J.S. Características clínico-demográficas de pacientes hospitalizados com tuberculose no Brasil, no período de 1994 a 2004. **J Bras Pneumol**, v. 33n. 5, p. 565-571, 2007.

SIQUEIRA et al. O tratamento atual da tuberculose (para adolescentes e adultos) comentado. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto.** v.9, n.2, 2010.

TEIXEIRA, H.C; ABRAMO, C; MUNK, M.E. Diagnóstico imunológico da tuberculose: Problemas e estratégias para o sucesso. **J Bras Pneumol.** v.33, n.3, p.323-334, 2007.

TELAROLLI, J.R. et al. Clinical and epidemiological profile of tuberculosis in an urban area with high human development index in southeastern Brazil. **São Paulo Med J**, v. 135, n. 5, p. 1-7, 2017.

TELLES, M.A.S. Detecção do fator corda e avaliação do aspecto macroscópico das colônias de micobactérias: um eficiente teste de triagem combinado para a identificação presuntiva do complexo *Mycobacterium tuberculosis* em meios sólidos. **J Bras Pneumol.** v.35, n.12, p.1212-1216, 2009.

TOSTMANN A. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review **Journal of Gastroenterology and Hepatology** V. 23, n. 18, p. 192-202, 2008.

VIEIRA, D.E.O.; Gomes M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo **J Bras Pneumol.** V. 34, n. 12, p. 1049-1055, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Tuberculosis Report**. Geneva, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Safety of Medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions**. Geneva, 2002.

ZOCHE, T.L; SILVA, R.M. Tuberculose no município de Tubarão nos anos 2000-2006: estudo epidemiológico. **Pulmão RJ**, v. 18, n. 2, p. 70-76, 2009.

Apêndices

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO – Efeitos Adversos Causados Pelo Esquema de Tratamento Básico da Tuberculose em um Hospital Universitário de Referência.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

1. IDENTIFICAÇÃO:

Nº do prontuário: _____

DATA: _____

Data de nascimento: ___/___/___

Idade do diagnóstico: _____

Procedência: _____

Sexo () Masculino () Feminino

Escolaridade:

- () analfabeto;
- () Ensino Fundamental;
- () Ensino Médio;
- () Ensino Superior;
- () Ignorada.

2. AGRAVOS ASSOCIADOS:

() AIDS () Diabetes () Alcoolismo () Doenças Psiquiátricas () Outros: _____

3. TIPO DE ENTRADA:

() Caso novo; () Recidiva; () Reingresso por abandono; () Sem informação.

4. FORMA:

() Pulmonar

() Extra-pulmonar

() Ganglionar;

() Miliar;

() Cutânea;

() Pleural;

() Ocular;

() Laringea;

() Genitourinário;

() Óssea;

() Outros: _____

Pulmonar + Extra-pulmonar

- | | | |
|------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ganglionar; | <input type="checkbox"/> Miliar; | <input type="checkbox"/> Cutânea; |
| <input type="checkbox"/> Pleural; | <input type="checkbox"/> Ocular; | <input type="checkbox"/> Laringea; |
| <input type="checkbox"/> Genitourinário; | <input type="checkbox"/> Óssea; | <input type="checkbox"/> Outros: _____ |

5. TRATAMENTO:

5.1. Drogas

- | | |
|---------------------------------------|------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Rifampicina; | <input type="checkbox"/> Pirazinamida; |
| <input type="checkbox"/> Isoniazida; | <input type="checkbox"/> Estreptomicina; |
| <input type="checkbox"/> Etambutol; | |

5.2. Tempo de tratamento com o esquema básico (2RHZE/4RH):

- menos de 06 meses de tratamento;
- 06 meses de tratamento;
- mais de 06 meses de tratamento.

5.3 Abandono de tratamento:

- Não
- Sim

Por quanto tempo:

- por até 2 meses
- por mais de 2 meses;
- definitivamente

Motivo: _____

5.4 Melhora dos sintomas: sim não

6 EFEITOS ADVERSOS AO TRATAMENTO:

- Não
- Sim:
- | | |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Dor articular | <input type="checkbox"/> Dor em membros |
| <input type="checkbox"/> Dor muscular | <input type="checkbox"/> Insônia |
| <input type="checkbox"/> Perda de memória | <input type="checkbox"/> Náuseas e/ou vômitos |
| <input type="checkbox"/> Cefaléia | <input type="checkbox"/> Epigastralgia e/ou dor abdominal |

APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO DO ORIENTADOR

Eu, Lúcia Helena Messias Sales, aceito orientar o Trabalho de Conclusão de Curso – TCC do curso de Medicina da UFPA, intitulado “ Efeitos Adversos Causados Pelo Esquema de Tratamento Básico da Tuberculose em um Hospital Universitário de Referência no Tratamento de Tuberculose”, que será desenvolvido pelos discentes Edinelson Rodrigues Monteiro e Raderi Luiz Cardoso dos Santos, comprometendo-me a dedicar o tempo mínimo de 02 (duas) horas semanais para o acompanhamento do TCC, assim como, de participar da defesa do trabalho como membro examinador, devendo presidir a banca examinadora.

Informo também, ter ciência que a orientação deverá estar de acordo com o manual das orientações para apresentação do TCC e que, na eventual ocorrência de algum fato que prejudique o processo de orientação, o mesmo deverá ser formalmente comunicado a coordenação do TCC.

Belém, 09 de junho de 2017.

Assinatura.

APÊNDICE C – TERMO DE COMPROMISSO DO DISCENTE

TÍTULO DO PROJETO: Efeitos Adversos Causados Pelo Esquema de Tratamento Básico da Tuberculose em um Hospital Universitário de Referência.

ORIENTADORA: Lúcia Helena Messias Sales.

PESQUISADORES: Edinelson Rodrigues Monteiro e Raderi Luiz Cardoso dos Santos.

Os pesquisadores do projeto acima identificados assumem o compromisso de:

- Preservar a privacidade dos entrevistados cujos dados serão coletados;
- Que as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão;
- Que as informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa.
- Que serão respeitadas todas as normas da Resolução 196/96 e suas complementares na execução deste projeto.

Pesquisadores:

Edinelson Rodrigues Monteiro: _____

Raderi Luiz Cardoso dos Santos: _____

Belém, 09 de junho de 2017.

APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

EFEITOS ADVERSOS CAUSADOS PELO ESQUEMA DE TRATAMENTO BÁSICO DA TUBERCULOSE EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA NO TRATAMENTO DE TUBERCULOSE.

Instituição dos pesquisadores: Hospital Universitário João de Barros Barreto/UFGA

Pesquisador responsável: Lúcia Helena Messias Sales, Edinelson Rodrigues Monteiro e Raderi Luiz Cardoso dos Santos.

- Este documento que você está lendo é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Ele contém explicações sobre o estudo que você está sendo convidado a participar.
- Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida participar, você será solicitado a assiná-lo e receberá uma cópia do mesmo.
- Antes de assinar faça perguntas sobre tudo o que não tiver entendido bem. A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo).

- Seu (sua) filho (a) está sendo convidado (a) a participar de um estudo porque ele (ela) tem diagnóstico de tuberculose durante o período de 2015 e/ou 2016 no Hospital Universitário João de Barros Barreto. Estamos consultando você sobre a possibilidade de acessarmos dados dos prontuários médicos do seu filho (a). Para você decidir se estamos autorizados a utilizar estes dados, precisa conhecer os objetivos deste projeto de pesquisa, os benefícios, riscos e consequências para seu (sua) filho (a) envolvidos em sua autorização. Após receber todas as informações abaixo você poderá fornecer o seu consentimento por escrito para a participação do seu (sua) filho (a), através de sua assinatura e data neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE):
 - Estudar os resultados do novo esquema terapêutico para a tuberculose – o que você usou;
 - Estudar possíveis efeitos colaterais sobre esse novo esquema de tratamento;
 - Avaliar a aderência, ou seja, se houve casos de abandono do tratamento e quantificar estes casos porventura existentes;
 - Comparar resultados do novo esquema terapêutico com o tratamento utilizado anteriormente.

- Você está sendo convidado a participar exatamente concordando com que os pesquisadores acessem seu prontuário médico, assim como de outras pessoas que, como você, foram tratados para tuberculose durante o período de 2015 e/ou 2016 no Hospital Universitário João de Barros Barreto e colem dados seus ali contidos com a finalidade de:

- Estudar os resultados do novo esquema terapêutico para a tuberculose – o que você usou;
- Estudar possíveis efeitos colaterais sobre esse novo esquema de tratamento;
- Avaliar a aderência, ou seja, se houve casos de abandono do tratamento e quantificar estes casos porventura existentes;
- Comparar resultados do novo esquema terapêutico com o tratamento utilizado anteriormente.

Procedimentos do estudo

- Não haverá nenhuma outra forma de envolvimento ou comprometimento neste estudo.

Riscos e benefícios

- Os pesquisadores se comprometem a não divulgar, de forma alguma, sua identidade durante e após o término do estudo. Isto para evitar o risco de você ter as informações de seu prontuário divulgadas e vinculadas à sua pessoa, ou seja, os dados coletados não terão o seu nome vinculado aos mesmos.
- Caso esse procedimento possa gerar algum tipo de constrangimento você não precisa realizá-lo.
- Sua participação poderá ajudar no maior conhecimento sobre o tratamento da tuberculose.

Participação, recusa e direito de se retirar do estudo

- Sua participação é voluntária. Você não terá nenhum prejuízo se não quiser participar.
- Você poderá se retirar desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.
- Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

Confidencialidade

- Seus dados serão manuseados somente pelos pesquisadores e não será permitido o acesso a outras pessoas.
- Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas, entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Eu, _____ RG _____,
 após receber uma explicação completa dos objetivos do estudo e dos procedimentos envolvidos concordo voluntariamente em fazer parte deste estudo/concordo voluntariamente que meu filho (a) faça parte deste estudo.

Belém, _____ de _____ de _____

Participante ou Responsável

Pesquisador Responsável: **Lúcia Helena Messias Sales**, telefone: 32016653

Edinelson Rodrigues Monteiro, telefone: 983844934

Raderi Luiz Cardoso dos Santos, telefone: 984312243

Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto - Rua dos Mundurucus, 4487, Fone: 32016754, E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

APÊNDICE - E – TRABALHO NO FORMATO DE ARTIGO.

Efeitos adversos causados pelo esquema de tratamento básico da tuberculose em um hospital universitário de referência no tratamento de tuberculose*

Adverse effects caused by the basic treatment scheme of tuberculosis in a reference university hospital in the treatment of tuberculosis

Edinelson Rodrigues Monteiro ¹, Raderi Luiz Cardoso dos Santos ², Lúcia Helena Messias Sales ³

Resumo

Objetivo: Descrever os efeitos adversos causados pelo esquema de tratamento básico da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde. **Métodos:** estudo retrospectivo, observacional, transversal dos prontuários de pacientes com tuberculose tratados com o esquema básico no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no município de Belém, Pará, no período de 2015 e 2016. **Resultados:** À amostra incluiu 198 pacientes, e 97 (48,9%) apresentaram um ou mais efeitos adversos relacionados ao esquema básico. A frequência de efeitos adversos menores foi de (87,82%), e a dos efeitos maiores foi de (12,18%). O envolvimento gastrointestinal e o cutâneo foram os mais frequentes (48,74% e 37,05%, respectivamente). Os efeitos adversos foram mais comuns no primeiro mês de tratamento (36,5%). Houve a necessidade de mudança do esquema terapêutico em 19 casos (9,6%). À hepatite medicamentosa foi o efeito colateral que mais exigiu modificações terapêuticas. Cerca de (11,61%) pacientes abandonaram o tratamento. **Conclusão:** À frequência de efeitos adversos relacionados ao esquema básico de tratamento da tuberculose foi de (48,9%) em nossa amostra. O abandono de tratamento ocorreu em uma frequência alta. Apenas em um número pequeno de pacientes houve a necessidade de mudança no esquema terapêutico. Dada a relevância epidemiológica da tuberculose e as possíveis implicações que os efeitos adversos podem ocasionar, faz-se necessário mais estudos prospectivos nesse sentido são necessários.

Descritores: Tuberculose; Esquema básico; Efeitos adversos.

Abstract

Objectives: To describe the adverse effects caused by the tuberculosis basic treatment scheme recommended by the Ministry of Health. **Methods:** Retrospective, observational, cross-

sectional study of the medical records of patients with tuberculosis treated with the basic regimen at the University Hospital, in the municipality of Belém, Pará, in the period of 2015 and 2016. **Results:** The sample included 198 patients, and 97 (48,9%) had one or more adverse effects related to the basic regimen. The frequency of minor adverse effects was (87,82%), and the greatest effects were (12,18%). The gastrointestinal and cutaneous involvement were the most frequent (48,74% and 37,05%, respectively). Adverse effects were more common in the first month of treatment (36,5%). There was a need to change the therapeutic regimen in 19 cases (9,6%). Drug hepatitis was the side effect that most required therapeutic modifications. Approximately (11,61%) patients discontinued treatment. **Conclusions:** The frequency of adverse effects related to the basic tuberculosis treatment scheme was (48,9%) in our sample. Treatment discontinuation occurred at a high frequency. Only in a small number of patients was there a need to change the therapeutic regimen. Given the epidemiological relevance of tuberculosis and the possible implications of adverse effects, further prospective studies are needed are necessary.

Keywords: Tuberculosis; Basic scheme; Adverse effects.

*Trabalho realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará (PA) Brasil.

1. Estudante de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

2. Estudante de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

3. Discente. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

Apoio financeiro: Nenhum.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa milenar, que ocorre em todo o mundo, causada pelo agente etiológico *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), sendo responsável mundialmente por um grande problema de saúde pública, evidenciado pela magnitude dos dados dessa doença.

A Organização Mundial da Saúde aponta uma estimativa de 10,4 milhões de novos casos de TB em 2015, dos quais 5,9 milhões (56%) foram homens, 3,5 milhões (34%) mulheres e 1,0 milhão (10%) crianças, do total de novos casos, 1,2 milhões (11%) ocorreram em pessoas

vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Com estimativa de 1,5 milhão de óbitos ¹. Neste contexto, portanto, os esquemas terapêuticos para essa doença exercem papel de fundamental importância.

No Brasil, desde o ano de 2009, utiliza-se o esquema básico de tratamento, composto por: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RHZE). Para os casos novos e de recidivas de tuberculose ². Esse esquema apresenta elevada eficácia no tratamento da tuberculose, mas podem ocasionar efeitos adversos de diferentes graus de intensidade, contribuindo para a interrupção ou o abandono do tratamento, podendo levar ao aumento da resistência adquirida, falência do tratamento, aumento do número de casos de tuberculose, do número de óbitos ³ e, em algumas ocasiões, o aumento da duração do tratamento, com conseqüente diminuição da adesão ao tratamento ou mesmo mudança no esquema terapêutico ⁴.

Entre os fatores relacionados à ocorrência de efeitos adversos estão: idade elevada, alcoolismo, coinfeção pelo HIV, desnutrição e história prévia de doença hepática ³.

Os efeitos mais frequentes ao esquema básico são: mudança da coloração da urina (ocorre universalmente), intolerância gástrica (40%), alterações cutâneas (20%), icterícia (15%) e artralgia (4%). Ocorrendo em uma frequência de 3 a 20% dos casos ².

O objetivo do presente estudo foi verificar a frequência de efeitos adversos durante o tratamento de tuberculose com o esquema básico (RHZE) em pacientes acompanhados no Hospital Universitário João de Barros Barreto no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2016.

Métodos

Estudo retrospectivo, observacional e transversal. Realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto, em Belém, no estado do Pará. Foram incluídos pacientes com faixa etária acima de 10 anos de idade, de ambos os sexos com diagnóstico de tuberculose confirmado ou suspeito, e que realizaram o tratamento com o esquema básico. Foram excluídos pacientes que foram transferidos, menores de 10 anos, os óbitos, aqueles que apresentavam dados incompletos nos prontuários e aqueles que apresentavam comorbidades com sinais e/ou sintomas semelhantes aos efeitos adversos. Os dados foram coletados dos prontuários eletrônicos dos pacientes.

Os efeitos adversos foram classificados de acordo com o Manual de Recomendações Para o Controle da Tuberculose no Brasil 2011, do Ministério da Saúde ¹, em menores: prurido, epigastralgia/dor abdominal, acne, náuseas/vômitos, artralgia, exantema leve, dor em membros, cefaleia, insônia e mialgia. Os maiores são: hepatotoxicidade, hipoacusia, vertigem, nistagmo,

nefrite intersticial, alterações hematológicas, neurite óptica, psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica e hipersensibilidade de moderada a grave.

O presente estudo, é parte integrante do projeto de pesquisa intitulado: Estudo clínico-epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de tuberculose atendidos em uma unidade de referência secundária a partir da introdução de novo esquema terapêutico. Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

Resultados

O grupo total estudado foi de 198 pacientes, desses, 97 (48,9%) apresentaram um ou mais efeitos adversos, perfazendo um total de 197 ocorrências de efeitos adversos durante o período do estudo. Dos efeitos adversos encontrados, 173 (87,82%) foram reações menores e em todos os casos foram prescritas medicações de alívio dos sintomas; a reação menor mais frequente foi a epigastralgia com 46 (23,35%) casos, seguido de prurido, com 33 (16,75%) eventos. As reações maiores foram responsáveis por 24 (12,18%) casos, tendo a hepatopatia medicamentosa ocorrido em 19 (9,56%) casos (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos tipos de efeitos adversos de acordo com à sua gravidade, durante o tratamento para tuberculose no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016.

Efeitos colaterais	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Efeitos colaterais menores		
Epigastralgia/dor abdominal	46	23,35
Prurido	33	16,75
Náuseas/vômitos	31	15,73
Acne	26	13,2
Artralgia	12	6,1
Exantema leve	9	4,56
Dor em membros	6	3,04
Cefaleia	5	2,53
Insônia	4	2,03
Mialgia	1	0,5
Total dos efeitos colaterais menores	173	87,82
Efeitos colaterais maiores		
Hepatite medicamentosa	19	9,65
Exantema ou hipersensibilidade de moderada a grave	5	2,53
Total dos efeitos colaterais maiores	24	12,18
Total dos efeitos colaterais	197	100

Os sistemas orgânicos mais afetados por reações adversas foram o gastrointestinal (48,74%) e o cutâneo com (37,05%) de frequência (Tabela-3).

Tabela 3 – Distribuição dos efeitos adversos observados durante o tratamento da tuberculose de acordo com os sistemas do organismo, nos pacientes que realizaram o tratamento no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016.

Grupo de efeitos colaterais	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Gastrointestinais	96	48,74
Cutâneo	73	37,05
Articular/muscular	19	9,65
Neurológico	9	4,56
Total	197	100

A tabela 4 descreve os efeitos colaterais do tratamento com relação ao mês de sua ocorrência, na amostra do estudo, foi observado maior frequência de reações (36,55%) durante o primeiro mês de tratamento. Em 17 pacientes o tratamento foi prolongado, não houveram reações adversas atribuídas ao esquema terapêutico após os 6 meses de tratamento.

Tabela 4 – Efeitos adversos observados no tratamento da tuberculose e relação ao mês de sua ocorrência nos pacientes com diagnóstico de tuberculose do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016.

Mês do início do efeito adverso	Efeitos adversos (n)	Frequência (%)
1°	72	36,55
2°	63	31,98
3°	22	11,16
4°	31	15,75
5°	7	3,55
6°	2	1,01
Total	197	100

A hepatopatia medicamentosa ocorreu em 19 pacientes, em 5 desses casos, não houve a necessidade de mudanças do esquema de tratamento, tendo sido suspenso temporariamente as medicações do esquema básico e posteriormente reintroduzidas. Em 19 (9,6%) pacientes, houve

a necessidade de mudança do esquema terapêutico devido a ocorrência de efeitos maiores; a hepatopatia medicamentosa foi a reação mais frequente considerando a necessidade de mudança terapêutica, ocorrida em 14 (73,68%) pacientes, como mostra a tabela 4.

Tabela 4 – Frequência dos efeitos adversos observados no tratamento da tuberculose em relação a necessidade de mudança na terapêutica dos pacientes no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016.

Efeito adverso	n (%)	Esquema 2RHE/7RH n (%)	Esquema 2RZES/4RE n (%)
Hepatite medicamentosa	14 (73,68)	12 (63,16)	2 (10,52)
Exantema	5 (26,32)	3 (15,8)	2 (10,52)
Total	19 (100)		

No que diz respeito ao abandono de tratamento, 23 (11,61%) abandonaram o tratamento. Nesse grupo, 16 pacientes manifestaram um ou mais efeitos adversos, náuseas/vômitos 11 (44%) como mais frequente, como mostra a tabela 5. Em grande parte dos prontuários desses pacientes, não haviam informações sobre a causa do abandono do tratamento ou por quanto tempo interromperam o tratamento, nos que havia essa informação, o período de interrupção de tratamento variou de 1 a 2 meses.

Tabela 5 – Efeitos adversos nos pacientes que abandonaram o tratamento para tuberculose, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de 2015 e 2016.

Efeito adverso	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Náuseas/vômitos	11	44
Epigastralgia/dor abdominal	7	28
Prurido	3	12
Exantema	2	8
Edema/irritação leve	1	4
Acne	1	4
Total	25	100

Todos os pacientes tiveram melhora do quadro clínico da tuberculose e receberam alta por cura do ambulatório.

Discussão

Em nosso estudo, aproximadamente metade dos pacientes (48,9%) apresentaram um ou mais efeitos adversos ao esquema básico. Em um estudo realizado em um serviço de referência no tratamento de doenças infecciosas, no qual foram avaliados 257 pacientes, (27,63%) apresentaram algum efeito adverso⁵. Em um estudo retrospectivo realizado no Brasil, cerca de (83,54%) desenvolveram pelo menos um efeito adverso⁶. Entre as possíveis causas que podem explicar essas diferenças entre os resultados presentes na literatura estão: a falta de questionamentos de todos os efeitos adversos durante o seguimento do paciente, ou talvez esses efeitos ocorram de uma forma tão leve ou mesmo fugaz que os pacientes não consideram relevante relatá-los ao médico⁷.

Do total de efeitos adversos encontrados em nosso estudo, a maior parcela correspondeu a efeitos menores (87,82%), o sintoma epigastralgia/dor abdominal com (23,35%) dos eventos, foi o mais prevalente em nossa casuística. Segundo a American Thoracic Society, as reações gastrointestinais menores são as mais frequentes observadas no decorrer do tratamento⁸.

A hepatite medicamentosa foi a reação maior mais encontrada, (9,65%) do total de reações adversas. Em uma revisão de literatura do ano de 2014, afirma que a prevalência de hepatotoxicidade relacionada ao esquema de tratamento básico varia entre (4,3 - 19%) em diversos estudos na literatura⁹.

Em relação à distribuição dos efeitos adversos nos sistemas do organismo, os gastrointestinais (48,74%), seguida dos cutâneos (37,05%), foram os mais prevalentes. Em um estudo conduzido no Brasil, os efeitos mais frequentes foram os gastrointestinais (68,64%), a neuropatia periférica (11,86%) e os cutâneos (7,62%)⁵. Os efeitos adversos gastrointestinais são os mais comuns durante o tratamento da tuberculose, podendo ser causados pelo próprio efeito químico dos antibacterianos, que podem agir sobre as células bacterianas e células humanas³.

Em nosso estudo, encontramos a maior frequência de efeitos adversos durante o primeiro e segundo mês de tratamento. Resultado semelhante ao encontrado em um estudo conduzido no Estado do Espírito Santo⁶.

No presente estudo, (9,6%) dos pacientes, houve a necessidade de mudança do esquema básico para outro esquema terapêutico, em decorrência da hepatotoxicidade ou do exantema. Resultado discordante ao encontrado em outros estudos^{6 10}. A ausência de pacientes que necessitaram de mudança de esquema terapêutico na casuística desses dois estudos, pode ser devido ao pequeno número de amostras utilizadas.

O abandono do tratamento ocorreu em (11,61%) dos participantes da pesquisa, frequência muito maior que a aceitável pelo Ministério da Saúde que é de (5%)². Em um estudo de caso controle realizado em unidades básicas de referência para o tratamento de tuberculose na cidade de Porto Alegre para avaliar fatores preditores para o abandono de tratamento, cerca de 10,4% abandonaram o tratamento¹¹. Dessa forma faz-se necessário a elaboração de estratégias visando a diminuição do abandono de tratamento destes pacientes. Não foi possível associar o abandono como consequência dos efeitos adversos por falta de informação nos prontuários.

Como conclusões, podemos afirmar que a frequência de efeitos adversos relacionados ao esquema básico de tratamento nos pacientes do Hospital Universitário João de Barros Barreto foi de (48,9%), com um pequeno número de pacientes que necessitaram de mudança terapêutica (9,6%) devido aos efeitos adversos. Os efeitos adversos podem ocorrer em qualquer período do tratamento. Sendo necessário o seu pronto reconhecimento para um melhor manejo destes. A literatura sobre a ocorrência de efeitos adversos com o novo esquema básico de tratamento na população brasileira é escassa e dada à relevância epidemiológica da tuberculose e as possíveis implicações que os efeitos adversos podem ocasionar para o seu controle, faz-se necessário mais estudos prospectivos nesse sentido são necessários.

Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Tuberculosis Report**. Geneva, 2016.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
3. RESENDE L.S.O.; SANTOS-NETO E. T. Fatores de risco associado às reações adversas a medicamentos antituberculose **J Bras Pneumol**. V. 41, n., p. 77-88, 2015.
4. ARBEX, M.A. et al. Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: fármacos de primeira linha **J Bras Pneumol**. V. 36, n. 6, p. 626-640, 2010.
5. MARQUES, P.R.L. **Efeitos adversos decorrentes do uso de fármacos antituberculose do esquema quádruplo em serviço de referência da Paraíba**. Recife, 2015. Dissertação (Mestre em Medicina Tropical) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, 2015.

6. MACIEL, E.L.N. et al. Efeitos adversos causados pelo novo esquema de tratamento da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. **J Bras Pneumol**, v. 36n. 2, p. 232-238, 2010.
7. VIEIRA, D.E.O.; Gomes M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo **J Bras Pneumol**. V. 34, n. 12, p. 1049-1055, 2008.
8. NAHID. et al. Clinical Practice Guidelines for Drug-Susceptible TB. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 7, p. 147–95, 2016.
9. ALIASGHAR, F. et al. Adverse Reactions to Antituberculosis Drugs in Iranian Tuberculosis Patients. **Tuberculosis Research and Treatment**, v. 2014, a. ID 412893, p. 6, 2014.
10. 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 **J Bras Pneumol**. V. 39, n. 4, p. 76-83, 2013.
11. CAMPANI S.T.A.; MOREIRA J.S.; TIETBOHEL C.N. Fatores preditores para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil na cidade de Porto Alegre **J Bras Pneumol**. V. 37, n. 6, p. 776-782, 2011.

ANEXOS

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE ATENDIDOS EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA SECUNDÁRIA A PARTIR DA INTRODUÇÃO DE NOVO ESQUEMA TERAPÊUTICO.

Pesquisador: Lucia Helena Messias Sales

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 17164413.1.0000.0017

Instituição Proponente: Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 316.753

Data da Relatoria: 25/06/2013

Apresentação do Projeto:

Será feito um estudo retrospectivo indutivo descritivo de fonte primária e secundária, a partir da análise dos prontuários de todos os casos de Tuberculose (confirmados ou suspeitos) segundo o Programa Nacional de Controle da Tuberculose, em pacientes de ambos os sexos, atendidos no Serviço de Referência Secundária, Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2010 a fevereiro de 2020. A pesquisa será realizada no Serviço do Departamento de Arquivos Médicos e Estatística (DAME) do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB). Pacientes com faixa etária acima de 10 anos de idade, diagnosticados com tuberculose que foram submetidos ao novo esquema terapêutico serão a população do estudo. A pesquisa será realizada no período de junho de 2013 a abril de 2010 e a coleta de dados será feita pela análise de prontuários de pacientes diagnosticados com tuberculose através do protocolo de pesquisa (Apêndice A) e que fazem acompanhamento ambulatorial no HUJBB, no período de março de 2010 a fevereiro de 2020.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de Tuberculose, atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto a partir da introdução do novo esquema

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA



Continuação do Parecer: 316.753

terapêutico para a doença no Brasil.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os pesquisadores se comprometem a não divulgar, de forma alguma, a identidade do sujeito da pesquisa durante e após o término do estudo. Isto para evitar o risco de ter as informações de seu prontuário divulgadas e vinculadas à sua pessoa, ou seja, os dados coletados não terão o nome do sujeito estudado vinculado aos mesmos.

Benefícios:

Auxiliar as ações para o combate à Tuberculose a partir das análises do estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Adequada e relevante. Recomenda-se a introdução do campo data no TCLE para os pesquisadores que irão obter o termo

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados e adequados. Recomenda-se a introdução do campo data no TCLE para os pesquisadores que irão obter o termo

Recomendações:

Recomenda-se a introdução do campo data no TCLE para os pesquisadores que irão obter o termo

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomenda-se a introdução do campo data no TCLE para os pesquisadores que irão obter o termo

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, este Colegiado manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa por estar de acordo com a Resolução nº466/2012 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Ainda em atendimento a Res. 466/2012 esclarecemos que a responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

E ao mesmo cabe ainda:

1- desenvolver o projeto conforme delineado;

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
JOÃO DE BARROS BARRETO -
UFPA



Continuação do Parecer: 316.753

- 2- elaborar e apresentar os relatórios parciais, e em prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após a finalização da pesquisa, apresentar o relatório final, incluindo os resultados finais da pesquisa, impresso e na Plataforma Brasil;
- 3- apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento;
- 4- manter em arquivo, sob sua guarda, por um período de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa, os seus dados, em arquivo físico ou digital;
- 5- encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto;
- 6- justificar, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não-publicação dos resultados.

BELEM, 26 de Junho de 2013

Assinador por:
João Soares Felício
(Coordenador)

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487
Bairro: GUAMA CEP: 66.073-000
UF: PA Município: BELEM
Telefone: (91)3201-6754 Fax: (91)3201-6663 E-mail: cephujbb@yahoo.com.br