

LILLIAN NASCIMENTO RIBEIRO

**ASPECTOS DA TERAPIA ANTITUBERCULOSE PRECONIZADA NA ATENÇÃO
PRIMÁRIA À SAÚDE NO BRASIL**

BELO HORIZONTE

2015

Lillian Nascimento Ribeiro

Aspectos da terapia antituberculose preconizada na atenção primária à saúde no
Brasil

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

Orientadora: Dra. Andrea de Castro Perez

Instituto de Ciências Biológicas
Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte
2015

043

Ribeiro, Lillian Nascimento.

Aspectos da terapia antituberculose preconizada na atenção primária à saúde no Brasil [manuscrito] /Lillian Nascimento Ribeiro. – 2015.

62 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Andrea de Castro Perez.

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

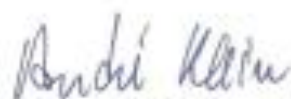
1. Tuberculose - Tratamento - Teses. 2. Mycobacterium tuberculosis - Teses. 3. Cuidados primários de saúde - Teses. 4. Antibióticos antituberculose. 5. Farmacologia - Teses. I. Perez, Andrea de Castro. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 615

"ASPECTOS DA TERAPIA ANTITUBERCULOSE PRECONIZADA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE NO BRASIL"

Lilian Nascimento Ribeiro

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia 15 de julho de 2015, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:



PROF. ANDRÉ KLEIN

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



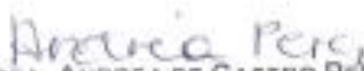
DRA. GRAZIELLE CAROLINE DA SILVA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Ma. Natália Alves de Matos

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROFA. ANDREA DE CASTRO PEREZ

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ORIENTADORA

Curso de Especialização em Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG
Belo Horizonte, 15 de julho de 2015

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pelas bênçãos concedidas em minha vida e pela força que me permitiu chegar até aqui.

À professora Andrea de Castro Perez, minha orientadora neste trabalho, pela escuta, paciência, apoio e compreensão.

A todos os professores do Curso de Especialização em Farmacologia, em especial ao professor Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira, pela disponibilidade, atenção, cuidado e auxílio constante.

Aos colegas de turma, pela parceria que formamos durante os longos finais de semana de estudo.

Aos meus familiares, que mesmo distantes sempre se mostraram presentes, pelas orações e torcida.

Finalmente, agradeço ao meu parceiro de vida Hilton, pelo apoio fundamental, cumplicidade, companheirismo, incentivo e por me fortalecer nos momentos mais difíceis.

RESUMO

A tuberculose é um grave problema de saúde pública mundial, representando a segunda maior causa de morte por doença infecciosa. O Brasil faz parte de um grupo de 22 países que concentram 80% dos casos de tuberculose no mundo, por isso o controle desta doença é uma das estratégias prioritárias da atenção primária à saúde no país. O principal agente etiológico da tuberculose pulmonar é o *Mycobacterium tuberculosis*, um bacilo aeróbio estrito, álcool-ácido resistente. A via de contágio é quase sempre inalatória e a fonte de infecção habitual é o indivíduo bacilífero, porém o desenvolvimento da doença ativa depende de fatores relacionados à imunidade do hospedeiro e à carga bacilar infectante. O diagnóstico é feito através da avaliação do quadro clínico, exames bacteriológicos (baciloscopia e/ou cultura) e radiológicos, além da realização de testes moleculares. Os princípios básicos para o tratamento da tuberculose incluem a associação medicamentosa adequada, com doses corretas e uso por tempo suficiente, bem como a supervisão da tomada dos medicamentos. Os fármacos rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol são atualmente considerados como os agentes antituberculose de primeira linha e constituem o atual esquema padrão para casos novos da doença na atenção primária à saúde no Brasil. O Programa Nacional de Controle da Tuberculose preconiza que a cadeia de transmissão da doença seja interrompida, mediante o diagnóstico do maior número possível de casos de tuberculose bacilífera e a conclusão do tratamento pelos pacientes. Isso é um grande desafio para a saúde pública, já que um dos principais problemas no combate à tuberculose é a não adesão dos pacientes ao tratamento proposto, o que pode transformá-los em doentes crônicos, com microrganismos resistentes aos fármacos usuais. Portanto, é fundamental que o serviço e os profissionais de saúde tenham condutas adequadas, com abordagens que visem à redução do estigma que ainda existe em torno da doença e à melhoria das estratégias para adesão do paciente ao tratamento, a fim de reduzir as taxas de abandono e aumentar a proporção de cura da tuberculose.

Palavras-chave: tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, atenção primária à saúde, fármacos antituberculose.

ABSTRACT

Tuberculosis is a serious public health problem worldwide, representing the second largest cause of death from infectious disease. Brazil is part of a group of 22 countries that account for 80% of tuberculosis cases in the world, so the control of this disease is a strategic priority of primary health care in the country. The main etiologic agent of pulmonary tuberculosis is *Mycobacterium tuberculosis*, a strict aerobic bacillus, acid-resistant. The route of contamination is often inhalation and the usual source of infection is the infected patient. The development of the disease depend on factors related to host immunity and infectious bacterial load. The diagnosis is made by evaluating clinical, bacteriological (smear and / or culture) and radiological tests, in addition to performing molecular tests. The basic principles for the treatment of tuberculosis include the appropriate combination of medicaments with the correct dose and length of time under supervision. The drugs rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol are currently considered as antituberculosis frontline agents and are the current standard regimen for new cases in primary health care in Brazil. The National Tuberculosis Control Programme provides that the disease transmission chain is interrupted by the diagnosis of the greatest possible number of cases of tuberculosis bacillus and the completion of the treatment by patients. This is a major challenge for public health, as a major problem in this fight against tuberculosis is the non-adherence of patients to the proposed treatment, which can turn them into chronic patients with organisms resistant to the usual drugs. It is therefore critical that the service and health professionals have appropriate protocols, with approaches aimed at reducing the stigma that still exists around the disease and improve strategies for patient adherence to the treatment in order to reduce medical treatment dropout rates and increase cure rates of tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, primary care to health, anti-tuberculosis drugs.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APS	Atenção Primária à Saúde
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
OMS	Organização Mundial de Saúde
WHO	World Health Organization
BCG	Bacilo Calmette Guerin
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
BK	Bacilo de Koch
BAAR	Bacilos álcool-ácido resistentes
MS	Ministério da Saúde
R	Rifampicina
H	Isoniazida
Z	Pirazinamida
E	Etambutol
PM	Peso Molecular
CYP	Citocromo P450
$C_{Pmáx}$	Pico da concentração
CIM	Concentração inibitória mínima

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	08
2 OBJETIVOS.....	10
3 METODOLOGIA	11
4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA TUBERCULOSE	12
5 FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO	17
5.1 Agente infeccioso	17
5.2 Contágio.....	20
5.3 Patogênese	21
5.4 Manifestações clínicas.....	24
6 DIAGNÓSTICO	26
7 TRATAMENTO PRECONIZADO NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE NO BRASIL.....	29
7.1 Princípios do tratamento antimicobacteriano	29
7.2 Esquemas de tratamento preconizados na atenção primária.....	31
7.3 Aspectos farmacológicos dos medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose na atenção básica	34
7.3.1 Isoniazida	34
7.3.2 Rifampicina.....	40
7.3.3 Pirazinamida.....	43
7.3.4 Etambutol	48
7.4 Uso do esquema de tratamento da tuberculose durante a gravidez e lactação.....	51
7.5 Medidas profiláticas contra a tuberculose	51
7.5.1 Quimioprofilaxia.....	52
7.5.2 Vacinação BCG	53
8 PAPEL DO FARMACÊUTICO NA EQUIPE DE SAÚDE.....	54
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
REFERÊNCIAS.....	58

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma das doenças mais antigas de que se tem conhecimento, foi detectada em múmias egípcias há 3.400 anos antes de Cristo (CAMPOS, 2006; SALDIVA *et al.*, 2011). Na atualidade, continua a merecer atenção especial dos profissionais de saúde e da sociedade como um todo, já que se apresenta como grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo, sendo a segunda doença infecciosa que mais causa morte em humanos¹. Por isso, exige o desenvolvimento de estratégias para o seu controle, considerando aspectos humanitários, econômicos e de saúde pública (BRASIL, 2011; GUMBO, 2012; BARBOSA *et al.*, 2014).

Anualmente o Brasil ainda registra cerca de 4,5 mil óbitos por tuberculose (BRASIL, 2011). A maioria dos óbitos é evitável, já que as pessoas infectadas podem ter acesso a serviços de saúde para o diagnóstico e o tratamento é fornecido gratuitamente. Os regimes de tratamento com os fármacos de primeira linha podem curar cerca de 90% dos casos e estão disponíveis há décadas nos serviços de saúde (WHO, 2014).

O controle da tuberculose é uma das estratégias prioritárias da Atenção Primária à Saúde (APS) no Brasil, com atuação em todo o território nacional (BRASIL, 2006). Para o controle dessa doença é necessário que os serviços de saúde realizem de maneira eficiente e rotineira as atividades de identificação precoce dos casos novos, intervenção rápida em grupos de maior risco, promoção da adesão ao tratamento e prevenção do óbito, especialmente nas áreas de maior transmissão da doença. Além disso, é de grande importância que exista uma vigilância epidemiológica efetiva para orientar decisões dos gestores da saúde relativas a este programa (BIERRENBACH *et al.*, 2007).

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) está integrado na rede de serviços de saúde, sendo desenvolvido por intermédio de um programa unificado, executado em conjunto pelas esferas federal, estadual e municipal. O programa

¹ Atualmente, a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) é a doença infecciosa de maior mortalidade em humanos no mundo.

preconiza como uma das estratégias de erradicação da doença interromper a cadeia de transmissão mediante a descoberta e o tratamento dos casos de tuberculose bacilífera. Para isso, torna-se essencial o diagnóstico do maior número possível de casos e que estes pacientes concluam o tratamento, o que representa um grande desafio, já que um dos principais problemas no combate à tuberculose refere-se a não adesão dos pacientes à terapia (BRASIL, 2011).

2 OBJETIVOS

- Delinear o tratamento preconizado na atenção primária à saúde no Brasil para o controle da tuberculose pulmonar e pleural e os aspectos farmacológicos dos fármacos de primeira linha utilizados;
- Revisar a literatura em busca de dados epidemiológicos recentes;
- Descrever a fisiopatologia da infecção e os métodos diagnósticos utilizados;
- Discutir a importância e o papel do farmacêutico na equipe de saúde.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo realizado através de revisão da literatura sobre a temática da doença tuberculose no Brasil e no mundo. Para o levantamento dos artigos, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: Portal de Periódicos CAPES/MEC, Scielo e LILACS; utilizando as palavras-chave tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, atenção primária à saúde e fármacos antituberculose. Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, inglês ou espanhol; que estavam disponíveis na íntegra e que foram publicados e indexados nos referidos bancos de dados no período de 2000 a 2015. Além disso, foram utilizados para a pesquisa livros clássicos de Farmacologia, Microbiologia e Patologia em suas edições mais recentes, bem como publicações e recomendações da Organização Mundial de Saúde e do Ministério da Saúde do Brasil.

4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA TUBERCULOSE

A tuberculose é a segunda maior causa de morte por doença infecciosa mundialmente e, de acordo com as últimas estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), no ano de 2013 foram detectados 9,0 milhões de casos novos em todo mundo e 1,5 milhão de óbitos por tuberculose, sendo 1,1 milhões entre as pessoas HIV-negativas e 0,4 milhão entre as pessoas HIV-positivas (WHO, 2014).

O Brasil faz parte do grupo dos 22 países de alta carga priorizados pela OMS, que são os países que concentram 80% dos casos de tuberculose no mundo e, atualmente, ocupa a 16ª posição em número absoluto de casos. No país, no período de 2005 a 2014, foram diagnosticados, em média, 73 mil casos novos de tuberculose por ano e, em 2013, ocorreram 4.577 óbitos (BRASIL, 2015).

A doença apresenta distribuição desigual nas populações dependendo das características biológicas, sociais, culturais e econômicas particulares. Estudos apontam maior ocorrência de casos em pessoas com baixa escolaridade, condicionante de sua situação de saúde e de seu acesso aos serviços de saúde (BARBOSA *et al.*, 2014).

Há maior prevalência da tuberculose em indivíduos do sexo masculino, decorrente de fatores como maior exposição a riscos relativos em ambientes de trabalho, alcoolismo e tabagismo, além de retardo na procura de serviços de saúde pelos homens (BARBOSA *et al.*, 2014). Embora a maioria dos casos e óbitos por tuberculose ocorra entre homens, a prevalência da doença entre as mulheres também é alta. De acordo com dados da OMS, em 2013 havia uma estimativa de 3,3 milhões de casos e 510 mil mortes por tuberculose entre as mulheres no mundo (WHO, 2014).

Nas últimas décadas tem sido observada a elevação das taxas de incidência e mortalidade por tuberculose em idosos. Esta transição etária pode ser devido ao aumento (relativo e absoluto) da população idosa no Brasil, consequência da

redução da mortalidade precoce e do aumento da expectativa de vida; bem como ao fato dos idosos terem vivido em décadas em que a transmissão de tuberculose era mais elevada e a possibilidade de infecção cumulativa; além do risco aumentado de desenvolvimento da doença, devido à imunodeficiência própria da idade (BIERRENBACH *et al.*, 2007; BARBOSA *et al.*, 2014).

Os idosos apresentam uma maior probabilidade de desenvolverem formas atípicas de tuberculose, além das associações desta com outras doenças. Isso pode contribuir para atrasos no diagnóstico e início do tratamento, o que determina elevada mortalidade nessa faixa etária (CHAIMOWICZ, 2001; BIERRENBACH *et al.*, 2007; BARBOSA *et al.*, 2014).

Por outro lado, houve uma redução do número absoluto de casos, da mortalidade proporcional e das taxas de mortalidade em crianças. Isso pode ser consequente da diminuição da incidência de tuberculose na população adulta, especialmente da forma pulmonar bacilífera, altamente contagiosa, que representa a principal fonte de infecção para as crianças. Além disso, o aumento da cobertura vacinal por BCG no Brasil e a eficácia da vacinação contribuem para a diminuição da incidência nesta faixa etária (CHAIMOWICZ, 2001; BIERRENBACH *et al.*, 2007).

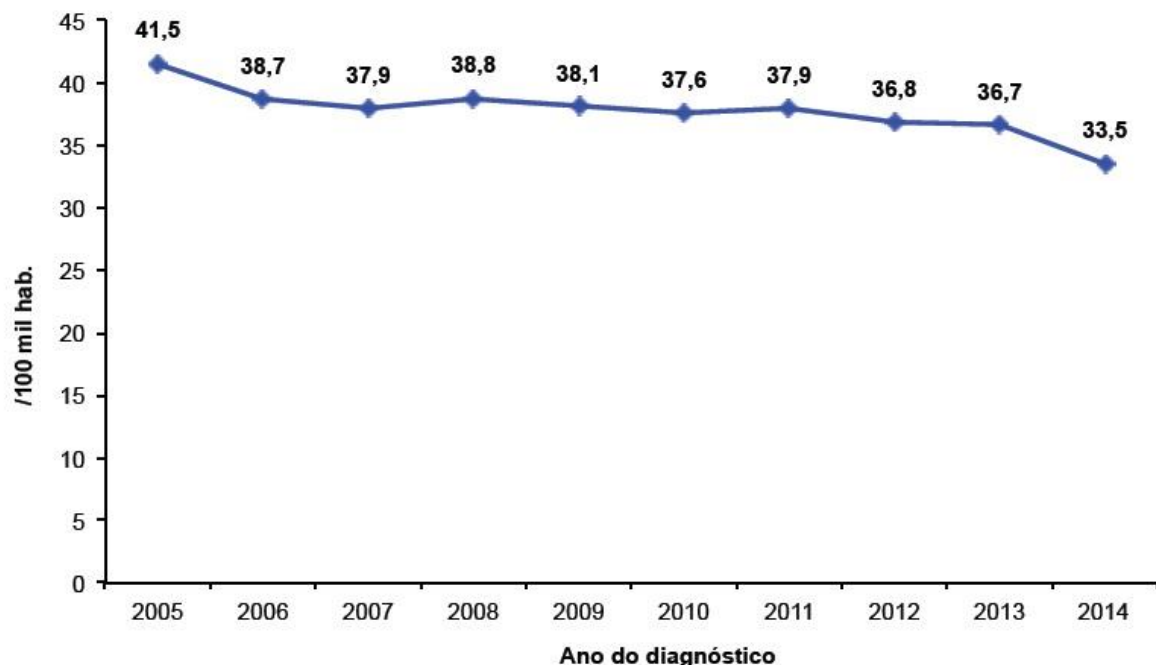
Apesar do grande número de mortes e casos novos detectados, desde 1993, quando a OMS declarou a tuberculose como uma emergência de saúde pública mundial, grandes progressos foram feitos. Globalmente, a taxa de mortalidade caiu 45% desde 1990 e as taxas de incidência de tuberculose estão sendo reduzidas na maior parte do mundo. Entre 2000 e 2013, estima-se que 37 milhões de vidas foram salvas no mundo, através de um diagnóstico eficaz e tratamento correto (WHO, 2014).

Em 2001 foi fundada a *Stop TB Partnership*, que tem como missão garantir tratamento de alta qualidade e atender cada pessoa que é vulnerável à tuberculose. A meta deste programa é reduzir em 50% a prevalência e a mortalidade por tuberculose em 2015 em todo mundo, em comparação com os dados do ano de 1990 (WHO, 2006). De acordo com o Relatório Global da Tuberculose da OMS, o

Brasil atingiu todas as metas internacionais relacionadas à incidência, prevalência e mortalidade por tuberculose (BRASIL, 2015).

No ano de 2014, foram diagnosticados 67.966 casos novos de tuberculose no Brasil. De acordo com a figura 1, é observada uma redução do coeficiente de incidência no país, que passou de 41,5 por 100 mil habitantes em 2005 para 33,5 por 100 mil habitantes em 2014, o que corresponde a uma redução média de 2,3% ao ano nesse período (BRASIL, 2015).

Figura 1 – Coeficiente de incidência da tuberculose no Brasil, 2005-2014.



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN); Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); (BRASIL, 2015).

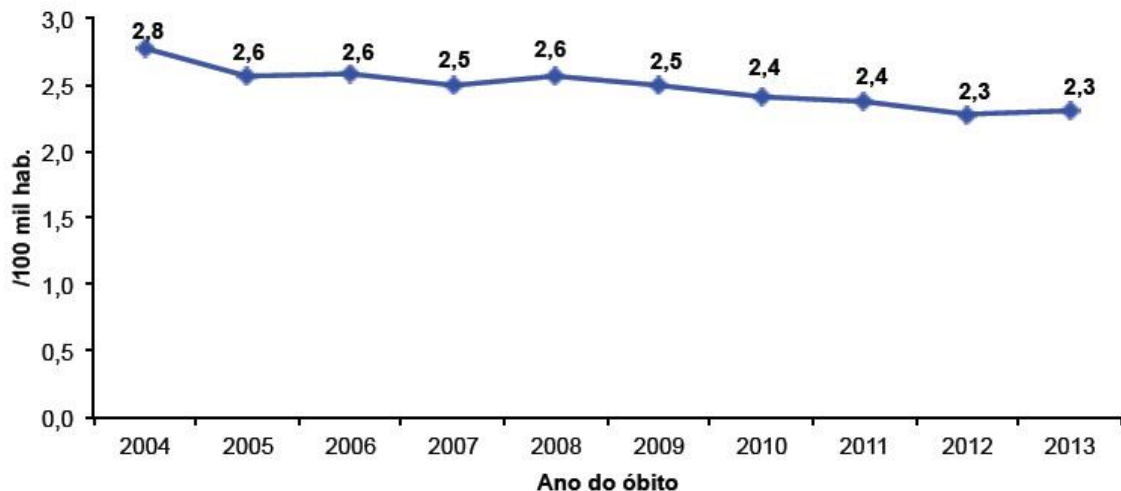
Os valores do coeficiente de incidência variaram muito entre os estados, sendo que o menor valor foi encontrado no estado de Goiás e o maior no estado do Amazonas, de 11,0 a 68,4 por 100 mil habitantes, respectivamente. De acordo com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no ano de 2013, o estado de Minas Gerais apresentou coeficiente de incidência de 17,4 por 100 mil habitantes, já a capital Belo Horizonte apresentou coeficiente de 24,5 por 100 mil habitantes, acima da média do estado (BRASIL, 2015). O maior coeficiente de incidência em Belo Horizonte pode ser decorrente do acesso à assistência à saúde

na capital ser maior que nas cidades do interior do estado, gerando mais atendimentos e notificações de diagnóstico.

Apesar da redução do coeficiente de incidência da tuberculose no Brasil, ainda restam desafios para a redução do número de casos da doença, visto que o país ainda registra cerca de 73 mil casos novos por ano (BRASIL, 2015).

O coeficiente de mortalidade por tuberculose também apresentou redução no período de 2004 a 2013, como é mostrado na figura 2. No ano de 2013, o estado de Minas Gerais apresentou coeficiente de 1,1 por 100 mil habitantes e a capital Belo Horizonte de 1,0 por 100 mil habitantes, ambos tiveram menor risco de morte por tuberculose que o total do país, que foi de 2,3 por 100 mil habitantes (BRASIL, 2015).

Figura 2 – Coeficiente de mortalidade por tuberculose no Brasil, 2004-2013.



Fonte: Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM); Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); (BRASIL, 2015).

É recomendação mundial que a proporção de cura de casos novos de tuberculose pulmonar bacilífera seja de 85,0%, juntamente com uma proporção de abandono de tratamento abaixo de 5,0% e à taxa de detecção acima de 70%. Estes fatores aliados possibilitam redução da incidência em torno de 5,0 a 10,0% ao ano, auxiliando no controle da tuberculose no país (BRASIL, 2015).

Um dado preocupante para o estado de Minas Gerais e a capital Belo Horizonte é relativo à proporção de cura de casos novos de tuberculose pulmonar bacilífera, um dos indicadores prioritários para o controle da tuberculose, que em 2013 foi de apenas 67,2% e 62,3%, respectivamente. Os valores encontrados estão abaixo do percentual do país, que registrou 72,5% de cura no ano de 2013, e também são inferiores ao que é preconizado pela OMS (BRASIL, 2015).

Além disso, as taxas de abandono do tratamento de casos novos de tuberculose pulmonar bacilífera estão muito acima de 5,0% no estado de Minas Gerais, sendo registrados 9,0% de abandono em 2013. Já em Belo Horizonte esta proporção foi ainda mais alta, alcançando 12,7%, o que superou a média nacional de 10,9% de abandono do tratamento em casos novos (BRASIL, 2015).

A alta taxa de abandono e baixa taxa de cura corroboram com a assertiva de fragilidade nos serviços de saúde locais. A efetividade limitada da atenção básica em diversas partes do país leva comumente a retardo e/ou inadequação no tratamento dos doentes com tuberculose, que acabam desenvolvendo quadros mais arrastados da doença, com baixa porcentagem de cura e elevado número de abandono do tratamento (BARBOSA *et al.*, 2014).

Diante dos problemas enfrentados, a OMS estabeleceu no ano de 2013 uma estratégia global e metas para a prevenção, cuidado e controle da tuberculose a partir do ano de 2015, intitulada “*Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015*”, na qual estabelece metas desafiadoras para os países no futuro, tendo como visão “um mundo livre de tuberculose: zero mortes, adoecimento e sofrimento devido à doença”. Neste relatório estabelece metas para os anos de 2025 e 2035, bem como o objetivo de acabar com a epidemia global de tuberculose (WHO, 2013).

Para o alcance desse compromisso a *Stop TB Partnership* lançou o tema “Alcançando os 3 milhões de casos não detectados: rastrear, tratar e curar a todos”. A mobilização visa marcar o compromisso político e social em busca da eliminação da tuberculose como um problema de saúde pública mundial (BRASIL, 2015).

5 FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa granulomatosa crônica, causada por micobactérias, tipicamente pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Pode afetar qualquer órgão ou tecido, sendo mais comum o acometimento dos pulmões. É característico da doença o desenvolvimento de necrose caseosa nos centros dos granulomas tuberculosos (HUSAIN, 2013).

5.1 Agente infeccioso

As micobactérias pertencem ao gênero *Mycobacterium*, família Mycobacteriaceae, sub-ordem Corynebacteriaceae, ordem Actinomycetales. O gênero *Mycobacterium* compreende cerca de 100 espécies, a maioria saprófitas de vida livre (BRASIL, 2002; CAMPOS, 2006).

O bacilo *Mycobacterium tuberculosis* foi identificado por Robert Koch em 1882, sendo, por isso, também chamado de bacilo de Koch (BK), em sua homenagem (BRASIL, 2002; CAMPOS, 2006).

O *M. tuberculosis* é a espécie-tipo do gênero *Mycobacterium*. Dessa forma, não é uma espécie única, mas sim um complexo de espécies com 99,9% de similaridade em nível de nucleotídeo. O complexo é constituído pelas espécies *M. tuberculosis (typus humanos)*, *M. bovis*, *M. canettii* e *M. microtti*. Todos causam tuberculose, sendo mais comum em humanos a infecção pelo *M. tuberculosis* (BRASIL, 2002; CAMPOS, 2006; GUMBO, 2012; BROOKS *et al.*, 2014).

As características que permitem diferenciar os bacilos do complexo *M. tuberculosis* das outras micobactérias são a presença das sequências genéticas IS6110, IS1081 e *mpb70*; a ausência de pigmentação das colônias; a ausência de crescimento em

meio com 500g/mL de p-nitrobenzoato (PNB), 5% de cloreto de sódio, catalase termoestável e arilsulfatase; e ausência de crescimento a 45°C (BRASIL, 2002).

As micobactérias são denominadas bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), o que significa que quando são coradas a quente com fucsina fenicada de Ziehl ou a frio com auramina (propriedade utilizada na técnica de coloração de Ziehl-Neelsen), retêm os corantes, não podendo ser descoradas após lavagens com ácido ou álcool etílico (BRASIL, 2002; CAMPOS, 2006; HUSAIN, 2013; BROOKS *et al.*, 2014; MURRAY *et al.*, 2014).

As bactérias do complexo *M. tuberculosis* são bacilos aeróbios, retos ou ligeiramente curvos, imóveis, não formadores de esporos, não encapsulados, que medem de 0,2 a 0,6 µm de diâmetro por 1 a 10 µm de comprimento. As colônias dessas micobactérias ou apresentam uma coloração castanho-brilhante ou não são pigmentadas e dificilmente podem ser corados pelo método de Gram. No entanto, são considerados como bactérias Gram-positivas pela estrutura básica da sua parede celular, que é típica destas bactérias: uma membrana plasmática interna recoberta por uma camada espessa de peptidoglicano e ausência de membrana externa (BRASIL, 2002; CAMPOS, 2006; MURRAY *et al.*, 2014).



Figura 3 – Colônias de *M. tuberculosis* em ágar Löwenstein-Jensen após oito semanas de incubação. Fonte: Murray *et al.*, 2014.

As propriedades de crescimento sobre o ágar são utilizadas para dividir as micobactérias em dois grupos: organismos de crescimento rápido, que são visíveis a olho nu em sete dias e são suscetíveis aos antimicrobianos usados contra outros

tipos de bactérias; e os organismos de crescimento lento, que só são visíveis mais tarde e tendem a ser suscetíveis aos antimicrobianos especificamente desenvolvidos para as micobactérias (GUMBO, 2012). O *M. tuberculosis* e as espécies intimamente relacionadas do complexo são bactérias de crescimento lento (MURRAY *et al.*, 2014), consumindo cerca de 20 horas para a duplicação dos bacilos (TORTORA *et al.*, 2012).

Além dessas características, uma peculiaridade importante é o agrupamento dos bacilos em forma de ramos alongados e tortuosos, conhecidos como cordas. A observação de cordas à baciloscopia é uma indicação de que se trata de micobactérias do complexo *M. tuberculosis* (BRASIL, 2002; CAMPOS, 2006; TORTORA *et al.*, 2012; BROOKS *et al.*, 2014).

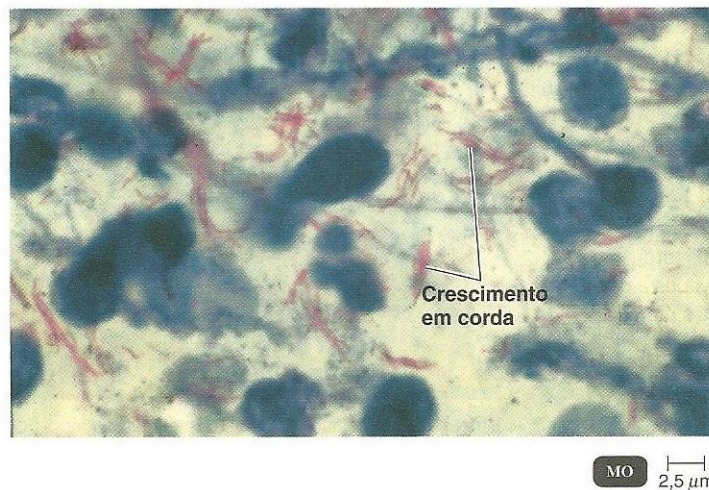


Figura 4 – Esfregaço de tecido pulmonar evidenciando o arranjo em forma de cordão do *M. tuberculosis*, corado em vermelho. Fonte: Tortora *et al.*, 2012.

O termo *Mycobacterium*, do grego “mycos”, refere-se à aparência de cera das micobactérias, que é decorrente da composição de suas paredes celulares, constituídas em mais de 60% por lipídeos, principalmente ácidos graxos micólicos (ácidos graxos de cadeia longa). A parede celular rica em lípidos forma uma barreira hidrofóbica, o que confere resistência à dessecação, à descoloração por álcool e ácido e a diversos agentes químicos. Isso impede que diversos compostos farmacológicos cheguem à membrana celular bacteriana ou ao citosol. Além disso, o alto conteúdo lipídico da parede celular é responsável por importantes efeitos

biológicos, como a indução da formação de granuloma (BRASIL, 2002; CAMPOS, 2006; CHAMBERS, 2010; GUMBO, 2012; BROOKS *et al.*, 2014).

As micobactérias apresentam uma abundância de bombas de efluxo na membrana celular, que bombeiam agentes químicos potencialmente prejudiciais do citoplasma para o espaço extracelular. Estas proteínas de transporte são responsáveis pela resistência intrínseca das micobactérias à maioria dos antimicrobianos padrões (CHAMBERS, 2010; GUMBO, 2012). Outra forma de defesa das micobactérias é a propensão de alguns bacilos a se esconderem no interior das células do paciente. Dessa forma, criam uma barreira fisicoquímica extra que deverá ser atravessada pelos agentes antimicrobianos para que sejam eficazes (GUMBO, 2012).

Uma peculiaridade das micobactérias é a capacidade de entrarem em estado de dormência, no qual sobrevivem sem se dividir. Isso apresenta um significado clínico importante, já que a tuberculose frequentemente representa a reativação de uma infecção antiga, subclínica, ocorrida vários anos antes. Este estado de dormência permite que os bacilos permaneçam em pequenos grupos populacionais, o que dificulta de uma maneira geral a erradicação da doença (BRASIL, 2002).

5.2 Contágio

A via de infecção tuberculosa é quase sempre inalatória. Em situações excepcionais, a infecção pode ser feita por inoculação direta do bacilo. A fonte de infecção habitual é o indivíduo bacilífero, isto é, portador da forma pulmonar da doença com baciloscopia de escarro positiva que, ao tossir, espirrar ou falar, elimina gotículas de secreção com as micobactérias no ar ambiente (BRASIL, 2002; CAMPOS, 2006; BRASIL, 2011; HUSAIN, 2013). As formas exclusivamente extrapulmonares não transmitem a doença (BRASIL, 2011). Segundo Souza e Vasconcelos (2005), o espirro ou tosse de um indivíduo bacilífero joga no ar cerca de dois milhões de bacilos que permanecem em suspensão durante horas.

As partículas contaminadas com os bacilos (gotículas de Flügge) apresentam tamanhos variados. As gotículas mais pesadas depositam-se rapidamente e as mais leves permanecem em suspensão no ar, que, ao serem expostas ao vento e aos raios solares, são ressecadas e passam a ter volume ainda menor. Somente os núcleos secos das gotículas (núcleo de Wells) podem atingir os bronquíolos e alvéolos pulmonares. As gotículas médias são, na sua maioria, retidas pela mucosa do trato respiratório superior e removidas dos brônquios através dos movimentos muco-ciliares. Os bacilos removidos são deglutidos, inativados pelo suco gástrico e eliminado nas fezes (BRASIL, 2002; CAMPOS, 2006).

As correntes de ar dispersando as partículas no ambiente, a luz ultravioleta solar e a radiação gama destruindo os bacilos são fatores ambientais que reduzem as possibilidades das partículas infectantes serem inaladas. Se a inalação dos núcleos de Wells acontecer, esses indivíduos passam a ser chamados de infectados. Entretanto, a probabilidade dessa infecção evoluir para doença depende de fatores ligados à carga bacteriana e às defesas imunes do indivíduo (BRASIL, 2002; SALDIVA *et al.*, 2011; HUSAIN, 2013; MURRAY *et al.*, 2014). De um modo geral, estima-se que 10% dos infectados desenvolverão a doença, sendo que o risco de adoecimento é maior nos dois primeiros anos após a infecção (BRASIL, 2002; CAMPOS, 2006).

5.3 Patogênese

Como exposto anteriormente, a tuberculose representa uma doença da imunidade. Dessa forma, condições que reduzem o sistema imunológico do hospedeiro, como desnutrição, alcoolismo, fármacos imunossupressores, bem como a co-infecção com o vírus da AIDS, aumentam a incidência e a gravidade da doença (SALDIVA *et al.*, 2011; MURRAY *et al.*, 2014). Além disso, a produção e o desenvolvimento de lesões, assim como sua cicatrização ou progressão, são também determinados pelo número de micobactérias inoculadas (dose infectante) e pela subsequente

multiplicação dos bacilos (TORTORA *et al.*, 2012; BROOKS *et al.* 2014; MURRAY *et al.*, 2014).

O bacilo possui três componentes básicos em sua parede celular, que desempenham funções determinadas na reação inflamatória: (1) lipídeos, que são responsáveis pela ativação de monócitos e macrófagos e sua posterior transformação em células epitelióides e células gigantes multinucleadas, além de contribuírem para indução da formação de granuloma; (2) proteínas (tuberculoproteínas), que conferem sensibilização ao bacilo e contribuem para a formação de células epitelióides e células gigantes, além de uma variedade de anticorpos; (3) carboidratos, responsáveis pela reação neutrofílica (SALDIVA *et al.*, 2011; BROOKS *et al.*, 2014).

Quando um hospedeiro entra em contato pela primeira vez com o bacilo, denomina-se primoinfecção ou tuberculose primária, que é uma forma de doença que se desenvolve em pacientes não expostos e, portanto, não sensibilizados (SALDIVA *et al.*, 2011; HUSAIN, 2013; BROOKS *et al.*, 2014).

Após a infecção pela micobactéria o hospedeiro isola os patógenos em uma lesão fechada, denominada tubérculo, uma característica que originou o nome da doença. Os tubérculos bacilares que alcançam os alvéolos pulmonares desencadeiam uma reação inflamatória e são ingeridos pelos macrófagos, mas alguns frequentemente sobrevivem. Neste estágio há presença da infecção, porém sem sintomas da doença (SALDIVA *et al.*, 2011; TORTORA *et al.*, 2012).

Os tubérculos multiplicam-se no interior dos macrófagos, o que gera uma resposta quimiotática com a liberação de citocinas e linfocinas, que atraem macrófagos adicionais e outras células de defesa, como monócitos e neutrófilos polimorfonucleares. Alguns macrófagos desenvolvem maior habilidade de eliminar o microrganismo, porém a maioria não tem sucesso e podem ser mortos pelo bacilo. Entretanto, estas células de defesa liberam enzimas e citocinas que causam uma lesão pulmonar inflamatória (TORTORA *et al.*, 2012; BROOKS *et al.*, 2014).

Após algumas semanas os sintomas da doença aparecem, à medida que muitos macrófagos morrem, liberando bacilos do tubérculo e formando um centro caseoso nele. Os bacilos aeróbios não crescem bem neste local, porém muitos permanecem dormentes nestes focos por décadas, o que determina a tuberculose latente. Tais pacientes estão infectados, porém não apresentam a doença ativa e não podem transmitir os bacilos a outras pessoas. Ainda assim, condições que comprometam a função imune do hospedeiro podem desencadear uma reativação posterior da infecção (TORTORA *et al.*, 2012; HUSSAIN, 2013; MURRAY *et al.*, 2014).

Quando a doença é interrompida neste estágio, ocorre uma cicatrização lenta, de modo que todo o exsudato é absorvido, contendo o avanço do bacilo. Em sequência, há a calcificação das lesões, formando o complexo primário ou complexo de Ghon. O complexo primário pode evoluir para cura, através da eliminação do microrganismo e processo reparativo de cicatrização e calcificação das lesões, deixando apenas uma pequena seqüela nos pulmões (SALDIVA *et al.*, 2011; TORTORA *et al.*, 2012; BROOKS *et al.*, 2014).

Entretanto, se as defesas do hospedeiro falharem, a infecção pode progredir, processo denominado liquefação. Neste processo há o aumento do centro caseoso, formando uma cavidade tuberculosa cheia de ar, fora dos macrófagos, onde acontece a multiplicação dos bacilos aeróbios. A extensão da necrose caseosa nos granulomas é proporcional à carga de bacilos e ao grau de hipersensibilidade do hospedeiro. A liquefação continua até ocorrer o rompimento do tubérculo, o que permite que os bacilos liberados atinjam os bronquíolos e então se disseminem através dos pulmões para os sistemas circulatório e linfático, dando origem à doença tuberculose (SALDIVA *et al.*, 2011; TORTORA *et al.*, 2012; MURRAY *et al.*, 2014).

A tuberculose secundária, também conhecida como tuberculose de reinfecção (endógena ou exógena) ou tuberculose do adulto, é um padrão de doença que surge em hospedeiros previamente sensibilizados. Pode surgir logo após a primária, porém é mais comum ocorrer com a reativação de lesões primárias dormentes, quando há queda da imunidade do hospedeiro. Essa reativação pode acontecer muitas décadas após a infecção inicial, com a multiplicação dos bacilos dormentes,

dando origem a novos granulomas e a novas lesões. Em outros casos, pode surgir em indivíduos que tiveram a primoinfecção curada bacteriologicamente e sofrem reinfeção exógena, devido à queda na proteção proporcionada pela doença primária ou à inoculação de uma dose infectante alta (SALDIVA *et al.*, 2011; BROOKS *et al.*, 2014). Independente da origem do bacilo, menos de 5% dos pacientes com a doença primária desenvolve a tuberculose secundária (BROOKS *et al.*, 2014).

5.4 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da tuberculose pulmonar podem ser variadas. Na maioria das vezes ocorre febre, habitualmente moderada, persistente por mais de quinze dias e frequentemente vespertina. Outros sintomas clássicos são tosse persistente, produtiva ou não (com muco e eventualmente sangue), sudorese noturna, irritabilidade, anorexia², emagrecimento e adinamia³ (BRASIL, 2002; SOUZA e VASCONCELOS, 2005; BRASIL, 2011; HUSAIN, 2013).

A presença de tosse produtiva por três semanas ou mais caracteriza o sintomático respiratório (BRASIL, 2002). É recomendação mundial realizar a busca ativa do indivíduo sintomático respiratório, o que deve ser uma estratégia priorizada nos serviços de saúde em todos os níveis de complexidade. É de fundamental importância identificar precocemente os casos bacíferos para interromper a cadeia de transmissão da tuberculose (BRASIL, 2011).

É estimada, na população geral, que cerca de 80% dos casos de tuberculose sejam da forma pulmonar e 20% sejam extrapulmonar. Como a forma pulmonar da doença é a forma infectante, é esperada maior prevalência desses casos. Na APS é realizado o acompanhamento da tuberculose pulmonar e pleural. As demais formas extrapulmonares estão geralmente associadas a casos de imunodepressão ou infecções concomitantes, como infecção pelo HIV (BARBOSA *et al.*, 2014) e devem ser acompanhadas em locais de referência secundária ou terciária. As

² Anorexia: diminuição ou perda de apetite.

³ Adinamia: redução da força muscular, fraqueza, debilidade muscular.

manifestações extrapulmonares dependem do sistema do órgão envolvido (HUSAIN, 2013).

A tuberculose pleural cursa com dor torácica do tipo pleurítica. Em 70% dos pacientes ocorre astenia⁴, emagrecimento e anorexia. Febre com tosse seca é comum em cerca de 60% dos indivíduos acometidos pela doença. A dispneia⁵ pode aparecer somente nos casos com maior tempo de evolução dos sintomas. Eventualmente, a tuberculose pleural apresenta-se clinicamente simulando pneumonia bacteriana aguda (BRASIL, 2011; HUSAIN, 2013).

⁴ Astenia: perda ou diminuição da força física.

⁵ Dispneia: dificuldade de respirar, falta de ar.

6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico-epidemiológico da tuberculose é feito através da análise das diferentes manifestações clínicas. Dessa forma, devem ser investigados individualmente todos os sinais e sintomas desenvolvidos pelo paciente (BRASIL, 2011). Para o diagnóstico da tuberculose pulmonar, além da avaliação do quadro clínico, devem ser realizados exames bacteriológicos (baciloscopia e/ou cultura) e radiológicos (FERREIRA *et al.*, 2005).

A baciloscopia é um método diagnóstico simples e de baixo custo, que identifica os bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), porém apresenta baixa sensibilidade, pois a positividade do exame só é alcançada com uma contagem significativa de bacilos ($5.000/\text{cm}^3$). Isso acarreta uma grande probabilidade da ocorrência de falsos-negativos, tanto em função do estágio inicial da doença, tendo em vista que o bacilo apresenta um crescimento lento, quanto devido à imunidade do indivíduo, que pode manter os níveis de infecção controlados (FERREIRA *et al.*, 2005).

A técnica mais utilizada no Brasil é a pesquisa do BAAR pelo método de Ziehl-Nielsen, realizada através do esfregaço de amostra clínica, com observação ao microscópio de campo claro. O escarro é a amostra clínica mais utilizada. O material colhido deve ser proveniente da árvore brônquica, obtido por tosse profunda após a lavagem prévia da boca. Deve ser realizada em, no mínimo, duas amostras, sendo uma delas na ocasião da primeira consulta e a outra, independentemente do resultado da primeira, na manhã do dia seguinte, preferencialmente ao despertar. O resultado da baciloscopia é expresso em cruces (+, ++ ou +++) conforme a quantidade de bacilos encontrada por campo (BRASIL, 2008; BRASIL, 2011).

A cultura é um método de elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da tuberculose, considerada padrão-ouro para confirmação da doença. Entretanto, apresenta como desvantagem o diagnóstico tardio, devido à lenta reprodução do bacilo, que pode durar de quatro a oito semanas. Isso pode influenciar no controle da doença, pois o diagnóstico precoce interrompe o ciclo de transmissão. Por isso,

no Brasil a maioria dos pacientes inicia o tratamento somente com base no diagnóstico clínico-radiológico e da baciloscopia. Os métodos clássicos para cultura de micobactérias utilizam a semeadura da amostra em meios de cultura sólidos, mais comumente os sólidos à base de ovo, Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh (FERREIRA *et al.*, 2005; BRASIL, 2011; HUSAIN, 2013; BROOKS *et al.*, 2014).

O teste de sensibilidade é um método secundário que avalia, em geral, os fármacos isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida e estreptomicina. É importante para auxiliar na seleção dos medicamentos e garantir a eficácia do tratamento (BRASIL, 2011; BROOKS *et al.*, 2014). Os métodos disponíveis no Brasil são o método das proporções que utiliza meio sólido e, portanto, tem seu resultado após 42 dias de incubação, e os métodos que utilizam o meio líquido, com resultados disponíveis após 5 a 13 dias (BRASIL, 2011).

A radiografia de tórax deve ser solicitada para todo paciente com suspeita clínica de tuberculose pulmonar. Entretanto, até 15% dos casos de tuberculose pulmonar não apresentam alterações radiológicas, principalmente pacientes imunodeprimidos. Os achados radiológicos apontam para a suspeita de doença em atividade ou doença no passado, além do tipo e extensão do comprometimento pulmonar. Nos pacientes com suspeita clínica, o exame radiológico permite a diferenciação de imagens sugestivas de tuberculose ou de outra doença, sendo indispensável submetê-los a exame bacteriológico (BRASIL, 2011).

Outro método utilizado é a prova tuberculínica, que consiste na inoculação intradérmica de um derivado protéico do *M. tuberculosis*, obtida por precipitação de culturas em caldo, para medir a resposta imune celular a estes antígenos. No Brasil, a tuberculina usada é o PPD-RT 23, aplicada por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1mL. A técnica de aplicação, de leitura e o material utilizado são padronizados pela OMS e devem ser realizadas por profissionais treinados (BRASIL, 2011; TORTORA *et al.*, 2012). A positividade do teste tuberculínico não indica necessariamente a presença de doença ativa, sendo utilizado, em adultos e crianças, para o diagnóstico de infecção latente pelo *M. tuberculosis* (BRASIL, 2011; TORTORA *et al.*, 2012; BROOKS *et al.*, 2014).

Os testes moleculares para o diagnóstico da tuberculose devem ser utilizados apenas para uso em amostras respiratórias, ou seja, para a investigação de tuberculose pulmonar, em pacientes adultos, sem história prévia de tratamento antituberculose. Não devem ser utilizados para o monitoramento do tratamento e não substituem o exame de cultura para micobactérias. Estes métodos são baseados na amplificação e detecção de sequências específicas de ácidos nucleicos do complexo *M. tuberculosis* em espécimes clínicos, fornecendo resultados rápidos, em 24 a 48 horas. Recentemente, novos testes moleculares foram desenvolvidos para detecção da tuberculose e da resistência ao fármaco rifampicina, para uso em países de elevada carga da doença (BRASIL, 2011).

7 TRATAMENTO PRECONIZADO NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE NO BRASIL

7.1 Princípios do tratamento antimicobacteriano

Os princípios básicos para o tratamento da tuberculose incluem a associação medicamentosa adequada, com doses corretas e uso por tempo suficiente, além da supervisão da tomada dos medicamentos. Se obedecidos os princípios da quimioterapia e a operacionalização adequada do tratamento, garante-se a cura em praticamente 100% dos casos novos e a redução do período de transmissibilidade da doença (BRASIL, 2002; BRASIL, 2011).

Para a definição do tratamento devem ser consideradas três características importantes do complexo *M. tuberculosis*: aerobiose estrita, multiplicação lenta e alta proporção de mutantes resistentes (BRASIL, 2002).

Os bacilos são aeróbios estritos e, portanto, necessitam de oxigênio para seu metabolismo, por isso comportam-se de maneira distinta de acordo com a localização e tipo de lesão no organismo. Dessa forma, os medicamentos também precisam agir de forma diferente conforme o tipo de população bacilífera (BRASIL, 2002).

As micobactérias são patógenos intracelulares e no interior dos macrófagos os bacilos se multiplicam de forma lenta, já que as condições são desfavoráveis, devido ao pH ácido do meio, à ação enzimática da célula e à deficiente oferta de oxigênio (BRASIL, 2002). Em virtude do crescimento lento das micobactérias, quando comparado ao de outras bactérias, os antimicrobianos mais ativos contra células em crescimento mostram-se relativamente ineficazes (CHAMBERS, 2010). Dessa forma, no interior dos macrófagos, as drogas que agem melhor são as que se difundem em meio intracelular e atuam em pH ácido, que são: rifampicina, pirazinamida e etambutol (BRASIL, 2002).

Em lesões fechadas, caseosas, com pH neutro ou ácido, os bacilos têm que acumular uma certa quantidade do oxigênio proveniente do metabolismo tecidual para então se multiplicarem, apresentando um crescimento intermitente. Nestas áreas, a droga mais efetiva e de maior rapidez de ação é a rifampicina, sendo a atuação da isoniazida mais lenta e demorada. Na parede cavitária, as ações da rifampicina, da isoniazida e da estreptomicina, que só age em pH neutro, são boas (BRASIL, 2002).

Os bacilos apresentam divisão celular lenta, pois transferem seu metabolismo para construção da cápsula, em detrimento da própria construção proteica celular. Os medicamentos encontram dificuldades de penetração através da cápsula, por isso só agem durante o metabolismo ativo, na divisão bacilar. Dessa forma, quanto mais lento o metabolismo, mais demorada também será a atividade medicamentosa. No estado de infecção, sem desenvolvimento da doença e sem atividade bacilar, os medicamentos não apresentam atividade (BRASIL, 2002).

As micobactérias apresentam grande capacidade em desenvolver resistência. Em geral, a prevalência dos mutantes resistentes ao fármaco em populações sensíveis de micobactérias é de aproximadamente 1 em cada 10^6 bacilos. Como as lesões da tuberculose frequentemente podem conter de 10^7 a 10^9 microrganismos, verifica-se a rápida seleção de cepas resistentes a qualquer fármaco em monoterapia. Visto que as mutações que resultam na resistência ao fármaco são eventos independentes, a probabilidade de que um bacilo seja resistente a dois fármacos é pequena, cerca de 1 em cada 10^{12} (1 em $10^6 \times 10^6$), ou seja, várias ordens de magnitude acima do número de microrganismos infectantes. Portanto, o uso associado de dois ou mais fármacos com mecanismos de ação independentes é muito mais efetivo para evitar o desenvolvimento de resistência durante a quimioterapia (CHAMBERS, 2010; GUMBO, 2012).

Todas essas características do bacilo determinam uma evolução crônica para a doença, o que exige um tempo prolongado de tratamento, com associações de no mínimo dois agentes ativos (BRASIL, 2002; CHAMBERS, 2010; MURRAY, 2014). Dessa forma, o esquema terapêutico antituberculose deve ter atividade bactericida

precoce e atividade esterilizante, além de ser capaz de prevenir a emergência de bacilos resistentes (BRASIL, 2011).

7.2 Esquemas de tratamento preconizados na atenção primária

O primeiro antimicrobiano efetivo no tratamento da tuberculose foi a estreptomicina, introduzida em 1944. Este fármaco ainda é utilizado, porém é considerado de segunda linha (TORTORA *et al.*, 2012).

Os fármacos rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol são atualmente considerados como os agentes antituberculose de primeira linha (CHAMBERS, 2010; GUMBO, 2012), constituindo o atual esquema padrão para casos novos da doença na APS no Brasil (BRASIL, 2011).

Os fármacos de segunda linha são mais tóxicos e/ou menos eficazes e, por isso, só devem ser utilizados em circunstâncias excepcionais, como falha do tratamento com o esquema básico, intolerância ou resistência aos agentes de primeira linha (GUMBO, 2012; BROOKS, 2014). Se for necessário, o tratamento da tuberculose com esquemas especiais deve ser realizado em locais de referência secundária ou terciária, com a condução dos casos por profissionais capacitados (BRASIL, 2011; MIRANDA, 2012).

No Brasil, os esquemas de tratamento da tuberculose são padronizados desde 1979 pelo Ministério da Saúde (MS) e a partir do ano de 2009 foi introduzido o etambutol ao esquema, após uma revisão no sistema de tratamento da tuberculose, pelo PNCT em conjunto com seu comitê técnico assessor, que mostrou um aumento da resistência primária à isoniazida, de 4,4 para 6,0% (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011). De acordo com Gumbo (2012), a inclusão de etambutol na terapia inicial é indicada em casos de resistência à isoniazida, até que a suscetibilidade à isoniazida seja documentada.

O tratamento indicado pelo MS para todos os casos novos de tuberculose está disponível na apresentação farmacológica de comprimidos com doses fixas combinadas de rifampicina (R) 150mg, isoniazida (H) 75mg, pirazinamida (Z) 400mg e etambutol (E) 275mg. Esta combinação é recomendada durante a fase intensiva da quimioterapia, durante dois meses. Na fase de manutenção do tratamento, que dura quatro meses, são utilizados comprimidos com doses fixas de rifampicina 150mg e isoniazida 75mg (figura 5).



Figura 5 – Esquemas básicos para o tratamento da tuberculose em adultos. Fase intensiva (à esquerda) e fase de manutenção (à direita).

O esquema (2RHZE/4RH) é preconizado pela OMS para adultos e adolescentes, com posologia determinada através da faixa de peso do paciente (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011), de acordo com a tabela 1. Em todos os esquemas a medicação deverá ser administrada em uma única tomada diária (BRASIL, 2011).

Tabela 1: Esquema básico para tratamento da TB em adultos e adolescentes no Brasil

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Dose diária	Duração
2 RHZE Fase intensiva	RHZE 150/75/400/275mg comprimido em dose fixa combinada	20 a 35kg	2 comprimidos	2 meses
		36 a 50kg	3 comprimidos	
		> 50kg	4 comprimidos	
4 RH Fase de manutenção	RH 150/75mg	20 a 35kg	2 comprimidos	4 meses
		36 a 50kg	3 comprimidos	
		> 50kg	4 comprimidos	

Fonte: BRASIL, 2011.

Para crianças menores de 10 anos é recomendado o esquema somente com rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamida (Z), como indicado na tabela 2 (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011). Segundo Gumbo (2012), o uso de etambutol em crianças deve ser cauteloso, uma vez que há risco de toxicidade ocular com o uso deste medicamento e o monitoramento da acuidade visual é difícil de ser feito em menores de cinco anos.

Tabela 2: Esquema básico para tratamento da TB em crianças (menores de 10 anos) na atenção primária à saúde no Brasil

Fases do tratamento	Fármacos	Peso do paciente			
		Até 20kg	21 a 35kg	36 a 45kg	> 45kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
2 RHZ Fase de ataque	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
4 RH Fase de manutenção	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

Fonte: BRASIL, 2011.

Os fármacos rifampicina e isoniazida são os fármacos mais ativos para o controle da doença. A adição de pirazinamida à associação de rifampicina-isoniazida nos primeiros dois meses permite uma redução da duração total do tratamento em seis meses, sem qualquer perda da eficácia. O etambutol não contribui de modo significativo para a atividade global do esquema, já que não se pode reduzir ainda mais a duração do tratamento com sua utilização, porém este fármaco proporciona uma cobertura adicional se o microrganismo isolado for resistente à isoniazida, rifampicina ou a ambos os fármacos (CHAMBERS, 2010).

7.3 Aspectos farmacológicos dos medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose na atenção básica

7.3.1 Isoniazida

A isoniazida é o fármaco primário mais ativo para a quimioterapia da tuberculose. Todos os pacientes com cepas sensíveis do bacilo devem usar este fármaco, se forem capazes de tolerá-lo (CHAMBERS, 2010; GUMBO, 2012).

A isoniazida é uma pequena molécula hidrossolúvel (PM = 137). *In vitro* inibe a maioria dos bacilos da tuberculose, em uma concentração de 0,02 a 0,2µg/mL. É bactericida para as micobactérias em fase de crescimento ativo (multiplicação rápida), mas tem ação restrita para os bacilos de crescimento lento e intermitente, sendo pouco efetiva para espécies atípicas (ARBEX *et al.*, 2010; CHAMBERS, 2010; GUMBO, 2012).

O fármaco penetra nos macrófagos, sendo ativo contra microrganismos intracelulares e extracelulares (CHAMBERS, 2010; DALE *et al.*, 2011; GUMBO, 2012).

Mecanismo de ação

Inibe a síntese de ácidos micólicos, que são componentes essenciais da parede celular das micobactérias (GUMBO, 2012; DALE *et al.*, 2011; ARBEX, *et al.*, 2010; CHAMBERS, 2010). A isoniazida é um pró-fármaco, que não é diretamente tóxico ao bacilo, porém é convertido em sua forma tóxica no interior do bacilo pela Kat-G, a catalase-peroxidase das micobactérias. A Kat-G catalisa, a partir da isoniazida, a produção de um radical isonicotinol que interage em seguida com o NAD e NADP micobacteriano. Esta reação espontânea gera um isômero nicotinoil-NAD, que

constitui um complexo covalente e inibe as atividades da proteína carreadora enoil-acil-redutase (InhA) e da proteína sintetase carreadora β -cetoacil-acil-sintase (KasA). A inibição destas proteínas bloqueia a síntese de ácido micólico, o que gera a morte celular do bacilo (GUMBO, 2012; CHAMBERS, 2010).

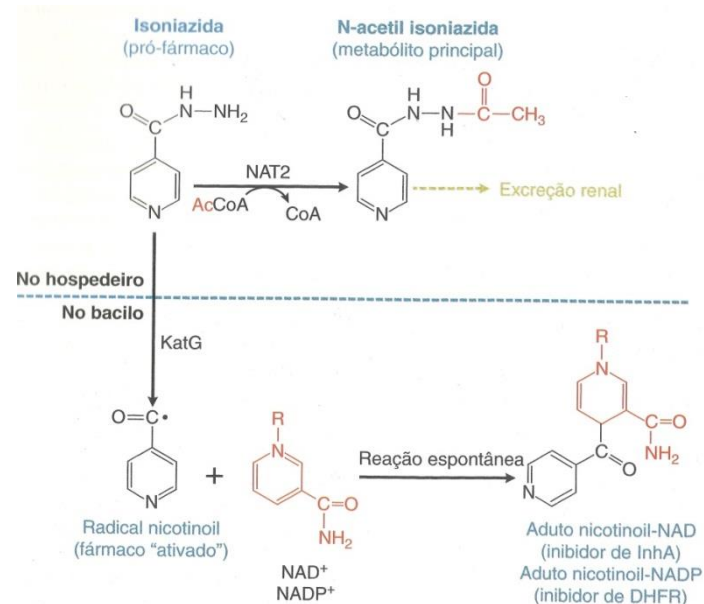


Figura 6 – Mecanismo de ativação da isoniazida. Fonte: Gumbo, 2012.

Mecanismo de resistência

A resistência à isoniazida está associada a mutações que resultam na superexpressão de *inhA*, que codifica uma proteína redutase carreadora de acil, dependente de NADH. Outros possíveis mecanismos de resistência são mutações ou supressão do gene da enzima *katG* e mutações nos genes da proteína *kasA*. Além disso, podem ocorrer mutações de promotores, com consequente hiperexpressão de *ahpC*, um suposto gene de virulência envolvido na proteção da célula contra o estresse oxidativo (CHAMBERS, 2010; GUMBO, 2012).

Farmacocinética

A isoniazida é prontamente absorvida pelo trato gastrintestinal e difunde-se rapidamente em todos os líquidos e tecidos corporais (CHAMBERS, 2010; DALE *et al.*, 2011). Sua biodisponibilidade administrada por via oral é de aproximadamente 100% para a dose de 300mg (GUMBO, 2012). Este fármaco penetra bem nas lesões caseosas da tuberculose (DALE *et al.*, 2011).

O metabolismo da isoniazida é hepático e geneticamente determinado, sobretudo a acetilação pela N-acetiltransferase hepática, que produz acetilisoniazida e ácido isonicotínico. Dessa forma, a velocidade de acetilação é característica genética de cada paciente (ARBEX *et al.*, 2010; CHAMBERS, 2010; DALE *et al.*, 2011; GUMBO, 2012). Assim, a concentração plasmática média de isoniazida nos acetiladores rápidos é cerca de 33% a metade daquela observada nos acetiladores lentos, com meia-vida de menos de 1h e 3h, respectivamente (CHAMBERS, 2010). A depuração mais rápida do fármaco pelos acetiladores rápidos não tem nenhuma consequência na atividade antimicrobiana, desde que sejam administradas doses apropriadas diariamente (ARBEX *et al.*, 2010; CHAMBERS, 2010).

A meia-vida é em torno de 1 hora nos acetiladores rápidos (variação: 0,5 - 1,6 horas) e de 2 a 5 horas nos pacientes com fenótipo de acetilação lenta, elevando-se ainda mais na presença de hepatopatias e de insuficiência renal (ARBEX *et al.*, 2010). Segundo Chambers (2010), não há necessidade de ajustar a dose na presença de insuficiência renal. Entretanto, o ajuste da dose não está bem estabelecido para pacientes com insuficiência hepática grave preexistente e deve ser orientado pelas concentrações séricas caso se planeje uma redução da dose e, caso a isoniazida for a causa da hepatite, seu uso é contraindicado (CHAMBERS, 2010).

Os metabólitos inativos da isoniazida e uma pequena quantidade do fármaco inalterado são excretados principalmente por via renal (70-96%), na urina (DALE *et al.*, 2011; ARBEX *et al.*, 2010; CHAMBERS, 2010). De acordo com Chambers (2010), 7% do fármaco excretado na urina podem aparecer de forma livre nos

pacientes com acetilação rápida, e 37% dessa pode aparecer de forma conjugada nos pacientes com acetilação lenta. Uma pequena proporção do fármaco é eliminada nas fezes (CHAMBERS, 2010).

Efeitos adversos

Os efeitos adversos ao esquema básico de tratamento antituberculose são divididos em efeitos adversos menores, em que normalmente não é preciso suspender o medicamento; e efeitos adversos maiores, que normalmente causam a suspensão do tratamento (BRASIL, 2011).

A incidência e a gravidade das reações adversas à isoniazida estão relacionadas com a dosagem e a duração do uso (CHAMBERS, 2010). Quando utilizada até o máximo de 300mg por dia, a isoniazida geralmente não causa efeitos colaterais em indivíduos sem hepatopatia ou insuficiência renal. Essa é a dose proposta para o tratamento da tuberculose no Brasil em associação com outros fármacos (ARBEX *et al.*, 2010). Os efeitos adversos menores e maiores à isoniazida são listados a seguir:

Efeitos adversos menores:

- Náuseas, vômitos e epigastralgia: ocorrem com pouca frequência no início do tratamento com isoniazida quando usada isoladamente na quimioprofilaxia da tuberculose. Para aliviar os sintomas é recomendado reformular o horário da administração do medicamento para duas horas após o café da manhã ou com o café da manhã. Além disso, pode ser indicado o uso de medicação sintomática e a avaliação da função hepática (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011).
- Elevação transitória e assintomática das enzimas hepáticas: o aumento da enzima alanina aminotransferase em até três vezes acima dos níveis séricos normais pode ocorrer em até 10-20% dos pacientes que utilizam a isoniazida isoladamente. Os níveis das enzimas hepáticas retornam ao normal com a continuidade do tratamento (ARBEX *et al.*, 2010).

- Dor articular (artralgia): acontece raramente e responde ao tratamento com analgésicos ou anti-inflamatórios não hormonais (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011).
- Alterações de comportamento: podem ocorrer cefaleia, insônia, euforia, agitação, ansiedade ou sonolência. Deve-se orientar o paciente sobre a possível ocorrência desses sintomas (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011).
- Acne na face e tronco: é uma manifestação comum que desaparece com a suspensão do medicamento (ARBEX *et al.*, 2010).
- Prurido cutâneo ou exantema leve: recomenda-se medicar o paciente com um anti-histamínico (BRASIL, 2011).
- Neuropatia periférica: ocorre em cerca de 20% dos casos e é dose dependente, sendo incomum com a posologia de 5mg/kg/dia. A incidência aumenta com doses maiores que 300mg por dia, o que não é preconizado no tratamento antituberculose no Brasil. O risco de polineurite aumenta em condições associadas, tais como idade avançada, diabetes *mellitus*, alcoolismo, deficiência nutricional, fenótipo de acetilação lenta, infecção pelo HIV, insuficiência renal, gravidez e amamentação. É recomendada a utilização de piridoxina (vitamina B6) na dosagem de 50mg por dia para prevenir a neuropatia periférica com o uso de isoniazida (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011).

Efeitos adversos maiores

- Psicose, crise convulsiva, confusão mental, encefalopatia tóxica ou coma: são manifestações graves, pouco frequentes e de difícil diagnóstico. Deve-se considerar o diagnóstico diferencial com meningite tuberculosa e encefalopatia hepática (ARBEX *et al.*, 2010). O MS recomenda suspender a isoniazida e reiniciar o esquema especial sem o fármaco (BRASIL, 2011).
- Alterações hematológicas ou vasculite: são raras e ocorrem por hipersensibilidade (ARBEX *et al.*, 2010). Em casos de hipersensibilidade grave o medicamento deve ser retirado e não pode ser reiniciado após a suspensão, pois na reintrodução a reação adversa é ainda mais grave (BRASIL, 2011).
- Hepatotoxicidade: é necessário suspender o tratamento, aguardar a melhora dos sintomas e redução das enzimas hepáticas. No caso de esquema com múltiplas

drogas, deve-se reintroduzir cada medicamento separadamente, um a um, após avaliação da função hepática, para identificar a droga causadora da hepatotoxicidade e reiniciar o tratamento sem esse fármaco (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011).

- *Lúpus-like*: os pacientes podem desenvolver anticorpos antinucleares durante o uso do fármaco, porém menos de 1% dos usuários desenvolve lúpus eritematoso sistêmico. A isoniazida também pode agravar o lúpus pré-existente (ARBEX *et al.*, 2010).

Interações medicamentosas

A isoniazida é um potente inibidor das isoformas das enzimas hepáticas CYP2C19, CYP3A e um fraco inibidor da isoforma CYP2D6. Por outro lado, a isoniazida é indutor da CYP2E1. Dessa forma, os fármacos que são metabolizados por essas enzimas serão potencialmente afetados se usados concomitantemente com a isoniazida. As interações medicamentosas entre a isoniazida e outro fármaco, via inibição ou indução das enzimas CYPs, são listadas na tabela 3 (GUMBO, 2012).

Tabela 3: Interações isoniazida-fármaco via inibição ou indução de CYPs

Fármaco coadministrado	Mecanismo	Efeitos
Carbamazepina	Inibição de CYP3A	Toxicidade neurológica
Diazepam	Inibição de CYP3A e CYP2C19	Sedação e depressão respiratória
Etossuximida	Inibição de CYP3A	Comportamento psicótico
Fenitoína	Inibição de CYP2C19	Toxicidade neurológica
Isoflurano e enflurano	Indução de CYP2E1	Eficácia reduzida
Paracetamol	Inibição/indução de CYP2E1	Hepatotoxicidade
Teofilina	Inibição de CYP3A	Ataques, palpitações, náuseas
Vincristina	Inibição de CYP3A	Fraqueza e formigamento nos membros
Varfarina	Inibição de CYP2C9	Aumento da possibilidade de sangramento (registro de um único caso)

Fonte: GUMBO, 2012.

7.3.2 Rifampicina

A rifampicina é um derivado semi-sintético da rifamicina, um antibiótico produzido a partir do microrganismo *Streptomyces mediterranei* (CHAMBERS, 2010). Este fármaco inibe o crescimento de vários isolados clínicos de *M. tuberculosis in vitro* em concentrações de 0,06-0,25 mg/L e penetra nos bacilos de uma forma dependente da concentração, atingindo concentrações de equilíbrio em 15 minutos (GUMBO, 2012).

É bactericida para as micobactérias e pode matar os microrganismos que são pouco acessíveis a muitos outros fármacos, como os intracelulares e aqueles sequestrados em abscessos e cavidades pulmonares (CHAMBERS, 2010).

Mecanismo de ação

A rifampicina liga-se à subunidade beta da RNA polimerase dependente de DNA (*rpoB*) das micobactérias para formar um complexo estável fármaco-enzima, o que impede a formação da cadeia na síntese de RNA (CHAMBERS, 2010; GUMBO, 2012). Isso impossibilita a síntese de RNAm e de proteínas pelo bacilo, causando morte celular (ARBEX *et al.*, 2010). A RNA polimerase humana não se liga à rifampicina e, portanto, não é inibida pelo fármaco (CHAMBERS, 2010).

Mecanismo de resistência

A resistência à rifampicina surge em decorrência de mutações do gene *rpoB*, que codifica a cadeia da subunidade beta da RNA polimerase (ARBEX *et al.*; CHAMBERS, 2010; GUMBO, 2012;). Essas mutações reduzem a ligação da

rifampicina à RNA polimerase (CHAMBERS, 2010). A prevalência dos isolados resistentes da rifampicina é de 1 em cada 10^7 - 10^8 bacilos (GUMBO, 2012).

Verifica-se a presença de micobactérias mutantes resistentes em todas as populações microbianas, em uma frequência de 1 em 10^6 . Esses mutantes são rapidamente selecionados se a rifampicina for utilizada em monoterapia, sobretudo se houver infecção ativa (CHAMBERS, 2010).

Farmacocinética

A rifampicina é bem absorvida após a administração oral (CHAMBERS, 2010). O pico sérico plasmático de 5-10 $\mu\text{g/mL}$ é atingido entre 2 e 4 horas, após a ingestão oral de uma dose de 600mg (ARBEX *et al.*, 2010). De acordo com Gumbo (2012), o alimento reduz o pico da concentração ($C_{P_{\text{máx}}}$) da rifampicina em um terço, devendo, portanto, ser administrada com o estômago vazio (GUMBO, 2012).

O fármaco distribui-se amplamente pelos tecidos e líquidos corporais, incluindo o líquido cefalorraquidiano, dando coloração avermelhada à saliva, escarro, lágrimas e suor (CHAMBERS, 2010; DALE *et al.*, 2011). A ligação da rifampicina às proteínas plasmáticas é relativamente alta (CHAMBERS, 2010).

A meia-vida do fármaco torna-se mais curta durante o tratamento, devido à indução das enzimas microssômicas hepáticas. Dessa forma, ao final de aproximadamente 14 dias ocorre a produção destas enzimas, que aumentam o metabolismo do fármaco (autoindução metabólica), com redução da meia-vida de 3-5 horas para 2-3 horas (ARBEX *et al.*, 2010; DALE *et al.*, 2011).

Aproximadamente 85% do medicamento são metabolizados no fígado através das esterases B e colinesterases microssomais, integrantes do sistema CYP450. A excreção se faz por via biliar (ARBEX *et al.*, 2010; GUMBO, 2012).

Efeitos adversos

Efeitos adversos menores:

- Reações gastrointestinais: podem ocorrer náuseas, vômitos, anorexia e dor abdominal. A incidência é variável, porém os sintomas raramente são severos. É recomendado reformular o horário da administração do medicamento para duas horas após o café da manhã ou com o café da manhã. Além disso, pode ser indicado o uso de medicação sintomática e a avaliação da função hepática (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011).
- Suor, lágrima e urina de cor avermelhada: a incidência é universal. É importante orientar o paciente que essa coloração é inócua e que não deve interromper o tratamento por este motivo. As lentes gelatinosas podem ser coradas permanentemente (ARBEX *et al.*; CHAMBERS, 2010; BRASIL, 2011).
- Reação cutânea: pode ocorrer prurido com ou sem eritema. Essa reação geralmente é discreta e, na grande maioria das vezes, não impede a continuação do tratamento (ARBEX *et al.*, 2010). O Ministério da Saúde recomenda medicar com anti-histamínico os pacientes com esses sintomas (BRASIL, 2011).
- Síndrome *flu-like*: é uma síndrome de tipo gripal, caracterizada por febre, calafrios e mialgias. Ocorre em 20% dos pacientes que utilizam a rifampicina em altas doses em esquema de administração com frequência inferior a duas vezes por semana. A síndrome também pode incluir trombocitopenia, anemia hemolítica, eosinofilia, nefrite intersticial, necrose tubular aguda e choque (ARBEX *et al.*; CHAMBERS, 2010; GUMBO, 2012;).
- Também podem ocorrer cansaço, tonturas, cefaleia, dispneia e ataxia com o uso do fármaco (ARBEX *et al.*, 2010).

Efeitos adversos maiores:

- Exantema ou hipersensibilidade moderada a grave: pode ocorrer devido ao uso de rifampicina ou de outro medicamento associado. É recomendado suspender o tratamento e introduzir os medicamentos um a um após a resolução do quadro, para

identificar o fármaco causador. Substituir o esquema nos casos reincidentes ou graves por esquemas especiais sem a medicação causadora do efeito (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011).

- Hepatotxicidade: Pode ocorrer elevação transitória e assintomática nos níveis séricos das bilirrubinas e das enzimas hepáticas seguida de sua normalização, sem a necessidade de interrupção do medicamento (ARBEX *et al.*, 2010). Foram observados casos raros de hepatite e morte por insuficiência hepática em pacientes aos quais foram administrados outros agentes hepatotóxicos além da rifampicina, ou que apresentavam doença hepática pré-existente (GUMBO, 2012).
- Reações imunológicas: pode ocorrer trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite, nefrite intersticial aguda e choque. Essas reações são raras, ocorrendo em menos de 0,1% dos pacientes, porém são graves, sendo necessário suspender a rifampicina e reiniciar o esquema sem este fármaco (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011).

Interações medicamentosas

A rifampicina é um potente indutor enzimático das isoformas das CYPs 1A2, 2C9, 2C19 e 3A4. Dessa forma, sua administração concomitante com fármacos metabolizados por estas CYPs, gera uma diminuição da meia-vida destes agentes, o que leva à falha terapêutica (GUMBO, 2012).

7.3.3 Pirazinamida

A pirazinamida é um derivado do ácido nicotínico, estável e levemente hidrossolúvel, com estrutura molecular similar a da isoniazida, mas sem resistência cruzada com a mesma (ARBEX *et al.*, 2010; CHAMBERS, 2010).

É inativa em pH neutro, porém em pH ácido a pirazinamida inibe o crescimento das micobactérias (CHAMBERS, 2010; DALE *et al.*, 2011). O *M. tuberculosis* é o único microrganismo suscetível a pirazinamida, sendo que a concentração inibitória mínima (CIM) para este microrganismo varia de 6,25 - 50,0 µg/mL, em pH 5,5 (ARBEX *et al.*, 2010).

O fármaco é bactericida e tem uma potente ação esterilizante, principalmente no interior dos macrófagos e em áreas de inflamação aguda (ARBEX *et al.*, 2010), já que, depois da fagocitose, os microrganismos estão contidos nos fagolisossomos, onde o pH é baixo e o fármaco captado pelo macrófagos exerce bem sua atividade contra as micobactérias neste meio ácido (CHAMBERS, 2010; DALE *et al.*, 2011).

Entretanto, segundo Gumbo (2012), a pirazinamida pode não ser eficaz no interior dos macrófagos, sendo que as condições acídicas para a ativação deste fármaco podem estar nas margens das cavidades necróticas da tuberculose, onde células inflamatórias produzem ácido láctico.

De acordo com Arbex e colaboradores (2010), na lesão pulmonar por tuberculose, os bacilos fagocitados pelos macrófagos e os que se encontram nas zonas inflamatórias da parede cavitária, apresentam seu crescimento inibido pelo ambiente ácido. Esses bacilos, denominados persistentes e em fase de multiplicação esporádica, são os responsáveis pela recaída bacteriológica da tuberculose e a pirazinamida é o medicamento mais eficaz para eliminar essa população. Essa atividade esterilizante do fármaco permitiu a redução do tempo de tratamento da tuberculose para seis meses.

Mecanismo de ação

A pirazinamida é uma pró-droga que necessita ser convertida em sua forma ativa por enzimas micobacterianas. As pirazinamidases, que são codificadas por *pncA*, desaminam a pirazinamida, transformando-a em ácido pirazinoico (POA), que é a

forma ativa do fármaco (ARBEX *et al.*, 2010; CHAMBERS, 2010; GUMBO, 2012). Em seguida, o ácido pirazinoico é transportado para o meio extracelular ácido por uma bomba de efluxo, onde uma fração POA^- é protonada a POAH, uma forma mais lipossolúvel que penetra no bacilo (GUMBO, 2012).

Embora o mecanismo que causa a morte microbiana ainda seja desconhecido, é suposto que a pirazinamida penetre no bacilo de forma passiva, seja convertida em ácido pirazinoico pela pirazinamidase bacteriana e atinja altas concentrações no citoplasma do bacilo em virtude de um ineficiente sistema de efluxo. O acúmulo de ácido pirazinoico diminui o pH intracelular a níveis que causam a inativação de enzimas, como a ácido graxo sintase tipo I, que é fundamental para a síntese dos ácidos graxos e, conseqüentemente, a biossíntese do ácido micólico é prejudicada (ARBEX *et al.*, 2010; GUMBO, 2012).

Mecanismo de resistência

A resistência à pirazinamida pode ser decorrente de uma redução da captação do fármaco (CHAMBERS, 2010) ou de mutações no gene *pncA*, que codifica a enzima nicotinamidase/pirazinamidase e impede a conversão da pirazinamida para a forma ativa (ARBEX *et al.*; CHAMBERS, 2010). O *M. tuberculosis* resistente à pirazinamida possui uma pirazinamidase com afinidade reduzida pelo fármaco (GUMBO, 2012).

De acordo com Gumbo (2012), foram encontradas mutações pontuais isoladas no gene *pncA* em até 70% dos isolados clínicos resistentes e os mecanismos que contribuem para a resistência em 30% dos isolados clínicos resistentes é desconhecido.

Farmacocinética

A pirazinamida é bem absorvida pelo trato gastrintestinal após a administração oral e se distribui amplamente em todo o organismo, incluindo as meninges (ARBEX *et al.* 2010; CHAMBERS, 2010; DALE *et al.*, 2011).

O composto original sofre metabolização hepática, pela desaminase microsomal. Os metabólitos gerados são depurados pelos rins, principalmente por filtração glomerular (ARBEX *et al.* 2010; CHAMBERS, 2010; DALE *et al.*, 2011; GUMBO, 2012). A depuração do fármaco encontra-se reduzida em pacientes com insuficiência renal, o que gera necessidade de ajuste da dosagem (GUMBO, 2012).

Efeitos adversos

Efeitos adversos menores

- Sintomas gastrointestinais: náuseas, vômitos e anorexia são frequentes e recomenda-se reformular o horário de tomada do medicamento para duas horas após o café da manhã ou junto com o café da manhã. Pode ser indicado o uso de medicação sintomática e deve-se avaliar a função hepática (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011).
- Artralgia não gotosa: é um sintoma comum, associado à hiperuricemia não gotosa. Isso ocorre devido ao ácido pirazinoico, principal metabólito da pirazinamida, que inibe a secreção tubular renal do ácido úrico (ARBEX *et al.*, 2010). Não é necessário suspender o fármaco e recomenda-se medicar o paciente com analgésicos ou antiinflamatórios não esteroides para alívio dos sintomas (BRASIL, 2011).
- Hiperuricemia não gotosa: a hiperuricemia assintomática ocorre com relativa frequência e a pirazinamida não precisa ser suspensa neste caso (ARBEX *et al.*, 2010). O paciente deve ser orientado a manter dieta hipopurínica (BRASIL, 2011).

- Hiperuricemia com artralgia: acontece raramente, exceto em pacientes que apresentam história prévia de gota. Deve-se orientar o paciente a manter dieta hipopurínica e hidratação. Se necessário, deve-se medicar o paciente com alopurinol e colchicina (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011).
- Exantema e prurido: são relativamente comuns e na maioria dos casos os sintomas são aliviados com a administração de anti-histamínicos (ARBEX *et al.*, 2010).

Efeitos adversos maiores

- Exantema e prurido graves: exigem a suspensão do tratamento e reintrodução dos fármacos do esquema um a um após a resolução do quadro (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011).
- Rabdomiólise, com mioglobinúria e insuficiência renal: ocorre raramente, porém exige a suspensão da pirazinamida e a reintrodução do esquema sem o fármaco (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011).
- Hepatotoxicidade: a pirazinamida é o fármaco mais hepatotóxico do esquema básico, por isso é essencial ajustar as doses da droga de acordo com o peso do paciente. Em doses limitadas a 35 mg/kg ao dia, o comprometimento hepático é raro. No Brasil é preconizada a dose máxima de 1600mg para pacientes acima de 50 kg, o que provavelmente reduzirá os efeitos adversos hepáticos produzidos pelo fármaco (ARBEX *et al.*, 2010). Nos casos de hepatite medicamentosa, é necessário suspender o esquema de tratamento, aguardar melhora dos sintomas e redução dos valores das enzimas hepáticas, para reintroduzir os medicamentos. Deve-se avaliar a continuidade ou substituição do esquema básico de tratamento (BRASIL, 2011).

Interações medicamentosas

De acordo com Gumbo (2012), não existem interações medicamentosas significativas envolvendo pirazinamida.

7.3.4 Etambutol

O etambutol é um antimicrobiano sintético, hidrossolúvel e termoestável (CHAMBERS, 2010; GUMBO, 2012). O isômero utilizado em clínica é o (S,S)-etambutol, já que o (R,R)-etambutol causa cegueira (SOUZA e VASCONCELOS, 2005).

O fármaco é ativo contra uma ampla variedade de micobactérias, porém não é efetivo contra outros microrganismos (DALE *et al.*, 2011; GUMBO, 2012). É captado pelas micobactérias e sua ação é bacteriostática nas doses usuais (ARBEX *et al.*, 2010; DALE *et al.*, 2011). Atua sobre os bacilos intracelulares e extracelulares, sobretudo os de multiplicação rápida (ARBEX *et al.*, 2010). A CIM do etambutol nos isolados clínicos do *M. tuberculosis* situa-se entre 0,5 - 2,0 µg/mL (GUMBO, 2012).

Mecanismo de ação

O etambutol interfere na biossíntese de arabinogalactano, um polissacarídeo essencial da parede celular da micobactéria. Atua inibindo a enzima arabinosil transferase III, codificada pelos genes *embAB*, interrompendo dessa forma a transferência da arabinose para a biossíntese do arabinogalactano. Dessa forma, há um desarranjo da estrutura da parede celular micobacteriana (ARBEX *et al.*, 2010; CHAMBERS, 2010; GUMBO, 2012).

Mecanismo de resistência

A resistência ao etambutol *in vitro* desenvolve-se de maneira lenta (ARBEX *et al.*, 2010) através de mutações no gene *embB* (ARBEX *et al.*, 2010; GUMBO, 2012), que podem levar a hiperexpressão dos produtos gênicos *emb* (CHAMBERS, 2010).

Segundo Gumbo (2012), em 30-70% dos isolados clínicos que são resistentes ao etambutol, são encontradas mutações no códon 306 do gene *embB*. No entanto, as mutações nesse códon também são encontradas em micobactérias suscetíveis ao etambutol. Portanto, esta mutação é necessária, porém não é suficiente para conferir resistência ao etambutol.

Farmacocinética

O etambutol é administrado por via oral e sua biodisponibilidade é cerca de 80%. Aproximadamente 10 a 40% do fármaco encontram-se ligado às proteínas plasmáticas (ARBEX *et al.*, 2010; GUMBO, 2012).

Sua meia-vida sérica é de 3 a 4 horas, podendo atingir 10 horas em pacientes portadores de insuficiência renal grave. Tem ampla distribuição corporal, exceto no líquido cefalorraquidiano com a meninge íntegra (ARBEX *et al.*, 2010). O etambutol atravessa a barreira hematoencefálica apenas se houver inflamação das meninges (CHAMBERS, 2010).

A metabolização é hepática e o mecanismo principal é a oxidação do etambutol para um aldeído intermediário, através da enzima álcool desidrogenase. Em seguida é convertido a ácido dicarboxílico pela enzima aldeído desidrogenase (ARBEX *et al.*, 2010; GUMBO, 2012). Entretanto, cerca de 80% do fármaco não são metabolizados de forma alguma e são excretados por via renal, através da urina (GUMBO, 2012).

Efeitos adversos

Efeitos adversos menores

- Efeitos gastrointestinais: náuseas, vômitos, dor abdominal. Podem ocorrer com todos os fármacos do esquema básico e para aliviar os sintomas deve-se reformular

o horário de administração do esquema para duas horas após o café da manhã ou junto com o café da manhã. Pode ser usada medicação sintomática e deve-se avaliar a função hepática do paciente (BRASIL, 2011).

- Neuropatia periférica: é muito incomum a ocorrência desse efeito com o uso de etambutol, ocorrendo raramente. O uso de piridoxina (50mg por dia) melhora os sintomas (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011).
- Hiperuricemia com artralgia: ocorre por redução da excreção renal de ácido úrico. Deve-se orientar dieta hipopurínica e, se necessário, medicar o paciente com alopurinol e colchicina (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011).

Efeitos adversos maiores

- Neurite óptica: as fibras centrais do nervo óptico são afetadas com maior frequência, causando sintomas de visão borrada. No exame oftalmológico observa-se queda da acuidade visual, presença de escotomas e perda da capacidade de discriminar a cor verde e, em algumas vezes, também a vermelha. O comprometimento das fibras periféricas é menos comum, manifestando-se por redução no campo visual. O risco aumenta em pacientes portadores de insuficiência renal e em idosos cuja função renal esteja comprometida (ARBEX *et al.*, 2010). Esse efeito é dose-dependente e, quando detectado precocemente, é reversível. Raramente a toxicidade ocular é desenvolvida durante os dois primeiros meses de uso com as doses recomendadas. Caso ocorra, deve-se suspender o uso do etambutol e reiniciar o esquema de tratamento sem o fármaco (BRASIL, 2011).

Interações medicamentosas

De acordo com Gumbo (2012), não existem interações medicamentosas significativas envolvendo o etambutol.

7.4 Uso do esquema de tratamento da tuberculose durante a gravidez e lactação

O uso do esquema com RHZE é considerado seguro durante toda a gravidez e pode ser administrado nas doses habituais para gestantes. Todavia, é recomendado pela OMS o uso de piridoxina (40 a 50mg por dia) a toda gestante em uso de isoniazida, devido ao risco de toxicidade neurológica e crise convulsiva no recém-nascido (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011).

De acordo com Arbex e colaboradores (2010), deve-se administrar, por precaução, vitamina K ao recém-nascido para evitar a ocorrência de hemorragia pós-natal, devido ao uso de rifampicina pela gestante.

Os fármacos do esquema básico são considerados compatíveis com a lactação, desde que a mãe não seja portadora de mastite tuberculosa⁶, porém sugere-se monitorar a criança quanto à ocorrência de icterícia (ARBEX *et al.*, 2010; BRASIL, 2011). É recomendável também o uso de máscara cirúrgica ao amamentar e cuidar do bebê (BRASIL, 2011).

7.5 Medidas profiláticas contra tuberculose

As medidas preventivas eficazes contra a tuberculose são a quimioprofilaxia e a vacinação BCG (BRASIL, 2002; BRASIL, 2011).

⁶ Mastite tuberculosa: tipo de tuberculose que se desenvolve nas mamas (tuberculose mamária). É uma doença rara, que pode ser causada por inoculação direta do bacilo no tecido mamário ou por disseminação de outros locais (SILVA *et al.*, 2002).

7.5.1 Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia da tuberculose consiste na administração de fármacos capazes de prevenir a infecção ou de impedir que o indivíduo infectado desenvolva a doença (BRASIL, 2002).

A isoniazida é o fármaco de escolha para a quimioprofilaxia, porque tem forte poder bactericida e ação esterilizante, além de ser a droga com menos efeitos colaterais e de menor custo. Estudos controlados demonstraram que a utilização da isoniazida em indivíduos infectados pela micobactéria, com comprovação pelo teste tuberculínico, reduzia o desenvolvimento da doença em mais de 90% em adultos e em 95% em crianças, quando utilizada por seis meses (BRASIL, 2002).

O termo quimioprofilaxia primária ou prevenção da infecção latente refere-se à administração de isoniazida a uma pessoa não infectada, com a finalidade de prevenir a infecção. Recomenda-se a prevenção da infecção tuberculosa em recém-nascidos coabitantes de caso índice⁷ bacilífero. Administra-se isoniazida por três meses e, em seguida, deve-se fazer o teste tuberculínico. Se o resultado do teste for maior ou igual a 5mm, deve-se manter a quimioprofilaxia por mais três a seis meses. Se o resultado for menor que 5mm deve-se interromper o uso da isoniazida e vacinar o bebê com BCG (BRASIL, 2002; BRASIL, 2011).

A quimioprofilaxia secundária ou tratamento da infecção latente consiste na administração de isoniazida em pessoa já infectada, mas sem sinais e sintomas, para prevenir que a infecção evolua para a doença tuberculose. Deve ser realizada por um período mínimo de seis meses (BRASIL, 2002; BRASIL, 2011).

A isoniazida deve ser utilizada por via oral, na dose de 5 a 10mg/kg de peso corporal, até a dose máxima de 300mg por dia. O paciente deve ser avaliado a cada trinta dias, para monitoramento clínico de efeitos adversos e estímulo da adesão (BRASIL, 2002; BRASIL, 2011).

⁷ Caso índice: todo paciente com tuberculose pulmonar ativa, prioritariamente com baciloscopia positiva (BRASIL, 2011).

7.5.2 Vacinação BCG

A vacina BCG foi desenvolvida entre 1906 e 1919, no Instituto Pasteur em Paris, pelos pesquisadores Camille Calmett e Albert Guerin, recebendo por isso o nome de BCG (Bacilo Calmette Guerin). É uma cultura viva de *M. bovis* que foi tornada avirulenta pelo longo cultivo em meios artificiais e, a partir de 1921, passou a ser utilizada em humanos (PEREIRA *et al.*, 2007; TORTORA, 2012). A vacina é administrada por via intradérmica e cada dose contém cerca de 200 mil a mais de um milhão de bacilos (BRASIL, 2011).

A vacinação não evita o adoecimento por infecção tuberculosa, mas oferece proteção a não infectados contra as manifestações mais graves da primo-infecção, tais como a meningoencefalite tuberculosa e a tuberculose miliar. Como não há cobertura em indivíduos já infectados pelo *M. tuberculosis*, recomenda-se que, a partir do nascimento, todas as crianças sejam vacinadas o mais precocemente possível (BRASIL, 2002; BRASIL, 2011).

A maioria dos países no mundo, incluindo o Brasil, recomenda uma dose única de BCG ao nascer, conforme recomendação da OMS, pois estudos clínicos realizados demonstraram que a segunda dose de BCG não apresentou proteção similar. Além disso, a experiência clínica mostra que a vacina é bastante eficaz para crianças, porém para adolescentes e adultos, na maioria das vezes, a eficácia aproxima-se de zero (BRASIL, 2002; PEREIRA *et al.*, 2007; BRASIL, 2011; TORTORA, 2012).

O MS no Brasil indica que a aplicação da vacina BCG seja realizada em maternidades para recém-nascidos saudáveis com peso maior ou igual a dois quilos ou na primeira visita a uma unidade de saúde; crianças HIV positivas; filhos de mães soropositivas; tuberculino-negativas e sem sintomas; profissionais de saúde não reatores; militares não reatores; população indígena; contatos intradomiciliares de portadores de hanseníase. Há contra-indicação absoluta em indivíduos adultos HIV-positivos, independente dos sintomas, em crianças HIV positivas sintomáticas e em casos de imunodeficiência congênita (PEREIRA *et al.*, 2007; BRASIL, 2011).

8 PAPEL DO FARMACÊUTICO NA EQUIPE DE SAÚDE

Para que seja atingido o objetivo proposto pela OMS referente às prioridades relacionadas ao diagnóstico precoce de casos, ao tratamento e à cura do paciente; é necessário que sejam desenvolvidas atividades com abordagens que visem à redução do estigma que ainda existe em torno da doença e à melhoria das estratégias para adesão do paciente ao tratamento, que é o fator chave para o sucesso de qualquer terapia (BRASIL, 2015).

Entretanto, uma das principais dificuldades no combate à tuberculose é a baixa adesão dos pacientes à terapêutica oferecida. O fato de o tratamento ser longo e os pacientes apresentarem melhora rápida dos sintomas, faz com que muitos se sintam bem e se determinem curados, o que gera o abandono do tratamento. Isso pode provocar o desenvolvimento de uma forma da doença resistente aos medicamentos, conhecida como tuberculose multirresistente. Além disso, o indivíduo continua a transmitir a doença, o que é um problema de saúde pública (RUFFINO-NETTO, 2000; BRASIL, 2002).

Outras causas de abandono do tratamento antituberculose foram relatadas em estudo realizado por Mendes e Fensterseifer (2004). Dentre elas estão o alcoolismo, o uso de drogas ilícitas, a não aceitação da doença e o surgimento de efeitos colaterais com o tratamento, mais comumente as manifestações cutâneas e intolerância gástrica.

Diante disso, é primordial que os pacientes tenham um acompanhamento multiprofissional para garantir o sucesso terapêutico (MIRANDA, 2012), já que para isso é preciso que o paciente tenha regularidade com a tomada dos medicamentos, complete o regime prescrito e compareça regularmente às consultas com os profissionais de saúde (BRASIL, 2002; BRASIL, 2011). A equipe multidisciplinar, com conhecimentos diversos, tem potencial para contribuir no controle desta doença que é multideterminada.

Neste cenário, o farmacêutico como o profissional responsável por acompanhar e gerenciar a terapia medicamentosa deve fornecer informações ao paciente sobre sua doença, os medicamentos utilizados, a duração do tratamento prescrito, a importância da regularidade no uso diário das medicações e os riscos da interrupção e do abandono do tratamento. Além disso, é importante esclarecer sobre as principais reações adversas, orientando-o a retornar à unidade de saúde caso ocorram, e também pesquisar sobre os medicamentos já utilizados pelo paciente para investigar possíveis interações medicamentosas e prevenir efeitos indesejáveis decorrentes delas.

Todos os profissionais de saúde devem ter uma postura de escuta para responder às necessidades do paciente e promover o cuidado com responsabilidade, solidariedade e compromisso. Tal entendimento requer perceber o usuário a partir de suas queixas, das necessidades pessoais e/ou familiares, de suas condições de vida, de sua cultura, da autonomia no seu modo de viver e de ser alguém único. O profissional, além de conscientizar o paciente da importância de sua colaboração no tratamento, estabelece com ele e familiares uma relação de cooperação mútua (BRASIL, 2011). Uma adequada conduta dos profissionais de saúde reduz o risco de recidiva, abandono do tratamento e surgimento de resistência das micobactérias aos medicamentos utilizados (MIRANDA, 2012).

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos avanços obtidos mundialmente no controle da tuberculose, ainda existem muitas metas a serem alcançadas para conseguir abolir a epidemia global desta doença, o que exige o desenvolvimento de políticas de saúde e estratégias econômicas.

O acesso aos serviços de saúde é universal, com diagnóstico e tratamento gratuitos. Entretanto, é preciso que haja maior empenho das equipes de saúde para detecção precoce dos casos novos, com a busca ativa dos sintomáticos respiratórios. Assim, com o diagnóstico e tratamento rápidos dos indivíduos bacilíferos, há a interrupção da cadeia de transmissão da doença.

O esquema de tratamento preconizado na APS com os fármacos de primeira linha pode curar cerca de 90% dos casos de tuberculose, desde que utilizado corretamente e durante o tempo determinado. As principais características farmacológicas dos fármacos de primeira escolha estão sintetizadas no quadro abaixo.

Fármaco	Particularidades	Mecanismo de ação	Resistência	Farmacocinética
Isoniazida	Bactericida para micobactérias de multiplicação rápida. Ativa contra bacilos intra e extracelulares. Fármaco de escolha para quimioprofilaxia.	Inibição da síntese de ácido micólico, componente da parede celular micobacteriana, o que gera morte celular.	Mutações em genes.	Absorção oral e ampla distribuição pelos líquidos e tecidos corporais. Metabolismo hepático.
Rifampicina	Bactericida e ativa contra microrganismos intracelulares e em locais de difícil acesso.	Impossibilita a síntese de RNAm e de proteínas pelo bacilo, o que gera a morte celular.	Mutações que reduzem a ligação do fármaco à RNA polimerase do bacilo.	Boa absorção oral e ampla distribuição. Metabolismo hepático.

Fármaco	Particularidades	Mecanismo de ação	Resistência	Farmacocinética
Pirazinamida	É uma pró-droga, bactericida, ativa somente em pH ácido. Ação esterilizante potente que possibilitou a redução do tempo de tratamento para seis meses.	O mecanismo é desconhecido. É suposto que o acúmulo de ácido pirazinoico interfira com a síntese de ácido micólico, causando a morte celular.	Redução da captação do fármaco ou mutações que impedem a conversão para a forma ativa.	Absorção oral e ampla distribuição pelos líquidos e tecidos corporais. Metabolismo hepático.
Etambutol	Bacteriostático. Atua sobre bacilos intra e extracelulares, principalmente de multiplicação rápida.	Interfere na biossíntese de arabinogalactano, gerando um desarranjo da estrutura da parede celular micobacteriana.	Mutações em genes.	Absorção oral e ampla distribuição pelos líquidos e tecidos corporais. Metabolismo hepático. Cerca de 80% do fármaco não é metabolizado, sendo eliminado por via renal.

Os fármacos de primeira linha podem causar efeitos adversos menores e maiores. O manejo destas reações indesejáveis irá depender do quadro apresentado pelo paciente, com recomendações preconizadas pela OMS. Na maioria das vezes o tratamento pode ser continuado normalmente, somente em alguns casos será necessária a interrupção do tratamento. Além disso, o uso do esquema de tratamento antituberculose é considerado seguro durante toda a gestação e lactação, podendo ser utilizadas doses habituais.

Para garantir o sucesso terapêutico é preciso que o paciente cumpra o tratamento proposto, com as doses preconizadas e pelo tempo determinado. A equipe multidisciplinar de saúde deve desenvolver estratégias para otimizar a terapia medicamentosa, visando à redução do abandono, à melhora da qualidade de vida e à cura do paciente.

REFERÊNCIAS

ARBEX, Marcos Abdo *et al.* Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: fármacos de primeira linha. **J. Bras. Pneumol.**, São Paulo, v. 36, n. 5, p. 626-640, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132010000500016&script=sci_arttext>. Acesso em: 04 Mai. 2015.

ARBEX, Marcos Abdo *et al.* Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 2: fármacos de segunda linha. **J. Bras. Pneumol.**, São Paulo, v. 36, n. 5, p. 641-656, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010000500017>. Acesso em: 04 Mai. 2015.

BARBOSA, Débora Regina Marques *et al.* Características epidemiológicas, clínicas e espaciais de casos de tuberculose em área hiperendêmica do nordeste do Brasil. **Revista de Epidemiologia e Controle da Infecção**, Rio Grande do Sul, v. 4, n. 3, 2014. Disponível em: <<http://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/4205/3902>>. Acesso em: 30 Mar. 2015.

BARREIRA, Draurio; GRANGEIRO, Alexandre. Avaliação das estratégias de controle da tuberculose no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, supl. 1, set. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000800002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt&userID=-2>. Acesso em: 02 Abr. 2015.

BARRETO, Anne Jaquelyne Roque *et al.* Organização dos serviços de saúde e a gestão do cuidado à tuberculose. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 7, Jul. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232012000700027>. Acesso em: 15 Mar. 2015.

BIERRENBACH, Ana Luiza *et al.* Tendência da mortalidade por tuberculose no Brasil, 1980 a 2004. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, supl. 1, Set. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102007000800004&script=sci_arttext>. Acesso em: 28 Mar. 2015.

BRAGA, José Uelers. Vigilância epidemiológica e o sistema de informação da tuberculose no Brasil, 2001-2003. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, supl. 1, Set. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000800011>. Acesso em: 28 Mar. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Controle da tuberculose**: uma proposta de integração ensino-serviço. 5. ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT, 2002. 236 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Vol. 46, N. 9, 2015. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/27/2015-007---BE-Tuberculose---para-substitui---o-no-site.pdf>>. Acesso em: 20 Jun. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 284 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 458 p. Disponível em: < http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_laboratorial_tuberculose.pdf>. Acesso em: 21 Jun. 2015

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política nacional de atenção básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 60 p. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_atencao_basica_2006.pdf>. Acesso em:

BROOKS, Geo F. *et al.* **Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg**. 26. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. 864 p.

CAMPOS, Hisbello S. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. **Rev. Pulmão**, Rio de Janeiro, v.15, n.1, p.29-35, 2006. Disponível em: < <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=612376&indexSearch=ID> >. Acesso em: 04 Jun. 2015.

CHAIMOWICZ, Flávio. Age transition of tuberculosis incidence and mortality in Brazil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 35, n. 1, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102001000100012&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 28 Mar. 2015.

CHAMBERS, Henry F. Fármacos antimicobacterianos. In: KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia básica e clínica**. 10.ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. Cap. 47: 697-705.

DALE, M. Maureen *et al.* **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 768 p.

FERREIRA, Aurigena Antunes de Araújo *et al.* Os fatores associados à tuberculose pulmonar e a baciloscopia: uma contribuição ao diagnóstico nos serviços de saúde pública. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 8, n. 2, p. 142-149, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2005000200006>. Acesso em: 03 Jul. 2015.

GUMBO, Tawanda. Quimioterapia da tuberculose, complexo *Mycobacterium avium* e hanseníase. In: BRUNTON, Laurence. L. *et al.* (Ed.). **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12.ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. Cap. 56: 1549-1570.

HIJJAR, Miguel Aiub *et al.* Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, supl. 1, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102007000800008&script=sci_abstract&lng=es>. Acesso em: 02 Abr. 2015.

HUSAIN, Aliya Noor. Pulmão. In: ROBBINS, Stanley L. *et al.* **Robbins patologia básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. Cap. 12: 459-515.

MENDES, Aderlaine de Melo; FENSTERSEIFER, Lísia Maria. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento?. **Bol. Pneumol. Sanit.**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, 2004. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?pid=S0103-460X2004000100005&script=sci_arttext>. Acesso em: 30 Jun. 2015.

MIRANDA, Silvana Spíndola de. Tratamento da Tuberculose em Situações Especiais. **Rev. Pulmão**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 68-71, 2012. Disponível em: <http://sopterj.com.br/profissionais/_revista/2012/n_01/16.pdf>. Acesso em: 10 Mai 2015.

MURRAY, Patrick R. *et al.* **Microbiologia médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 873 p.

OLIVEIRA, Gisele Pinto de *et al.* Uso do sistema de informação sobre mortalidade para identificar subnotificação de casos de tuberculose no Brasil. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 15, n. 3, Set. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-790X2012000300003&script=sci_arttext>. Acesso em: 04 Abr. 2015.

PEREIRA, Susan M *et al.* Vacina BCG contra tuberculose: efeito protetor e políticas de vacinação. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, supl. 1, p. 59-66, Set. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102007000800009&script=sci_arttext>. Acesso em: 30 Jul. 2015.

RUFFINO-NETTO, Antônio. Controle da tuberculose no Brasil: dificuldades na implantação do programa. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v. 26, n. 4, Ago. 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-3586200000040001&script=sci_arttext>. Acesso em: 12 Abr. 2015.

SALDIVA, Paulo Hilário Nascimento *et al.* Pulmões. Pleura. In: BOGLIOLO, Luigi; BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Patologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Cap. 12: 357-407.

SILVA, Elisvania Rodrigues da *et al.* Tuberculose Primária da Mama. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 241-246, Mai. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-7203200200040005>. Acesso em: 30 Jul. 2015.

SOUZA, Marcus Vinícius Nora de; VASCONCELOS, Thatyana Rocha Alves. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 678-682, Ago. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000400022>. Acesso em: 30 Mai. 2015

SOUZA, Wayner Vieira *et al.* Tuberculose no Brasil: construção de um sistema de vigilância de base territorial. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 1, Jan. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102005000100011&script=sci_arttext>. Acesso em: 02 Abr. 2015.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. 934 p.

VIEIRA, Rafael da Cruz Araújo *et al.* Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 10, n. 1, Mar. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-790X2007000100007&script=sci_arttext>. Acesso em: 30 Mar. 2015.

WHO. World Health Organization. **Global tuberculosis report 2014** [online]. Geneva: World Health Organization, 2014. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>. Acesso em: 04 Jun. 2015.

WHO. World Health Organization. **Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015** [online]. Geneva: World Health Organization, 2013. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_12-en.pdf?ua=1>. Acesso em: 04 Jun. 2015.

WHO. World Health Organization. **The Stop TB Strategy: vision, goal, objectives and targets** [online]. Geneva: World Health Organization, 2006. Disponível em: <http://www.who.int/tb/strategy/stop_tb_strategy/en/>. Acesso em: 04 Jun. 2015.