



**FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA
COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA**

**MARCOS ANTÔNIO RABÊLO JÚNIOR
RÔMULO SABÓIA MARTINS**

**EFEITOS ADVERSOS NO TRATAMENTO DA
TUBERCULOSE: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**PARNAÍBA-PI
2019**

MARCOS ANTÔNIO RABÊLO JÚNIOR
RÔMULO SABÓIA MARTINS

EFEITOS ADVERSOS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
FAHESP/IESVAP, como requisito para
obtenção do Grau de Bacharel em
Medicina.

Orientadora: Prof^a. Dra. Renata
Paula Lima Beltrão

PARNAÍBA-PI
2019

MARCOS ANTÔNIO RABÊLO JÚNIOR

RÔMULO SABÓIA MARTINS

EFEITOS ADVERSOS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
FAHESP/IESVAP, como requisito para
obtenção do Grau de Bacharel em
Medicina.

Data da Aprovação: ____/____/____

Prof. Dr^a. Renata Paula Lima Beltrão – Presidente
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba - IESVAP

Prof. Dr^a. Ana Paula Pierre - 1º Examinador
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba - IESVAP

Prof. Dr. Luan Kelves – 2º examinador
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP

PARNAÍBA

2019

RESUMO

A tuberculose pulmonar (TBp) é uma doença infecciosa transmitida pelo *Mycobacterium tuberculosis*, tratável e curável, que configura um importante problema de saúde pública mundial. Na atualidade, apesar da eficiência terapêutica, persistem dificuldades relacionadas ao seu tratamento, como o elevado número de efeitos adversos associados às drogas antituberculosas. A relevância dos efeitos indesejados das medicações está diretamente relacionada ao abandono terapêutico e, portanto, a manutenção da epidemia. Deve existir uma maior atenção às reações adversas, quer manifestações simples, como uma febre, ou mais complicadas como uma hepatotoxicidade. O objetivo do trabalho foi analisar os efeitos adversos das medicações: rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida, preconizadas pelo Ministério da Saúde (MS) como tratamento de primeira linha contra a TBp no Brasil, associadas ou não à outras medicações antituberculosas. Durante a pesquisa, foram utilizados critérios de exclusão, visando um resultado mais sensível e específico, alguns desses foram: pacientes que possuísem alguma patologia hepática antes de iniciar o tratamento, pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV). Os resultados demonstraram que todas essas drogas possuem efeitos adversos, principalmente nos primeiros 60 dias de tratamento, e que a rifampicina e a isoniazida tem um potencial hepatotóxico maior que as demais. Os estudos sobre os efeitos adversos das drogas antituberculosas ainda não são suficientes para especificação de cada medicamento, porém apresentam dados relevantes, em especial aos médicos que trabalham na atenção primária, visto que são esses que iniciam e acompanham o esquema de primeira linha nos pacientes com a TBp.

Palavras chave: tuberculose, efeitos adversos, hepatotoxicidade, hipersensibilidade, tratamento, rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol

ABSTRACT:

The pulmonary tuberculosis (TBp) is an important pathological problematic at a global. Is an infectious disease transmitted by *Mycobacterium tuberculosis*, treatable and curable, that configures an important public health problem at a world level. Nowadays, despite having a high therapeutic efficiency, difficulties related to the treatment still persist, such as the high number of adverse effects associated with the antituberculosis drugs. The relevance of the unwanted effects is directly related to the therapeutic abandonment and therefore to the epidemic maintenance. Should exist the appreciation to the adverse reactions in simple manifestations as a fever, or more complicated as hepatotoxicity. The purpose of the work was to analyze the adverse effects of the medicines rifampicin, isoniazid, ethambutol and pyrazinamide, recommended by the ministry of health as first line treatment against TBp in Brazil, associated or not with other antituberculinics medications. During the research were utilized some exclusion criteria, aiming for more sensitive and specific results, some of those were: that have had any hepatic pathology before the treatment begin, and patients bearers of the human immunodeficiency virus. Results demonstrated that all these drugs have adverse effects, mainly in the first 60 days of treatment and that rifampicin and isoniazid has a bigger hepatotoxicity potential then the others, with divergences. Studies about the adverse effects of antituberculinics drugs are not sufficient yet for the specification of each medicine, however they present relevant data, in special to those doctors in primary attention, since they are the ones that begin and follow the first line.

Key words: tuberculosis, adverse effects, hepatotoxicity, hipersensibility, treatment, rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol.

Sumário

1. Introdução	7
2. Objetivos.....	9
3. Referencial teórico	10
4. Metodologia.....	13
5. Resultados e Discussão	15
6. Conclusão.....	21
Referências.....	22

1 Introdução

A Tuberculose (TB) é uma das doenças infecciosas mais antigas que afligem a humanidade, tema de muita abrangência no mundo inteiro, e está inserida no âmbito da Pneumologia e da Infectologia. É uma afecção de curso crônico, facilmente tratável, com transmissibilidade elevada quando não diagnosticada precocemente. De acordo com o Ministério da Saúde (MS) , no ano de 2017, cerca de 10 milhões de pessoas contraíram a doença no mundo, causando 1,3 milhões de mortes, o que mantém a TB entre as 10 principais causas de morte no planeta (BRASIL,2019).

No Brasil, a morbimortalidade ainda é assustadora, mesmo com todos os esforços governamentais para o controle da epidemia. Em 2017 foram 4.534 óbitos pela doença, que reflete um coeficiente de 2,2 óbitos/100mil habitantes. Em 2018 foram registrados 72.788 novos casos de TB, com um coeficiente de incidência de 34,8/100 mil habitantes. Nos anos de 2017 e 2018 o coeficiente de incidência aumentou em relação ao período de 2014 a 2016 (BRASIL,2019).

A TB pode ser causada por 7 tipos de espécies que integram um complexo, porém em saúde pública a espécie mais importante é *Mycobacterium tuberculosis*, conhecida também como bacilo de Kock (Bk). A principal via de transmissão é inalatória, através de aerossóis provenientes de pessoas doentes e bacilíferas. Existem dois tipos de TB, a pulmonar que é mais comum e a extrapulmonar que pode acometer qualquer órgão e é menos frequente, o pulmão é o principal órgão acometido (NOGUEIRA *et al.*,2012).

O quadro clínico da TBp é representado por tosse por mais de três semanas, produtiva ou não, febre baixa e vespertina, perda ponderal, presença de escarro sanguinolento, sudorese noturna dentre outros. A suscetibilidade é universal, porém acomete mais pessoas imunodeprimidas, como pacientes que possuem síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (BRASIL, 2019).

O passo inicial no combate à TBp é busca de pacientes com quadro clínico compatível, onde uma vez feita a suspeita e avaliação clínica para diagnóstico, o paciente é encaminhado para realizar bacteriológico de escarro para identificação do patógeno, se possível, cultura de material biológico para testes de sensibilidade

bacteriana. A radiografia de Tórax auxilia no diagnóstico. A prova da Tuberculina é outro exame complementar importante para diagnóstico TB (FILHO, 2004).

A taxa de cura para TBp é muito alta, aproximadamente 100%, desde que o tratamento seja realizado de maneira adequada, medida capaz de contribuir para a redução de novos casos e diminuição da incidência resistência aos fármacos de primeira linha de tratamento. O tratamento padrão recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e seguido pelo MS é a associação de isoniazida, pirazinamida, rifampicina e etambutol. Possuem ação bactericida e possuem a capacidade de combater todos os tipos de bacilos causadores da doença (CONDE, 2010; BRASIL 2019).

As drogas antituberculose combatem de maneira efetiva os microrganismos, no entanto, causam efeitos colaterais indesejados, seja pelo princípio ativo dos fármacos ou pelos seus metabólicos. Os efeitos colaterais documentados, principalmente os mais severos, estão diretamente ligados a grande taxa de abandono do tratamento. Com a dificuldade de controle da doença, as taxas de abandono do tratamento são responsáveis pela alimentação do ciclo de propagação e contágio, aumentando significativamente a resistência medicamentosa e morbimortalidade (SALLES,2004; FERREIRA *et al* 2018).

Logo esse estudo teve por objetivo avaliar a frequência de efeitos adversos no uso de medicamentos antituberculose no esquema de primeira linha de tratamento, composto por rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, seja utilizado de maneira isolada, coletiva ou associada a outras drogas, em alguns países.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Descrever a presença de efeitos adversos dos medicamentos de primeira linha, preconizados pelo Ministério da Saúde, no tratamento da tuberculose.

2.2Objetivos específicos

Identificar os efeitos adversos da rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, isolados ou associados a outros medicamentos, contra a tuberculose;

Definir quais os efeitos adversos estão associados a drogas específicas;

Avaliar os possíveis desfechos ocasionados pelos efeitos adversos das drogas anti-tuberculosas;

Determinar o período do tratamento onde são mais comuns o surgimento dos efeitos adversos das drogas anti-tuberculosas.

3 Referencial Teórico:

A TB foi denominada, no século XIX, como peste branca pelo fato de dizimar um número muito grande de pessoas. Na segunda metade do século XX, com a melhoria das condições socioeconômicas, com os avanços científicos e com a tímida reforma sanitária houve uma redução considerável na mortalidade da TB (SAAVACOOOL, 1986; BRASIL, 2010).

No Brasil, segundo dados do MS, nos últimos 10 anos, foram diagnosticados 71 mil novos casos da doença; em 2017 foram 72.770 e o coeficiente de incidência do estado varia de 10 a 74,7 casos em 100 mil habitantes. A porcentagem de detecção da doença no Brasil. Além disso, no ano de 2017 foram notificados junto ao Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB) 80 casos de polirresistência, 246 casos de monorresistência e 713 de multidrogarresistência (BRASIL, 2019).

A TB pode ser transmitida por vários tipos de espécies, no entanto a espécie mais importante é a *M. tuberculosis* ou BK. Dentre as características do bacilo, ele é anaeróbico, álcool-ácido resistente, fino, levemente curvo e mede de 0,5 a 3 µm, com parede celular rica em lipídios, o que lhe confere baixa permeabilidade e resistência a maioria dos antibióticos (ROSSMAN; MACGREGOR, 1995; NOGUEIRA, 2012).

De transmissão respiratória, ocorre pela tosse, fala ou espirro de um portador bacilífero de TBp ativa ou laríngea. As gotículas de *Pflüger* são expelidas pelo doente e rapidamente se tornam secas e transformam-se em partículas menores, são chamados núcleos de *Wells*, que podem permanecer no ar por muito tempo e atingir alvéolos, sofrer multiplicação e causar a infecção (RIEDER; OTHERS, 1999).

Estima-se que durante um ano, numa comunidade, uma pessoa infectada pode infectar entre 10 a 15 pessoas. Por isso, a necessidade de realizar o diagnóstico precoce e instituir e manter o esquema terapêutico o mais breve e corretamente possível, com o acompanhamento da avaliação baciloscóica do escarro. A diminuição substancial de bacilo no escarro ocorre por volta de 15 dias do uso de medicamento. Outras formas de transmissão menos frequentes e de menor importância são via placentária e pela pele. Ambientes com boa circulação de ar e luminosidade são bons para prevenir a doença, por conta da sensibilidade do bacilo

à luz e a dispersão das gotículas promovidas pelo fluxo do ar (GRZYBOWSKI, BARNETT e STYBLO, 1975).

A infecção e a progressão da TB dependem de fatores endógenos como a baixa da imunidade, por exemplo. Alguma parcela dos indivíduos que se infectam, não manifestarão a doença. Outros 10% das pessoas que forem infectadas irão desenvolver a doença, 5% nos dois primeiros anos após infecção e 5% ao longo da vida. A suscetibilidade a doença permanece por toda a vida da pessoa (COMSTOCK; EDWARDS; LIVESAY, 1974).

A TB acomete vários órgãos e sistemas, porém a sua forma pulmonar é mais frequente, responsável por grande parte da manutenção da cadeia de transmissão da doença, logo é a forma de maior importância para a saúde pública, principalmente a bacilífera. Os sinais e sintomas da doença variam de acordo com o tipo de manifestação. As principais formas de apresentação são: primárias, pós-primária (ou secundária) e a miliar. Os sintomas mais clássicos são: tosse por mais de três semanas, seca ou produtiva, febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento (NÁPOLES, 2015).

A TBp primária está relacionado com o contato direto do indivíduo com o BK e é mais frequente em crianças. O paciente apresenta irritação, inapetência, sudorese noturna e febre de baixa intensidade. Pode existir ou não tosse. Exame físico pode ser inconclusivo. A TBp pós-primária ou secundária pode acontecer em qualquer faixa etária, porém acomete mais adolescentes e adultos jovens. Tosse seca ou produtiva prolongada é sua principal manifestação. Pessoas que procuram atendimento com queixa de tosse prolongada em regiões onde existem taxas elevadas da doença devem ter a TB como hipótese a se investigar. A forma miliar pode estar presente nas formas primárias e secundárias da TB, é uma forma mais grave da doença que é mais associada a pacientes imunocomprometidos. É mais frequente em crianças e adultos jovens. Os sintomas mais frequentes são tosse, astenia, emagrecimento e febre, que ocorrem na maioria dos casos. A tosse pode ser purulenta ou mucoide, sanguinolenta ou não. A febre vespertina geralmente não ultrapassa 38,5 °C e sem a presença de calafrios. Sudorese noturna e falta de apetite são também comuns. A ausculta pulmonar pode apresentar diminuição dos murmúrios vesiculares ou pode também se apresentar normal (BRASIL, 2019).

A TB extrapulmonar tem sintomas variados, de acordo com a região afetada pela doença. É mais presente em pacientes infectados pelo HIV, as principais formas são: TB pleural, Empiema pleural tuberculoso, TB ganglionar periférica, TB meningoencefálica, TB pericárdica e TB óssea (MINAS GERAIS,2006).

O diagnóstico da TB se inicia com a suspeita clínica, onde se observa o quadro de febre baixa, geralmente vespertina, sudorese noturna, indisposição e perda de peso. Dependendo do acometimento da doença, outros sinais e sintomas relacionados ao órgão acometido podem estar presente. No diagnóstico da forma pulmonar da doença o exame direto e a cultura para BK são os exames mais utilizados. Caso o paciente não consiga fornecer material para exame de escarro, pode-se utilizar escarro induzido ou broncoscopia. A radiografia de tórax também evidencia achados importantes que auxiliam no diagnóstico (CAMPOS,2006).

A TB é uma doença de notificação compulsória, sendo necessário em sua notificação a origem do caso, forma clínica da doença, o tipo de caso e comorbidades, junto ao Sistema de informações de Agravos de notificação. No ano de 1940, com o início da Campanha Nacional contra a TB, os medicamentos utilizados naquela ocasião para tratamento eram a estreptomicina e o ácido para-aminossalicílico. Em 1960 aconteceram muitas mortes e aumento da resistência bacteriana, logo o tratamento foi alterado e padronizado no uso de isoniazida, estreptomicina e pirazinamida (Z) por 18 meses. Depois foi implementado o esquema de quimioterapia de curta duração, composta de rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamida (Z) denominado esquema RHZ, utilizado por 6 meses. O Brasil foi o país pioneiro no mundo em implementação de esquema de 6 meses na rede pública, com medicamentos de uso oral e com distribuição gratuita. Atualmente, o esquema passou por muitas mudanças de dosagens dos componentes de maneira isolada, buscando driblar a resistência adquirida pela doença ao longo dos anos. Foi adicionado etambutol ao esquema RHZ, que é o esquema utilizado no presente momento como abordagem de primeira linha. Outros esquemas são utilizados em casos de TB resistente e extrapulmonar (RABAHI *et al.* 2017).

4 Metodologia:

4.1. Critérios de elegibilidade:

Delineamento do estudo: relato de casos, estudos de coorte e casos controle que demonstraram a associação entre administração de medicamentos e reações adversas em paciente com tuberculose durante o tratamento com as drogas antituberculosas que fazem parte do esquema terapêutico contra TBp, adotado pelo MS.

População: foram considerados pacientes com TBp portadores do *Mycobacterium tuberculosis* em qualquer idade e sexo, que não tenham sido submetido a transplantes de órgãos antes de adquirir a tuberculose, que não possuísem alguma patologia hepática antes de iniciar o tratamento com drogas antituberculosas, não sendo portadores do Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV), hepatites alcoólicas, medicamentosa e virais humana.

Resultados: foram encontrados diversos relatos, mais de 100 casos estudados, que comprovam que algumas drogas, principalmente a rifampicina, isoniazida e etambutol, quando administradas no tratamento de pacientes com TBp, desencadeiam especialmente reações de hipersensibilidade com diversos tipos de manifestações, podendo levar ao óbito.

4.2 Fontes de informações:

Os relatos de caso foram identificados pela busca em base de dados eletrônicas. Foram aplicados limites para a linguagem. Esta pesquisa foi feita por meio da base de dados PubMed, Scielo e MS, e a pesquisa foi realizada entre os dias 15 a 30 de maio de 2019.

4.3 Pesquisa:

Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa para pesquisar no banco de dados da PubMed: *tuberculose, drogas relatadas, efeitos adversos, tuberculose tratamento, tratamento tuberculose e efeitos adversos, relato de caso tuberculose,*

tuberculosis, drug-related side effects and adverse reactions tuberculosis, tuberculosis drug-related, side, tuberculosis effects, tuberculosis adverse, tuberculosis reactions, tuberculosis drug-related side effects and adverse reactions, reactions, adverse, tuberculosis drug.

4.4 Critérios de elegibilidade:

Inicialmente, foram selecionados relatos de casos, estudos de coorte e casos controle com os seguintes critérios de inclusão: relatos de casos com no máximo 5 anos, textos na língua inglesa e portuguesa, e somente relatos de casos em humanos, pacientes que não tenham sido submetido a transplantes de órgãos antes de adquirir a tuberculose, que não possuíssem alguma patologia hepática antes de iniciar o tratamento com antituberculosos, não sendo portadores do HIV, hepatites alcoólicas, medicamentosa e virais humana. Após a seleção dos relatos de casos, 2 revisores utilizaram critérios de exclusão para retirar possíveis relatos de caso que não estivessem dentro do escopo dos artigos. Para isso, os títulos de todos os trabalhos pré-selecionados foram lidos e deveriam fazer referência a paciente com TB e associação de reação adversa após administração medicamentosa. Em seguida, aplicou-se os mesmos critérios para avaliar a seção resumo dos relatos de casos remanescentes. Todos os artigos selecionados deveriam ter no seu esquema terapêutico ao menos uma ou mais drogas antituberculosas que são utilizadas no tratamento de primeira linha da TBp no Brasil, que são elas: RIFAMPICINA, ISONIAZIDA, PIRAZEMIDA E ETAMBUOL.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

EFEITOS ADVERSOS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE: REVISÃO SISTEMÁTICA

ADVERSE EFFECTS ON TUBERCULOSIS TREATMENT: SYSTEMATIC REVIEW

MARCOS ANTÔNIO RABÊLO JÚNIOR¹

RÔMULO SABÓIA MARTINS²

RENATA PAULA LIMA BELTRÃO³

¹ACADÊMICO DO CURSO DE MEDICINA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ, PARNÁIBA, PIAUÍ, BRASIL, MARCOSRABELOJR@GMAIL.COM.

²ACADÊMICO DO CURSO DE MEDICINA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ, PARNÁIBA, PIAUÍ, BRASIL, ROMULO_SABOIA@HOTMAIL.COM

³PROFESSORA DO CURSO DE MEDICINA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ, PARNÁIBA, PIAUÍ, BRASIL, RPLBELTRAO@GMAIL.COM.

RESUMO

A tuberculose pulmonar (TBp) é uma doença infecciosa transmitida pelo *Mycobacterium tuberculosis*, tratável e curável, que configura um importante problema de saúde pública mundial. Na atualidade, apesar da eficiência terapêutica, persistem dificuldades relacionadas ao seu tratamento, como o elevado número de efeitos adversos associados às drogas antituberculosas. A relevância dos efeitos indesejados das medicações está diretamente relacionada ao abandono terapêutico e, portanto, a manutenção da epidemia. Deve existir a valorização das reações adversas, quer manifestações simples, como uma febre, ou mais complicadas como uma hepatotoxicidade. O objetivo do trabalho foi analisar os efeitos adversos das medicações: rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida, preconizadas pelo Ministério da Saúde (MS) como tratamento de primeira linha contra a TBp no Brasil, associadas ou não à outras medicações antituberculosas. Durante a pesquisa, foram utilizados critérios de exclusão, visando um resultado mais sensível e específico, alguns desses foram: pacientes que possuísem alguma patologia hepática antes de iniciar o tratamento, pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV). Os resultados demonstraram que todas essas drogas possuem efeitos adversos, principalmente nos primeiros 60 dias de tratamento, e que a rifampicina e a isoniazida tem um potencial hepatotóxico maior que as demais, com divergências. Os estudos sobre os efeitos adversos das drogas antituberculosas ainda não são suficientes para especificação de cada medicamento, porém apresentam dados relevantes, em especial aos médicos que trabalham na atenção primária, visto que são esses que iniciam e acompanham o esquema de primeira linha nos pacientes com a TBp.

Palavras-chave: tuberculose, efeitos adversos, hepatotoxicidade,, tratamento, rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol

Introdução

A Tuberculose (TB) é uma das doenças infecciosas mais antigas que afligem a humanidade, tema de muita abrangência no mundo inteiro, e está inserida no âmbito da Pneumologia e da Infectologia. É uma afecção de curso crônico, facilmente tratável, com transmissibilidade elevada quando não diagnosticada precocemente. De acordo com o Ministério da Saúde (MS) , no ano de 2017, cerca de 10 milhões de pessoas contraíram a doença no mundo, causando 1,3 milhões de mortes, o que mantém a TB entre as 10 principais causas de morte no planeta (BRASIL,2019).

No Brasil, a morbimortalidade ainda é assustadora, mesmo com todos os esforços governamentais para o controle da epidemia. Em 2017 foram 4.534 óbitos pela doença, que reflete um coeficiente de 2,2 óbitos/100mil habitantes. Em 2018 foram registrados 72.788 novos casos de TB, com um coeficiente de incidência de 34,8/100 mil habitantes. Nos anos de 2017 e 2018 o coeficiente de incidência aumentou em relação ao período de 2014 a 2016 (BRASIL,2019).

A TB pode ser causada por 7 tipos de espécies que integram um complexo, porém em saúde pública a espécie mais importante é *Mycobacterium tuberculosis*, conhecida também como bacilo de Kock (Bk). A principal via de transmissão é inalatória, através de aerossóis provenientes de pessoas doentes e bacilíferas. Existem dois tipos de TB, a pulmonar que é mais comum e a extrapulmonar que pode acometer qualquer órgão e é menos frequente, o pulmão é o principal órgão acometido (NOGUEIRA *et al.*,2012).

O quadro clínico da TBp é representado por tosse por mais de três semanas, produtiva ou não, febre baixa e vespertina, perda ponderal, presença de escarro sanguinolento, sudorese noturna dentre outros. A suscetibilidade é universal, porém acomete mais pessoas imunodeprimidas, como pacientes que possuem síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (BRASIL, 2019).

O passo inicial no combate à TBp é busca de pacientes com quadro clínico compatível, onde uma vez feita a suspeita e avaliação clínica para diagnóstico, o paciente é encaminhado para realizar bacteriológico de escarro para identificação do patógeno, se possível, cultura de material biológico para testes de sensibilidade

bacteriana. A radiografia de Tórax auxilia no diagnóstico. A prova da Tuberculina é outro exame complementar importante para diagnóstico TB (FILHO, 2004).

A taxa de cura para TBp é muito alta, aproximadamente 100%, desde que o tratamento seja realizado de maneira adequada, medida capaz de contribuir para a redução de novos casos e diminuição da incidência resistência aos fármacos de primeira linha de tratamento. O tratamento padrão recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e seguido pelo MS é a associação de isoniazida, pirazinamida, rifampicina e etambutol. Possuem ação bactericida e possuem a capacidade de combater todos os tipos de bacilos causadores da doença (CONDE, 2010; BRASIL 2019).

As drogas antituberculose combatem de maneira efetiva os microrganismos, no entanto, causam efeitos colaterais indesejados, seja pelo princípio ativo dos fármacos ou pelos seus metabólicos. Os efeitos colaterais documentados, principalmente os mais severos, estão diretamente ligados a grande taxa de abandono do tratamento. Com a dificuldade de controle da doença, as taxas de abandono do tratamento são responsáveis pela alimentação do ciclo de propagação e contágio, aumentando significativamente a resistência medicamentosa e morbimortalidade (SALLES,2004; FERREIRA *et al* 2018).

Logo esse estudo teve por objetivo avaliar a frequência de efeitos adversos no uso de medicamentos antituberculose no esquema de primeira linha de tratamento, composto por rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, seja utilizado de maneira isolada, coletiva ou associada a outras drogas, em alguns países.

Metodologia:

Critérios de elegibilidade:

Delineamento do estudo: relato de casos, estudos de coorte e casos controle que demonstraram a associação entre administração de medicamentos e reações adversas em paciente com tuberculose durante o tratamento com as drogas antituberculosas que fazem parte do esquema terapêutico contra TBp, adotado pelo MS.

População: foram considerados pacientes com TBp portadores do *Mycobacterium tuberculosis* em qualquer idade e sexo, que não tenham sido submetido a transplantes de órgãos antes de adquirir a tuberculose, que não possuíssem alguma patologia hepática antes de iniciar o tratamento com drogas antituberculosas, não sendo portadores do Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV), hepatites alcoólicas, medicamentosa e virais humana.

Resultados: foram encontrados diversos relatos, mais de 100 casos estudados, que comprovam que algumas drogas, principalmente a rifampicina, isoniazida e etambutol, quando administradas no tratamento de pacientes com TBp, desencadeiam especialmente reações de hipersensibilidade com diversos tipos de manifestações, podendo levar ao óbito.

Fontes de informações:

Os relatos de caso foram identificados pela busca em base de dados eletrônicas. Foram aplicados limites para a linguagem. Esta pesquisa foi feita por meio da base de dados PubMed, Scielo e MS, e a pesquisa foi realizada entre os dias 15 a 30 de maio de 2019.

Pesquisa:

Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa para pesquisar no banco de dados da PubMed: *tuberculose, drogas relatadas, efeitos adversos, tuberculose tratamento, tratamento tuberculose e efeitos adversos, relato de caso tuberculose, tuberculosis, drug-related side effects and adverse reactions tuberculosis, tuberculosis drug-related, side, tuberculosis effects, tuberculosis adverse, tuberculosis reactions, tuberculosis drug-related side effects and adverse reactions, reactions, adverse, tuberculosis drug.*

Crítérios de elegibilidade:

Inicialmente, foram selecionados relatos de casos, estudos de coorte e casos controle com os seguintes critérios de inclusão: relatos de casos com no máximo 5 anos, textos na língua inglesa e portuguesa, e somente relatos de casos em humanos, pacientes que não tenham sido submetido a transplantes de órgãos antes de adquirir a tuberculose, que não possuíssem alguma patologia hepática antes de iniciar o tratamento com antituberculosos, não sendo portadores do HIV, hepatites alcoólicas, medicamentosa e virais humana. Após a seleção dos relatos de casos, 2 revisores utilizaram critérios de exclusão para retirar possíveis relatos de caso que não estivessem dentro do escopo dos artigos. Para isso, os títulos de todos os trabalhos pré-selecionados foram lidos e deveriam fazer referência a paciente com TB e associação de reação adversa após administração

medicamentosa. Em seguida, aplicou-se os mesmos critérios para avaliar a seção resumo dos relatos de casos remanescentes. Todos os artigos selecionados deveriam ter no seu esquema terapêutico ao menos uma ou mais drogas antituberculosas que são utilizadas no tratamento de primeira linha da TBp no Brasil, que são elas: RIFAMPICINA, ISONIAZIDA, PIRAZEMIDA E ETAMBUOL.

Seleção de estudos:

A busca da base de dados PubMed forneceu um total de 451 citações. Depois da análise dos títulos, 210 permaneceram. Destes, 178 foram descartados após análise dos resumos pois não atendiam os critérios de inclusão. Em seguida, 17 estudos foram descartados porque o texto completo do estudo não estava disponível. Um total de 15 artigos foram identificados para inclusão na revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resultados e discussão:

Nos estudos analisados, observou-se que todos os medicamentos utilizados na terapêutica brasileira, preconizada pelo MS, possuem efeitos adversos, sejam eles comprovados separadamente para cada droga, ou em conjunto com as demais. Os principais efeitos adversos relatados após a utilização das drogas antituberculosas são: hepatites, síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas (Reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos – Síndrome de *Dress*), desconforto gastrointestinal, erupção cutânea, dor nas articulações, hiperuricemia, febre $>38,5^{\circ}$, eosinofilia e/ou presença de linfócitos atípicos, edema com aparência de lesões cutâneas de prurido e prurido que se generalizaram para todo o corpo, linfonodopatia cervical, axilar e inguinal, proteinúria, exantema maculopapular, náusea, vômitos, icterícia, anorexia, estalos e estertores bilaterais nos pulmões, ascite leve, encefalopatia hepática, insuficiência hepática aguda (IHA), hipernatremia, astenia, hiperbilirrubinemia direta, elevação das transaminases, cálculos múltiplos de vesícula, ductos intra-hepáticos dilatados, função hepática alterada, síndrome nefrótica, insuficiência renal aguda, doença de Addison/ insuficiência adrenal primária, choque séptico refratário e óbito ^{Tabela 1}.

Um total de 67 (80,7%) dos 83 pacientes adultos submetidos ao esquema quádruplo tiveram hepatite durante os primeiros 2 meses de tratamento. Para os pacientes mais velhos com TBp e com hepatite durante o tratamento, a reexposição e o uso de rifampicina podem

ser benéficos para o resultado do tratamento. Grande parte dos pacientes analisados nesse estudo desenvolveram *DRESS* em algum momento no decorrer do tratamento.⁸

Observou-se um paciente de 45 anos de idade, tabagista crônico, sem outro antecedentes patológico particular, TBp confirmado em exame direto e tratado pela combinação de rifampicina, etambutol, isoniazida e pirazinamida. Durante os últimos 10 dias da fase de ataque, o paciente apresentou febre, edema dos membros inferiores, urticária e prurido que se generalizaram para todo o corpo. Apresentou jugular-carótidas gânglios linfáticos esquerda, axilar e inguinal esquerda lenticular reta, proteinúria positiva e hipereosinofilia; diagnosticado com *DRESS*. A responsabilidade da rifampicina e do etambutol é fortemente suspeita nesse paciente.⁹

Relato de dois pacientes de lesão hepática fatal devido a drogas antituberculosa de primeira linha no Irã (rifampicina, etambutol, isoniazida e pirazinamida). Ambos os pacientes tinham deficiência de alfa-1-antitripsina. Apresentaram os seguintes sintomas: náusea, icterícia, anorexia, febre, estalos e estertores bilaterais nos pulmões, ascite leve, encefalopatia hepática e IHA, levando ao óbito de ambos. É o primeiro relato publicado de lesão hepática fatal devido a drogas antituberculosa na presença de deficiência de alfa-1 antitripsina. Todas as investigações de caso foram negativas em termos de possíveis doenças hepáticas subjacentes, e apenas os níveis de alfa-1-antitripsina foram encontrados baixos. Em ambos os casos as reações adversas surgiram 40 dias após o início do tratamento.¹⁰

O desenvolvimento de hepatotoxicidade induzida por drogas antituberculosa foi associado as formas combinadas de isoniazida e rifampicina, a normalização dos testes de função hepática após a retirada das drogas durou entre 11 a 30 dias. A hepatotoxicidade é a reação adversa mais comum do tratamento da tuberculose e que leva à interrupção da terapia, o monitoramento terapêutico de drogas antituberculosa é útil para a otimização do atendimento clínico, permitindo a máxima eficácia do medicamento e a toxicidade mínima do medicamento.¹¹

A isoniazida é conhecida pela sua hepatotoxicidade e a concentração plasmática pode ter um papel no desenvolvimento de hepatotoxicidade. Os pesquisadores analisaram 12 casos retrospectivamente e encontraram uma correlação entre o desenvolvimento de hepatotoxicidade induzida por drogas antituberculosa e os níveis de concentração plasmática de isoniazida. Dez pacientes foram considerados como tendo hepatotoxicidade induzida por pirazemida porque sua anormalidade de enzimas hepáticas normalizou após a sua descontinuação e reintrodução de rifampicina e isoniazida. Suspeita-se que a isoniazida ou rifampicina seja a causa da hepatotoxicidade em 2 pacientes, porque os níveis de enzimas hepáticas aumentaram novamente após a reintrodução desses dois medicamentos.¹²

Relato de uma mulher de 51 anos com tuberculose latente que desenvolveu síndrome nefrótica durante o tratamento com rifampicina e isoniazida por 25 dias. O paciente obteve remissão completa após a cessação da rifampicina e isoniazida com terapia com esteróides. Os clínicos devem estar cientes da possibilidade de que rifampicina e/ou isoniazida possam causar síndrome nefrótica com insuficiência renal aguda, mesmo em terapia contínua com tuberculose latente durante os primeiros meses de tratamento. Portanto, todos os pacientes que tomam rifampicina e/ou isoniazida devem ser cuidadosamente monitorados quanto à função renal e proteinúria, especialmente nos primeiros meses de terapia.¹³

A rifampicina aumenta o metabolismo do cortisol e pode desencadear uma crise adrenal em pacientes com insuficiência adrenal pré-existente conhecida. Mais raramente, a rifampicina pode levar a uma primeira apresentação de insuficiência adrenal como uma crise Addisoniana. Esta é uma possível causa de morte súbita na infecção por TBp.¹⁴

Diante desses relatos observados em vários países, podemos concluir que existem diversas reações adversas com o uso de medicação antituberculosa. Que vão desde pequenas manifestações clínicas simples como febre, até mesmo Síndrome de DRESS e insuficiência hepática, podendo até mesmo levar ao óbito.

Todas as drogas antituberculosas, utilizadas na primeira linha de tratamento no Brasil, preconizados pelo MS, demonstraram ter reações adversas, entretanto uma atenção maior deve ser dada a rifampicina e a isoniazida, pois essas demonstraram ter um maior poder de hepatotoxicidade durante e após o tratamento, mesmo que existem algumas divergências entre alguns estudos. A sua retirada/substituição durante o tratamento contra a tuberculose demonstrou uma melhora no quadro clínico de alguns pacientes. Os estudos sobre os efeitos adversos das drogas antituberculosas em todo o mundo ainda não são suficientes para demonstrar as especificidades de cada medicamento, já que a grande maioria não estuda as drogas de forma isolada, e sim associadas. Porém, todos os estudos apresentam dados relevantes, em especial aos médicos que trabalham na atenção primária, visto que são esses que iniciam e acompanham o esquema de drogas antituberculosas de primeira linha nos pacientes com tuberculose. Os primeiros 60 dias de tratamento devem ser os mais supervisionados, já que é nessa fase onde mais ocorrem os efeitos adversos. A hepatotoxicidade é a reação adversa mais comum e perigosa durante o tratamento da tuberculose, já que essa pode se agravar e levar a falência hepática e óbito. A síndrome de DRESS também deve ser levada em consideração, tendo o médico da atenção primária a obrigação de identificar seus sinais e sintomas quando estiver tratando um paciente com tuberculose, pois suas manifestações sindrômicas podem piorar mais ainda o estado de saúde do paciente. Ainda existem poucos estudos e muitas divergências sobre os efeitos

adversos das drogas que combatem a tuberculose, entretanto, tudo que se tem de informações deve ser utilizado da melhor forma possível na terapêutica dos pacientes infectados, já que os efeitos adversos podem ser um dos fatores mais importantes que causem o abandono do tratamento, e conseqüentemente a disseminação da doença na comunidade do paciente infectado e seu o óbito.

CONCLUSÃO

Ainda existem poucos estudos e muitas divergências sobre os efeitos adversos das drogas que combatem a tuberculose, entretanto, tudo que se tem de informações deve ser utilizado da melhor forma possível na terapêutica dos pacientes infectados, já que os efeitos adversos podem ser um dos fatores mais importantes que causem o abandono do tratamento, e conseqüentemente a disseminação da doença na comunidade do paciente infectado e seu o óbito.

Todos os estudos apresentam dados relevantes, em especial aos médicos que trabalham na atenção primária, visto que são esses que iniciam e acompanham o esquema de drogas antituberculosas de primeira linha nos pacientes com tuberculose.

Referencias

1. Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Brasil livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença** / Ministério da Saúde, Secretaria de vigilância em saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Vol.50. Nº 9. Mar, 2019.
<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf>
2. Nogueira AF. Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.93, n.1, p.3-9, 2012.
<http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-1-1.pdf>
3. Brasil Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**, Brasília-DF, 2º edição, 2019.
<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/28/manual-recomendacoes.pdf>.
4. Filho Adauto Castelo.;et al. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. Vol.30. Jun, 2004. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132004000700002
5. Conde MB. et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J. Bras. Pneumol.** [s.l.], v.35, n.10, p.1018-1048, 2010. http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=927
6. Salles CL, Conde MB, Hofer C, Cunha AJ, Calçada AL, Menezes DF, et al. Defaulting from anti-tuberculosis treatment in a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **Int J Tuberc Lung Dis.** 2004;8(3):318-22.
<https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2004/00000008/00000003/art00008>
7. Ferreira MR, Bonfim RO, Siqueira TC, Orfão NH. Abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa. **Revista de Enfermagem Contemporânea**, v. 7, n. 1, p.63-71, 2018.
<https://www5.bahiana.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/1579>

8. Huang Shen Lin, Chun-wen Cheng, Ming-shyan Lin, Yen-li Cho, Pey-jiun Chang, Jing-chi Lin, Jung-jr Ye. The clinical outcomes of oldest old patients with tuberculosis treated by regimens containing rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide. **Clinical Interventions in Aging**. Taiwan, China, v.11, p. 299-306, 2016. <https://www.dovepress.com/the-clinical-outcomes-of-oldest-old-patients-with-tuberculosis-treated-peer-reviewed-article-CIA>
9. Jridi Siham, Azzeddine Rajae, Bourkadi Jamal Eddine. DRESS syndrome secondary to antituberculosis drugs: about a case. **The Pan African Medical Journa. Marrakech**, Maroc. V. 33 P. 27-37, 2017. <http://www.panafrican-medjournal.com/content/article/27/37/full/#ref4>.
10. Habibzadeh S, Shahi JM, Ghobadi H, Maleki N. The first report of two cases of fatal liver injury due to anti-tuberculosis drugs in the presence of alpha-1 antitrypsin deficiency. **Int J Mycobacteriol. Ardabil**, Iran v.6, 187-90, 2017. <http://www.ijmyco.org/article.asp?issn=22125531;year=2017;volume=6;issue=2;epage=187;epage=190;auiast=Habibzadeh>.
11. 2016. <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/25/167/full/>.
12. Jeong Ina, Park Jong-Sun, Cho Young-Jae, Yoon Ho Il, Song Junghan, Lee Choon-Taek, Lee Jae-Ho. Drug-induced Hepatotoxicity of Anti-tuberculosis Drugs and Their Serum Levels. **Jornal of Korean Medical Sci**. Seongnam, Korea, v.30 p. 167–172, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310943/>.
13. Kim Jee-Seon, Kim Kyong-Ju; Choi Eun-Young. Minimal change disease related to rifampicin presenting with acute renal failure during treatment for latent tuberculosis infection: A case report. **Medicine (Baltimore)**. Baltimore, EUA. V. 97, p. 22, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392561/>.
14. Denny Nicholas, Raghunath Sarika, Bhatia Praveen, Abdelaziz Muntasir. Rifampicin-Induced Adrenal Crisis in a Patient With Tuberculosis: a Therapeutic Challenge. **BMJ CASE REPORTS**. Case reports bcr2016216302, 2016. <https://casereports.bmj.com/content/2016/bcr-2016-216302.citation-tools>.
15. Chang Lih-Yu, Lee Chih-Hsin, Chang Chia-Hao, Lee Ming-Chia, Lee Meng-Rui, Wang Jann-Yuan, Lee Li-Na. Acute biliary events during anti-tuberculosis treatment: hospital case series and a nationwide cohort study. **Bio Med Central-BMC**. Taiwan, China. V. 18, P. 18-64, 2018. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-2966-3>.

Tabela 1- Descrição dos efeitos adversos relatados em alguns artigos que foram utilizados no estudo.

AUTOR E ANO	MEDICAMENTOS	REAÇÕES ADVERSAS
HUANG- 2016	-RIFAMPICINA -ISONIAZIDA -PIRAZINAMIDA -*ETAMBUOL *:(PRESENTE/OU NÃO)	-HEPATITE - DESCONFO RTO GASTROIN TESTINAL -ERUPÇÃO CUTÂNEA -DOR NAS ARTICULAÇ ÕES - HIPERURIC EMIA -FEBRE - LINFADENO PATIA - EOSINOFILI A E/OU PRESENÇA DE LINFÓCITOS ATÍPICOS); *DRESS
JRIDI - 2017	-RIFAMPICINA -ETAMBUTOL -ISONIAZIDA -PIRAZINAMIDA	-FEBRE >38,5° -EDEMA MMII'S, COM APARÊNCI A DE LESÕES CUTÂNEAS DE PRURIDO E PRURIDO QUE SE GENERALIZ ARAM PARA TODO O CORPO. - LINFONOD OPATIA CERVICAL, AXILAR E INGUINAL. -

		PROTEINÚRIA -HIPER EOSINOFILIA -RX TÓRAX : INFILTRADOS HILO-APICAIS ESQUERDOS. - EXANTEMA MACULOPUPULAR *DRESS
HABIBZ ADEH - 2017	-RIFAMPICINA -ISONIAZIDA -PIRAZINAMIDA -ETAMBUTOL	-NÁUSEA -ICTERÍCIA -ANOREXIA -FEBRE - ESTALOS E ESTERTORES BILATERAIS NOS PULMÕES -ASCITE LEVE - ENCEFALOPATIA HEPÁTICA - INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA (IHA). -ÓBITO
HABIBZ ADEH - 2017	-RIFAMPICINA -ISONIAZIDA -PIRAZINAMIDA -ETAMBUTOL	-NÁUSEAS -VÔMITOS -ICTERÍCIA -FEBRE - HIPERNATREMIA - INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

		(IHA). -ÓBITO
<u>OMAIM</u> A - 2016	-RIFAMPICINA -ISONIAZIDA -PIRAZINAMIDA - ETAMBUTOL	-ASTENIA -NÁUSEA -DOR ABDOMINA L -ICTERÍCIA -PRURIDO -FEBRE -ANOREXIA *HEPATITE
CHANG -2018	-RIFAMPICINA -ISONIAZIDA -PIRAZINAMIDA -ETAMBUTOL	-FEBRE - HIPERBILIR RUBINEMIA DIRETA -CÁLCULOS MÚLTIPLOS DE VESÍCULA E DUCTOS INTRA- HEPÁTICO S DILATADOS -FUNÇÃO HEPÁTICA ALTERADA: TGO: 144 UI / L E TGP: 358 UI / L
CHANG -2018	-RIFAMPICINA -ISONIAZIDA -PIRAZINAMIDA -ETAMBUTOL	-NÁUSEAS -VÔMITOS -ASCITE - COLECISTI TE AGUDA -FUNÇÃO HEPÁTICA ALTERADA: TGO ELEVADA (212 IU / L) E TGP (375 IU / L)
CHANG -2018	-RIFAMPICINA -ISONIAZIDA -PIRAZINAMIDA -ETAMBUTOL	- HIPERBILIR RUBINEMIA - COLELITÍ A SE

		MÚLTIPLA COM DUCTO INTRA- HEPÁTICO DILATADO -CHOQUE SÉPTICO REFRATÁRI O. COM LEVE ELEVAÇÃO DO NÍVEL DE TRANSAMI NASES -ÓBITO
CHANG -2018	-RIFAMPICINA -ISONIAZIDA -PIRAZINAMIDA -ETAMBUTOL	- HIPERBILIR RUBINEMIA - FUNÇÃO HEPÁTICA ANORMAL (TGO: 303 UI / L; TGP: 499 UI / L)
KIM - 2018	-ISONIAZIDA -RIFAMPICINA	-NÁUSEAS -VÔMITOS -ASTENIA -EDEMA EXTERMID ADES INFERIORE S -SÍNDROME NEFRÓTI C A - PROTEINÚ RIA - INSUFICIÊN CIA RENAL AGUDA -
DENNY - 2016	-RIFAMPICINA -ISONIAZIDA -ETAMBUTOL -PIRAZINAMIDA	-NÁUSEAS -VÔMITOS -DOR ABDOMINA L -DOENÇA DE ADDISON/ I

		INSUFICIÊNCIA ADRENAL PRIMÁRIA -
--	--	---

Referências

ABBARA, Aula ; CHITTY, Sarah ; ROE, Jennifer K. ; GHANI, Rohma ; COLLIN, Simon M. ; RITCHIE, Andrew ; KON, Onn Min ; DZVOVA, John ; DAVIDSON, Harriet ; EDWARDS, Thomas E. ; HATELEY Charlotte ; ROUTLEDGE Matthew ; BUCKLEY, Jim ; DAVIDSON, Robert N. ; JOHN, Laurence . Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK. **BMC Infectious Diseases**. V. 17, p. 231, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12879-017-2330-z>> acesso em: 30 de maio de 2019.

AISHATU, Gobir ; RASHEEDAH, Ibraheem ; WAHAB, Johnson ; SHENI, Muhammed ; DAMILOLA, Oladele ; ADENIYI, Ojuola. Hepatotoxicity Due to Antituberculosis Therapy among Paediatric Patients Seen at the

University of Ilorin Teaching Hospital, North Central Nigeria. **Ethiop Journal of Health Science**. V. 27, p. 150-120, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440825/>> acesso em: 30 de maio de 2019.

BALAJI, Naik, R.; SURESH Shastri, G.; VISHWANATH, N. S.; SURYAKANTH, M. D.; SIGARAJIPUR, Anil; NAIR, Sreenivas A. Adverse drug reactions in tuberculosis patients: consequences for TB control. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, V. 19, N. 5, p. 621-622, 2015. Disponível em :<<https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0996>> acesso em : 30 de maio de 2019.

BRASIL, Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**, Brasília-DF, 2º edição, 2019 disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/28/manual-recomendacoes.pdf>> acesso em: 30 de maio de 2019. Acesso em: 30 de maio de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Brasil livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença /** Ministério da Saúde, Secretaria de vigilância em saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Vol.50. Nº 9. Mar, 2019. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf>> acesso em 30 de maio de 2019. Acesso em: 30 de maio de 2019.

CAMPOS, H.S.,DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE.. **Curso de tuberculose aula – 3**. Rio de Janeiro p.92-96 2006. disponível em: <http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_educacao_continuada/curso_tuberculose_3.pdf> acesso em: 30 de maio de 2019.

CHANG, Lih-Yu; LEE, Chih-Hsin; CHANG, Chia-Hao; LEE, Ming-Chia; LEE, Meng-Rui; WANG, Jann-Yuan; LEE Li-Na. Acute biliary events during anti-tuberculosis treatment: hospital case series and a nationwide cohort study. **Bio Med Central-BMC**. Taiwan, China. V. 18, P. 18-64, 2018. Disponível em: <<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-2966-3>>. Acesso em: 30 de maio de 2019.

CONDE, M.B. et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J. Bras. Pneumol.** [s.l.], v.35, n.10, p.1018-1048, 2010. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=927> acesso em: 30 de maio de 2019.

COMSTOCK, G.; EDWARDS, L.; LIVESAY, V. Tuberculosis morbidity in the US Navy: its distribution and decline. **American Review of Respiratory Disease**, v. 110, n. 5, p. 572-580, 1974. Disponível em: <<https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/arrd.1974.110.5.572>> acesso em: 30 de maio de 2019.

DENNY, Nicholas ;RAGHUNATH, Sarika ; BHATIA, Praveen; ABDELAZIZ, Muntasir . Rifampicin-Induced Adrenal Crisis in a Patient With Tuberculosis: a Therapeutic Challenge. **BMJ CASE REPORTS**. Case reports bcr2016216302, 2016. disponível em: <<https://casereports.bmj.com/content/2016/bcr-2016-216302.citation-tools>>. Acesso em: 30 de maio de 2019.

FERREIRA, M.R.L.; BONFIM, R.O.; SIQUEIRA, T.C.; ORFÃO, N.H. Abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa. **Revista de Enfermagem Contemporânea**, v. 7, n. 1, p.63-71, 2018. Disponível em: <<https://www5.bahiana.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/1579>> acesso em: 30 de maio de 2019.

FILHO, Adauto Castelo.;et al. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. **Jornal Brasileiro de**

Pneumologia. Vol.30. Jun, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132004000700002> acesso em: 30 de maio de 2019.

GRZYBOWSKI, S.; BARNETT, G.; STYBLO, K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. **Bull Int Union Tuberc**, n. 50, p. 90-106, 1975. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1218291>> acesso em: 30 de maio de 2019.

HABIBZADEH, S; SHAHI, JM; GHOBADI, H; MALEKI, N. The first report of two cases of fatal liver injury due to anti-tuberculosis drugs in the presence of alpha-1 antitrypsin deficiency. **Int J Mycobacteriol. Ardabil**, Iran v.6, 187-90, 2017. Disponível em: <<http://www.ijmyco.org/article.asp?issn=22125531;year=2017;volume=6;issue=2;spage=187;epage=190;aulast=Habibzadeh>>. Acesso em: 30 de maio de 2019.

HAN, Xi Qin; PANG, Yu MA Yan; LIU, Yu Hong; GUO, Ru; SHU, Wei; HUANG, Xue Rui. Prevalence and Risk Factors Associated with Adverse Drug Reactions among Previously Treated Tuberculosis Patients in China. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 30, p. 139-142, 2017. Disponível em: <http://www.besjournal.com/Articles/Archive/2017/No2/201703/t20170313_138968.html>acesso em: 30 de maio de 2019.

HUANG, Shen, Lin; CHUN-WEN, Cheng; MING-SHYAN, Lin; YEN-LI, Cho; PEY-JIUM, Chang; JING-CHI, Lin; JUNG-JR, Ye . The clinical outcomes of oldest old patients with tuberculosis treated by regimens containing rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide. **Clinical Interventions in Aging**. Taiwan, China, v.11, p. 299-306, 2016. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/the-clinical-outcomes-of-oldest-old-patients-with-tuberculosis-treated-peer-reviewed-article-CIA>>. Acesso em: 30 de maio de 2019.

JEONG, Ina; PARK, Jong-Sun; CHO, Young-Jae; YOON, Ho Il; SONG, Junghan; LEE, Choon-Taek; LEE, Jae-Ho. Drug-induced Hepatotoxicity of Anti-tuberculosis Drugs and Their Serum Levels. **Jornal of Korean Medical Sci.** Seongnam, Korea, v.30 p. 167–172, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310943/>> acesso em: 30 de maio de 2019.

JRIDI, Siham; AZZEDDINE, Rajae; BOURKADI, Jamal Eddine. DRESS syndrome secondary to antituberculosis drugs: about a case. **The Pan African Medical Journal.** Marrakech, Maroc. V. 33 P. 27-37, 2017. Disponível em: <<http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/27/37/full/#ref4>>. Acesso em: 30 de maio de 2019.

KIM, Jee-Seon; KIM, Kyong-Ju; CHOI, Eun-Young. Minimal change disease related to rifampicin presenting with acute renal failure during treatment for latent tuberculosis infection: A case report. **Medicine (Baltimore).** Baltimore, EUA. V. 97, p. 22, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392561/>>. Acesso em: 30 de maio de 2019.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. **Atenção à Saúde do Adulto: Tuberculose.** Belo Horizonte, 2006. 144 p. disponível em: <<https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/2115.pdf>> acesso em: 30 de maio de 2019.

NÁPOLES, K.U., Plano de intervenção para prevenção de tuberculose no município de São João do Oriente. **Curso de Especialização em Estratégia Saúde da Família.** Minas Gerais p.4-8. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/Plano_interven%C3%A7ao_preven%C3%A7ao_tuberculose.pdf> acesso em: 30 de maio de 2019.

NOGUEIRA, A. F. Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.93, n.1, p.3-9, 2012. Disponível

em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-1-1.pdf>> acesso em: 30 de maio de 2019.

OMAIMA, Bouazzi;HAMMI, Sanaa ; EDDINE, Jamal Bourkadi; TEBA, Amina ;SOUSSE, Driss Tanani,SOULAYMANI-BENCHEIKH, Rachida ; BADRANE, Narjis ;BENGUEDDOUR Rachid. First line anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: incidence and risk factors. **The Pan African Medical Journal**. Kénitra, Maroc. V. 25, P. 25-167, 2016. Disponível em: <<http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/25/167/full/>>. Acesso em: 30 de maio de 2019.

RABAHI, Marcelo Fouad; JÚNIOR, José Laerte Rodrigues da Silva; FERREIRA, Anna Carolina Galvão; SILVA, Daniela Graner Schwartz Tannus; CONDE, Marcus Barreto; Tratamento da Tuberculose, **Jornal Brasileiro Pneumologia**, Goiânia,v.43(5):p.472-486, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v43n6/pt_1806-3713-jbpneu-43-06-00472.pdf> acesso em: 30 de maio de 2019.

RESENDE, Laíse. Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. São Paulo, vol.41, p.77-89, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132015000100077&lng=en&tng=en> acesso em: 30 de maio de 2019.

RIEDER, H. L.; OTHERS. Epidemiologic basis of tuberculosis control. [s.l.] **International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)**, 1999. Disponível em: <<https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/epidemiologic-basis-of-tuberculosis-control>> acesso em: 30 de maio de 2019.

ROSSMAN, M. D.; MACGREGOR, R. **Introduction and brief history**. 1. ed. Philadelphia: McGraw-Hill, 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8892660>> acesso em: 30 de maio de 2019.

SAAVACOOOL, J. Philadelphia and the white plague. **Trans Stud Coll Physicians Phila**, v. 8, p. 147-182, 1986. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3532445?report=abstract>> acesso em: 30 de maio de 2019.

SALLES, C.L.; Conde, M.B.; Hofer, C.; Cunha, A.J.; Calçada, A.L.; Menezes, D.F. et al. Defaulting from anti-tuberculosis treatment in a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **Int J Tuberc Lung Dis**. 2004;8(3):318-22. Disponível em: <<https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2004/00000008/00000003/art00008>> acesso em: 30 de maio de 2019.

SOTGIU, Giovanni; MATTEELLI, Alberto ; GETAHUN, Haileyesus; GIRARD, Enrico ; SCHEPISI, Monica Sañé ; CENTIS, Rosella ; MIGLIORI, Giovanni Battista. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review *versus* expert opinion. **European Respiratory Journal**. V. 45, p. 1170-1173, 2015. Disponível: <<https://erj.ersjournals.com/content/45/4/1170>> acesso em: 30 de maio de 2019.

WORTHAM, J. M.; GOGGIN, M.; MORA, C.; VANDEHEY, L.; MANANGAN, L.; POWELL, K. M. Acute kidney injury during treatment for latent tuberculous infection with rifampin. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. V. 21, n. 5, p. 596-597, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0003>> acesso em: 30 de maio de 2019.



Informações aos autores

A revista INOVALE publica artigos originais, comunicações breves, revisões e relatos de casos na área de saúde. São aceitos manuscritos nos idiomas: português, espanhol e inglês.

Categoria de artigos

Artigos originais

O texto de manuscrito de pesquisa original, inédita, deve seguir a estrutura conhecida como IMRD: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão (Estrutura do Texto). Manuscritos baseados em pesquisa qualitativa podem ter outros formatos, admitindo-se Resultados e Discussão em uma mesma seção e Considerações Finais/Conclusões. Digitados (Arial 11) em folha A4 (210 x 297 mm), com espaço 1,5 cm na margem superior, esquerda de 3,0 cm e inferior e direita de 2,0 cm, total de no mínimo 10 páginas e máximo 20 páginas (incluindo ilustrações, gráficos, tabelas, fotografias etc.)

Formatação:

Devem conter até 3.500 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: até 5 no total.

Número de referências: até 30 no total.

Resumos no formato estruturado com até 300 palavras.

Comunicações breves

São relatos curtos de achados que apresentam interesse para a saúde em geral, mas que não comportam uma análise mais abrangente e uma discussão de maior abrangência.

Formatação: Sua apresentação deve acompanhar as mesmas normas exigidas para artigos originais.

Devem conter até 1.500 palavras (excluindo resumos tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: uma tabela ou figura.

Número de referências: até 5 no total.

Resumos no formato narrativo com até 100 palavras.

Revisões

Revisão sistemática e meta-análise: Avaliação crítica sistematizada da literatura ou reflexão sobre um determinado assunto da saúde, descrevendo o processo de busca do assunto.

Revisão narrativa/crítica: Avaliação crítica de caráter descritivo sobre temas de interesse científico sobre um determinado assunto da saúde.

Formatação:

Devem conter até 4.000 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: até 5 no total.

Número de referências: sem limites.

Resumos no formato estruturado com até 300 palavras, ou narrativo com até 150 palavras.

Relatos de casos

São estudos avaliativos, originais ou notas prévias de pesquisa contendo dados inéditos e relevantes.

Formatação: Sua apresentação deve acompanhar as mesmas normas exigidas para artigos originais.

Devem conter até 1.500 palavras (excluindo resumos tabelas, figuras e referências).

Número de tabelas/figuras: uma tabela ou figura.

Número de referências: até 5 no total.

Resumos no formato narrativo com até 100 palavras.

Dados de identificação do manuscrito

A revista INOVALE recomenda que os trabalhos utilizem o formato Vancouver para as citações e referências.

Dados de identificação dos autores (cadastro)

Nome e sobrenome: O autor deve seguir o formato pelo qual já é indexado nas bases de dados. Máximo de 06 (seis) autores.

Correspondência: Deve constar o nome e endereço eletrônico do autor responsável para troca de correspondência.

Instituição: Podem ser incluídas até três hierarquias institucionais de afiliação (por exemplo: departamento, faculdade, universidade).

Coautores: Identificar os coautores do manuscrito pelo nome, sobrenome e instituição, conforme a ordem de autoria.

Financiamento da pesquisa: Se a pesquisa foi subvencionada, indicar o tipo de auxílio, o nome da agência financiadora e o respectivo número do processo.

Conflito de interesses

Quando baseado em tese ou dissertação, indicar o nome do autor, título, ano, nome do programa de pós-graduação e instituição onde foi apresentada.

Se os autores não tiverem certos do que pode constituir um potencial conflito de interesses, devem contatar a secretaria editorial da Revista.

Forma e preparo do manuscrito

Título no idioma original do manuscrito e em inglês: O limite é de 90 caracteres, incluindo espaços.

Descritores: Devem ser indicados entre 3 a 5, extraídos do vocabulário “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS), nos idiomas português, espanhol e inglês, com base no Medical Subject Headings (MeSH). Caso não exista o descritor nas bases de dados citadas poderá ser substituído por termos livres.

Figuras e Tabelas: Todos os elementos gráficos ou tabulares apresentados serão identificados como figura ou tabela, e numerados sequencialmente a partir de um.

Resumo: São publicados resumos em português, espanhol e inglês. O resumo deverá conter de 100 a 150 palavras em espaço simples, incluindo: objetivo do estudo, principais procedimentos metodológicos (população em estudo, local e ano

de realização, métodos observacionais e analíticos), principais resultados e conclusões.

Estrutura do texto

Introdução; Material e Métodos: Os critérios éticos da pesquisa devem ser respeitados. Os autores devem explicitar que a pesquisa foi conduzida dentro dos padrões éticos e aprovada por comitê de ética e Resultados e Discussão.

Material extra ou suplementar e detalhes técnicos podem ser divulgados na versão eletrônica do artigo.

Referências

Listagem: As referências devem ser normalizadas de acordo com o estilo Vancouver.

Exemplos:

Artigos de periódicos

Giffin K. Pobreza, desigualdade e equidade em saúde: considerações a partir de uma perspectiva de gênero transversal. Cad Saude Publica. 2002;18 Supl:S103-12.

<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2002000700011>

Livros

Wunsch Filho V, Koifman S. Tumores malignos relacionados com o trabalho. In: Mendes R, coordenador. Patologia do trabalho. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. v.2, p. 990- 1040.

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer Washington: National Academy Press; 2001[citado 2003 jul 13].

Tabelas

Devem ser apresentadas no final do texto, após as referências bibliográficas, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. A cada uma deve-se atribuir um título breve.

Figuras

Devem conter título e legenda apresentados na parte inferior da figura. Só serão admitidas para publicação figuras suficientemente claras e com qualidade digital, preferentemente no formato vetorial. No formato JPEG, a resolução mínima deve ser de 300 dpi.