



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

FRANCISCA ELINALVA SOUZA GALVÃO

**INFLUÊNCIA DO DIABETES MELLITUS NAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE
ISONIAZIDA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR ATIVA**

BELÉM – PARÁ

2019

FRANCISCA ELINALVA SOUZA GALVÃO

**INFLUÊNCIA DO DIABETES MELLITUS NAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE
ISONIAZIDA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR ATIVA COM E
SEM DIABETES**

Autor (a): Francisca Elinalva Souza Galvão

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)

G182i Galvão, Francisca Elinalva Souza
INFLUÊNCIA DO DIABETES MELLITUS NAS
CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE ISONIAZIDA EM
PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR ATIVA /
Francisca Elinalva Souza Galvão. — 2019.
XLVIII,48 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, diabetes mellitus, isoniazida. I. Título.

CDD 615.6

FRANCISCA ELINALVA SOUZA GALVÃO

**INFLUÊNCIA DO DIABETES MELLITUS NAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE
ISONIAZIDA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR ATIVA COM E
SEM DIABETES**

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^a. Dr^a. Marta Chagas Monteiro
(Membro – PPGCF/ UFPA)

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

BELÉM – PARÁ

2019

RESUMO

INFLUÊNCIA DO DIABETES MELLITUS NAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE ISONIAZIDA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR ATIVA

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada *Micobacterium tuberculosis* com elevada prevalência mundial. No Brasil são reportados cerca de 76 mil novos casos ao ano. Cerca de 15% dos casos de tuberculose podem estar relacionados ao DM, coexistência dessas comorbidades está sendo cada vez mais frequente e isso é preocupante, visto que o diabetes *mellitus* promove alterações fisiológicas que podem influenciar na farmacocinética dos quimioterápicos utilizados no tratamento da tuberculose. O objetivo do presente estudo foi mensurar as concentrações séricas de isoniazida durante o tratamento de casos novos de tuberculose pulmonar ativa com e sem Diabetes *mellitus* através de um estudo de corte. As concentrações séricas de isoniazida, níveis de glicemia e hemoglobina glicada foram determinados após 1 hora da administração do fármaco, em jejum. Participaram do estudo 49 pacientes, distribuídos entre os grupos TB (n=36) e TB-DM (n=13). As doses administradas de isoniazida foram semelhantes entre os grupos TB e TB-DM, 5,08mg/kg e 4,9mg/kg, respectivamente. As concentrações séricas de isoniazida foram semelhantes entre os grupos de estudo, com medianas de 9µg/ml e 8,58µg/ml, para o grupo TB e TB-DM, respectivamente (U=228; p=0,9025). Cerca de 96% dos pacientes apresentaram concentrações séricas de isoniazida superiores ao recomendado (3µg/ml). O sexo não influenciou nas concentrações séricas do fármaco (U=231; p=0.3957) e nem apresentou correlação com as doses administradas e a concentração de isoniazida. Não houve correlação dos níveis de glicemia ou HbA1c com as concentrações séricas no grupo TB-DM. O diabetes não promoveu alterações significativas na farmacocinética da isoniazida.

Palavras-chave: Tuberculose, diabetes mellitus, isoniazida.

ABSTRACT

INFLUENCE OF DIABETES MELLITUS ON THE SERUM CONCENTRATIONS OF ISONIAZID IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Tuberculosis is an infectious disease caused by *Micobacterium tuberculosis* that show a high prevalence in several countries. In Brazil, almost 76.000 cases are reported each year, and approximately 15% of cases occurs in patients with diabetes mellitus. In fact, the rates of such comorbidity increase each year, which is relevant, as diabetes promotes metabolic changes in patients with tuberculosis which can impair the adequate exposure of the bacilli to the anti-tuberculosis drugs, worsening the outcomes. The aim of the current study was to evaluate the influence of diabetes mellitus on the serum concentrations of isoniazid in patients under treatment for tuberculosis. A prospective study of cases was carried out from Jan 2017 to Dec 2018 at the Basic Health Unit of Guama in the municipality of Belem, Pa. Patients with clinical and laboratory diagnostic of pulmonary tuberculosis treated with the first-line anti-tuberculosis drugs were included in the study. Blood samples were collected from each patient after fasting of 12 hours and after 1 hour of drugs intake. Blood glucose was measured by spectrophotometric method, glycated hemoglobin by ion pairing high-performance liquid chromatography and serum isoniazid by reversed-phase high-performance liquid chromatography. A total of 49 patients were included study and classified in two groups TB (n=36) and TB +DM (n=13). The administered dose was similar in both groups of the study. Serum concentrations of isoniazid were similar in both groups, with median values of 9µg/ml and 8,58µg/ml for TB and TB+DM groups. Moreover, there was no significant influence of gender on the serum levels of isoniazid. Approximately 96% of the study patients presented isoniazid serum levels above 3 ug/ml, which confirms an adequate exposure of bacilli to the drug in most of the studied patients. Glycated hemoglobin and serum glucose levels were high in most of the study patients, indicating a poor glycemic control. However, there was no significant correlation of serum glucose level and percentage of glycated hemoglobin with serum levels of isoniazid.

Keywords: tuberculosis, diabetes mellitus, isoniazid.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo geral.....	13
2.2 Objetivos específicos	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1 Epidemiologia	14
3.2 Tuberculose: aspectos gerais	14
3.3 Agente etiológico.....	15
3.4 Patogênese.....	16
3.5 Diagnóstico	17
3.6 Tratamento	18
3.6.1 ISONIAZIDA (INH)	19
3.7 Tuberculose e Diabetes <i>mellitus 2</i>	24
4 METODOLOGIA	27
4.1 Aspectos éticos	27
4.2 Modelo do estudo	27
4.3 Universo amostral	27
4.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:	27
4.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:	28
4.4 Fluxo de coleta de dados e obtenção das amostras	28
4.5 Cálculo da dose ingerida em mg/kg.....	29
4.6 Processamento das amostras	29
4.7 Mensuração dos níveis de glicemia e hemoglobina glicada (HbA1c).....	30
4.8 Determinação das concentrações plasmáticas da isoniazida (INH)	30

4.8.1 EXTRAÇÃO DE ISONIAZIDA	30
4.8.2 CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS	30
4.9 Análise dos dados	31
5 RESULTADOS.....	32
6 DISCUSSÃO	36
7 CONCLUSÃO	40
8 REFERÊNCIAS.....	41
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE).....	46
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SÓCIOECONÔMICO.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Perfil social de pacientes com tuberculose atendidos na Unidade Básica do Guamá.....	32
Tabela 2. Concentrações séricas de isoniazida ($\mu\text{g/ml}$) distribuídos de acordo com a comorbidade e com sexo.....	34
Tabela 3. Níveis de glicemia e hemoglobina glicada dos grupos TB e TB-DM.....	35

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1. Esquema básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes.....	19
Figura 1. Estrutura química da isoniazida.....	20
Figura 2. Principais vias metabólicas sugeridas para a isoniazida.....	23
Figura 3. Fluxograma da coleta de amostras.....	29
Figura 4. Distribuição das doses administradas de isoniazida para todos os pacientes.....	33
Figura 5. Distribuição das concentrações séricas de isoniazida nos dois grupos de estudo.....	33

.

ABREVIATURAS E SIGLAS

BAAR – Bacilo álcool ácido resistente

BK – Bacilo de Kock

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

C_{\max} – Concentração máxima

CYP2E1 – Citocromo 2E1

DM – Diabetes *mellitus*

DM1 – Diabetes *mellitus* tipo 1

DM2 – Diabetes *mellitus* tipo 2

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DOTS – Directly Observed Treatment Strategy

EDTA – Etilenodiamino Tetra-Acético

HIV – Virus da Imunodeficiência Humana

MDR – Multi Droga Resistente

NAT2 – N-Acetiltransferase 2

OMS – Organização Mundial da Saúde

POA - Ácido Pirazinóico

TB - Tuberculose

T_{\max} – Tempo para atingir a concentração máxima

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pelo *M. tuberculosis*. É considerada uma das doenças infecciosas de maior prevalência mundial, ultrapassando até mesmo a AIDS. Em 2016, acometeu 10,4 milhões de pessoas. No Brasil, é considerada um importante problema de saúde pública, e situa-se entre os 30 países que concentram a maior carga da doença, reportando cerca de 76 mil novos casos ao ano (BRASIL, 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Atualmente, o tratamento preconizado pela Ministério da Saúde para os casos novos da doença e de retratamento é de seis meses e se inicia com quatro fármacos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) nos primeiros dois meses, denominada de fase intensiva, e nos quatro meses subsequentes, fase de manutenção, permanecem apenas a rifampicina e a isoniazida. Nas duas fases são usados comprimidos de doses fixas combinadas, administradas de acordo com o peso do paciente, e em geral, em jejum (MS, 2016).

A TB é curável em praticamente 100% dos casos novos (LOPES et al., 2013). Entretanto, fatores inerentes ao paciente (sexo, idade, etnia, comorbidades etc.) e a combinação de dose fixa de medicamentos (qualidade da formulação e biodisponibilidade dos fármacos), podem influenciar a exposição do bacilo a concentrações adequadas dos quimioterápicos, e conseqüentemente, comprometer a resposta terapêutica.

Dentre os fatores inerentes ao paciente, destacam-se as comorbidades, em especial, o Diabetes *mellitus* (DM). A comorbidade TB e DM aumentou nos últimos anos, por exemplo, entre 2009 e 2017, ascendeu de 5,5% para 7,7% dos casos de TB (BRASIL, 2018), o que é preocupante, visto que o risco do paciente com DM desenvolver tuberculose é cerca de 2 a 3 vezes superior aquele do paciente não diabético e o risco de óbito é 1,3% maior em pacientes com DM e TB (AL-RIFAI et al, 2017).

A suscetibilidade de pacientes com DM à TB está relacionada a resposta do sistema imune, que se encontra, via de regra, comprometida em pacientes com DM (LEEGAARD et al, 2011). De fato, pacientes com a comorbidade apresentam resposta imune inata diminuída e a adaptativa aumentada (NATHELLA & BABU, 2017). As

alterações do sistema imune decorrentes do DM, como a quimiotaxia, fagocitose, ativação e apresentação de antígeno podem comprometer o combate ao *M. tuberculosis* (DOOLEY & CHAISSON, 2009).

Além disso, o DM também pode promover alterações significativas na farmacocinética dos quimioterápicos de primeira linha, tornando desfavorável o prognóstico desses pacientes, assim como, aumentando a incidência de reações adversas (NIAZI, KALRA, 2012).

O DM pode induzir alterações no trânsito de fármacos no trato gastrointestinal, retardando o esvaziamento gástrico devida à redução da motilidade, gastroparestesia, dentre outros, cuja intensidade se associa ao controle glicêmico do paciente (YARANDI, SRINIVASAN, 2014). Alfares et al (2018) reportaram que pacientes com TB e DM apresentaram retardo no tempo (t_{max}) para alcançar a concentração máxima (C_{max}) de isoniazida (INH), quando comparado aqueles com TB. A absorção tardia do fármaco resultante de alterações do esvaziamento gástrico, pode contribuir para falha terapêutica, especialmente se o medicamento apresentar meia-vida biológica curta (NIMMO, 1976). O DM também aumenta a expressão da glicoproteína-P, responsável pelo efluxo de drogas no organismo, o que pode diminuir a absorção de diversos fármacos. Além disso, a expressão desta proteína aumenta com a progressão da doença (NAWA, FUJITA-HAMABE, TOKUYAMA, 2011; DASH et al, 2015).

Com o intuito de contribuir para o conhecimento acerca da influência do DM sobre as concentrações plasmáticas de INH propõe-se um estudo de corte para avaliar a influência do DM sobre a C_{max} do fármaco em pacientes com tuberculose pulmonar ativa, independente da fase do tratamento, (intensiva ou manutenção) provenientes da Unidade Básica do Guamá, em Belém-PA em uso da quimioterapia de primeira linha para tuberculose.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar a influência do Diabetes *mellitus* sobre as concentrações séricas de isoniazida durante o tratamento de casos novos de tuberculose pulmonar ativa

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil demográfico e socioeconômico dos pacientes participantes do estudo;
- Determinar as concentrações plasmáticas de isoniazida em pacientes com tuberculose pulmonar ativa com e sem diabetes por cromatografia líquida de alta eficiência;
- Comparar as concentrações plasmáticas de isoniazida em pacientes com tuberculose pulmonar ativa com e sem diabetes;
- Associar as concentrações plasmáticas dos fármacos ao nível de glicemia e hemoglobina glicosilada (HbA1c).

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Epidemiologia

A tuberculose é a principal causa de morte ocasionada por um único patógeno, ultrapassando até mesmo a AIDS. Estima-se que em 2017, cerca de 1,3 milhões de pessoas soronegativas foram a óbito. No mesmo ano, 10 milhões foram acometidas pela doença, ou seja, 133 casos por 100 mil habitantes. A expectativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o ano de 2035 é reduzir o número de casos de 133 para 10 casos por 100 mil habitantes, o que representa 90% comparado aos dados do ano de 2015 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

A OMS redefiniu os países prioritários para o controle da doença no período de 2016 a 2020. Essa nova classificação é composta por três listas de 30 países, segundo as seguintes características epidemiológicas: carga de tuberculose, casos de tuberculose multi-drogas resistente e coinfeção TB/HIV. Alguns países aparecem em mais de uma lista, somando assim, um total de 48 países prioritários para o incremento das estratégias para o controle da doença. O Brasil se encontra em duas dessas listas, ocupando a 20ª posição na classificação de carga da doença e a 19ª quanto à coinfeção TB/HIV. Ressalta-se que os países que compõem estas listas concentram 87% dos casos de tuberculose no mundo (MS, 2017, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

No Brasil, foram notificados cerca de 91 mil casos novos da doença em 2017 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). A região Norte apresentou a maior incidência da doença no país (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2018). No estado do Pará foram registrados 3.232 casos novos de TB no SINAN. Apesar da incidência ainda ser considerada alta, o número de novos casos está diminuindo gradualmente a cada ano (MS, 2017).

3.2 Tuberculose: aspectos gerais

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Micobacterium tuberculosis* também conhecido como bacilo de Koch (BK), um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) que acomete principalmente os pulmões e pode levar,

inclusive, ao óbito (PEDRO et al., 2014, FERRI et al., 2014). Outros órgãos podem ser atingidos, como os rins, ossos, meninges, gânglios linfáticos, pleura, laringe, cérebro, ossos, causando a tuberculose extrapulmonar (FERRI et al, 2014; NOGUEIRA et al., 2012).

A transmissão é interpessoal através das vias aéreas, pois o paciente bacilífero ao falar, tossir ou espirrar expel gotículas com bacilos que podem ser inaladas por um indivíduo saudável e alcançar os alvéolos pulmonares. De acordo com o estado imune do indivíduo, os bacilos podem permanecer latentes (granuloma), multiplicar-se e disseminarem-se pelas vias linfática e sanguínea ou ser eliminados pelo sistema imune (FERRI et al., 2014). Ressalta-se que a transmissão reduz consideravelmente após o início de tratamento, pois há redução da carga de bacilos (MS, 2011). De fato, o risco de contrair TB se associa a quantidade de bacilos expelidos pelos doentes com a forma pulmonar que ainda não iniciaram o tratamento (bacilíferos), a não renovação do ar no local que o paciente vive e o contato prologando com fontes de contágio (BRASIL, 2008).

Os principais sinais e sintomas da TB são tosse persistente com ou sem muco podendo apresentar sangue, febre vespertina, sudorese e perda de apetite, dor no tórax, fadiga e fraqueza (FERRI et al., 2014; CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2012).

A TB é curável em praticamente 100% dos casos novos, entretanto as taxas de recorrência da infecção permanecem altas, o que pode ser devido a não adesão dos pacientes ao tratamento prescrito devido a melhora dos sintomas após o início do longo período de tratamento, da ocorrência de reações adversas, da condição social e econômica dos pacientes, como baixa escolaridade, uso do álcool e outras drogas de abuso, entre outros (LOPES et al., 2013).

Em 1993, a OMS declarou a TB uma emergência mundial e passou a recomendar a estratégia DOTS (Tratamento Diretamente Observado) como uma ferramenta global para o controle da doença. Em 2006, foi lançado o programa Stop-TB/OMS visando a redução da carga global da doença e sua eliminação até 2030 (WHO, 2009).

3.3 Agente etiológico

O complexo *Micobacterium tuberculosis* é composto por microrganismos geneticamente semelhantes que causam TB em humanos e animais. As espécies que mais acometem os animais são: *M. bovis* (gado), *M. caprae* (ovelha e cabra), *M. microti* (roedores), *M. mungi* (mangusto com faixas), *M. orygis* (membros da família *Bovidae*), *M. pinnipedii* (focas e leões-marinhos). Já o *M. tuberculosis*, *M. africanum* e o *M. canettii* infectam preferencialmente os humanos. O *M. tuberculosis* é considerado o principal patógeno causador de TB em humanos, infectando quase um terço da população mundial (JAGIELSKI et al, 2016; FORRELLAD et al, 2013).

O *M. tuberculosis* também é conhecido como bacilo de Koch (BK) devido sua identificação pelo pesquisador Robert Koch, em 1892. É um patógeno aeróbico, fino e curvo, que mede entre 0,5µm e 3µm, álcool-ácido resistente (BAAR), de crescimento lento e parede celular dotada de estrutura lipídica complexa, constituída principalmente por ácido micólico e arabinogalactano. A parede celular forma uma camada resistente à água, assim como, confere baixa permeabilidade reduzindo a penetração e a ação de diferentes fármacos, além disso, pode se adaptar a situações adversas extremas, como por exemplo, o ressecamento (BRASIL, 2018; PEDRO et al, 2014).

3.4 Patogênese

O contato do hospedeiro humano com o *M. tuberculosis* pode evoluir para as seguintes situações: o sistema imune elimina completamente o bacilo a partir da fagocitose por macrófagos que constitui a imunidade inata. Quando esta primeira barreira não contém os bacilos, eles se disseminam para as células endoteliais e epiteliais, podendo invadir o sistema circulatório ou linfático e acometer outros órgãos, ocasionando a TB primária; Por fim, os bacilos podem ser contidos pelos neutrófilos, linfócitos e outras células imunes, e formar um infiltrado, denominado granuloma, onde se encontram na forma latente. Ressalte-se que a desestabilização do granuloma pode levar à TB secundária (NORBIS et al., 2013). Apenas 10% das pessoas infectadas adoecem, metade nos primeiros anos após a exposição, e os demais ao longo da sua vida, quando apresentam algum tipo de supressão da resposta imune (INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS, 2010).

A resposta imune inata é iniciada por macrófagos alveolares que fagocitam o patógeno e liberam citocinas e quimiocinas, as quais recrutam mais células ao local

de contato. Para que seja iniciada a resposta adaptativa, as células apresentadoras de antígenos (APCs) utilizam o complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC-II) para apresentá-los aos linfócitos. Os principais linfócitos ativados são o TCD4⁺ e TCD8⁺, essa resposta do tipo Th1 é considerada protetora ao hospedeiro, as células dendríticas os estimulam através da produção de IL-12 que também é indutor de IFN- γ (MOUTINHO, 2011; FERRAZ et al, 2006).

As células TCD4⁺ são determinantes para a resposta imune, visto que o bacilo é intracitoplasmático. Os macrófagos e os linfócitos produzem citocinas antibacterianas, como IFN- γ , TNF- α e óxido nítrico. Destas se destaca o IFN- γ , que desempenha papel central na defesa contra o patógeno, pois é a principal molécula de ativação de macrófagos, que juntamente com outras citocinas, induzem a produção de altos níveis de óxido nítrico, estimulando a autofagia. Apesar dos diversos mecanismo de defesa do paciente, o patógeno pode escapar e se disseminar pelo pulmão desenvolvendo a doença. Por outro lado, o patógeno pode permanecer com metabolismo ativo, sem replicação, ou seja, em estado de quiescência (MOUTINHO, 2011; FERRAZ et al, 2006).

3.5 Diagnóstico

O diagnóstico da TB se dá por avaliação clínica, laboratorial (baciloscopia do escarro e cultura) e radiológica. A pesquisa bacteriológica objetiva o diagnóstico e o controle do tratamento. Para realização da baciloscopia, recomenda-se duas coletas de escarro em dois dias seguidos para o diagnóstico, independente do resultado da primeira coleta (BRASIL, 2018).

A cultura é considerada padrão-ouro para o diagnóstico de TB pulmonar e extrapulmonar, pois permite o crescimento, isolamento e identificação do bacilo em meios específicos, além de possibilitar a avaliação da resistência do bacilo aos quimioterápicos de primeira linha (SILVA JR, 2004; BRASIL, 2018). É recomendada quando há suspeita clínica, devido aos sintomas respiratórios, exame de imagem sugestivo da doença e em casos de baciloscopia repetidamente negativa (BRASIL, 2018).

O diagnóstico por imagem é realizado através da radiografia ou tomografia computadorizada do tórax, solicitado juntamente com exames bacteriológicos. Esses exames avaliam a extensão acometida do órgão, além de excluir outras doenças

pulmonares. Ressalte-se que a tomografia computadorizada é mais sensível para demonstrar alterações anatômicas (BRASIL, 2018).

3.6 Tratamento

A TB é uma doença curável em todos os pacientes, desde que sejam tratados de forma adequada. Cerca de duas a três semanas após a instituição da poliquimioterapia, o paciente deixa de ser bacilífero, isto é, não transmite mais a doença. Os fármacos usados no tratamento devem possuir três características fundamentais: atividade bactericida precoce; prevenção de resistência bacteriana e atividade esterilizante (MS, 2011; BRASIL, 2018).

Atualmente, o esquema de tratamento de primeira linha dos casos novos e sensíveis de TB pulmonar em adultos é composto por quatro fármacos: rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E) (Quadro 01). O tratamento é realizado por um período de seis meses, dividido em duas fases: intensiva, na qual são administrados os quatro fármacos e com duração de dois meses e fase de manutenção, quando são administradas isoniazida e rifampicina, pelos quatro meses subsequentes. Os medicamentos são dispensados como comprimidos de dose fixa combinada, a qual é ajustada ao peso do paciente (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 1. Esquema básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes (>10 anos de idade). R-Rifampicina; Z-Isoniazida; P- Pirazinamida; E-Etambutol. Fonte: BRASIL. 2018.

O objetivo da fase intensiva e/ou ataque, é prevenir a resistência bacteriana. Já a fase de manutenção objetiva eliminar os bacilos que permaneceram em estado de latência. De fato, a isoniazida e a rifampicina agem em lesões caseosas com baixa oferta de oxigênio, evitando a recidiva da doença. A isoniazida é utilizada nas duas fases do tratamento, possui alta atividade bactericida, esterilizante, prevenção de resistência e baixa toxicidade (BRASIL, 2018).

3.6.1 ISONIAZIDA (INH)

A isoniazida (INH) foi descoberta no início da 1950 pelos laboratórios Hoffmann-La Roche, E.R. Squibb e Sons, nos Estados Unidos e Bayer na Alemanha, respectivamente, de maneira independente (BERNSTEIN et al., 1952; FOX, 1952). Em 1952, foi introduzida no tratamento da TB (MARSHALL et al., 1952; MEDICAL RESEARCH COUNCIL, 1954).

É o fármaco mais utilizado contra a infecção ativa e na profilaxia da TB, sendo ativa contra bacilos de crescimento rápido (RODRIGUES-JUNIOR et al., 2012, BASSO et al., 1998). Juntamente com a rifampicina, são os fármacos mais eficientes

no tratamento de primeira linha contra a TB, disponíveis até o momento no mercado (SOUSA et al., 2012).

3.6.1.1 Síntese e Características Químicas

A INH apresenta estrutura simples, constituída de um anel piridina e um grupo hidrazina (ARBEX et al, 2010) (figura 1). É sintetizada a partir da reação de 4-cianopiridina e hidrato de hidrazida em meio alcalino aquoso a 100°C sob refluxo por um período de 7 horas, posteriormente é cristalizada em etanol. O rendimento da reação alcança 62% (SYCHEVA, PAVLOVA, SHCHUKINA, 1972). Sua fórmula molecular e seu peso molecular são $C_6H_7N_3O$ e 137,14g/mol, respectivamente. Sua nomenclatura oficial é hidrazida do ácido 4-piridinacarboxílico. É um pó cristalino branco ou incolor, facilmente solúvel em água, pouco solúvel em etanol e clorofórmio, e praticamente insolúvel em solventes orgânicos apolares como benzeno, éter etílico, tolueno. Seu ponto de fusão varia entre 170°C a 174°C (BRASIL, 2010; GLOBAL ALLIANCE FOR TB DRUG DEVELOPMENT, 2008).

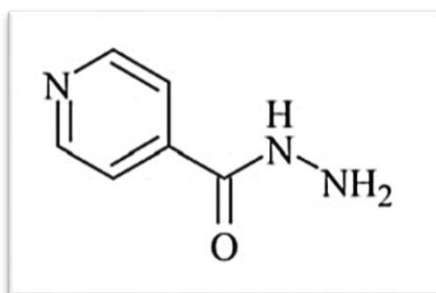


Figura 1. Estrutura química da isoniazida. Fonte: BRASIL, 2010.

É estável à temperatura ambiente, mas quando aquecida se decompõe a subprodutos tóxicos de óxidos de nitrogênio. Em solução aquosa (1%) seu pH varia entre 5.5 – 6.5 e o pKa é 1.82 a 20°C (O'NEIL, 2001).

3.6.1.2 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da INH foi elucidado vários anos após a síntese da molécula (SOUSA et al., 2012, DUCATI et al., 2006). O alvo principal do fármaco é a enzima codificada pelo gene *inhA* do *M. tuberculosis*, denominada de 2- trans-enoil-ACP (CoA) redutase (InhA), que participa da biossíntese de ácidos graxos do tipo II, responsáveis pelo alongamento de ácidos graxos acilados, os quais são precursores do ácido micólico. (OLIVEIRA et al., 2006, BANERJEE et al., 1994).

A INH é um pró-fármaco ativado pela enzima peroxidase-catalase (KatG) do bacilo, na presença de íons manganês, NADH e oxigênio (BASSO et al., 1998). A ação da KatG sobre a INH leva a formação do fragmento acilpiridina, que se liga covalentemente a posição C4 do NADH, formado o complexo binário isoniazida-NAD ativo, que inibe a enzima InhA selvagem de *M. tuberculosis* (VILCHÈZE et al., 2000, ROZWARSKI et al., 1998, BANERJEE et al., 1994).

Além disso, quando a enzima peroxidase-catalase (KatG) ativa a INH, alguns radicais reativos de oxigênio são produzidos, como superóxido, peróxido de hidrogênio e peroxinitrato. Estes radicais podem ocasionar danos a vários componentes celulares, como DNA, lipídios e proteínas. Essa ação contribui de maneira significativa para ação bactericida do fármaco (FERNANDES, SALGADO E SANTOS, 2017).

3.6.1.3 Farmacocinética

a) Absorção:

A INH é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal com pico de concentração plasmática de 3 a 5µg/mL após administração de 300mg, alcançado entre 1 a 2 horas (MOTTA, CALCAGNO, BONORA, 2017; KASHUBA et al, 1998). A velocidade e a quantidade absorvida são reduzidas quando administrada na presença de alimentos e antiácidos (KASHUBA et al, 1998). Os últimos, como o hidróxido de alumínio, devem ser administrados uma hora após ingestão da INH, pois ao alterarem o pH gástrico, retardam a absorção do quimioterápico (ARBEX, 2010).

A ingestão de alimentos gordurosos pode reduzir em até 51% a C_{max} da isoniazida (PELOQUIN et al, 1999). A administração conjunta de etambutol e rifampicina não altera os parâmetros farmacocinéticos da INH (ZAFAR, MILFORD, HANAN, 1987).

b) Distribuição:

A INH distribui-se pelos fluídos e tecidos corporais, como líquido cefalorraquidiano, saliva, fezes, nervos ciáticos e periféricos, pele, placenta, leite materno etc. O volume aparente de distribuição corresponde a 61% do peso corporal, para acetiladores lentos e rápidos, ou seja, 43L para um indivíduo de 70kg, que corresponde a cerca de 0,6L/kg (WEBER, HEIN, 1979). A ligação às proteínas plasmáticas é considerada baixa, de apenas 10 a 15% (MOTTA, CALCAGNO, BONORA, 2017, BOXENBAUM, RIEGELMAN, 1974).

c) Biotransformação:

A INH é biotransformada no fígado principalmente pela enzima N-acetiltransferase (NAT2) gerando o metabólito N-acetilisoniazida (acetil-isoniazida), a qual pode ser acetilada consecutivamente a monoacetil-hidrazina e posteriormente diacetil-hidrazina (Figura 2). Esse último, pode sofrer ação das isoformas das CYPs, principalmente a CYP2E1 e produzir compostos reativos, os quais podem acarretar danos ao hepatócito. Na segunda e terceira vias metabólicas, a INH sofre ação da enzima hidrolase formando ácido isonicotínico e hidrazina. O ácido isonicotínico é conjugado a glicina e excretado (MOTTA, CALCAGNO, BONORA, 2017; DAVIES, FERNER, GLANVILE, 1998; DAS ROY, MAJUMDER, ROY, 2008).

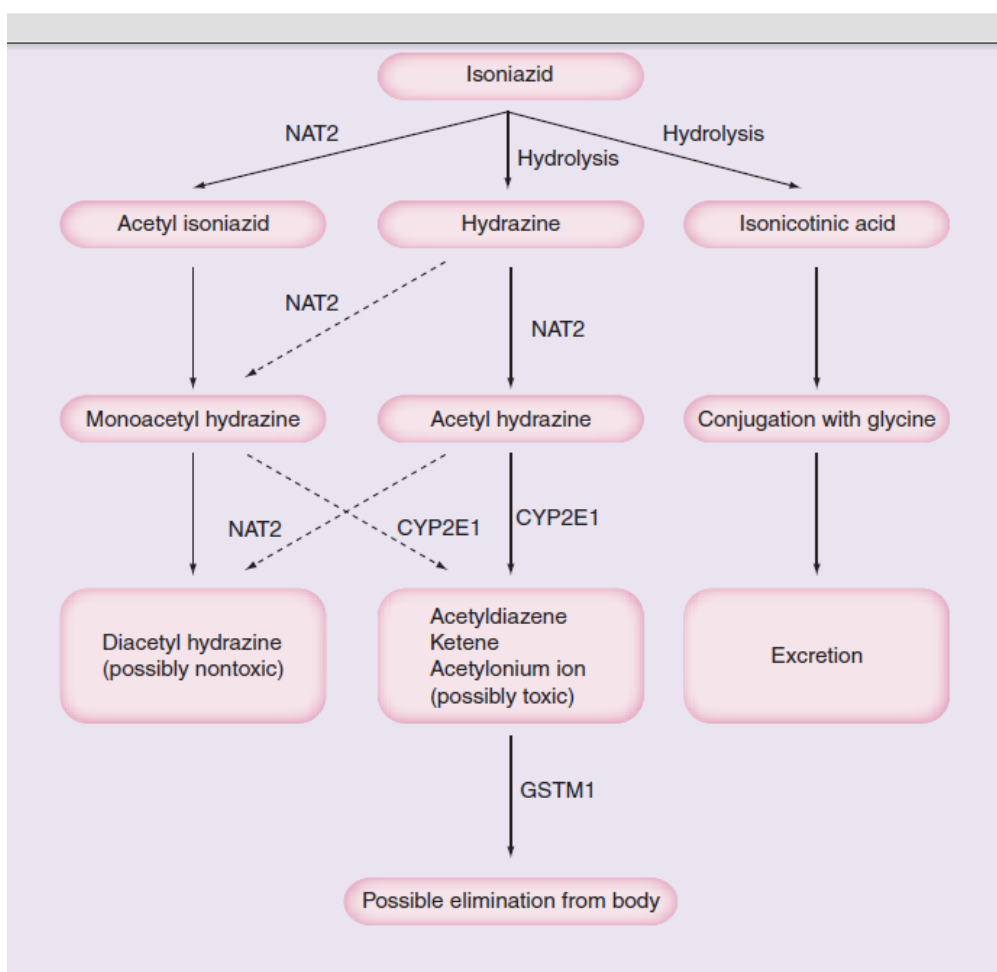


Figura 2. Principais vias metabólicas sugeridas para a isoniazida. Fonte: DAS ROY, MAJUMDER, ROY, 2008.

NAT2- N-acetiltransferase 2

CYP- Citocromo P450

GSTM1- Glutathiona-S-transferase

A hidrazina é acetilada a acetil-hidrazina e a monoacetil-isoniazida, a qual segue a rota de biotransformação já mencionada. Já a acetil-hidrazina pode ser acetilada a diacetil-hidrazina ou sofrer ação das CYPs e gerar compostos tóxicos que podem ser inativados pela reação com a glutathiona hepática (DAS ROY, MAJUMDER, ROY, 2008).

A acetilação é influenciada pelo polimorfismo genético da enzima NAT2 que altera os parâmetros farmacocinéticos da INH. Por exemplo, a meia-vida da INH é de 1,5h nos acetiladores rápidos e de 4 horas nos acetiladores lentos (MOTTA, CALCAGNO, BONORA, 2017). Ressalta-se que a meia-vida da acetilhidrazina e da

diacetilhidrazina é superior ao do fármaco original (BOXENBAUM, RIEGELMAN, 1974).

A INH pode acarretar hepatotoxicidade, com frequência estimada de 1 a 30% em diferentes populações. A hepatite induzida pelo fármaco pode ser observada após quatro semanas de tratamento (DAS ROY, MAJUMDE, ROY, 2008). Quando associada ao uso de rifampicina o risco de hepatotoxicidade é mais elevado (FERNANDES, SALGADO E SANTOS, 2017), visto que a rifampicina é um potente indutor do citocromo P450 (DAS ROY, MAJUMDER, ROY, 2008).

O provável mecanismo de hepatotoxicidade é a acetilação de hidrazina a monoacetil-hidrazina formando compostos hepatotóxicos, como o acetildiazeno, íon acetil, radical acetil ou ceteno, após oxidação pela CYP2E1. Entretanto, estudo com animais de experimentação demonstrou que a própria hidrazina é hepatotóxica (GARG, TANDON, 2008).

d) Excreção:

A principal via de excreção é a renal (70-96%), pela qual são excretados principalmente os metabólitos inativos. Cerca de 7% do fármaco na sua forma original é excretado por acetiladores rápidos e 37% pelos lentos (ARBEX, 2010). Pequena fração é eliminada pelas fezes, saliva e escarro. Já a excreção através do leite materno varia entre 0,75- 2,3% (KUCERS, BENNET, 1979).

3.7 Tuberculose e Diabetes *mellitus* 2

O Diabetes *mellitus* 2 (DM) é uma doença multifatorial, com componentes genéticos e ambientais. A alimentação inadequada, o sedentarismo, obesidade, hipertensão arterial e dislipidemias, aumentam o risco de desenvolvimento da doença que se caracteriza principalmente por hiperglicemia, gerando sintomas clássicos, como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Em 2017, estimou-se que 425 milhões de pessoas possuíam DM no mundo e o número de casos aumentaria cerca de 10 milhões anualmente. Dessa maneira, a associação com a TB se torna mais frequente e preocupante, visto que a DM pode alterar a resposta imune, aumentar a taxa de óbito, assim como, a falha e recaída

após a conclusão do tratamento da TB. Esses agravos são mais comuns quando o controle glicêmico é inadequado (LIN et al, 2019).

Da maneira semelhante, a TB pode induzir intolerância à glicose e dificultar o controle glicêmico de pacientes com DM. A febre, a inatividade física e a desnutrição contribuem para o aumento da glicemia. Nas formas graves de TB, os níveis plasmáticos de interleucina-1 e do fator de necrose tumoral-alfa estão aumentados, o que pode estimular a produção de hormônios anti-insulina (CARREIRA et al., 2012).

O aumento global da prevalência do DM, estimado em 8,3% da população mundial em 2013, tem influenciado a incidência da TB em diversas regiões espalhadas pelo mundo, além de contribuir para elevação do risco da emergência de resistência aos quimioterápicos de primeira linha (PEREIRA et al, 2016). De fato, o DM triplica o risco de desenvolver TB (PILLER, 2012; LIN et al, 2019).

Uma justificativa plausível para este fato pode estar relacionada a diminuição da imunidade celular e humoral, associada as alterações na função dos leucócitos polimorfonucleares, na quimiotaxia, na fagocitose e na atividade bacteriana intracelular, reportada nos pacientes com DM, que os torna mais suscetíveis à forma ativa da TB. Além disso, a baciloscopia, que geralmente se torna negativa na fase intensiva de tratamento, demora mais tempo para ser convertida em pacientes com DM (LACERDA et al, 2016; SHETTY et al, 2006; JABBAR et al, 2006).

O DM também pode alterar a farmacocinética dos fármacos anti-TB, interferindo nas fases de absorção e biotransformação. Assim como a quimioterapia da TB pode interferir a terapia do DM, pois a INH e a pirazinamida inibem a biotransformação dos hipoglicemiantes orais, aumentando os seus níveis plasmáticos, o que pode levar a um quadro de hipoglicemia (CARREIRA et al., 2012).

Segundo Alfares et al (2018) pacientes que possuíam TB e DM apresentaram atraso no tempo para alcançar a T_{max} da INH, quando comparados aqueles que possuíam apenas TB. De fato, de acordo com o estágio da doença, o DM pode induzir alterações na motilidade intestinal, reduzindo a motilidade e conseqüente atraso do esvaziamento gástrico, gastroparestesia (YARANDI, SRINIVASAN, 2014).

A absorção tardia do medicamento decorrente do retardo do esvaziamento gástrico pode levar a falha terapêutica, especialmente se o medicamento apresentar meia-vida curta (NIMMO, 1976). O DM também é responsável pelo aumento da expressão da glicoproteína-P em diferentes órgãos, como barreira hematoencefálica, intestino, fígado e rins. Esta proteína é responsável pelo efluxo de fármaco no

organismo, o que pode diminuir a absorção e aumentar a excreção de diversos fármacos. A expressão desta proteína aumenta com progressão da doença. Porém, nenhum estudo confirmou que a INH é substrato da glicoproteína-P (NAWA, FUJITA-HAMABE, TOKUYAMA, 2011; DASH et al, 2015).

Devido as interações entre DM e TB, assim como, a ação do DM sobre a cinética dos fármacos anti-TB, o Ministério da Saúde prolongou a fase de manutenção de seis para nove meses na maioria dos pacientes com a comorbidade (BRASIL, 2018).

4 METODOLOGIA

4.1 Aspectos éticos

O estudo foi submetido à plataforma Brasil e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, sob parecer de nº 2.911.799, de acordo com a resolução nº466/2012 do Ministério da Saúde.

4.2 Modelo do estudo

Trata-se de um estudo de corte de casos de tuberculose pulmonar ativa realizado na Unidade Municipal de Saúde do Guamá, Belém, Pará no período de 09/2018 a 01/2019.

4.3 Universo amostral

A amostra foi composta por todos os pacientes cadastrados nos serviços de saúde da Unidade de Saúde do Guamá que se enquadram nos critérios de inclusão, e que concordaram em participar do estudo por demanda espontânea e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foram constituídos dois grupos de estudo: Grupo TB: casos de TB pulmonar ativa sem DM e/ou glicemia de jejum \leq 126mg/dl e hemoglobina glicada (HbA1c) \leq 6,5%. Grupo TB+DM: casos de TB pulmonar ativa com diagnóstico de DM e/ou com glicemia de jejum \geq 126mg/dl e HbA1c \geq 6,5% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

4.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Pacientes de ambos os sexos;
- Idade mínima de 18 anos;
- Diagnóstico clínico e laboratorial de tuberculose pulmonar ativa com ou sem diabetes;

- Pacientes com pelo menos duas semanas de tratamento com o esquema de tratamento de primeira linha para casos sensíveis de tuberculose pulmonar;
- Concordaram com os termos da pesquisa e assinem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Pacientes que não apresentam 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;
- Casos de retratamento.

4.4 Fluxo de coleta de dados e obtenção das amostras

O paciente era abordado na sala de espera do ambulatório de doenças infecciosas da Unidade Municipal de Saúde do Guamá, onde eram explicados os objetivos da pesquisa, e aqueles que aceitavam participar e se enquadravam nos critérios de inclusão, assinavam o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A) e eram entrevistados para preenchimento do questionário socioeconômico (APÊNDICE B).

Quando adentravam ao ambulatório determinava-se seu peso por meio de uma balança analítica, assim como, recebiam a dose diária de medicamentos de forma supervisionada. Após 1 hora da administração, foram coletados 10ml de sangue por punção venosa, o qual foi transferido para 2 tubos, um com EDTA e outro sem EDTA para obtenção do sangue total e do soro, respectivamente. As amostras foram mantidas sob refrigeração em um isopor e transportadas ao Laboratório de Toxicologia da UFPA, com tempo de 10 minutos. Cada paciente doou apenas uma amostra de sangue, independente da fase do tratamento (figura 3).

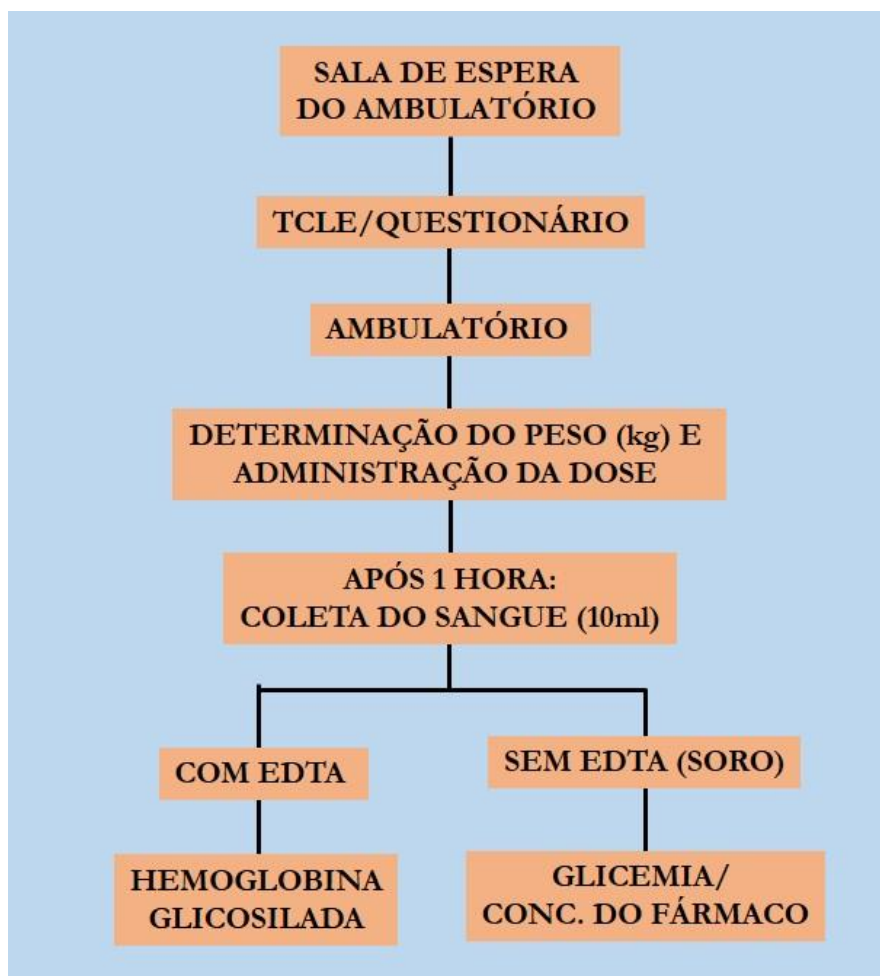


Figura 3. Fluxograma da coleta de amostras.

4.5 Cálculo da dose ingerida em mg/kg

A dose ingerida em mg/Kg foi calculada através da razão entre a dose (mg) administrada de INH e o peso do paciente (kg).

4.6 Processamento das amostras

As amostras de sangue foram centrifugadas (Macro centrífuga Benfer -BMC) a 5000 rpm por 10 min, para obtenção do soro. O soro foi utilizado para estimar a glicemia e outra parte foi armazenado a -20°C para quantificação das concentrações de INH. Já o sangue coletado em tubo de EDTA foi encaminhado para a determinação de hemoglobina glicada. A glicemia sérica e a hemoglobina glicada foram estimadas no mesmo dia de coleta das amostras.

4.7 Mensuração dos níveis de glicemia e hemoglobina glicosilada (HbA1c)

A glicemia em jejum foi determinada de acordo com as instruções do kit fotocolorimétrico (Wiener Lab) e a leitura foi realizada em espectrofotômetro UV 2100 UNICO, com comprimento de onda de 505nm. Já o percentual de hemoglobina glicosilada A1c foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência por troca iônica (CLAE) no equipamento Premier Hb9210™. Foi utilizado o programa de Hemoglobina A1c do D-10 da Bio-Rad, em absorvância de 415nm, para gerar os cromatogramas e determinar o pico de A1c, calculado pelo algoritmo exponencialmente modificado de Gaussian (EMG).

4.8 Determinação das concentrações plasmáticas da isoniazida (INH)

A quantificação das concentrações de INH foi realizada a partir da extração líquido-líquido, seguida por análise por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), empregando-se um cromatógrafo líquido (Perkin Elmer, Waltham, MS, US), composto por bomba quaternária (Flexar 20 LC®), forno de coluna (Flexar®), detector PDA (Flexar Plus®) e injetor manual com alça de injeção de 20µL.

4.8.1 EXTRAÇÃO DE ISONIAZIDA

Para a extração da isoniazida, 150 µL de amostra de soro foi transferida para tubo cônico de polietileno do tipo Eppendorf® de volume de 1,5 ml e adicionado 300µL de metanol. A seguir, a mistura foi agitada em vórtex durante 2 min e centrifugada (Macro centrífuga Benfer -BMC) por 20 min a 7000 rpm. O sobrenadante foi transferido para outro tubo Eppendorf® e 300µL de água foram adicionados, a mistura foi levada ao vórtex por 30s e filtrada com filtro Milipore de 0,22µm para posterior injeção no HPLC, com volume de 50 µL (ZHOU et al, 2010; MAHJOUB et al, 2016).

4.8.2 CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS

A isoniazida foi eluída de forma isocrática em fase móvel composta por solução tampão fosfato pH=3 e acetonitrila (94:6), com fluxo de 0,8ml/min. Para separação dos componentes da amostra foi usada coluna em fase reversa (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 254nm.

4.9 Análise dos dados

Os dados estão apresentados como frequência de ocorrência e como média e mediana (intervalo). A normalidade das variáveis quantitativas foi estimada pelo teste de Lilliefors. A comparação das variáveis qualitativas entre os grupos de estudo foi realizada pelo teste do qui-quadrado (χ^2). As doses administradas de isoniazida foram comparadas entre os grupos pelo teste t de student. As concentrações de isoniazida, a hemoglobina glicada e a glicemia foram comparadas entre os grupos TB e TB-DM pelo teste U de Mann Whitney. As correlações entre a glicemia e a hemoglobina glicada com as concentrações séricas de INH foram obtidas pelo coeficiente de correlação de Pearson. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Os testes estatísticos foram realizados no software Statistica ver. 7.0. (StatSoft Inc. 2004, Tulsa, USA).

5 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 49 pacientes, destes 36 (73%) com TB e 13 (27%) com a comorbidade TB+DM. Em ambos os subgrupos o número de pacientes do sexo masculino foi superior ao feminino. Assim como, a maioria dos participantes pertenciam a faixa etária de 19 a 59 anos. Em relação ao grau de escolaridade, prevaleceu o ensino fundamental e médio, apenas três pacientes possuíam o ensino superior (Tabela 1).

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

Tabela 1. Perfil social de pacientes com tuberculose atendidos na Unidade Básica do Guamá.

* teste do X² com correção de Yates

As doses administradas de INH apresentaram distribuição normal nos pacientes incluídos no estudo (Figura 4). A mediana e os intervalos de valores foram de 4,9mg/kg (4,1 a 6,06 mg/kg) e 5,08mg/kg (4,35 a 6,06 mg/kg) para o grupo TB-DM e TB, respectivamente. As doses administradas foram semelhantes nos dois grupos de estudo (t=21.9; p=0.21).

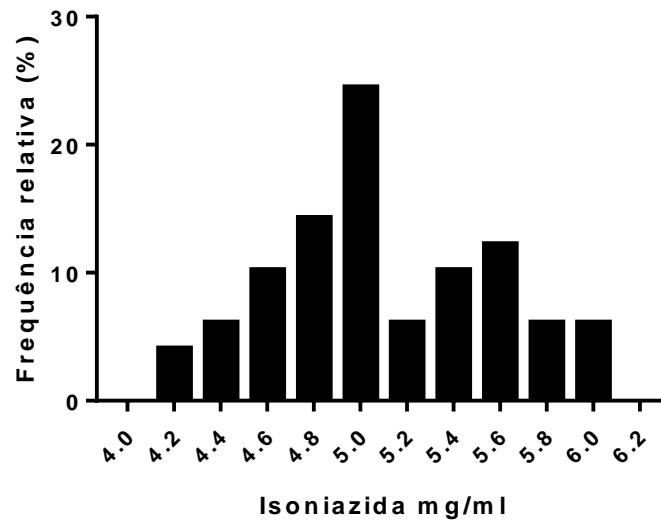


Figura 4. Distribuição das doses administradas de isoniazida para todos os pacientes.

O DM não influenciou as concentrações séricas de INH, pois no grupo TB a mediana foi 8,58 (4-13) $\mu\text{g/ml}$ e no grupo TBDM foi 9 (1.93-13.4) $\mu\text{g/ml}$ ($U=228$; $p=0,9025$). Na figura 5 está apresentada a distribuição das concentrações de INH nos dois grupos de estudo.

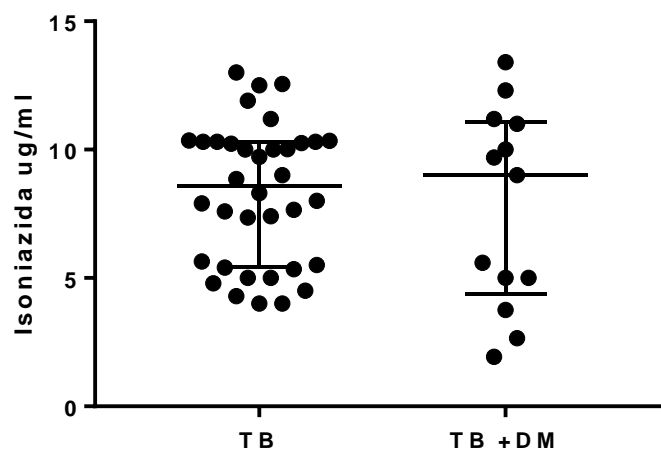


Figura 5. Distribuição das concentrações séricas de isoniazida nos dois grupos de estudo.

Como a comorbidade TB + DM não influenciou as concentrações séricas de INH, investigou-se a influência do sexo nas concentrações séricas do fármaco em todos os pacientes do estudo. A mediana das concentrações de INH nos pacientes do sexo feminino (n=17) foi 8,3µg/ml e no masculino (n=32) foi 9,29µg/ml, respectivamente. A comparação entre as medianas dos grupos não indicou influência significativa do sexo sobre as concentrações séricas do fármaco (U=231; p=0.3957) (Tabela 2).

Por fim, não houve correlação significativa entre as doses administradas e a concentração sérica de INH, tanto nos pacientes do sexo feminino (r=0.007; p=0.8134), quanto no masculino (r=0.008; p=0.9121).

Grupo de estudo	Concentração de Isoniazida (µg/ml) MD	MIN-MÁX	p valor *
TB (n=36)	9,00	1,93 - 14	0,9025
TB-DM (n=13)	8,58	4 - 13	
Sexo Feminino (n=17)	8,30	2,66 – 12,5	0.3957
Sexo Masculino (n=32)	9,29	1,93 - 14	

Tabela 2. Concentrações séricas de isoniazida (µg/ml) representados por mediana (MD) e valores MIN (mínimo) e MAX (Máximo) encontrados no estudo, distribuídos de acordo com a comorbidade e com sexo.

* Teste de Mann Whitney (U)

A mediana da hemoglobina glicada (HbA1c) no grupo TB+DM foi 6.9% e no grupo TB foi 5.4%. A mediana da glicemia foi de 105mg/dl e 82mg/dl para os grupos TB-DM e TB, respectivamente. A HbA1c foi significativamente superior no grupo TB-DM, quando comparada ao grupo TB (U= 30; p=0,03). Resultado semelhante foi observada para as taxas de glicose (U=25, p=0,001) (Tabela 3). Apesar do controle glicêmico inadequado na maioria dos pacientes do grupo TB+DM, as concentrações séricas de INH, não se correlacionaram de forma significativa com a hemoglobina glicada (r= 0,0021; p=0.5431) e com as taxas de glicose (r=0,0001; p=0.9832) neste grupo de estudo.

Glicemia (mg/dl)	Mediana	MIN-MÁX	p valor *
Grupo TB	82	75 - 97	0,001
Grupo TB-DM	105	77 - 429	
HbA1c (%)			
Grupo TB	5,4	4,8 - 6,9	0,03
Grupo TB-DM	6,9	5,2 - 12,4	

Tabela 3. Níveis de glicemia e hemoglobina glicada dos grupos TB e TB-DM representados por mediana e valores MIN (mínimo) e MAX (Máximo) encontrados no estudo.

* Teste de Mann Whitney (U)

6 DISCUSSÃO

A TB continua sendo um problema de saúde global e sua associação com o DM é cada vez mais frequente devido ao aumento do número de pessoas com DM. De fato, estimativas da Federação Internacional de Diabetes (2014) indicam que cerca de 387 milhões de indivíduos são portadores de DM atualmente e que em 2035 este número pode alcançar 471 milhões. Cerca de 15% dos casos de TB podem estar relacionados ao DM e a prevalência de TB em pacientes com diabetes varia de 1,9% a 45% em todo mundo (SILVA et al, 2018).

Neste estudo de corte realizado na Unidade de Saúde do Guamá, os pacientes foram distribuídos em dois grupos (TB e TB-DM) e o perfil social foi categorizado de maneira independente. A predominância de TB no sexo masculino observada em ambos os grupos é frequentemente relatada em diferentes áreas geográficas. Em 2017, cerca de 64% das pessoas acometidas pela doença no mundo pertenciam ao sexo masculino (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Esta característica epidemiológica da TB já foi descrita em trabalhos anteriores, como o de Allotey e Gyapong (2008), na revisão sistemática de Horton et al (2016), e no estudo de Lawn e Zumla (2011). O último estudo estimou que o risco de desenvolver tuberculose é duas vezes maior no homem quando comparado a mulher.

Churchyard et al (2017) reportaram que a TB é transmitida principalmente em áreas com aglomeração de pessoas, como instalações de saúde, transporte público, locais de trabalho e escolas, não sendo desconsiderada a transmissão domiciliar, na presença de familiar com a forma ativa da doença. Esses locais fazem parte da rotina dos homens, visto que estes na maioria das vezes assumem o papel de provedor familiar, o que o torna mais exposto ao contato com o bacilo. Além disso, é reconhecido o maior cuidado com a saúde entre os indivíduos do sexo feminino (DODD et al 2016). Por fim, o consumo de álcool, cigarro e/ou de drogas ilícitas, que são considerados fatores de risco para a TB é mais recorrente entre os homens (SILVA et al, 2018).

A faixa etária entre 19-59 anos foi a mais frequente nos dois grupos. Compreende as pessoas economicamente ativas, ou seja, que precisam deslocar-se ao seu local de trabalho e que também possuíam, em sua maioria, ensino médio e fundamental com mais frequência em ambos os grupos de estudo. O grau de

escolaridade determina na maioria das vezes as condições socioeconômicas, principalmente no âmbito profissional, conseqüentemente, esse indivíduo pode trabalhar em lugares mais propícios a doença, além de seu poder aquisitivo refletir sua moradia, alimentação e até o conhecimento sobre a prevenção da doença (CHOI et al, 2016; GLAZIOU et al, 2015).

As doses administradas de INH foram semelhantes nos dois grupos de estudo, indicando que o DM não influenciou a dose recebida pelo paciente. Este achado é interessante, uma vez que pacientes com DM e inadequado controle glicêmico, via de regra apresentam sobrepeso ou obesidade. Entretanto, o ajuste de dose pelo peso do paciente preconizado pelo MS, pode ter contribuído para o resultado obtido na presente casuística. A mediana das doses administradas foi inferior a relatada em outros estudos, que reportaram valores de 12,8 mg/kg (KUMAR et al., 2016b), 13,0mg/kg (TB) e 11,3mg/kg (TB-DM) (KUMAR et al., 2016a). A discrepância de resultados deve-se, provavelmente, a diferença de esquemas terapêuticos adotados em diferentes países para o tratamento da TB.

A ausência de diferença significativa das doses administradas em pacientes com TB e TB+DM também foi relatada na Índia por Babalik et al (2013), após ingestão de 300 mg de INH, a mediana das doses administradas foram 5,5mg/kg e 4,5mg/kg, em pacientes com TB e TB-DM, respectivamente.

A DM não influenciou as concentrações séricas de INH, pois as mesmas foram semelhantes entre os grupos TB e TB-DM, e se assemelharam aquelas reportadas por Alfares et al (2018) de 11,5 µg/ml e 10,7 µg/ml nos grupos TB e TB+TB-DM.

É interessante destacar que Kumar et al (2016a) reportaram diferenças significativas entre as concentrações de INH na fase intensiva de tratamento da TB em pacientes com TB+DM. Os níveis séricos encontrados pelos autores foram 7,91µg/ml e 5,97µg/ml na fase intensiva e de 7,63 e 7,42µg/ml na fase de manutenção em pacientes com TB e TB-DM, respectivamente. Entretanto, no presente estudo não foi evidenciado a influência do DM sobre as concentrações séricas de INH. A discrepância de achados pode ser devida ao tamanho amostral, pois o autor comparou concentrações séricas de INH em 1922 pacientes (TB= 1460 e TB-DM = 452). Além disso, outros fatores podem ter contribuído para diferença dos achados, como o esquema terapêutico, dose, raça, desenho do estudo, horário de coleta de material biológico, estado nutricional dos pacientes incluído no estudo etc. (ALFARES et al, 2018; KUMAR et al, 2016b).

Um ponto relevante a ser mencionado é que a ausência de diferença significativa entre as concentrações séricas de INH o que corrobora a semelhança das doses administradas a ambos os grupos de estudo. Conforme mencionado, esperava-se que pacientes com TB+DM com controle glicêmico inadequado, apresentassem maior peso corporal, requerendo doses maiores de INH para alcançar concentrações séricas semelhantes aqueles apenas com TB.

O sexo não influenciou as concentrações séricas de INH, pois a mediana das concentrações de INH no sexo masculino se assemelharam aquelas do feminino. Há poucos estudos investigando a influência do sexo sobre os níveis sanguíneos de fármacos anti-TB, e a maioria destes, não apontaram que o sexo exerça influência significativa sobre os níveis do fármaco (MCILLERON et al, 2006; KUMAR et al, 2016b).

Cerca de 96% dos pacientes apresentaram concentrações séricas de INH acima da concentração alvo terapêutica de isoniazida $>3\mu\text{g/ml}$, confirmando a exposição adequado do bacilo ao fármaco. Este achado corroborou estudos de Mcilleron et al (2006) que reportou 98%, Alfares et al (2018) com 84% e Kumar et al (2016a), 83% e 84% de pacientes com e sem DM, respectivamente. Por outro lado, Babalik et al (2013), reportou a influência do DM sobre a proporção de pacientes com concentrações séricas de INH $>3\mu\text{g/ml}$, as quais foram de 100% e 49%, para pacientes com e sem DM, respectivamente. A etnia, o horário de coleta das amostras e o esquema terapêutico justificam a diferença entre os estudos (MCILLERON et al, 2006; KUMAR et al, 2016b).

Cerca de 77% dos pacientes pertencentes ao grupo TB-DM apresentaram $\text{HbA1c} \geq 7\%$, demonstrando que a DM não estava controlada. Ressalta-se que o diagnóstico de DM em vários pacientes foi realizado à inclusão no estudo (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). De maneira semelhante, a glicemia estava acima de 110 mg/dL em cerca de 70% dos pacientes incluídos no estudo. Apesar de Kumar et al (2016a), reportarem correlação negativa e significativa entre a glicemia e a concentração de INH, sugerindo que pacientes com DM apresentariam aumento da excreção do fármaco, este achado não foi evidenciado no presente estudo, pois as concentrações séricas de INH não se associaram a glicemia e a hemoglobina glicosilada, o que pode ser devido a ausência de diferença significativa nas concentrações do fármacos entre os grupos de estudo, o que

corroborar o estudo de Alfaris et al (2018), que reportaram que a DM não influencia os parâmetros farmacocinéticos da INH.

Resultados discrepantes entre diferentes estudos, assim como, com aqueles encontrados na presente casuística, corroboram as controvérsias acerca do impacto da DM sobre os parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos de primeira linha usados no tratamento da TB. Apesar das diferenças de esquemas terapêuticos nos países com maior carga da doença e da etnia, tais discrepâncias apontam para necessidade de novos estudos acerca das variáveis que modificam as concentrações séricas desta classe de fármacos, e consequentemente, a exposição do *M. tuberculosis*.

O número de pacientes e a proporção entre TB e TB+DM incluído em cada grupo de estudo poderia ser considerada a principal limitação do estudo. Entretanto, Babalik et al (2006) detectaram diferença significativa nas concentrações de INH entre os grupos TB e TB-DM em um universo amostral de 14 pacientes com TB+DM, já Alfaris et al (2018) não demonstraram influência significativa do DM sobre as concentrações séricas de INH em 101 pacientes com TB+DM.

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;
- ✓ As doses de isoniazida administradas não diferiram em ambos entre os grupos TB e TB-DM;
- ✓ As concentrações séricas de isoniazida foram semelhantes entre os grupos de estudo;
- ✓ O sexo não influenciou nas concentrações séricas de isoniazida.
- ✓ Cerca de 96% dos pacientes apresentaram concentrações séricas requeridas de isoniazida indicando a exposição adequado do bacilo ao fármaco.
- ✓ A glicemia e a hemoglobina glicosilada não se correlacionaram as concentrações séricas de isoniazida nos dois grupos de estudo.

8 REFERÊNCIAS

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

ALLOTEY, P.; GYAPONG, M. Gender in tuberculosis research. **INT J TUBERC LUNG DIS** 12(7):831–836; 2008.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v.34, n.1, p.S62-S69, 2011.

ARAÚJO, L. M. B; BRITTO, M. M. S; PORTO DA CRUZ, T. R. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 44, n. 6, p. 509-518, 2000.

ARBEX, M. A. Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: Fármacos de primeira linha. **J Bras Pneumol**. 2010;36(5):626-640

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; Volume 57; Number 11; November, 2013.

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.

BOXENBAUM, H.G.; RIEGELMAN, S. Determination of isoniazid and metabolites in biological fluids. **J Pharm Sci**. v. 63, n. 8, p. 1191-7, 1974.

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 BÁSICA À SAÚDE. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. **Cadernos de Atenção Básica nº 16. 2006**.

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. 284 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) ISBN 978-85-334-1816-5.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. **Panorama da tuberculose no Brasil: a mortalidade em números** [recurso eletrônico]. Brasília; 2016. 126 p.: il. Modo de acesso: World Wide Web: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs>

/publicacoes /panorama_tuberculose_brasil_mortalidade.pdf> ISBN 978-85-334-2442-5.

BRASÍL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, PROGRAMA NACIONAL DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS E AIDS. **Técnicas para coleta de sangue**. 1997. 63 p. II. (série TELELAB). CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Tuberculosis(TB)**. 2012. Disponível em: <<http://www.cd.c.gov/tb/topic/basics/default.htm>>.Data: 09 de setembro de 2019.

CHENG, A. Y. Y.; FANTUS, I. G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. **Canadian Medical Association Journal**, v. 172, p.213-226, 2005.

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: Na 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**; 2015.

DAVIES, D.M.; FERNER, R.E.; GLANVILE, H. Textbook of adverse drug reactions. 5th ed. **London: Chapman & Hall Medical**. p. 290-292, 1998.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2015-2016)/Adolfo Milech...[et. al.]; organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio - São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016. il. ISBN 978-85-8114-307-1.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2017-2018/ Organização José Egidio 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.

FERNANDES, SALGADO E SANTOS. Isoniazid: A Review of Characteristics, Properties and Analytical Methods, **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, 2017.

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

FERRI, A.O.; AGUAI, B.; WILHELM, C.M.; SCHMIDT, D.; FUSSIEGER, F.; PICOLI, S.U.; **Revista Liberato**, Novo Hamburgo, v. 15, n. 24, p. 105-212, jul./dez. 2014.

GARG, P.K.; TANDON, R.K. Antituberculous Agents Induced Liver Injury. In: **Drug-induced Liver Disease**. Kaplowitz N, Deleve LD (Eds). Marcel Dekker, New York, USA; 2003.

GEEVARGHESE; P.J. Diabetes pancreática. **Popular Prakashan: Bombaim**; 1967. pp. 26-28.

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

GLOBAL ALLIANCE FOR TB DRUG DEVELOPMENT. Handbook of Anti-Tuberculosis Agents. **Tuberculosis** 88 (2), 85–170; 2008.

GUPTAN A.; SHAH, A. Tuberculose e diabetes: uma avaliação. **Tubo Ind J.** 2000; 47 (3): 2-8.

HIJJAR, MIGUEL AIUB; OLIVEIRA, MARIA JOSÉ PROCOPIO RIBEIRO DE; TEIXEIRA, GILMÁRIO M. A tuberculose no Brasil e no mundo. **Bol. Pneumol. Sanit.**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, p. 9-16, 2001.

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.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 6a ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2014. Disponível em: Acesso em: 19/11/2017.

INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS. Lung Disease. **Management of tuberculosis: a guide for low income countries.** 6. ed. 2010. Disponível em: https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/pub_orange-uide_eng.pdf Acesso:

KUCERS, A.; BENNET, N.M. **The use of Antibiotics.** London, England; 1979.

KUMAR et al. Anti-tuberculosis drug concentrations in tuberculosis patients with and without diabetes mellitus. **Eur J Clin Pharmacol** (2017) 73:65–70, 2016a.

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, 2016b.

LACERDA, S. N. B., SILVA, T. C., ARAÚJO, P. P. C. *et al.* A comorbidade tuberculose e diabetes mellitus. **Rev enferm UFPE on line.** Recife, 10(Supl. 1):239-47, jan., 2016

LAWN, ZUMLA. Tuberculosis. **The lancet.** Vol 378 July 2, 2011.

LIN, et al. Management of diabetes mellitus-tuberculosis: a guide to the essential practice. **International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.** Paris, France; 2019.

MARSHALL, S. G. et al. The Treatment of Pulmonary Tuberculosis with Isoniazid - an Interim Report to the Medical Research Council by Their Tuberculosis Chemotherapy Trials Committee. **Br. Med. J.** 2 (4787), 736–746; 1952.

MCILLERON et al. Determinants of Rifampin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol Pharmacokinetics in a Cohort of Tuberculosis Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, p. 1170–1177 Apr. 2006.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL. Changes in Isoniazid Resistance of Tubercle Bacilli After Cessation of Treatment. **Thorax** 9, 254–259; 1954.

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.

NAWA A, FUJITA-HAMABE W, TOKUYAMA S. Altered intestinal P-glycoprotein expression levels in a monosodium glutamate-induced obese mouse model. **Life Sci**, 89:834–838; 2011.

NIAZI A.K E KALRA S. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control. **J Diabetes Metab Disord**. 2012; 11: 28.

NIMMO, W.S. Medicines, illness and altered gastric emptying. **Clin Pharmacokinet**. 1 (3): 189-203; 1976.

NOGUEIRA, A. F.; FACCHINETTI, V.; SOUZA, M. V. N.; VASCONCELOS, T.R.A. Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos. **Rev. Bras. Farm.** 93(1): 3-9, 2012.

O'Neil, M. J. The Merck Index - **An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals**, 13th ed.; Merck and Co., Inc.: Whitehouse Station, NJ, 2001.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE-OMS. **Diabetes action now**: an initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. Switzerland: WHO, 2004.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Relatório global de tuberculose em 2016**. Disponível em: www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (acessado antes de 20 de novembro de 2017).

PEDRO et al. CENÁRIO ATUAL DA TUBERCULOSE. **Hansenologia Internationalis**. 39 (1):40-55; 2014.

PELOQUIN et al. Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions, with food, and with antacids. **Chest** [Internet]; 115:12–18; 1999.

PEREIRA, S. M., ARAÚJO, G. S., SANTOS C., OLIVEIRA, M. G., BARRETO, M. L. Associação entre diabetes e tuberculose: estudo caso controle. **Rev Saude Publica**. 2016; 50:82.

- PILLER, R. V. B. Epidemiologia da Tuberculose. *Pulmão*, 21(1):4-9; RJ-2012.
- R. MILÁN-SEGOVIA, G. PÉREZ-FLORES, J. D. TORRES-TIRADO, X. HERMOSILLO-RAMÍREZ, M. VIGNA-PÉREZ, AND S. ROMANO-MORENO. Simultaneous hplc determination of isoniazid and acetylisoniazid in plasma. *Acta Chromatographica*, NO. 19, 2007.
- DAS ROY, MAJUMDER, ROY. Pharmacogenomics of anti-TB drugs-related hepatotoxicity. *Pharmacogenomics*; 9(3), 311–321; 2008.
- SACHS, A. Diabetes Mellitus. In: CUPPARI, L. **Guias de Medicina ambulatorial e hospitalar. Nutrição clínica no adulto**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2006. p. 171-188.
- SAN PEDRO A, Oliveira RM. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Rev Panam Salud Publica*. 2013 abr;33(4):294-301
- SEISCENTO M. Tuberculose em situações especiais: HIV, diabetes mellitus e insuficiência renal. *Pulmão RJ*. 2012;21(1):23-6
- SILVA et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol*. 44(2):145-152; 2018.
- SILVA JR., Jarbas Barbosa da. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. *J. bras. pneumol.*, São Paulo, v. 30, supl. 1, p. S57-S86, June 2004. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-7132004000700003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 27 de março de 2019.
- SYCHEVA, T. P.; PAVLOVA, T. N.; SHCHUKINA, M. N. Synthesis of Isoniazid from 4-Cyanopyridine. *Pharm. Chem. J*. 6 (11), 696–698; 1972.
- T. SRIRAM SIDDHARTHA, B. PRASANTHI, TATA SANTOSH, J. VIJAYA RATNA. Development and validation of high performance liquid chromatographic method for the determination of pyrazinamide in human plasma. *Journal of pharmacy research* 7. 2013.
- ZAFAR H. I., C. MILFORD R., HANAN A. Pharmacokinetics of Antituberculosis Drugs in Patients. *J Clin Pharmacol*. 27:78-83; 1987.
- WEBER, W. W.; HEIN, D. W. Clinical Pharmacokinetics of Isoniazid. *Clin. Pharmacokinet*. 4 (6), 401–422, 1979.
- YARANDI SS, SRINIVASAN S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. *Neurogastroenterol Motil* 26:611– 624; 2014.

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/UFGPA) - 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						
N°	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 Unversitário do Guamã **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br