



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ADRIANA APARECIDA DURÃES FONSECA

**CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE RIFAMPICINA E
GLICEMIA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE
PULMONAR ATIVA.**

BELÉM – PARÁ

2019

**CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE RIFAMPICINA E
GLICEMIA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE
PULMONAR ATIVA**

**Autor (a): Adriana Aparecida
Durães Fonseca
Orientador: Prof. Dr. José Luiz
Fernandes Vieira**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Avaliação biológica de produtos de origem natural e/ou sintética do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

BELÉM – PARÁ

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)
autor(a)

F676c Fonseca, Adriana Aparecida Durães
Concentrações séricas de rifampicina e glicemia em
pacientes com tuberculose pulmonar ativa. / Adriana
Aparecida Durães Fonseca. — 2019.
61 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira
Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas, Instituto de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Pará, Belém, 2019.

1. Tuberculose . 2. diabetes mellitus. 3. rifampicina. 4.
glicemia. 5. concentração sérica. I. Título.

CDD 615.7

ADRIANA APARECIDA DURÃES FONSECA

**CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE RIFAMPICINA E GLICEMIA EM PACIENTES
COM TUBERCULOSE PULMONAR ATIVA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Avaliação biológica de produtos de origem natural e/ou sintética do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Data da avaliação: ___/___/_____

Conceito: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira
(Orientador – PPGCF/ UFPA)

Prof. Dr. Eduardo Dias Almeida
(Membro – Faculdade de Farmácia - UFPA)

Prof. Dr. Flávio Vasconcelos
(Membro – PPGCF/ UFPA)

BELÉM – PARÁ

2019

AGRADECIMENTOS

A Deus, ele é o meu refúgio e a minha fortaleza.

Aos meus familiares, principalmente meu avô Djalma, por todo apoio e incentivo.

Ao meu marido, Edriel Chagas, por estar sempre ao meu lado, incentivando e auxiliando.

Ao meu orientador Prof. Dr. José Luiz, por sempre me tranquilizar, orientar, apoiar, auxiliar, dar conselhos e ser um grande amigo nessa caminhada.

Aos meus amigos que auxiliaram em várias etapas da pesquisa: Ana Carla Pinto, Tiago Paixão, Elinalva Galvão e a todos os integrantes do Laboratório de Toxicologia da UFPa.

À Prof. Dr^a Marcieni Ataíde Andrade por todo o apoio, amizade e companheirismo em vários momentos durante a caminhada.

À CAPES pelo financiamento da bolsa de estudo durante o período de dois anos.

À Universidade Federal do Pará e ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) pela oportunidade de realizar o curso de mestrado.

E a todos aqueles que me ajudaram indiretamente e que não foram mencionados mas contribuíram, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE RIFAMPICINA E GLICEMIA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR ATIVA.

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Micobacterium tuberculosis* responsável por cerca de 70 a 90 mil casos por ano no Brasil, o qual pertence a lista de 30 países com maior carga mundial da doença. O número de indivíduos obesos e as comorbidades crônicas associadas cresceu nos últimos anos e aumentou a coexistência de tuberculose e diabetes. A diabetes mellitus promove alterações fisiológicas que podem influenciar na farmacocinética dos fármacos usados na quimioterapia da tuberculose, por outro lado, a infecção pode dificultar o controle glicêmico. O objetivo do presente estudo foi avaliar a influência do Diabetes Mellitus sobre as concentrações plasmáticas de rifampicina em pacientes sob tratamento de tuberculose pulmonar ativa através de um estudo de coorte. Foram determinadas as concentrações séricas de rifampicina, níveis de glicemia e hemoglobina glicada, após 1 hora da administração do fármaco, em jejum. Participaram do estudo 49 pacientes, que constituíram os grupos TB (n=36) e TB-DM (n=13). As doses administradas de rifampicina foram semelhantes entre os grupos TB e TB-DM, 9,82mg/kg e 10,14mg/kg, respectivamente. Apenas 12,25% dos pacientes apresentaram concentrações séricas de rifampicina superiores ao recomendado (8µg/ml). As medianas dos níveis do fármaco nos grupos TB e TB-DM, na fase intensiva foram de 6,83µg/ml e 2,2µg/ml, e na manutenção de 2,75µg/ml e 2,48µg/ml, respectivamente. As concentrações séricas de rifampicina foram semelhantes entre os grupos de estudo nas duas fases de tratamento, entretanto o grupo TB apresentou concentrações elevadas na fase de ataque em comparação a segunda fase (U=94; p=0,014) e suas concentrações diferiram entre os meses (F=3,161; p=0,0213). Não houve correlação dos níveis de glicemia ou HbA1c com as concentrações séricas do fármaco em ambos os grupos. O diabetes não promoveu alterações significativas na farmacocinética da rifampicina, as quais foram relacionadas a fase de tratamento da tuberculose.

Palavras-chave: Tuberculose, diabetes mellitus, rifampicina, glicemia.

ABSTRACT

PLASMA CONCENTRATIONS OF RIFAMPICIN AND GLYCEMIA IN PATIENTS WITH ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS.

Tuberculosis is a chronic disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, is considered an important public health issue in Brazil with approximately 70 to 90 thousand cases reported each year. The rates of incidences of chronic comorbidities associated with obesity increased in the last years, and, consequently, the coexistence of tuberculosis and diabetes mellitus also increase. There is an interesting interaction between these chronic diseases, as diabetes mellitus alter the immune response to infection and the pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs, and tuberculosis difficult the glycemic control in patients with diabetes. The aim of the study was to investigate the influence of diabetes mellitus on the serum concentrations of rifampicin in a cohort of patients under treatment with anti-tuberculosis drugs. After fasting of 12 hours, the concentrations of rifampicin, blood glucose levels, and glycated hemoglobin levels were measured at 1h after the ingestion of 600 mg of rifampicin. A total of 49 patients were included in the study and allocated in the TB group (n=36) and TB-DM group (n=13). The dose administered of rifampicin was similar in both groups, with median values of 9,82mg/kg and 10,14mg/kg in TB and TB-DM groups. The median serum concentrations of rifampicin in the intensive phase of treatment were 6,83µg/ml e 2,2µg/ml and in the continuation, were 2,75µg/ml and 2,48µg/ml, in TB and TB-DM groups. Approximately 12,25% of study patients presented rifampicin serum levels above the recommended value (8µg/ml). The concentrations of rifampicin were similar in TB and TB-DM groups in both treatment phases, but TB group present significant high levels of the drug in the acute phase of treatment. Moreover, the concentrations of rifampicin did not correlate significantly with glucose levels and glycated hemoglobin levels in both groups. Diabetes Mellitus did not provoke significant changes in serum rifampicin concentrations, but the treatment phase had a significant impact on drug levels.

KEYWORDS: tuberculosis, diabetes mellitus, rifampicin, blood glucose.

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Figura	1	-	<i>Micobacterium tuberculosis</i>	20
Quadro 1 - Esquema básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes.....	26			
Figura	2	-	Fórmula estrutural da Rifampicina.....	27
Figura	3	-	Extração líquido-líquido de Rifampicina.....	38
Figura 4 - Concentrações séricas de rifampicina nas duas fases do tratamento, intensiva e manutenção.....	42			
Figura 5 - Distribuição das concentrações séricas de rifampicina de todos os pacientes.....	43			
Figura 6 - Concentrações plasmáticas de rifampicina do grupo TB distribuídos com o respectivo mês do tratamento (D) e coleta de sangue	44			

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1- Perfil social de pacientes com tuberculose atendidos na Unidade Básica do Guamá.....	40
Tabela 2- Níveis de glicemia e hemoglobina glicada (HbA1c) no grupo TB e grupo TB-DM.....	41
Tabela 3 - Dose de rifampicina (mg/kg) administrada aos grupos TB e TB-DM.....	42
Tabela 4 - Associação da concentração plasmática de rifampicina (CRIF) com a glicemia e a hemoglobina glicada (HbA1c) nos grupos TB e TB-DM.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
APC	Células Apresentadora de Antígeno
BAAR	Bacilo Álcool-ácido Resistente
BCG	Bacille Calmette-Guérin
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IL	Interleucina
INF- γ	Intererona Gama
MIC	Concentração Inibitória Mínima
MTBE	Éter metil terc-butílico
OMS	Organização Mundial da Saúde
RHZE	Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol
RNAr	Ácido Ribonucleico Ribossômico
SLE	Lúpus Eritomatoso Sistêmico
TB	Tuberculose
Th	Células T helper
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TRL	Receptores do tipo Toll

TRM Teste Rápido Molecular

LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

°C	Graus celsius
µl	Microlitros
µm	Micrómetro
AUC	Área Sob a Curva
C _{máx}	Concentração Máxima
HbA1c	Hemoglobina glicada
Kg	Kilograma
mg	Miligrama
ml	Mililitro
nm	Nanómetro
O ₂	Oxigênio
pH	Potencial Hidrogeniônico
pKa	Cologaritmo da constante de dissociação do fármaco
rmp	Rotação por minuto
t _{1/2}	Tempo de meia-vida
T _{máx}	Tempo para atingir a Concentração Máxima
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo geral	15
2.2 Objetivos específicos	15
3 REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1 Considerações gerais.....	16
3.2 Epidemiologia	17
3.4 Agente etiológico.....	18
3.5 Transmissão da tuberculose	20
3.6 Patogênese.....	21
3.6.1 IMUNIDADE INATA E ADQUIRADA DO HOSPEDEIRO APÓS CONTATO COM O <i>M. tuberculosis</i>	22
3.7 Diagnóstico	23
3.7.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	23
3.7.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	24
3.7.3 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM.....	25
3.8 Tratamento	25
3.8.1 RIFAMPICINA	27

3.9 Tuberculose e diabetes <i>mellitus</i> Tipo2	30
4 MATERIAIS E MÉTODOS	34
4.1 Aspectos Éticos	34
4.2 Modelo e Local do Estudo	34
4.3 População de Estudo	34
4.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	35
4.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	35
4.4 Coleta de Dados e Obtenção das Amostras.....	35
4.5 Processamento das Amostras	36
4.6 Determinação dos Níveis Séricos de Glicose e Hemoglobina Glicada (HbA1c).....	36
4.7 Aferição do peso dos pacientes e cálculo da dose ingerida em mg/kg.....	37
4.8 Determinação das Concentrações de Rifampicina.....	37
4.8.1 EXTRAÇÃO DA RIFAMPICINA	37
4.8.2 CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS	38
4.8.3 PARÂMETROS DE REVALIDAÇÃO	38
4.9 Análise dos Dados.....	39
5 RESULTADOS.....	40
6 DISCUSSÃO	45
7 CONCLUSÃO	50
8 REFERÊNCIAS.....	51
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE).....	58
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SÓCIOECONÔMICO.....	59

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Micobacterium tuberculosis* responsável por cerca de 70 a 90 mil casos por ano no Brasil, o qual integra a lista de 30 países que concentram a maioria da carga global da doença. A mortalidade associada a doença foi estimada em 3,31 óbitos a cada 100 mil habitantes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

O tratamento de primeira linha consiste na administração de associação de quimioterápicos em duas fases, a intensiva (2 meses) e a de manutenção (4 meses). Na primeira fase são administrados rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, enquanto na fase de manutenção apenas rifampicina e isoniazida. Os quimioterápicos são dispensados como comprimidos combinados contendo doses fixas dos fármacos, as quais são ajustadas ao peso do paciente (BRASIL, 2018).

A taxa de cura de casos novos de TB é considerada elevada com o esquema de primeira linha, desde que utilizados de forma adequada (BRASIL, 2018). Entretanto, diversos fatores influenciam o desfecho dos casos, os quais se relacionam ao paciente (idade, sexo, comorbidades) e aos fármacos dispensados (qualidade dos medicamentos).

Dentre as comorbidades, se destacam o HIV e o Diabetes mellitus (DM). A TB é a principal causa de óbito associada a AIDS, mas a retomada das campanhas de prevenção da transmissão do HIV indica a provável manutenção e declínio da comorbidade. Por outro lado, o número crescente de indivíduos obesos e as comorbidades crônicas associadas, como hipertensão arterial e DM, é relevante nos pacientes com TB. De fato, a associação DM X TB aumentou nos últimos anos, além disso, o risco de um paciente com DM desenvolver a forma ativa de TB, é cerca de duas a três vezes superior aquele sem a comorbidade e o risco de óbito associado a TB aumenta cerca de 1,3% em pacientes com DM (WORKNEH, BJUNE, YIMER, 2017; ALFARIS et al, 2018).

Pacientes com DM em tratamento para TB apresentam maior carga bacteriana, período maior para negatificação da bacterioscopia, levando a extensão da fase de manutenção do tratamento de seis para nove meses, o que contribui para o maior risco de falha terapêutica nestes pacientes, segundo o Ministério da Saúde.

As causas subjacentes a interação DM X TB são as alterações da resposta imune inata e adaptativa em pacientes com DM, como redução da quimiotaxia, fagocitose, apresentação de antígenos, dentre outras (LEEGAARD et al, 2011, NATHELLA, BABU, 2017; DOOLEY, CHAISSON, 2009), assim como potenciais alterações na farmacocinética dos quimioterápicos usados no tratamento da TB.

Neste sentido, a farmacocinética da rifampicina, usada nas duas fases de tratamento da TB tem sido objeto de vários estudos, os quais apresentam resultados inconclusivos; alguns apontam considerável redução da concentração máxima do fármaco em pacientes com DM, devido ao aumento do pH gástrico, resultante da diminuição da liberação de ácidos gástricos das células parietais na hiperglicemia. A mudança de pH reduziria a solubilidade da rifampicina no trato gastrintestinal, diminuindo a concentração máxima, estendendo o tempo para alcançá-la, com consequente redução da biodisponibilidade oral (HANNEKE et al, 2006). Por exemplo, estudo realizado na Indonésia, apontou que pacientes com TB e DM, apresentaram redução de 53% na área sob a curva da concentração plasmática do fármaco e a glicemia foi inversamente proporcional a concentração plasmática de rifampicina (HANNEKE et al, 2006). Por outro lado, há relato da ausência de impacto significativo do DM sobre as concentrações plasmáticas do fármaco (RUSLAMI et al, 2010).

A fim de contribuir com o conhecimento acerca da influência do DM sobre as concentrações séricas de rifampicina no decorrer do tratamento da TB, propõe-se no presente estudo de corte de casos comparar as concentrações plasmáticas de rifampicina entre pacientes provenientes da Unidade Básica de Saúde do Guamá, em Belém-PA, com e sem DM em tratamento para TB com o esquema de primeira linha proposto pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2018).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a influência do Diabetes *mellitus* sobre as concentrações séricas de rifampicina em pacientes sob tratamento de tuberculose pulmonar ativa

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil socioeconômico dos pacientes incluídos no estudo;
- Avaliar a dose de rifampicina administrada aos pacientes com tuberculose pulmonar ativa;
- Mensurar a hemoglobina glicada e a glicemia de pacientes com tuberculose pulmonar ativa;
- Estimar as concentrações plasmáticas de rifampicina nos pacientes incluídos no estudo após uma hora da administração do fármaco;
- Comparar as concentrações máximas de rifampicina entre pacientes normoglicêmicos e diabéticos, nas duas fases de tratamento da infecção.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Considerações gerais

A tuberculose (TB) é uma doença antiga que era denominada de “tísica” ou “peste branca”. O termo tuberculose se refere ao aspecto macroscópico das lesões pulmonares em forma de tubérculos (BRASIL, 2007). É causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, um bacilo que possui afinidade pelos pulmões, porém pode se instalar em qualquer sistema do organismo humano (BRASIL, 2011). A transmissão entre indivíduos ocorre quando o paciente bacilífero tosse, espirra ou fala, e expele gotículas contendo os bacilos, os quais podem alcançar o sistema respiratório de um indivíduo saudável (NOGUEIRA et al, 2012).

É uma doença infectocontagiosa que assola a humanidade desde a antiguidade. Na Grécia antiga foi referida por Hipócrates e Isócrates, em Roma por Celso, Aretaeus da Capadócia e Caelius Aurelianus. De fato, estudos moleculares e de imagem revelaram lesões típicas da doença em múmias do antigo Egito, datadas de 2400 aC (BARBERIS et al, 2017).

Na primeira metade do século XIX, o número de casos de TB atingiu seu ápice na história moderna, pois cerca de um quarto da população europeia foi acometida pela doença (JORDÃO, VIEIRA, 2011). Uma das primeiras medidas de controle foi a implantação de sanatórios, criada pelo médico alemão Hermann Brehmer, os quais se difundiram pelo mundo (MARTINI, BESOZZI, BARBERIS, 2018). No Brasil, foram criados os “dispensários”, usados pelas pessoas de baixa renda, nos quais a distribuição de medicamentos era gratuita (GONÇALVES, 2000).

Acreditava-se que a doença poderia estar relacionada a hereditariedade, dada sua ocorrência em vários membros da mesma família (GONÇALVES, 2000). Entretanto, em 1882, o pesquisador Robert Koch conseguiu isolar o *M. tuberculosis* e o associou a TB após inoculação dos bacilos em animais de laboratório, os quais desenvolveram a doença. Assim, o *M. tuberculosis* também recebeu a denominação de bacilo de Koch (BARBERIS et al, 2017).

No século XX, novas descobertas no campo da microbiologia contribuíram para o combate à doença. Em 1920, Calmette e Guérin conseguiram isolar cepas não virulentas, levando ao desenvolvimento da vacina BCG (*Bacille Calmette-Guérin*) que foi amplamente distribuída pelo mundo, imunizando, à época, mais de 100.000 crianças (MARTINI, M; BESOZZI, G; BARBERIS, I; 2018). Além disso, foi descoberta em 1944 a estreptomicina, um antibiótico dotado de potente ação contra o *M. tuberculosis* (GONÇALVES, 2000). A incidência da TB diminuiu dada a melhoria da qualidade de vida nos países desenvolvidos. Todavia, com o advento da infecção por HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) e o crescimento desordenado de várias cidades, o número de casos de TB voltou a crescer em vários países, inclusive no Brasil (BRASIL, 2018).

A luta contra a TB é antiga. Em 1941 foi criado no Brasil o Serviço Nacional de Tuberculose com o objetivo de supervisionar e responsabilizar órgãos governamentais vinculados à assistência médico-social dos pacientes com TB. Em 1946, foi lançada a Campanha Nacional Contra Tuberculose que abrangia maior número de recursos humanos a serem empregados no combate à doença (GONÇALVES, 2000).

Em 1993, a OMS (Organização Mundial de Saúde) declarou que a TB era uma emergência global, e recomendou a adoção de várias medidas estratégicas, dentre estas a DOTS (Estratégia de Tratamento Diretamente Observado). Em 2014, a OMS propôs a “*End TB Strategy*” que tem por objetivo até o ano de 2035 diminuir em até 90% a incidência e 95% a mortalidade relacionada a TB (BRASIL, 2018).

3.2 Epidemiologia

Em 2017, cerca de 90% das pessoas acometidas pela TB eram adultos (>15 anos) e 64% pertenciam ao sexo masculino. No mesmo ano, estima-se que a TB tenha acometido 10 milhões de pessoas no mundo, o que representa 133 casos a cada 100 mil habitantes e que 1,7 bilhão de indivíduos (23% da população mundial) apresentem a forma latente da infecção. É considerada uma das dez principais causas de óbito no mundo, pois cerca de 1,3 milhões de indivíduos soronegativos foram a óbito em 2017 por causas associadas a doença. É a principal causa de morte ocasionada por um único agente, ultrapassando até mesmo a AIDS/HIV

(WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Em 2015, a incidência mundial foi de 10,4 milhões de casos e 1,8 milhões de óbitos (BRASIL, 2017). Ressalta-se que, mesmo com a pequena redução do número de casos e da mortalidade em 2017 em relação a 2015, essas taxas continuam aquém das metas propostas pela OMS.

O sudeste asiático (44%) e a África (25%) concentraram a maior carga da doença em 2017. Além disso, 87% dos casos novos foram distribuídos entre os 30 países com maior carga mundial de TB. Cerca de oito países detiveram 66,6% (2/3) dos casos: Índia (27%), China (9%), Indonésia (8%), Filipinas (6%), Paquistão (5%), Nigéria (4%), Bangladesh (4%) e África do Sul (3%) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

O Brasil é um dos 30 países com maior carga da doença. Em 2017, foram notificados 91 mil casos novos de TB. A taxa de incidência no mesmo ano foi de 44 casos para cada 100 mil habitantes e a de mortalidade de 3,31 óbitos para cada 100 mil habitantes. Os homens adultos foram os mais acometidos pela enfermidade (70%) e a TB pulmonar foi responsável por 87% da casuística (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Em 2017, a Região Norte apresentou maior incidência da doença e o Pará ocupou o segundo lugar em número de casos: 38,6/100 mil habitantes, com taxa de mortalidade estimada em 2,5/100 mil habitantes. Os Estados com maior carga de TB no país foram: Amazonas (74,1/100 mil habitantes) e Rio de Janeiro (63,5/100 mil habitantes). Estes estados também apresentaram as maiores taxas de mortalidade associada a doença de 3,8 e 4,4/100 mil habitantes, respectivamente (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2018).

O Pará reportou 3.232 novos casos de TB em 2017. Cerca de 29% (943 casos) foram oriundos de Belém, que ocupa o quinto lugar entre as capitais em relação a taxa de incidência da doença, com 64,9/100 mil habitantes, o que é considerado acima da média nacional. Além disso, a taxa de mortalidade foi elevada, 5,3/100 mil habitantes, sendo considerada a segunda maior do país. (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2018).

3.4 Agente etiológico

A TB pode ser causada por diversas espécies que formam o complexo *Mycobacterium tuberculosis*, como *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae* (BRASIL, 2018). Os nucleotídeos desses bacilos têm semelhança de 99,9% e suas sequências de RNAr S16 são idênticas. Entretanto, apresentam características divergentes em relação ao tropismo, patogenicidade e fenótipos (JORDÃO, VIEIRA, 2011).

Os microrganismos pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis* compõe o gênero *Mycobacterium*, denominação oriunda do latim “*fungus bacterium*”, que faz referência à semelhança destes bacilos com o comportamento dos fungos quando cultivados em meio líquido. Esses microrganismos apresentam parede celular, membrana citoplasmática, cromossomos, ribossomos, grânulos de polifosfato (responsável pela geração de energia e multiplicação), mesossomos (importante na divisão celular e nas atividades enzimáticas) e vacúolos lipídicos (BRASIL, 2008).

O *Mycobacterium tuberculosis* se destaca neste complexo, por apresentar afinidade exclusiva pelo homem (JORDÃO, VIEIRA, 2011). A seguir, o *M. bovis*, pode infectar bovinos e o homem causando a TB bovina idêntica à causada pelo *M. tuberculosis*, sendo mais comuns as formas de manifestação clínica ganglionar e extrapulmonar (BRASIL, 2018).

O *M. tuberculosis* foi isolado e identificado em 24 de março de 1882 por Robert Koch, em esfregaços corados pelo azul de metileno (BARBERIS et al, 2017). É um microrganismo aeróbico estrito, álcool-ácido resistente (BAAR) que não possui cápsula, esporos e não produz toxinas (PEDRO et al, 2014). É de fácil adaptação e não possui os fatores de virulência clássicos (CHAI, ZHANG, LIU, 2018). É um microrganismo intracelular facultativo de crescimento lento que pode se multiplica em diferentes populações celulares (MOUTINHO, 2011).

O bacilo também é conhecido como bacilo de Koch, possui tamanho entre 0,5 a 3 µm, moderadamente fino e curvo (Figura 1). Apresenta parede celular rica em compostos lipídicos, que lhe confere diferentes propriedades, como baixa permeabilidade, resistência a diversas classes de quimioterápicos e permanência no interior dos macrófagos. Os principais lipídios são o ácido micólico e o arabinogalactano (BRASIL, 2018). O primeiro constitui a porção externa da parede celular, tornando-o resistente à água. Já os ésteres de trealose-dimicolato 6,6'

trealose lhes conferem configuração espacial semelhante a uma corda, dispostos em ramos alongados e tortuosos (PEDRO et al, 2014).

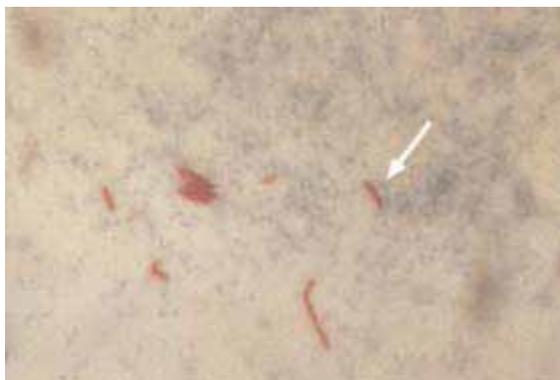


Figura 1. *Mycobacterium tuberculosis*. Fonte: BRASIL, 2007.

Além de causar TB, o *M. tuberculosis* pode estar associado a outras doenças, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer de pulmão, sarcoidose e lúpus eritematoso sistêmico (SLE) (CHAI; ZHANG; LIU, 2018).

3.5 Transmissão da tuberculose

A TB é transmitida por doentes bacilíferos, isto é, com baciloscopia positiva que expõem ao tossir, escarrar ou falar, gotículas (Pflugger) contendo o bacilo de Koch (BRASIL, 2018). Na fase ativa da doença não tratada o escarro contém em média 1 a 100 milhões de bacilos/mL (NOGUEIRA et al, 2012). O paciente bacilífero pode infectar em média 10 a 15 pessoas por ano. Entretanto, após duas semanas de tratamento, há redução significativa do risco de transmissão (BRASIL, 2018). Ressalte-se que as gotículas Pflugger ao entrarem em contato com o ar ressecam e seu núcleo (Wells) é menor (<5-10 μm de diâmetro) e contém cerca de 1 a 2 bacilos.

Ao inalar os bacilos contidos nos núcleos de Wells, o indivíduo pode aprisioná-los no trato respiratório superior. Caso consigam ultrapassá-lo, alcançam os brônquios, onde também podem ser retidos nas secreções e expelidos por movimento ciliar, caso contrário, invadem os alvéolos e podem desencadear a infecção (BRASIL, 2007). Ambientes pouco ventilados e sem luz natural propiciam a

transmissão, por outro lado, locais arejados e com luz solar a dificultam, pois, o patógeno é sensível à radiação UV. Além disso, locais ventilados auxiliam a dispersão do bacilo.

3.6 Patogênese

A forma ativa da doença pode ocorrer no primeiro contato com bacilo ou após a reinfecção do indivíduo. O período de incubação varia entre 4 a 12 semanas (NOGUEIRA et al, 2012). A maioria das pessoas infectadas conseguem combater o *M. tuberculosis*, e se estima que apenas 10% dos indivíduos infectados desenvolvam a doença, seja nos dois primeiros anos após o contato ou ao longo da vida. Ressalte-se que o adoecimento prévio não imuniza o indivíduo (BRASIL, 2018).

O bacilo ao penetrar no alvéolo pulmonar se multiplica levando a um processo inflamatório local associado a imunidade inata do indivíduo. Esta fase transcorre em cerca de 15 dias. A partir da segunda e terceira semanas, as células de defesa de primeira linha mobilizam células específicas desencadeando a resposta imune adaptativa, promovendo uma reação de hipersensibilidade retardada. É possível observar um ponto esbranquiçado, de 1 a 2mm, formado principalmente por material caseoso e células epiteliais, linfócitos, macrófagos, dentre outras. Esta alteração é denominada de foco de Gohn, que geralmente se localiza na parte inferior do lobo superior do pulmão, e sua disseminação aos gânglios regionais próximos, leva a formação do complexo primário de Rank (BRASIL, 2009).

Os agregados celulares contendo o bacilo acarretam as lesões granulomatosas características da TB, chamadas tubérculos. Este emaranhado de células que também envolve os fibroblastos forma o granuloma que tem por objetivo inibir a disseminação do bacilo. O ambiente é inóspito para o patógeno, pois a necrose aumenta a acidez e reduz a disponibilidade de oxigênio. Nestas condições, os bacilos podem sobreviver, mas não se replicam permanecendo em estado de latência (NOGUEIRA et al, 2012).

Os sintomas da TB surgem com a progressão da doença, e os mais comuns são a tosse, expectoração, febre, suores noturnos, anorexia e perda de peso corporal (FERRAZ et al, 2006). O muco pode ser sanguinolento ou purulento

(BRASIL, 2011, NOGUEIRA et al, 2012). O principal órgão afetado é o pulmão, porém a doença pode ocorrer em qualquer órgão, como: ossos, laringe, rins, meninges, linfonodo, pleura e coluna vertebral (BRASIL, 2008).

A doença se restringe aos pulmões em cerca de 80% dos casos, e se apresenta como TB primária e TB secundária. A primeira é comum em menores de cinco anos e em pessoas com a imunidade comprometida, desnutridas ou HIV positivas. Ocorre logo após o primeiro contato com o bacilo e pode se disseminar, a partir do foco de Gohn ou do Complexo Primário de Rank, por via hematogênica, levando a TB extrapulmonar. Acomete principalmente os lobos superiores dos pulmões, os quais apresentam as seguintes alterações: cavidades, consolidações, nódulos, massas ou opacidades retículo-nodulares (NOGUEIRA et al, 2012; BRASIL, 2009; BRASIL, 2011).

A TB secundária, também denominada TB pós-primária, pode ser desencadeada pela reativação dos bacilos em estado de latência, dado um estímulo externo, ou a partir de uma nova infecção. Acomete em geral os segmentos apicais e posteriores do lobo superior do pulmão, onde a concentração de oxigênio é maior, o que favorece o desenvolvimento do bacilo. Pode acometer tanto os lobos superiores, quanto os segmentos superiores dos lobos inferiores, e se caracteriza pela presença de múltiplos nódulos formando uma lesão granulomatosa (NOGUEIRA et al, 2012; BRASIL, 2011).

3.6.1 IMUNIDADE INATA E ADQUIRADA DO HOSPEDEIRO APÓS CONTATO COM O *M. tuberculosis*

Os bacilos desencadeiam nos alvéolos pulmonares uma resposta imune inata iniciada pela fagocitose do patógeno pelos macrófagos alveolares, os quais liberam citocinas e quimiocinas, a partir da interação de seus receptores TRLs com o patógeno, atraindo outros macrófagos e células dendríticas para o local da infecção (JORDÃO & VIEIRA, 2011).

A seguir, várias vesículas contendo o patógeno ou seus componentes são transportadas aos gânglios linfáticos pelas células apresentadoras de antígenos (APCs), que por meio do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC-II), ativando células T que iniciam a resposta imune adaptativa. As APCs

também induzem a produção de TNF e IL-1 que recrutam neutrófilos e monócitos ao sítio da infecção (MOUTINHO, 2011; JORDÃO & VIEIRA, 2011).

A resposta Th1 é caracterizada pela ativação dos linfócitos $CD4^+$ e $CD8^+$, sendo considerada uma resposta protetora ao hospedeiro. Além disso, as células dendríticas estimulam a produção de IL-12 que também é indutor de IFN- γ . Tanto os macrófagos quanto os linfócitos produzem citocinas que atuam no combate ao bacilo, como IFN- γ e TNF- α . O primeiro desempenha papel relevante na defesa contra o patógeno, pois além de constituir a principal molécula de ativação de macrófagos, induz juntamente com outras citocinas, a produção de altos níveis de óxido nítrico que leva a destruição dos bacilos. De acordo com a eficácia da resposta imune, o patógeno pode escapar dos diversos mecanismos de defesa do hospedeiro humano e se disseminar pelo pulmão e em seguida se difundir para outros órgãos desenvolvendo a doença, ou pode ficar em estado de quiescência, no qual o metabolismo permanece ativo, porém não há replicação (MOUTINHO, 2011; FERRAZ et al, 2006).

3.7 Diagnóstico

O diagnóstico da TB é determinante para interrupção da cadeia de transmissão, pois leva a imediata instituição do tratamento dos pacientes bacilíferos. Dessa forma, deve ser realizado o mais rápido possível nos casos de suspeita clínica da doença. Geralmente é recomendada a baciloscopia direta, dada a rapidez de execução e confirmação diagnóstica. Outros métodos de diagnóstico laboratorial são a cultura e os testes moleculares. Ademais, exames radiológicos e clínico auxiliam no diagnóstico da doença. (BRASIL, 2018).

3.7.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A TB pulmonar apresenta espectro diferenciado nas formas primária, pós-primária e miliar. Na maioria dos casos, os achados clínicos compreendem os sintomas clássicos da doença, como tosse sanguinolenta ou não, febre vespertina, emagrecimento, sudorese etc. A TB primária se caracteriza por febre baixa,

inapetência, irritação e sudorese noturna. Como estas manifestações são inespecíficas, elas tornam o exame físico inexpressível (BRASIL, 2018).

A TB pós-primária ou secundária é a forma mais frequente da doença, acomete principalmente jovens e adultos, mas não exclui outras faixas etárias. Manifesta-se após anos do primeiro contato com o bacilo ou após reinfecção. Os achados clínicos relevantes são tosse seca ou purulenta, com ou sem sangue, persistente por mais de três semanas, febre vespertina (não ultrapassa 38,5°C), sudorese noturna, anorexia e emagrecimento. A ausculta pulmonar pode estar alterada com a diminuição do murmúrio vesicular e do sopro anfórico (BRASIL, 2018).

A TB miliar é mais grave e pode ocorrer na TB primária ou na pós-primária, acometendo principalmente pacientes imunocomprometidos. Os principais sintomas são a febre, astenia, emagrecimento, tosse, hepatomegalia, alterações cutâneas e no SNC (BRASIL, 2018).

3.7.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os principais exames laboratoriais para detecção do patógeno são a baciloscopia direta, cultura e o teste rápido molecular (TRM-TB). A primeira se destina a pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) em amostras de escarro em pacientes sintomáticos respiratórios empregando-se a coloração de Ziehl-Nielsen. Recomenda-se a coleta de duas amostras de escarro em dias diferentes, sendo a segunda amostra analisada independente do resultado da primeira. A baciloscopia apresenta a vantagem de ser um exame rápido e de baixo custo, além de auxiliar na monitorização do tratamento pois permite estimar a carga bacilífera do paciente, assim como, é técnica de escolha em áreas remotas sem acesso a exames laboratoriais mais complexos, como a cultura de escarro e o TRM-TB (BRASIL, 2018). Entretanto, a técnica apresenta sensibilidade inferior a cultura de escarro.

A cultura e o TRM-TB são considerados padrões ouros para diagnóstico de TB, pois apresentam elevada sensibilidade, permitem identificar a espécie de *Micobacterium*, além de detectar resistência do patógeno aos antibióticos de primeira linha. O TRM-TB possui sensibilidade de 90% para detecção do patógeno.

A cultura aumenta a probabilidade de diagnóstico em até 30% dos casos, quando comparada a baciloscopia direta, entretanto a confirmação diagnóstica é demorada, a depender do meio de cultura utilizado (BRASIL, 2018).

3.7.3 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

A radiografia do tórax é um dos métodos de imagem mais utilizados para o diagnóstico da TB. Permite caracterizar a extensão da lesão pulmonar e diferenciá-la de outras enfermidades como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), além de detectar lesões passadas. A tomografia computadorizada também pode ser utilizada, pois é mais sensível que radiografia. Os achados radiológicos característicos de TB ativa são cavidade e espessamento nas paredes pulmonares, nódulos centrolobulares de distribuição segmentar ou confluentes, consolidação, espessamento de paredes brônquicas, massas, aspecto de árvore em brotamento e bronquiectasias (BRASIL, 2018).

3.8 Tratamento

O tratamento da TB apresenta elevada taxa de cura na maioria dos casos novos da doença, desde que seja realizado corretamente. O esquema básico é composto por quatro fármacos, a saber: rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida. A associação e o tempo de uso visam atender os principais objetivos da terapia: atividade bactericida precoce, prevenção do surgimento de bacilo resistentes e ação esterilizante, que é capacidade de eliminação de todos os bacilos (BRASIL, 2018).

O tempo de tratamento padrão de seis meses deve-se as diferentes populações bacilares, principalmente as de crescimento lento e intermitente presentes nas lesões caseosas e no interior de macrófagos, que precisam ser eliminadas para que não ocorra recidiva da doença. A terapia recomendada pelo Ministério da Saúde é dividida em duas fases: intensiva (2 meses) e manutenção (4 meses), a dose estabelecida é proporcional a faixa de peso do paciente (Quadro 1).

Na primeira fase, intensiva ou ataque, os quatro fármacos são associados para eliminar a população de bacilos naturalmente resistentes e não resistentes aos

fármacos, diminuindo a carga bacilar e conseqüentemente o risco de transmissão da doença, no período de duas a três semanas após o início do tratamento. O etambutol é um potente bacteriostático, inibindo a síntese da parede celular, já a pirazinamida é um fármaco esterilizante, ambos atuam no meio intracelular do macrófago e em pH ácido, juntamente com a rifampicina e isoniazida (BRASIL, 2018).

ESQUEMA	FAIXAS DE PESO	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO
RHZE 150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	2 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
	36 a 50 Kg	3 comprimidos	
	51 a 70 Kg	4 comprimidos	
	Acima de 70 Kg	5 comprimidos	
RH 300/150 mg ¹ ou 150/75 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	1 comp 300/150 mg ou 2 comp 150/75 mg	4 meses (fase de manutenção)
	36 a 50 Kg	1 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 3 comp 150/75 mg	
	51 a 70 Kg	2 comp 300/150 mg ou 4 comp 150/75 mg	
	Acima de 70 Kg	2 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 5 comp 150/75 mg	

Quadro 2. Esquema básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade). R-rifampicina, H-isoniazida, Z-pirazinamida, E-etambutol. Fonte: BRASIL, 2018.

A segunda fase, manutenção, objetiva eliminar os bacilos persistentes ou latentes, dessa forma dois fármacos com elevada ação esterilizante e bactericida permanecem na terapia: rifampicina e isoniazida. A rifampicina inibe a síntese de RNA e a isoniazida do ácido micólico. Atuam em diferentes locais de ocupação do bacilo, como no meio intracelular (macrófagos, pH ácido), na lesão caseosa (pH neutro e ácido) e na cavidade pulmonar (pH neutro e com grande oferta de O₂) (BRASIL, 2018).

Nos pacientes com TB pulmonar e outras comorbidades, por exemplo, o diabetes *mellitus* a fase de manutenção pode ser prolongada por até três meses, alcançando 9 meses, se a baciloscopia permanecer positiva (BRASIL, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009).

3.8.1 RIFAMPICINA

A rifampicina é um pó cristalino inodoro de cor vermelho-alaranjado. A nomenclatura química é 3- [[(4-Metil-1-piperazinil) imino] metil] rifamicina. Possui fórmula molecular $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ e massa molar de 822,95 g/mol. Sua fórmula estrutural (Figura 2) é constituída por um núcleo cromofórico: naftohidroquinona; e duas cadeias, uma alifática e outra piperazínica. Apresenta característica anfóterica atuando em pKa de 1,7 e 7,9. É estável em meio sólido até 70°C, já em meio aquoso suporta até 25°C. É facilmente degradada em meio ácido e básico, e mais lentamente em meio neutro. Possui boa solubilidade em diclorometano e clorofórmio, é solúvel em metanol e pouco solúvel em água, etanol e acetona (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; GALLO & RADAELLI, 1976).

A rifampicina contribuiu significativamente para o tratamento da TB, desde sua inserção na prática clínica em 1968, quando associada a isoniazida e pirazinamida reduziu o tempo de tratamento de nove para seis meses (SOUZA, 2005; ABULFATHI, 2019). É essencial na terapia da TB, pois possui ação bactericida, sendo usada nas duas fases do tratamento para eliminação de bacilos de localização intra e extracelular (BRASIL, 2018).

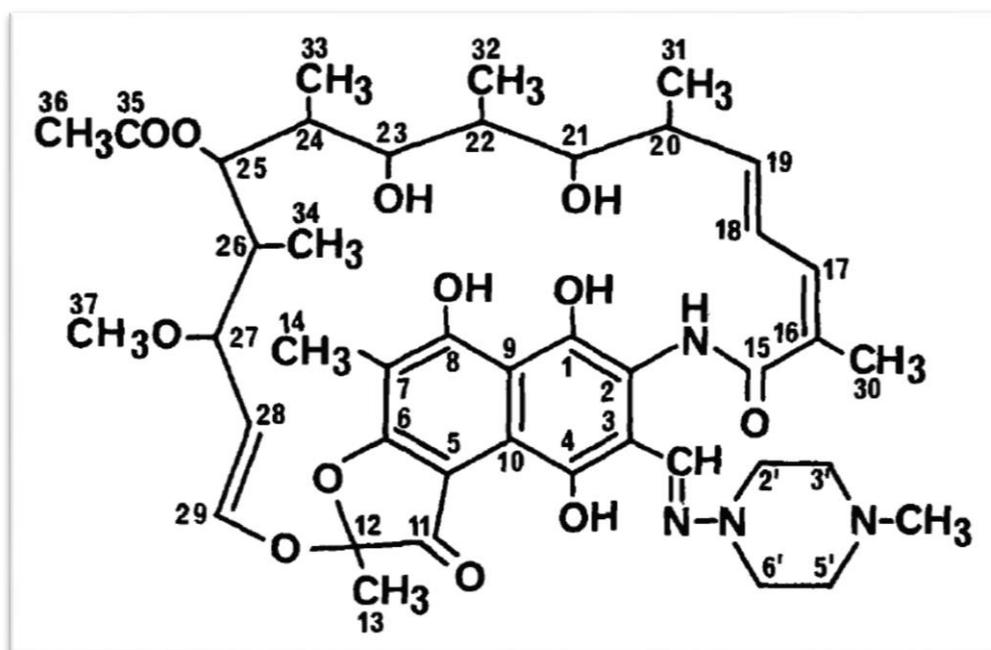


Figura 2. Fórmula estrutural da Rifampicina. Fonte: GALLO & RADAELLI, 1976.

3.8.1.1 Síntese e Mecanismo de Ação

A rifampicina é um derivado semi-sintético das ansamicinas, pertencente à subclasse rifamicina. Foi descoberta na década de 1960 após modificações químicas estruturais no derivado 3-formil-rifamicina SV, oriundo do produto original isolado, a rifamicina B, obtida a partir da fermentação da bactéria *Streptomyces mediterranei* (ATCC13685). (CHAKRABORTY, RHEE, 2015; SOUZA, 2005; GALLO, RADAELLI, 1976).

O mecanismo de ação das rifamicinas foi elucidado por Hartmann et al (1967) e Umezawa et al (1968) e está relacionado à inibição da síntese de RNA, pois forma um complexo com a subunidade β da RNA polimerase bacteriana dependente de ácido desoxirribonucleico (DNA), inibindo a etapa da transcrição e consequentemente a formação do RNA mensageiro (CHAKRABORTY, RHEE, 2015; WEHRLI, STAEHELIN, 1971; SOUZA, 2005).

3.8.1.2 Farmacocinética

a) Absorção:

A rifampicina é absorvida no estômago e no duodeno (MARIAPPAN & SINGH, 2003). Ruslami et al (2010) reportaram que a rifampicina apresenta biodisponibilidade oral média de 74% em pacientes Indonésios com TB. A biodisponibilidade oral é tempo-dependente, pois segundo Loos et al (1985), há redução de 90% no início do tratamento para cerca de 63% na terceira semana, o que também pode estar associado a autoindução do metabolismo hepático.

A concentração plasmática de pico de rifampicina (C_{max}) após administração oral de 600mg (8-12 mg/kg) varia entre 8 a 24 μ g/mL, sendo alcançada (T_{max}) entre 2h a 6h após ingestão do fármaco (MOTTA, CALCAGNO, BONORA, 2017). Em jejum, o T_{max} é reduzido para 1,5-2,0h (BURMAN, GALLICANO, PELOQUIN, 2001). Além disso, a ingestão de alimentos reduz a C_{max} em cerca de 36% (BURMAN, GALLICANO, PELOQUIN, 2001; PELOQUIM, 1999), e prolonga o T_{max} de 2h para 4h (SIEGLER et al, 1974). Portanto, a administração do fármaco deve ser realizada preferencialmente em jejum (PELOQUIM, 1999).

A absorção da rifampicina é elevada em pH entre 1,0 e 2,0 (MARIAPPAN, SINGH, 2003), entretanto, a relação entre o pH estomacal e a Cmax da droga ainda é controversa (ABULFATHI, 2019). Vello e Vittori (1968) demonstraram que a rifampicina possui maior absorção em meio ácido. Já Peloquim et al (1999) demonstraram que o aumento do pH estomacal pelo uso de antiácidos não alterou a absorção do fármaco.

b) Distribuição:

Cerca de 85% da rifampicina se liga às proteínas plasmáticas (BURMAN, GALLICANO, PELOQUIN, 2001). Distribui-se amplamente pelo organismo humano, devido sua baixa ionização (25%) no pH sanguíneo (KENNY, STRATES, 1981), e elevada lipossolubilidade (ACOCELLA, 1978; GALLO, RADAELLI, 1976). Esta propriedade do fármaco é importante para eliminação dos bacilos latentes, os quais remodelam os lipídios da parede celular e sobrevivem em granulomas ricos em colesterol e triglicérido (LACOBINO et al, 2016).

Algumas proteínas influenciam a distribuição da rifampicina nos meios intra e extracelular, como a p-glicoproteína e a OATP1B1. A primeira é responsável pelo efluxo e a segunda pelo influxo do fármaco, principalmente no intestino e no fígado. Ao ativar o Receptor Nuclear Pregnana X (PXR) a rifampicina induz o gene MDR1 que codifica a p-glicoproteína, aumentando o efluxo do fármaco (CHEN, RAYMOND, 2006; MOTTA, CALCAGNO, BONORA, 2017). Em contrapartida, o fármaco inibe a OATP1B1, reduzindo o influxo e conseqüente menor exposição do bacilo, conforme reportado em negros que apresentaram menor área sob a curva nas doses usuais de rifampicina, necessitando ajuste das doses para obtenção de resposta terapêutica adequada (WEINER et al, 2010).

c) Biotransformação:

A rifampicina é biotransformada no fígado, por desacetilação e hidrólise pelas enzimas colinesterase e B-esterase, a dois principais metabólitos: 25-desacetil-rifampicina e 3-formil-rifamicina, respectivamente (KENNY, STRATES, 1981). A 25-desacetil-rifampicina é um metabólito ativo que mantém cerca de 20% da atividade antibacteriana do fármaco original. (DONALD, MARITZ, DIACON, 2011; BURMAN, GALLICANO, PELOQUIN, 2001).

A rifampicina é considerada um potente indutor do CYP3A4, CYP1A2 e CYP2D6 (CHEN, RAYMOND, 2006). Neste sentido, induz sua própria biotransformação intestinal ou hepática, reduzindo durante uso crônico sua biodisponibilidade oral, C_{max}, AUC e a meia-vida, acelerando, também, a excreção dos seus metabólitos (ABULFATHI, 2019; LOOS et al 1985; BURMAN, GALLICANO, PELOQUIN, 2001).

A indução enzimática máxima é alcançada em torno de 40 dias após o início do tratamento. Portanto, após a instituição da terapia, as concentrações plasmáticas são elevadas, e a seguir, decaem e se mantem constantes até o final do tratamento. Este perfil deve-se a saturação da indução enzimática (SVENSSON et al, 2018).

d) Excreção:

A meia-vida biológica (t_{1/2}) da rifampicina é de 2h a 5h. O metabólito 3-formil-rifamicina é excretado pela urina (ACOCELLA, 1978), e a 25-desacetil-rifampicina preferencialmente pelas vias biliar e renal (GALLO, RADAELLI, 1976). A excreção urinária aumenta de forma dose-dependente, diferente da excreção biliar que é saturável. Os metabólitos da rifampicina conferem coloração vermelho alaranjada à urina e outros fluidos corporais (KENNY, STRATES, 1981). A rifampicina também é excretada nas fezes (GALLO, RADAELLI, 1976). A excreção do fármaco original é estimada entre 13 a 24% (BURMAN, GALLICANO, PELOQUIN, 2001).

3.8.1.3 Reações Adversas

A rifampicina pode ocasionar reações adversas brandas, moderadas e graves. Em relação as primeiras se destacam as náuseas, vômito, epigastralgia, sudorese, febre, prurido e exantema leve. Já as reações adversas severas são exantema e hipersensibilidade de moderados a grave, hepatotoxicidade, nefrite intersticial, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose e vasculite (BRASIL, 2018).

3.9 Tuberculose e diabetes *mellitus* Tipo2

Ao longo dos últimos anos ocorreu um incremento significativo dos casos de DM associados ao sedentarismo e a obesidade crescente da população mundial.

Em 2014, a OMS reportou que 422 milhões de pessoas no mundo eram portadoras de DM, com prevalência global de 8,5% em adultos com idade superior a 18 anos, além de ter sido associada a 1.5 milhões de óbitos. No Brasil, a DM é a sexta causa de óbitos na população (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

A etiologia do diabetes mellitus (DM) tipo2 é multifatorial, com componentes genéticos e ambientais, como obesidade, sedentarismo e hábito dietético. A principal característica é a hiperglicemia resultante de diversos mecanismos, como o aumento da resistência à insulina, elevada produção de glicose pelo fígado, aumento da lipólise, secreção deficiente de insulina pelas células β pancreáticas, entre outros (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

O diagnóstico do DM obedece aos seguintes critérios laboratoriais: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, glicemia casual ou após 2h da ingestão de 75g de glicose ≥ 200 mg/dL e hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6,5\%$. Os achados laboratoriais devem ser associados aos sintomas da hiperglicemia, como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento sem causa aparente, caso contrário os testes devem ser repetidos (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). A hemoglobina glicada (HbA1c) é o exame preferencial para diagnóstico de DM. É formada a partir da ligação não enzimática irreversível da hemoglobina com a glicose, que se acumula no organismo por até 120 dias, tempo médio de vida dos eritrócitos. O valor da HbA1c reflete a exposição do indivíduo à glicose por um período longo, geralmente de 8-12 semanas (CHENEKE et al, 2016).

Dada a elevada incidência de DM e de TB no país, espera-se a coexistência destas doenças em considerável parcela de portadores de TB ou DM. De fato, estudo realizado nas bases de dados oficiais do SINAN e HIPERDIA, apontou cerca de 25000 casos de TB-DM entre os anos de 2007 a 2011. A associação TB-DM age de maneira sinérgica, por exemplo, pacientes com DM apresentam risco 2 a 3 vezes maior de desenvolver TB ativa, risco 4 vezes maior de óbito durante o tratamento da TB, maior risco de recorrência e de reativação de casos latentes da infecção, além de requerem tempo mais prolongado para conversão da baciloscopia do escarro, e por conseguinte, maior tempo de tratamento. Por outro lado, a TB dificulta o controle da glicemia em pacientes com DM. (BALAKRISHNAN et al, 2012, (SKOWROŃSKI, ZOZULIŃSKA-ZIÓŁKIEWICZ, BARINOW-WOJEWÓDZKI, 2014).

Pacientes com TB podem apresentar alterações no metabolismo dos carboidratos, diminuição da produção de insulina e conseqüentemente uma hiperglicemia persistente (KARACHUNSKI, IAKOVLEVA, BELGLARIAN, 1993). De fato, estudos reportaram que a TB pode provocar intolerância oral à glicose transitória, com níveis de glicemia retornando aos valores normais após o tratamento (JAWAD et al, 1995; BASOGLU et al, 1999).

A influência do DM na evolução dos casos de TB deve-se as alterações do sistema imune e na farmacocinética dos quimioterápicos usados no tratamento da infecção. Em relação a primeira, foi reportado a diminuição da resposta imune inata e exacerbação da resposta adaptativa em pacientes com TB-DM (NATHELLA, BABU, 2017). A quimiotaxia dos monócitos também se encontra reduzida nesses pacientes (MOUTSCHEN, SCHEEN, LEFEBVRE, 1992). Estudo mostrou redução da ativação de macrófagos alveolares e conseqüente produção de peróxido de hidrogênio em pacientes com TB-DM (WANG et al, 1999).

O desequilíbrio entre as respostas Th1/Th2 é considerado um dos fatores que desestabilizam o granuloma (MOUTINHO, 2011). Segundo KUMAR et al (2014) este desequilíbrio resulta da redução dos níveis de citocinas específicas relacionadas a resposta Th1 em pacientes com TB-DM.

Alterações na resposta imune frente ao *M.tuberculosis* contribuem para o aumento da carga de bacilos, com conseqüente intensificação dos sinais e sintomas da doença e o surgimento de alterações radiológicas atípicas (CHIANG et al, 2015; ALISJAHBANA et al, 2007, Wang et al. 2009). Também ocorre prolongamento do tempo de negatificação da baciloscopia, conforme demonstrado em estudo realizado na Indonésia, no qual cerca de 22,2% dos pacientes com TB-DM apresentaram baciloscopia positiva após seis meses de tratamento (ALISJAHBANA et al, 2007). De fato, a negatificação da baciloscopia em pacientes com TB-DM é tardia e a carga bacilar maior (SINGLA et al, 2006). Por fim, CHIANG et al (2015) apontaram correlação significativa entre a intensidade dos sintomas e a carga de bacilos em pacientes com valores de HbAc1 $\geq 9\%$.

Outro efeito potencial da interação DM-TB é sobre os parâmetros farmacocinéticos dos quimioterápicos usados no tratamento da infecção. Em relação a rifampicina, os estudos disponíveis são inconclusivos, Ruslami et al. 2010, não encontraram diferença significativa na disposição cinética do fármaco entre

pacientes com TB e TB-DM. Por outro lado, Hanneke et al (2006) reportaram redução significativa da exposição ao fármaco em pacientes com TB-DM, o que corroborou um estudo realizado na Indonésia que mostrou redução de 53% na área sob a curva da rifampicina e uma associação significativa e negativa entre as taxas de glicose e as concentrações plasmáticas do fármaco em pacientes com TB-DM (HANNEKE et al, 2006).

É possível que as alterações fisiológicas do trato gastrintestinal decorrentes da hiperglicemia, como o aumento do pH estomacal, reduzam a solubilização da rifampicina, e conseqüentemente sua biodisponibilidade oral (MEDELLÍN-GARIBAY et al, 2015). Outra possibilidade seria que o DM pode reduzir a absorção oral de fármacos que sejam substratos da glicoproteína-P, dentre os quais, a rifampicina. (DASH et al, 2015; CHEN, RAYMOND, 2006; MOTTA, CALCAGNO, BONORA, 2017).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos

O presente estudo foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (CEPS-ICS/UFGPA) pelo parecer nº 2.911.799 (ANEXO 1).

4.2 Modelo e Local do Estudo

Foi realizado um estudo de corte de casos de tuberculose pulmonar ativa com e sem diabetes provenientes da Unidade Municipal de Saúde do Guamá na cidade de Belém-PA no período de setembro de 2018 a janeiro de 2019.

4.3 População de Estudo

A população de estudo foi composta por usuários cadastrados nos serviços de saúde da Unidade de Saúde do Guamá que preencheram os critérios de inclusão. Os pacientes foram divididos em dois grupos, a saber: grupo TB e grupo TB/DM. O primeiro compreendeu casos de tuberculose sem diabetes diagnosticada e/ou glicemia de jejum ≤ 126 mg/dL e HbA1c $\leq 6,5\%$. Já o segundo grupo foi composto por casos de tuberculose e diabetes diagnosticada pela glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL e HbA1c $\geq 6,5\%$, respectivamente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

4.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes de ambos os sexos;
- Idade mínima de 18 anos;
- Pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de tuberculose pulmonar ativa causada pelo *M. tuberculosis* com ou sem diabetes;
- Pacientes com pelo menos duas semanas de tratamento;
- Concordem com os termos da pesquisa e assinem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1).

4.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes que não apresentem condições mentais ou de saúde para participarem da pesquisa;
- Grávidas;
- Pacientes HIV positivos;
- Pacientes com tuberculose multirresistente;
- Uso de álcool e outras drogas de abuso;
- Aqueles que abandonaram o tratamento;
- Casos de retratamento.

4.4 Coleta de Dados e Obtenção das Amostras

Os pacientes foram abordados na sala de espera do ambulatório da Unidade de Saúde do Guamá e informados sobre os objetivos do estudo e quando enquadrados nos critérios de inclusão e aceitavam participar da pesquisa assinavam o TCLE.

A princípio, os pacientes foram entrevistados para o preenchimento do questionário socioeconômico (APÊNDICE 2) e receberam a medicação supervisionada pela equipe do Projeto. Após uma hora da administração dos quimioterápicos, os pacientes eram encaminhados para a coleta de sangue por punção venosa e mensuração do peso. Todos estavam em jejum e assim permaneceram por uma hora após a tomada do medicamento, seguindo a

orientação do profissional de saúde responsável pelo acompanhamento dos pacientes. A amostra de sangue era coletada apenas uma vez de cada paciente, independente do mês de tratamento (M₁, M₂, M₃, M₄, M₅, M₆, M₇, M₈, M₉).

4.5 Processamento das Amostras

Foram coletados 10mL de sangue de cada paciente e separados em 2 tubos, um com EDTA para obtenção do plasma e outro para obtenção do soro. As amostras foram mantidas sob refrigeração em um isopor para o transporte ao Laboratório de Toxicologia da UFPA. O sangue coletado com EDTA foi encaminhado para determinação de hemoglobina glicada (HbA1c), realizada por laboratório de rede privada. E o sangue coletado na ausência de EDTA foi centrifugado a 5.000 rpm por 10 min, parte do soro foi armazenado a -20°C para análise do fármaco e a outra foi destinada à quantificação de glicose, realizada no Laboratório de Toxicologia da UFPA. Os exames de hemoglobina glicada e glicemia foram realizados no mesmo dia da coleta.

4.6 Determinação dos Níveis Séricos de Glicose e Hemoglobina Glicada (HbA1c)

A glicemia em jejum foi quantificada por espectrofotometria no visível, de acordo com as instruções do fabricante do kit (Wiener Lab). As leituras das absorbâncias foram realizadas no comprimento de onda de 505nm em espectrofotômetro UV 2100 ÚNICO. As análises foram realizadas em triplicata, seguindo-se as boas normas de análises clínicas.

A determinação percentual de hemoglobina A1c no sangue total humano foi realizada por meio da cromatografia líquida de alta pressão por troca de íon (HPLC), utilizando-se o programa de Hemoglobina A1c do D-10 da Bio-Rad no equipamento Premier Hb9210™. As amostras foram diluídas automaticamente e injetadas na coluna de análise. Um gradiente de tamponamento programado é fornecido pelo D-10 para aumento da força iônica para a coluna, onde as hemoglobinas foram separadas com base em suas interações iônicas com a coluna. As hemoglobinas separadas passam pela célula de fluxo do fotômetro de filtro, onde as trocas na

absorbância em 415 nm foram medidas. Um cromatograma foi gerado para cada amostra e o pico de A1c sombreado e calculado pelo algoritmo exponencialmente modificado de Gaussian (EMG).

4.7 Aferição do peso dos pacientes e cálculo da dose ingerida em mg/kg

O peso de cada paciente foi obtido na admissão ao estudo, com uso de balança digital. A dose ingerida em mg/Kg foi calculada através da razão entre a dose (mg) da rifampicina administrada e o peso do paciente (kg).

4.8 Determinação das Concentrações de Rifampicina

A determinação da concentração sérica de rifampicina foi realizada por Cromatografia líquida de Alta Eficiência (CLAE) em cromatógrafo (Perkin Elmer, Waltham, MS, US®), composto por uma bomba quaternária (Flexar 20 LC®), detector PDA (Flexar Plus®) e forno de coluna (Flexar®), injetor manual tipo *reodine* com alça de injeção de 20µl. As áreas dos picos de interesse foram integradas pelo software Chromera®.

4.8.1 EXTRAÇÃO DA RIFAMPICINA

Para extração e análise de rifampicina foi seguida a metodologia de PRASANTHI et al, 2015, com modificações: foi realizada extração líquido-líquido do soro, empregando-se como solvente extrator o MTBE (éter metil terc-butílico). O soro (150µL) foi transferido para o tubo cônico de polietileno do tipo Eppendorf®, com capacidade de 1,5 mL, homogeneizado por 5 min e posteriormente foi adicionado 300 µL de MTBE (mantido sob refrigeração de -5°C) e levado ao vórtex por 10s. A mistura foi centrifugada a 5.000rpm por 5 min, a fase aquosa foi separada e a fase orgânica foi evaporada em bomba à vácuo com os tubos mantidos a baixa temperatura (-5°C). Em seguida, o resíduo foi ressuspenso em 300µL da fase móvel (previamente refrigerada) e filtradas com filtro Milipore de 0,45 µm. O volume de injeção foi 50 µL. Em todas as etapas as amostras foram protegidas da luz e do calor (Figura 3).



Figura 3. Esquema de extração líquido-líquido de Rifampicina.

4.8.2 CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS

A fase móvel utilizada composta por ácido fórmico 0,1% e acetonitrila, na proporção de 30:70 (v/v) foi eluída em sistema isocrático com fluxo de 0,6mL/min. Para separação dos componentes da amostra foi usada coluna (RP-C18; 15 cm X 4,5mm i.d. Perkin-Elmer Inc.) mantida a temperatura de 25 °C. O tempo de desenvolvimento cromatográfico foi 10 min e o comprimento de onda foi 340nm.

4.8.3 PARÂMETROS DE REVALIDAÇÃO

O método previamente validado no Laboratório de Toxicologia da UFPA mostrou-se linear em intervalo de concentrações de 1,0 a 15 µg/ml. Os coeficientes

de variação intra e inter ensaios em concentrações de 2,0, 5,0 e 10,0 µg/ml foram de 14% e 17%, respectivamente. A recuperação média do método nas concentrações acima descritas foi 81%. O limite de detecção foi 0,1 µg/ml e o limite de quantificação foi 0,3µg/ml. A curva de calibração elaborada com amostras de soro de voluntário saudável acrescida de concentrações crescentes de rifampicina de 1µg/ml a 15 µg/ml, extraídas e analisadas conforme 4.8.1 e 4.8.2 foi $Y=9877X + 2558$ e o coeficiente de determinação (r^2) foi 0,9863. Nas condições cromatográficas validadas o tempo de retenção da rifampicina foi 4,1 minutos, e não foram observadas interferências da pirazinamida, isonizida, etambutol e metformina.

4.9 Análise dos Dados

Os dados estão apresentados como frequência de ocorrência ou como mediana, intervalo de valores ou percentis 25% e 75%. A normalidade das variáveis quantitativas foi estimada pelo teste de Lilliefors. A comparação das variáveis quantitativas entre grupos de estudo foi realizada pelo teste do qui-quadrado (χ^2). As concentrações de rifampicina e a dose ingerida foram comparados entre os grupos de estudo pelo teste U de Mann Whitney. A comparação das concentrações de rifampicina em diferentes períodos do tratamento foi realizado pela ANOVA. Foi aplicado modelo linear de Pearson (R) para avaliar a relação de dependência entre as concentrações de rifampicina (variável desfecho) e os preditores (glicemia e taxas de hemoglobina glicada). O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

5 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 49 pacientes, destes, 27% (n=13) apresentaram tuberculose e diabetes mellitus e constituíram o grupo TB-DM e 73% (n=36) apresentaram apenas tuberculose (grupo TB). Em ambos os grupos, a maioria dos pacientes era do sexo masculino, a idade variou de 19 a 59 anos de idade e apresentaram baixa escolaridade, com maior frequência de pacientes no ensino fundamental e no médio (Tabela 1).

Todos os pacientes do grupo TB apresentam glicemia inferior a 126mg/dl, já no grupo TB-DM, apenas 47% dos pacientes apresentaram níveis glicêmicos inferior ao referido valor. A proporção de pacientes com baciloscopia positiva ao final da fase intensiva de tratamento foi significativamente elevada no grupo TB-DM (Tabela 1).

Perfil Social	TB (n=36)	%	p valor*	TB+DM (n=13)	%	p valor*
Sexo						
Feminino	12	33	0,001	05	38	0,0214
Masculino	24	67		08	62	
Faixa etária						
19-59	33	92	<0,001	11	85	<0,001
60-72	03	8		02	15	
Escolaridade						
Primário	05	14		02	15	
Fundamental	15	42		06	46	<0,0001
Médio	14	39	<0,001	04	31	
Superior	02	05		01	08	
Glicemia ≥ 126 mg/dl, %	0	0		07	53	-
Baciloscopia	02	5,5		03	23,7	<0,0001

positiva ao final da
fase intensiva, %

Tabela 3. Perfil social de pacientes com tuberculose atendidos na Unidade Básica do Guamá.

* teste do X^2 com correção de Yates

A fim de confirmar o diagnóstico de DM foram realizadas dosagens de glicose e HbA1c em todos os pacientes incluídos no estudo. As medianas dos níveis de glicemia foram 149mg/dL e 89mg/dL nos grupos TB-DM e TB, respectivamente. A mediana da HbA1c foi 10% e 5.4 % nos grupos TB-DM e TB, respectivamente. Ressalte-se que cerca de 77,7% dos pacientes com DM apresentaram valores de hemoglobina glicada acima de 7%. (Tabela 2).

Parâmetro laboratorial	Mediana	IQR	MIN-MÁX
Níveis de glicemia (mg/dL)			
Grupo TB (n=36)	89	83 - 97	75 - 126
GrupoTB-DM (n=13)	149	92.8 - 255	79,9 - 429,4
Hemoglobina glicada HbA1c (%)			
Grupo TB (n=36)	5.4	5.2-5.65	4.8-6.3
GrupoTB-DM (n=13)	10.0	7.9-11.07	6.5-12.4

Tabela 4. Níveis de glicemia e hemoglobina glicada (HbA1c) no grupo TB e grupo TB-DM representados por mediana, quartis (25%- 75%) e valores máximo (MÁX) e mínimo (MIN) encontrados no estudo.

Na avaliação da exposição a rifampicina foram determinadas a dose administrada a cada paciente e, como os mesmos se encontravam em jejum e o tempo de coleta de sangue variou entre 60 a 70 minutos, as concentrações séricas máximas (Cmax).

A dose de rifampicina administrada, expressa em mg/kg, foi semelhante entre os grupos de estudo. O grupo TB apresentou mediana de 9,82 mg/ kg e o grupo TB-DM de 10,14 mg/kg. (U= 106.5; p= 0,07) (Tabela 3).

Dose de rifampicina (mg/kg)	Mediana	IQR	MIN-MÁX
Grupo TB (n=36)	9,82	9,73 - 11,08	8,71 - 12,12
Grupo TB-DM (n=13)	10,14	8,90 -10,19	8,45 - 11,32

Tabela 3. Dose de rifampicina (mg/kg) administrada aos grupos TB e TB-DM representados por mediana, quartis (25%- 75%) e valores máximo (MÁX) e mínimo (MIN) encontrados no estudo.

Já as concentrações séricas máximas de rifampicina mensuradas nas fases intensiva e de manutenção do tratamento nos grupos de estudo estão apresentadas na Figura 4. Apenas 12,25% dos pacientes (n=6) apresentaram concentrações séricas desejadas ($\geq 8\mu\text{g/ml}$), destes 13,83% (n=5) do grupo TB e 7,69% (n=1) do grupo TB-DM, de acordo com a figura 5.

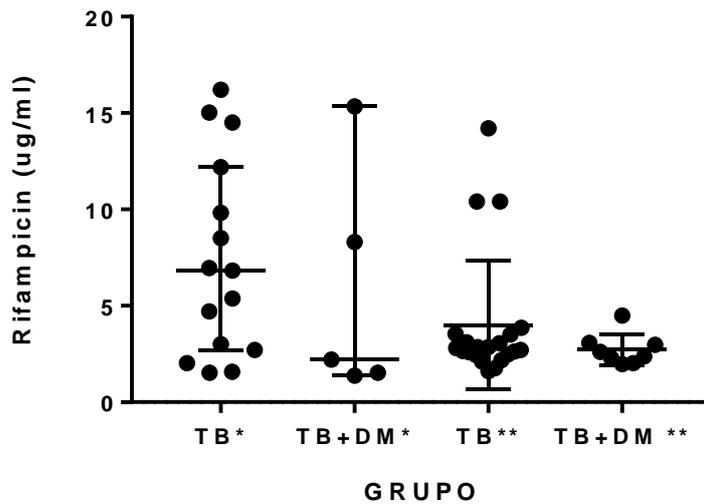


Figura 4. Concentrações séricas de rifampicina nas duas fases do tratamento, intensiva e manutenção.

* Fase intensiva

** Fase de manutenção

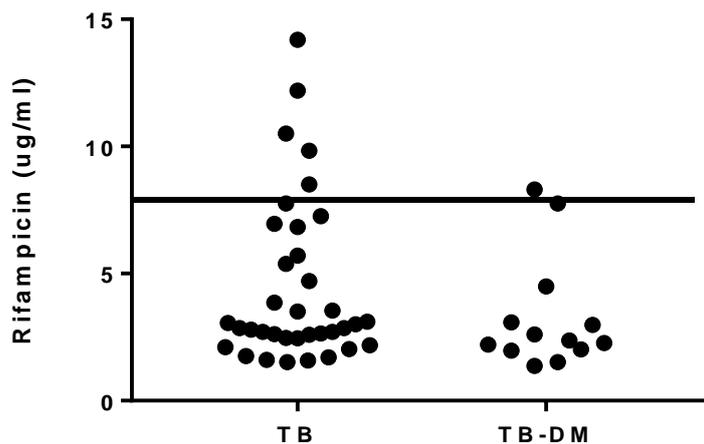


Figura 5. Distribuição das concentrações séricas de rifampicina de todos os pacientes. A concentração mínima necessária para o tratamento de tuberculose é de 8µg/ml.

A comparação dos níveis séricos do fármaco em cada fase de tratamento mostrou que na fase intensiva as concentrações de rifampicina foram semelhantes nos dois grupos de estudo ($U=25$; $p=0,2752$). Na fase de manutenção, os níveis séricos do fármaco também foram semelhantes entre os grupos de estudo ($U=74$; $p=0,5115$). Já a comparação em cada grupo entre as fases de tratamento, percebeu-se que nos pacientes com TB-DM, os níveis séricos de rifampicina foram semelhantes ($U=18$; $p=0,3848$), e nos pacientes com TB as concentrações na fase

intensiva foram significativamente superiores aquelas da fase de manutenção (U=94; p=0,014).

Portanto, investigou-se de maneira detalhada as concentrações séricas de rifampicina do grupo TB ao longo do tratamento. A comparação entre os meses de tratamento mostrou decréscimo significativo das concentrações séricas de rifampicina ajustadas pelo peso dos pacientes (F=3,161; p=0,0213). (Figura 6).

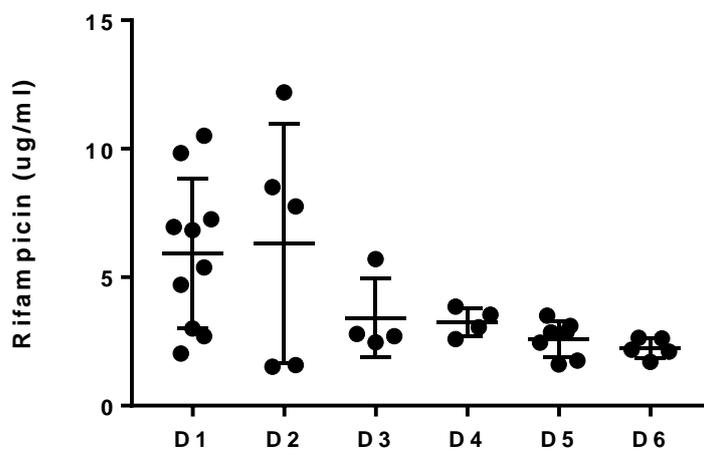


Figura 6. Concentrações plasmáticas de rifampicina do grupo TB distribuídos com o respectivo mês do tratamento (D) e coleta de sangue. Teste ANOVA (F=3,161; p=0,0213).

Por fim, realizou-se associações entre as concentrações séricas de rifampicina (desfecho), com os preditores níveis de glicemia e de HbA1c. A matriz de dependência apresentada na Tabela 4 não mostrou associações significativas entre as variáveis analisadas nos dois grupos de estudo.

Grupos	Variáveis	P	R ²
TB	C _{RIF} X Glicemia	0.4784	0.01489
TB	C _{RIF} X HbA1c	0.7166	0.006731
TB-DM	C _{RIF} X Glicemia	0.7890	0.006791
TB-DM	C _{RIF} X HbA1c	0.3724	0.211

Tabela 4. Associação da concentração plasmática de rifampicina (C_{RIF}) com a glicemia e a hemoglobina glicada (HbA1c) nos grupos TB e TB-DM.

6 DISCUSSÃO

Apesar da melhoria dos indicadores sociais e econômicos nas diferentes regiões do Brasil, a TB ainda constitui um problema relevante de saúde pública, afetando todas as classes sociais. Ao final do século passado, o ressurgimento da doença se deveu a epidemia de AIDS, e a comorbidade foi responsável por centenas de óbitos no país. Outras doenças crônicas também contribuem para a morbidade e mortalidade associada a TB, dentre estas a DM, que afeta cerca de 6,9% da população, isto é, cerca de 13 milhões de brasileiros, e confere ao país o quarto lugar na incidência mundial da doença. A epidemia de DM aumenta a cada ano, geralmente, acompanhando o crescimento da obesidade, que alcança 18,9% da população no país. A magnitude desses dados justifica estudos que busquem compreender os diferentes aspectos da interação TB-DM, segundo Ministério da Saúde.

No presente estudo de coorte, os pacientes com TB foram categorizados em dois grupos, um sem DM e outro com diagnóstico laboratorial, por meio da glicemia e da hemoglobina glicosilada de DM. Os aspectos demográficos indicaram que a TB acometeu principalmente os homens em ambos os grupos (Tabela 1), o que corrobora o perfil populacional descrito pela OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018), assim como a revisão sistemática de HORTON et al, 2016.

Diversos fatores justificam a maior ocorrência de TB no sexo masculino, dentre estes, os hábitos sociais destes indivíduos assim como o fato de serem o provedor na maioria das famílias, que contribuem para o maior risco de exposição ao bacilo no ambiente extradomiciliar, dado que, por ser uma doença infectocontagiosa, a exposição do indivíduo através do contato com outras pessoas

aumenta as chances de ser infectado, quer em suas atividades ocupacionais ou estudantis. Além disso, as mulheres têm maior cuidado com a prevenção de doenças e procuram com maior frequência unidades de saúde (DODD et al 2016).

A faixa etária predominante em ambos os grupos foi 19 a 59 anos, que corresponde aquela economicamente ativa, corroborando assim, o significativo impacto econômico e social causado pela doença. A maioria dos pacientes apresentaram baixa escolaridade e não completaram o ensino médio, portanto, é provável que tenham menor poder aquisitivo e desempenhem atividades mais vulneráveis à exposição ao bacilo (CHOI et al, 2016; GLAZIOU et al, 2015), o que também pode influenciar nos padrões de moradia e alimentar. Por fim, apresentam menor conhecimento acerca da doença, sua transmissão e tratamento. De fato, o baixo nível educacional de pacientes com TB é um dos determinantes do abandono do tratamento, estimado em cerca de 12 a 20% na população brasileira (ABREU et al, 2017).

Como esperado, a proporção de pacientes com baciloscopia positiva ao final da fase intensiva de tratamento foi significativamente superior em pacientes com TB-DM. Tal achado se justifica tanto pelo efeito deletério da DM sobre a resposta imune, quanto pelas prováveis alterações na farmacocinética dos quimioterápicos usados no combate a infecção.

A glicemia e a hemoglobina glicada foram estimadas para confirmar a DM. Conforme esperado, pacientes incluídos no grupo TB apresentaram níveis glicêmicos e de hemoglobina glicada no intervalo de normalidade. Já no grupo TB-DM, uma elevada proporção de pacientes apresentou glicemia em jejum acima de 126mg/dL, o que foi corroborado pelos valores de hemoglobina glicada, que se encontraram acima de 7% em cerca de 77% dos pacientes deste grupo. Ressalta-se que o valor desejável deste parâmetro é de até 7%, a partir do qual, há aumento do risco de complicações decorrentes da doença. De maneira conjunta, estes dados indicam o manejo terapêutico inadequado da DM nestes pacientes. Ademais, um paciente foi diagnosticado com DM quando incluído no estudo.

As doses administradas de rifampicina, expressas em mg/kg, foram semelhantes nos dois grupos de estudo, e mantiveram-se no intervalo proposto pela OMS para o tratamento da TB, o que discorda dos achados de Kumar et al (2016), que encontraram diferença significativa entre as doses administradas aos grupos TB

(10mg/kg) e TB-DM (9mg/kg). A discrepância entre os estudos pode ser creditada a diferença do regime terapêutico adotado em cada país, pois na Índia a dose administrada é de 450mg ou 600mg quando o peso é ≥ 60 kg três vezes por semana, já no Brasil, segue o esquema apresentado no quadro 3.8.1.

Apesar das doses administradas de rifampicina se adequarem ao intervalo proposto pela OMS, as concentrações séricas do fármaco foram inferiores a recomendação da OMS de 8 $\mu\text{g/ml}$, em 87,5% dos pacientes do estudo. Estes dados corroboraram Alfarise et al (2018) que reportaram que 79,3% de pacientes com TB e TB-DM apresentaram concentrações séricas do fármaco inferiores a 8 $\mu\text{g/ml}$ em ambos os grupos de estudo, assim como, Van Crevel et al (2010) que mostraram que mais de 50% dos pacientes com TB e TB-DM não alcançaram tais concentrações séricas do fármaco e KUMAR et al (2016) que encontraram concentrações séricas abaixo do valor desejado em 90% de pacientes com TB e TB-DM.

Esses dados são preocupantes, pois podem comprometer a eficácia do esquema terapêutico adotado para o tratamento da TB, sendo necessário estudos que confirmem as concentrações séricas necessárias de rifampicina para alcançar o alvo-terapêutico. Neste sentido, considera-se que o tempo de exposição do *M. tuberculosis* a concentrações de rifampicina acima da MIC (0,15 a 0,5 $\mu\text{g/ml}$ para o tipo selvagem de *Mycobacterium*) é o melhor determinante da eficácia terapêutica do fármaco (MOTTA, CALCAGNO, BONORA, 2017).

As concentrações séricas de rifampicina em ambos os grupos se assemelharam a estudos em pacientes com TB e TB-DM, os quais referiram concentrações de 5,1 $\mu\text{g/mL}$ e 2,9 $\mu\text{g/mL}$ (BABALIK et al, 2013), 3,91 $\mu\text{g/mL}$ e 2,98 $\mu\text{g/mL}$ (ALFARISI et al, 2018) e 2,3 $\mu\text{g/mL}$ e 2,3 $\mu\text{g/mL}$ (KUMAR et al, 2016), respectivamente.

Dois fatores que contribuem para variação das concentrações séricas de rifampicina foram investigados no presente estudo, quer sejam, a provável redução de sua biodisponibilidade oral em pacientes com DM resultante da alteração de pH estomacal ou por mecanismo associado à glicoproteína-P, assim como, a autoindução do metabolismo da rifampicina.

Para investigar o primeiro fator, comparamos as concentrações séricas de rifampicina entre os grupos de estudo e em cada fase de tratamento. Os resultados

não apontaram diferença significativa na variável estudada nos dois grupos de estudo em ambas as fases de tratamento. A potencial influência do DM sobre as concentrações séricas de rifampicina em pacientes com TB é controversa, alguns estudos relataram que o DM altera os parâmetros cinéticos do fármaco, retardando sua absorção (MEDELLÍN-GARIBAY et al 2015), reduzindo em até 53% a área sob a curva do fármaco (HANNEKE et al, 2006) e a Cmax em até 50% (BABALIK et al, 2013). Por outro lado, estudos apontaram que o DM não interfere de forma significativa na Cmax da rifampicina em pacientes com TB (HEMANTH-KUMAR et al, 2016; KUMAR et al, 2016; ALFARISI et al, 2018; REQUENA-MÉNDEZ et al, 2012).

Ressalte-se que a comparação entre estes estudos clínicos deve levar em conta potenciais vieses referentes ao local de execução, o regime terapêutico adotado, o tempo decorrido entre a ingestão do fármaco e de coleta das amostras, estado nutricional, o polimorfismo genético da SLCO1B1 rs4149032, dentre outros (ALFARISI et al, 2018; KUMAR et al, 2016, CHIGUTSA et al, 2011).

Outro fator que contribui para variação das concentrações de rifampicina tanto em pacientes como TB como naqueles com TB-DM é sua propriedade de autoindução do metabolismo e que foi investigada no presente estudo, a partir das comparações das concentrações do fármaco em cada grupo de estudo entre as fases de tratamento. Nos pacientes com TB-DM não foram observadas diferenças significativas nas concentrações do fármaco entre as duas fases de tratamento, entretanto, os pacientes do grupo TB apresentaram redução significativa das concentrações séricas do fármaco na fase de manutenção.

Diante destes resultados, investigamos as alterações das concentrações séricas de rifampicina nos diferentes meses de tratamento. Como o presente estudo é uma coorte de pacientes com TB e TB-DM, as concentrações do fármaco foram normalizadas pela dose administrada (mg/kg). Os dados apresentados na figura 4 corroboram estudos prévios que apontaram a saturação da indução enzimática até o segundo mês de tratamento, quando as concentrações do fármaco começam a decair e se mantêm constantes até o final do tratamento. Svensson et al (2018), demonstraram que a autoindução enzimática associada a rifampicina alcança o máximo entre 24 a 40 dias, portanto, espera-se concentrações mais altas do fármaco no início do tratamento. Alfarisi et al (2018) apresentaram concentrações

médias e rifampicina de 4,32 μ g/mL e 2,98 μ g/mL, na fase intensiva e de manutenção, respectivamente. Por fim, a influência da glicoproteína P pode favorecer o efluxo da rifampicina para o lúmen do intestino e conseqüente excreção pelas fezes (LIN, 2003).

As associações de dependência entre as concentrações de rifampicina e os preditores (glicemia e hemoglobina glicada) não foram significativas em ambos os grupos de estudo, corroborando achados de Alfarisi et al (2018). O mesmo autor reportou que DM e altos níveis de hemoglobina glicada aumentam o risco de não se alcançar concentrações terapêuticas efetivas apenas da pirazinamida no tratamento da TB.

O presente estudo apresentou duas limitações: a primeira se refere ao horário de coleta das amostras entre 60 e 70 min após administração em jejum do comprimido de dose fixa combinada de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Há diferente entendimento acerca do t_{max} da rifampicina associada a outros fármacos no tratamento da TB, por exemplo, ALFARISI et al, 2018 relataram que amostras de sangue coletadas em 1 hora e 8 horas após a ingestão em jejum dos quimioterápicos fornecem informações acerca da absorção e do clareamento da rifampicina. Já HEMANTH-KUMAR et al, 2016; KUMAR et al, 2016; BABALIK et al, 2013 reportaram que a coleta de sangue após 2 horas e 6 horas refletem de forma mais fidedigna a absorção do fármaco.

Limitações operacionais relacionadas a não aceitação dos pacientes incluídos no estudo em esperar duas horas e seis horas após administração do fármaco, levaram a redução do tempo de coleta de material biológico para 1 hora e 1,10 min. Entretanto, é pouco provável que tal limitação tenha comprometido os resultados do presente estudo, pois tanto as concentrações de rifampicina nos dois grupos, quanto a porcentagem de pacientes que não alcançaram as concentrações séricas requeridas concordaram com outros relatos acerca da farmacocinética da rifampicina.

A segunda limitação refere-se ao número de pacientes com DM incluídos no estudo. De fato, a observação visual das concentrações de rifampicina entre os grupos TB e TB-DM aponta claramente que a comorbidade reduziu os níveis séricos do fármaco na fase de ataque do tratamento, contudo, o número de pacientes neste grupo (n=5) não permitiu identificar diferença significativa entre os grupos. Mesmo

com a limitação do número de pacientes no presente estudo, os relatos sobre o efeito da comorbidade sobre os níveis de rifampicina são incertos, por exemplo, Alfarisi et al (2018) não encontrou diferença nas concentrações de rifampicina entre pacientes com e sem DM em uma casuística de 243 pacientes. Já Babalik et al (2013) com uma casuística de 70 pacientes com TB (n=14 diabéticos e n=56 não diabéticos) encontrou diferença significativa nas concentrações do fármaco entre os grupos.

7 CONCLUSÃO

- A tuberculose foi mais frequente em homens, atingiu principalmente a faixa-etária de 19 a 59 anos de idade e mais da metade dos participantes não chegaram ao ensino médio;
- O Diabetes *mellitus* influenciou a proporção de baciloscopia positiva ao final da fase intensiva de tratamento;
- As doses de rifampicina administradas foram semelhantes em ambos os grupos e se encontravam no intervalo recomendado para tratamento da infecção;
- As concentrações plasmáticas de rifampicina foram semelhantes entre os grupos de estudo nas duas fases de tratamento;
- Apenas 12,25% dos pacientes apresentaram concentrações séricas requeridas de rifampicina para desfecho favorável da infecção;
- A fase de tratamento influenciou as concentrações de rifampicina em pacientes com a comorbidade;
- A glicemia e a hemoglobina glicada não foram preditoras das concentrações plasmáticas de rifampicina nos dois grupos de estudo.

8 REFERÊNCIAS

ABREU et al. Tuberculose e diabetes: relacionamento probabilístico de bases de dados para o estudo da associação entre ambas doenças. **Epidemiol. Serv. Saude**, Brasília, 26(2):359-368, 2017.

ABULFATHI et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rifampicin in Human Tuberculosis. **Clinical Pharmacokinetics**, 2019.

ACOCELLA, G. Clinical Pharmacokinetics of Rifampicin. **Clinical Pharmacokinetics** 3:108-127; 1978.

ALFARISI et al. Effect of Diabetes Mellitus on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tuberculosis Treatment. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. Volume 62; 2018.

ALISJAHBANA et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis; **Clin Infect Dis**, 45: 428-35, 2007.

AL-RIFAI et al. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. **Plos One**. 12 (11); 2017.

BABALIK et al. Plasma Concentrations of Isoniazid and Rifampin Are Decreased in Adult Pulmonary Tuberculosis Patients with Diabetes Mellitus. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** p. 5740 –5742; vol. 57, N11; 2013.

BACAKOGLU et al: Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. **Respiration** 68(6):595–600, 2001.

BALAKRISHNAN et al, High Diabetes Prevalence among Tuberculosis Cases in Kerala, India. **Plos One**. Vol.7, 2012.

BASOGLU et al. The oral glucose tolerance test in patients with respiratory infections.

Monaldi Arch Peito Dis. 54 (4): 307-10, 1999.

BARBERIS et al; The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. **J PREV MED HYG**. 58: E9-E12; 2017.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. **Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas**. Volume 49; Nº 11; Março, 2018.

BURMAN, W.J.; GALLICANO, K.; PELOQUIN, C. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Rifamycin Antibacterials. **Clin Pharmacokinet**; 40 (5): 327-341; 2001.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Fundação Oswaldo Cruz. **Farmacopeia Brasileira**. Volume 2- monografias, 5 ed. Brasília - 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Vigilância em Saúde: Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica/Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de atenção básica. **Vigilância em Saúde: Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde**, DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA - 2. ed. rev. - 195 p.: il. - (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica, n. 21). Brasília, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**. – 7. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

CHAI; ZHANG e LIU. *Mycobacterium tuberculosis*: An Adaptable Pathogen Associated With Multiple Human Diseases. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.** Volume 8, Article 158; May 2018.

CHAKRABORTY, S. RHEE, K.Y. Tuberculosis Drug Development: History and Evolution of the Mechanism-Based Paradigm. **Cold Spring Harb Perspect Med.** 5:a021147; 2015.

CHEN & RAYMOND. Roles of rifampicin in drug-drug interactions: underlying molecular mechanisms involving the nuclear pregnane X receptor. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials.** 5:3; 2006.

CHENEKE et al. Assessment of glycemic control using glycated hemoglobin among diabetic patients in Jimma University specialized hospital, Ethiopia. **BMC Res Notes** 9:96; 2016.

CHIGUTSA et al. The SLCO1B1 rs4149032 Polymorphism Is Highly Prevalent in South Africans and Is Associated with Reduced Rifampin Concentrations: Dosing Implications. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy,** Sept. p. 4122–4127; 2011.

CHOI et al. The impact of social conditions on patient adherence to pulmonary tuberculosis treatment. **Int J Tuberc Lung Dis.** 20(7): 948–954; 2016.

CHURCHYARD et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. **The Journal of Infectious Diseases,** 216(S6): S629–35; 2017.

DASH et al. Increased intestinal P-glycoprotein expression and activity with progression of diabetes and its modulation by epigallocatechin-3-gallate: evidence from pharmacokinetic studies. **Eur J Pharmacol** 767:67–76; 2015.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2017-2018/ Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo: Editora Clannad, 2017.

DODD et al. Age- and Sex-Specific Social Contact Patterns and Incidence of *Mycobacterium tuberculosis* Infection. **Am J Epidemiol.** 183(2):156–166; 2016.

DOOLEY, K.E. & CHAISSON, R.E. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. PMID: PMC2945809; 9 (12): 737-746; dez, 2009.

DONALD, P.R.; MARITZ, J.S.; DIACON, A.H. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rifampicin in adults and children in relation to the dosage recommended for children. **Tuberculosis** 91; 196- 207, 2011.

FERRAZ et al. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** 39: 1387-1397, 2006.

GALLO, G. G.; RADAELLI, P. Analytical Profiles of Drug Substances: **Rifampin**. London-Chicago: Pharmaceutical Press. Vol. 5, pag. 467-513; 1976.

GLAZIOU et al. Epidemiologia Global da Tuberculose. **Primavera fria Harb Perspect Med**. 5 (2); 2015.

GONÇALVES, H. A tuberculose ao longo dos tempos. **História, Ciência, Saúde – Manguinhos**, vol. VII (2): 303-25, jul-out; 2000.

HANNEKE et al. Exposure to Rifampicin Is Strongly Reduced in Patients with Tuberculosis and Type 2 Diabetes. **Clinical Infectious Diseases**. 43:848–54; 2006.

HARTMANN, G. et al. The specific inhibition of the DNA-directed RNA synthesis by rifamycin. *Biochim. Biophys. Acta*.145:843-844; 1967.

HEMANTH-KUMAR et al. Pharmacokinetics of thrice-weekly rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in adult tuberculosis patients in India. **INT J TUBERC LUNG DIS** 20(9):1236–1241, 2016.

HORTON et al. Sex Differences in Tuberculosis Burden and Notifications in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Metaanalysis. **PLOS Medicine**. 13 (9), 2016.

JAWAD et al. Glucose Intolerance in Pulmonary Tuberculosis. **J Pak Med Assoc**. 45 (9):237-8,1995.

JORDÃO, L.; VIEIRA, O.V. Tuberculosis: New Aspects of an Old Disease. **International Journal of Cell Biology**. Article ID 403623, 13 pages, Volume de 2011.

KARACHUNSKI, M.A.; IAKOVLEVA, O.B.; BELGLARIAN, M.P. Clinical aspects of pulmonary tuberculosis in patients with borderline carbohydrate metabolism disorder. **Probl Tuberk**. 10:16-17; 1993.

KENNY, M.T.; STRATES, B. Metabolism and Pharmacokinetics of the Antibiotic Rifampin. **Drug Metabolism Reviews**, 12(1), 159-218; 1981.

KUMAR et al. Anti-tuberculosis drug concentrations in tuberculosis patients with and without diabetes mellitus. **Eur J Clin Pharmacol** 73:65–70, 2016.

KUMAR et al. Diminished systemic and antigen-specific type 1, type 17, and other proinflammatory cytokines in diabetic and prediabetic individuals with latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. **J Infect Dis**, 210:1670–8; 2014.

LACOBINO et al. Activity of drugs against dormant *Mycobacterium tuberculosis*. **Int J Mycobacteriology**. 5:S 94–S95, 2016.

LEEGAARD et al. Diabetes, Glycemic Control, and Risk of Tuberculosis. **Diabetes Care**, volume 34, 2011.

LIN, J.H. Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. **Adv. Drug Deliv. Rev.** 55:53–81. 2003.

LOOS, et al. Pharmacokinetics of Oral and Intravenous Rifampicin During Chronic Administration. **Klin Wochenschr** 63:1205-1211,1985.

PELOQUIN et al. Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions, with food, and with antacids. **Chest**.115(1):12–8,1999.

MARIAPPAN, T.T; SINGH, S. Regional gastrointestinal permeability of rifampicin and isoniazid (alone and their combination) in the rat. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease** 7(8):797–803, 2003.

MARTINI, M; BESOZZI, G; BARBERIS, I. The never-ending story of the fight against tuberculosis: from Koch's bacillus to global control programs. **J Prev Med Hyg**; 59: E241-E247; 2018.

MEDELLÍN-GARIBAY et al. Clinical Pharmacokinetics of Rifampin in Patients with Tuberculosis and Type 2 Diabetes Mellitus: Association with Biochemical and Immunological Parameters. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. Volume 59, Number 12, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diabetes (diabetes mellitus): Sintomas, Causas e Tratamentos**. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/diabetes>> Acesso em: 15 de Agosto de 2019.

MOTTA, I.; CALCAGNO, A.; BONORA, S. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of anti-tubercular drugs: a tool for treatment optimization? **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, 2017

MOUTINHO, I. L. D.; Tuberculose: Aspectos imunológicos na infecção e na doença. **Res. Med. Minas Gerais**; 21(1): 42-48; 2011.

MOUTSCHEN MP, SCHEEN AJ, LEFEBVRE PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. **Diabetes Metab** 18:187–201; 1992.

NATHELLA, P.K. & BABU, S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis. **Immunology**, 152, 13–24; 2017.

NOGUEIRA et al. Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos. **Rev. Bras. Farm.** 93 (1): 3-9, 2012.

PEDRO et al. Cenário atual da tuberculose. **Hansen Int.** 39 (1): p. 40-55; 2014.

PRASANTHI, B. et al. Development and Validation of RP- HPLC Method for Simultaneous Estimation of Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide in Human Plasma, **Journal of Analytical Chemistry**, 81015-1022, 2015.

REQUENA-MÉNDEZ et al. Pharmacokinetics of Rifampin in Peruvian Tuberculosis Patients with and without Comorbid Diabetes or HIV. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. Volume 56 Number 5, 2012.

RUSLAMI et al. Pharmacokinetics of Antituberculosis Drugs in Pulmonary Tuberculosis Patients with Type 2 Diabetes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, p. 1068–1074; Vol. 54, No. 3; Mar. 2010.

SIEGLER et al. Effect of meals on rifampicin absorption. **The Lancet**. 2(7874):197–8; 1974.

SINGLA et al: Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. **Int J Tuberc Lung Dis**. 10(1):74–79; 2006

SKOWROŃSKI, M.; ZOZULIŃSKA-ZIÓŁKIEWICZ, D.; BARINOW-WOJEWÓDZKI, A. Tuberculosis and diabetes mellitus – an underappreciated association. **Arch Med Sci** 10 (5): 1019-1027; 2014.

SOCIEDADE DE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2017-2018**. Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. - São Paulo: Editora Clannad, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, **III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**. Jornal Brasileiro de Pneumologia. Vol.35, outubro, 2009.

SOUZA, M.V.N, Rifampicina, um importante fármaco no combate à tuberculose. **Rev. Bras. Farm**, 86(3), 2005.

SVENSSON et al. A population pharmacokinetic model incorporating saturable pharmacokinetics and autoinduction for high rifampicin doses. **Clin Pharmacol Ther**.103(4):674–83, 2018.

UMEZAWA, H. et al. Inhibition of DNA-dependent RNA synthesis by rifamycins. **J. Antibiot**. 21:234-236; 1968.

VELLO, G.P.; VITTORI, G. Ricerche sull'assorbimento orale e sulla eliminazione urinaria della rifampicina. **Gaz Intern Med Chirurg**.73:2799–804,1968.

WABEL et al. Symptomatology and chest roentgenographic changes of pulmonary tuberculosis among diabetics. **East Afr Med J**, 74(2):62–64; 1997.

WANG et al. Hypodense alveolar macrophages in patients with diabetes mellitus and active pulmonary tuberculosis. **Tuber Lung Dis** 79:235–42; 1999.

WANG et al. Impact of type 2 diabetes on manifestation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis. **Epidemiol Infect.**137:203–10, 2009.

WEHRLI, W.; STAEHELIN, M. Actions of the Rifamycins; **Bacteriological reviews**, Sept., v.35, p. 290-309; 1971.

WEINER et al. Effects of Tuberculosis, Race, and Human Gene SLCO1B1 Polymorphisms on Rifampin Concentrations. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. Vol.54, No.10, p. 4192–4200; 2010.

WORKNEH, M.H.; BJUNE, G.A.; YIMER, S.A. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. **PLoS One**, 12; 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2018**. Geneva, 2018. Disponível em: < https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/> Acesso em: 01 jan. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Report on Diabetes**. Geneva, 2016. Disponível em: < https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=72C4BFEB4BBE684564D229AE8B1A6AA?sequence=1> Acesso em: 05 de julho de 2018.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Resolução nº 466 de
12.12.2012 – CNS)

NOME: _____

ENDEREÇO: _____

Projeto: DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE RIFAMPICINA, ISONIAZIDA E PIRAZINAMIDA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR ATIVA COM E SEM DIABETES

Este é um convite para que o senhor (a) participe de uma pesquisa sobre o tratamento contra tuberculose, que tem como objetivo principal avaliar as concentrações plasmáticas de rifampicina, isoniazida e pirazinamida em pacientes com tuberculose pulmonar ativa com e sem diabetes. Será aplicado questionários estruturados durante uma entrevista individual privada para coleta de dados, seguido de uma coleta de sangue. A sua participação nesta pesquisa apresentará risco mínimo, uma vez que todos os procedimentos serão realizados obedecendo todas as recomendações de coleta do Ministério da Saúde, contudo devido a realização da coleta de sangue pode ocorrer o aparecimento de hematomas no local. Suas informações serão mantidas em total sigilo, passando a ser identificadas por códigos alfa-numéricos. As informações e os resultados encontrados ao final da pesquisa serão publicados em revistas e divulgação em eventos científicos, mantendo o compromisso de total sigilo da sua identidade. Se desejar, o (a) senhor(a) poderá interromper sua participação a qualquer momento, com a garantia de que não haverá qualquer prejuízo a sua pessoa.

Atenciosamente,

(Assinatura do Pesquisador)

Nome: Adriana Aparecida Durães Fonseca

Endereço: Passagem Serrão de Castro, nº273, Bairro do Guamá, Belém-Pará.

Fone: (91) 98367-7151.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de dados.

Belém, ____/____/____

(Assinatura do Participante)

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (CEP-ICS/UFPA) - Complexo de Sala de Aula/ICS - Sala 13 - Campus Universitário, nº 01, Guamá. CEP: 66.075-110 - Belém-Pará. Tel: 3201-7735 E-mail: cepccs@ufpa.br.

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SÓCIOECONÔMICO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ / PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS/ FICHA DE INVESTIGAÇÃO EM
TUBERCULOSE

IDENTIFICAÇÃO					
Nº	Nome:				Prontuário:
Nascimento: ____/____/____	Idade: ____	Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Cor: <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> IGN		Ocupação:
End:					Classe:
Bairro:	Cidade:		Estado:	Fone:	Escolaridade:
Peso:	Altura:				
SINAIS E SINTOMAS					
<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Dor torácica	<input type="checkbox"/> Anorexia	<input type="checkbox"/> Outros.		
<input type="checkbox"/> Tosse	<input type="checkbox"/> Sudorese	<input type="checkbox"/> Astenia	Especificar:		
<input type="checkbox"/> Expectoração	<input type="checkbox"/> Calafrios	<input type="checkbox"/> Caquexia			
<input type="checkbox"/> Hemoptise	<input type="checkbox"/> Perda de peso	<input type="checkbox"/> Estertores			
MORBIDADES					
<input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> Neoplasia <input type="checkbox"/> Outras. Especificar:					
HÁBITOS					
<input type="checkbox"/> Tabagismo		<input type="checkbox"/> Etilismo		<input type="checkbox"/> Drogas ilícitas	
1º mês:	2º mês:	3º mês:	4º mês:	5º mês:	6º mês:
CULTURA PARA <i>Mycobacterium tuberculosis</i>					
Material:		<input type="checkbox"/> Positiva		<input type="checkbox"/> Negativa	
TRATAMENTO UTILIZADO PARA TUBERCULOSE					
<input type="checkbox"/> R ____ mg/kg/dia <input type="checkbox"/> H ____ mg/kg/dia <input type="checkbox"/> Z ____ mg/kg/dia <input type="checkbox"/> E ____ mg/kg/dia					
FASE DE TRATAMENTO					
<input type="checkbox"/> FASE DE ATAQUE			<input type="checkbox"/> FASE DE MANUTENÇÃO ____ Semana		
USO DE OUTROS MEDICAMENTOS					

Data da coleta: ____/____/____

UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE RIFAMPICINA, ISONIAZIDA E PIRAZINAMIDA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR ATIVA COM E SEM DIABETES

Pesquisador: ADRIANA APARECIDA DURAES FONSECA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 89710218.1.0000.0018

Instituição Proponente: Faculdade de Farmácia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.911.799

Apresentação do Projeto:

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que acomete principalmente os pulmões, sendo um problema de saúde pública em países nos quais prevalecem baixas condições econômicas e sociais. Em paralelo ao envelhecimento da população está ocorrendo o aumento de incidência de doenças crônicas não transmissíveis como o diabetes. Nesse contexto, a coexistência de tuberculose e diabetes está se tornando cada vez mais frequente, o que é preocupante, pois acometimento simultâneo interfere tanto no prognóstico como na terapia farmacológica destas morbidades. Neste contexto o objetivo do projeto é avaliar se a diabetes tipo II interfere nas concentrações plasmáticas de fármacos usados no tratamento da tuberculose. Para tanto, propõe-se um estudo prospectivo de casos com diagnóstico laboratorial e clínico de tuberculose, considerados casos novos em tratamento padrão do Ministério da Saúde composto por rifampicina, isoniazida e pirazinamida. Serão constituídos dois grupos de estudo, um com pacientes normoglicêmicos e outro hiperglicêmicos, os quais terão comparadas as concentrações plasmáticas dos fármacos mensuradas em amostras sanguíneas coletadas uma hora após a administração dos medicamentos, por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência-CLAE. Espera-se que a identificação das alterações causadas pelo diabetes nas concentrações sanguíneas dos fármacos anti-tuberculose possa interferir no desfecho do tratamento, assim os resultados do presente estudo contribuirão para adequação dos protocolos de tratamento, obtendo-se melhor

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.
Bairro: Campus Univeritário do Guamã **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br