



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

GISELY FRANCE ABRANTES ELIAS

**EXPOSIÇÃO A RIFAMPICINA E ADESÃO AO  
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR**

BELÉM-PARÁ

2020

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

**EXPOSIÇÃO A RIFAMPICINA E ADESÃO AO  
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR**

Autor(a): Gisely France Abrantes Elias  
Orientador: Prof. Dr. Flávio de Vasconcelos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos e Medicamentos. Linha de pesquisa: 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

2020

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)

---

E42e Elias, Gisely France Abrantes  
Exposição a rifampicina e adesão ao tratamento da  
tuberculose pulmonar / Gisely France Abrantes Elias. —  
2020.  
77 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Flávio de Vasconcelos  
Coorientador(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, 2020.

1. Tuberculose Pulmonar. 2. Exposição a Rifampicina.  
3. Adesão ao Tratamento. 4. Teste de Morisky-Green.  
5. Medidas Antropométricas. I. Título.

CDD 615.4

---

GISELY FRANCE ABRANTES ELIAS

EXPOSIÇÃO A RIFAMPICINA E ADESÃO AO  
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos e Medicamentos. Linha de pesquisa: 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. Prof. Dr. Flávio de Vasconcelos  
(Orientador – PPGCF/ UFPA)

---

Prof. Dra. Marcieni Ataíde Andrade  
(Membro – Faculdade de Farmácia - UFPA)

---

Prof. Dr. Luann Wendel Pereira de Sena  
(FACFAR/UFPA )

BELÉM-PARÁ

2020

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ter me permitido chegar até aqui. Somente á ele toda glória, honra e louvor.

Aos meus familiares, em especial, minha mãe, esposo, filhas, irmão, sogros, cunhados e sobrinhos, por todo amor e carinho.

Aos meus orientadores pelo apoio, incentivo, paciência e generosidade.

Aos parceiros integrantes do Laboratório de Toxicologia da UFPA, que me auxiliaram em várias etapas da pesquisa.

Aos professores do PPGCF que ministraram as disciplinas referentes á esse curso e compartilharam os seus conhecimentos adquiridos em anos de experiência.

À equipe de Tuberculose da Unidade de Saúde Básica do Guamá, em especial, o Enfermeiro Christian da Silva Ferreira e a Técnica de Enfermagem Maria Cristina Paiva, por toda ajuda no compartilhamento das informações e manejo com os pacientes.

Aos amigos que estiveram acompanhando de longe ou de perto a execução de mais essa etapa da minha vida.

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

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

E a todos aqueles que ajudaram direta ou indiretamente, meus sinceros agradecimentos.

## RESUMO

### EXPOSIÇÃO A RIFAMPICINA E ADESÃO AO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR

A Tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, afetando geralmente os pulmões e levando ao óbito. O Ministério da Saúde recomenda para o tratamento dos casos novos de tuberculose pulmonar a associação de quimioterápicos administrados em duas fases: a intensiva, que dura dois meses, e são administrados Rifampicina (600 mg), Isoniazida (300 mg), Pirazinamida (1600 mg) e Etambutol (1100 mg) (2RHZE) e a de manutenção, por quatro meses, quando são administrados Rifampicina (600 mg) e Isoniazida (300 mg) (4RH). A dose plena de medicamentos é indicada para pacientes acima de 50 Kg. Um determinante do sucesso terapêutico é a exposição do bacilo por determinado intervalo de tempo a concentrações efetivas dos quimioterápicos, isto é, acima da concentração inibitória mínima (CIM), que no caso da rifampicina varia entre 0,05 ug/ml a 0,5 ug/ml, além disso, estudos mostraram que concentrações plasmáticas máximas do fármaco acima de 8,0 ug/ml estão associadas a elevada taxa de sucesso terapêutico. Entretanto, há uma alta variação intra e interindividual nas concentrações plasmáticas de rifampicina nas doses terapêuticas usuais, causada por fatores relacionados ao paciente e ao medicamento dispensado, as quais podem interferir na exposição, bem como as doses administradas e as medidas antropométricas dos pacientes. O objetivo do presente estudo foi investigar os fatores que influenciam a concentração plasmática quando da exposição à rifampicina no tratamento da tuberculose pulmonar em uma Unidade Básica de Saúde de Belém/Pa. Foi realizado um estudo transversal e observacional de 70 casos de sujeitos de ambos os sexos, com diagnóstico clínico, radiológico e laboratorial de tuberculose por *M. tuberculosis*, distribuídos nas fases intensiva e de manutenção do tratamento. Foram determinadas as concentrações plasmáticas de rifampicina, bem como aferidas as medidas antropométricas de peso, altura, percentual de gordura e circunferência abdominal de cada indivíduo e a aplicação do Teste de Morisky-Green para avaliar a adesão. Dessa forma, a casuística incluída no estudo foi composta principalmente de homens adultos com baixa escolaridade e renda. As concentrações plasmáticas de rifampicina foram acima da concentração inibitória mínima do *M. tuberculosis* indicando exposição adequada ao fármaco, o que pode ser aferido pela elevada proporção de pacientes que apresentaram conversão da baciloscopia ao final do primeiro mês de tratamento. O sexo não foi um preditor da variação das concentrações plasmáticas de rifampicina. A fase de tratamento foi considerada um preditor de variação das concentrações plasmáticas do fármaco. As concentrações de rifampicina não se associaram ao Índice de Massa Corporal, circunferência abdominal e percentual de gordura tanto em pacientes na fase intensiva, quanto naqueles na manutenção do tratamento. A adesão ao tratamento da tuberculose foi de 88.1% e 82.14% nos pacientes nas fases intensiva e de manutenção, respectivamente. As concentrações plasmáticas de rifampicina não se associaram ao Teste de Morisky-Green.

**Palavras-chave:** Tuberculose Pulmonar. Exposição a Rifampicina. Adesão ao Tratamento. Teste de Morisky-Green. Medidas Antropométricas.

## ABSTRACT

### EXPOSURE TO RIFAMPICIN AND ADHERENCE TO THE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, generally affecting the lungs and leading to death. The Ministry of Health recommends for the treatment of new cases of pulmonary tuberculosis the association of chemotherapy drugs administered in two phases: the intensive one, which lasts two months, and Rifampicin (600 mg), Isoniazid (300 mg), Pyrazinamide (1600 mg) and Ethambutol (1100 mg) (2RHZE) and maintenance, for four months, when Rifampicin (600 mg) and Isoniazid (300 mg) (4RH) are administered. The full dose of medication is indicated for patients over 50 kg. A determinant of therapeutic success is the exposure of the bacillus for a certain period of time to effective concentrations of chemotherapeutic agents, that is, above the minimum inhibitory concentration (MIC), which in this case of rifampicin ranges from 0.05 µg / ml to 0.5 µg / ml, in addition, studies have shown that maximum plasma drug concentrations above 8.0 µg / ml are associated with a high rate of therapeutic success. However, there is a high intra and interindividual variation in the plasma concentrations of rifampicin in the usual therapeutic doses, caused by factors related to the patient and the drug dispensed, which can interfere with exposure, as well as the administered doses and anthropometric measurements of the patients. The aim of the present study was to investigate the factors that influence plasma concentration when exposed to rifampicin in the treatment of pulmonary tuberculosis in a Basic Health Unit in Belém / Pa. A cross-sectional and observational study was carried out of 70 cases of subjects of both sexes, with clinical, radiological and laboratory diagnosis of tuberculosis by *M. tuberculosis*, distributed in the intensive and maintenance phases of treatment. Plasma concentrations of rifampicin were determined, as well as anthropometric measurements of weight, height, fat percentage and abdominal circumference of each individual and the application of the Morisky-Green Test to assess adherence. Thus, the sample included in the study was composed mainly of adult men with low education and income. Plasma concentrations of rifampicin were above the minimum inhibitory concentration of *M. tuberculosis* indicating adequate exposure to the drug, which can be measured by the high proportion of patients who had smear conversion at the end of the first month of treatment. Sex was not a predictor of variation in plasma rifampin concentrations. The treatment phase was considered to be a predictor of variation in plasma drug concentrations. The concentrations of rifampicin were not associated with the Body Mass Index, waist circumference and fat percentage both in patients in the intensive phase and in those in maintenance of treatment. Adherence to tuberculosis treatment was 88.1% and 82.14% in patients in the intensive and maintenance phases, respectively. Plasma concentrations of rifampicin were not associated with the Morisky-Green Test.

**Keywords:** Pulmonary Tuberculosis. Exposure to Rifampicin. Adherence to Treatment. Morisky-Green test. Anthropometric measurements.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Coeficiente de incidência de casos de tuberculose no Brasil	18
Figura 2	<i>Micobacterium tuberculosis</i>	19
Figura 3	Estrutura química da rifampicina	26
Figura 4	Distribuição de doses de rifampicina	48
Quadro 1	Esquema básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes	25

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Perfil social de pacientes com tuberculose atendidos na Unidade Básica do Guamá.....	42
Tabela 2	Medidas por sexo do peso, altura e IMC dos pacientes incluídos no estudo.....	44
Tabela 3	Índice de Massa Corpórea dos pacientes do estudo.....	45
Tabela 4	Medidas da circunferência abdominal média de mulheres e homens incluídos no estudo.....	45
Tabela 5	Percentual de gordura, expresso em média e intervalo, em mulheres e homens incluídos no estudo.....	46
Tabela 6	Concentrações plasmáticas de rifampicina dos pacientes incluídos no estudo.....	46
Tabela 7	Distribuição das concentrações de rifampicina em amostras de plasma.....	47
Tabela 8	Concentrações plasmáticas de rifampicina de acordo com o sexo do paciente.....	47
Tabela 9	Resultados da adesão ao tratamento de tuberculose nas fases intensiva e manutenção.....	49
Tabela 10	Concentrações plasmáticas de rifampicina de acordo com a adesão ao tratamento da tuberculose.....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
APC	Células Apresentadora de Antígeno
BAAR	Bacilo Álcool-ácido Resistente
BCG	Bacille Calmette-Guérin
CA	Circunferência Abdominal
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IMC	Índice de Massa Corporal
IL	Interleucina
INF- $\gamma$	Interereron 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- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TRL	Receptores do tipo Toll
TRM	Teste Rápido Molecular
WHO	World Health Organization

## LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

°C	Graus celsius
µl	Microlitros
µm	Micrômetro
AUC	Área sob a Curva
C <sub>máx</sub>	Concentração Máxima
HbA1c	Hemoglobina glicada
Kg	Kilograma
Mg	Miligrama
ml	Mililitro
Nm	Nanômetro
O <sub>2</sub>	Oxigênio
pH	Potencial Hidrogeniônico
pKa	Cologaritmo da constante de dissociação do fármaco
%GC	Percentual de gordura corporal
Rmp	Rotação por minuto
t <sub>1/2</sub>	Tempo de meia-vida
T <sub>máx</sub>	Tempo para atingir a Concentração Máxima
UV	Ultravioleta

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
	2.1 Geral.....	15
	2.2 Específicos.....	15
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>16</b>
	3.1 Considerações gerais.....	16
	3.2 Epidemiologia.....	17
	3.3 Agente Etiológico.....	18
	3.4 Transmissão, sinais e sintomas.....	19
	3.5 Patogênese.....	20
	3.6 Diagnóstico.....	21
	3.6.1 Diagnóstico clínico.....	22
	3.6.2 Diagnóstico laboratorial.....	22
	3.7 Tratamento.....	24
	3.7.1 Rifampicina.....	25
	3.7.1.1 Mecanismo de ação da rifampicina.....	26
	3.7.1.2 Farmacocinética.....	27
	3.7.1.3 Reações adversas.....	28
	3.7.2 Exposição a rifampicina.....	29
	3.8 Adesão ao tratamento com rifampicina.....	30
	3.8.1 Fatores associados à não adesão no tratamento.....	31
	3.8.2 Tratamento diretamente observado da tuberculose.....	32
	3.8.3 Avaliação da adesão.....	32
	3.9 Medidas antropométricas e a exposição à rifampicina.....	33
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>36</b>
	4.1 Delineamento do estudo.....	36

<b>4.2</b>	<b>Aspectos éticos.....</b>	<b>36</b>
<b>4.3</b>	<b>Local e período do estudo.....</b>	<b>36</b>
<b>4.4</b>	<b>População alvo.....</b>	<b>36</b>
4.4.1	Critérios de inclusão.....	36
4.4.2	Critérios de exclusão.....	37
<b>4.5</b>	<b>Métodos.....</b>	<b>37</b>
<b>4.6</b>	<b>Determinação das concentrações de rifampicina.....</b>	<b>38</b>
4.6.1	Extração da rifampicina.....	38
4.6.2	Condições cromatográficas.....	38
4.6.3	Parâmetros de revalidação.....	39
<b>4.7</b>	<b>Determinação do peso, altura, IMC, percentual de gordura, circunferência abdominal e cálculo da dose ingerida em mg/kg....</b>	<b>39</b>
<b>4.8</b>	<b>Avaliação de adesão ao tratamento.....</b>	<b>40</b>
<b>4.9</b>	<b>Análise de dados.....</b>	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>42</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>56</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>57</b>
<b>9</b>	<b>APÊNDICE.....</b>	<b>72</b>
	Apêndice 1- Termo de consentimento livre e esclarecido.....	72
	Apêndice 2- Questionário socioeconômico.....	73
	Apêndice 3- Questionário de adesão.....	76
<b>10</b>	<b>ANEXO.....</b>	<b>77</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Tuberculose pulmonar (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, de elevada morbidade e mortalidade em países com indicadores sociais e econômicos precários (BASTA et al., 2013, MENDES et al., 2004). Em 2018, ocorreram cerca de dez milhões de casos e 1,5 milhão de óbitos associados a doença, sendo considerada a principal causa de morte por um único agente infeccioso. No Brasil, foram diagnosticados 73.684 casos em 2019, o que correspondeu a um coeficiente de incidência de 35 casos/100 mil habitantes. A Região Norte notificou 9.444 casos em 2019, e o estado do Pará ocupou o 6º lugar de incidência da doença no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A TB é transmitida pelo contato interpessoal a partir da eliminação por pacientes na fase ativa da doença de bacilos presentes nas gotículas de Flugge (CDC, 2012). O diagnóstico consiste na identificação do *M. tuberculosis* por baciloscopia, cultura ou técnicas moleculares em amostras de escarro, lavado brônquico ou alveolar, etc (DELOGU et al, 2013). Além disso, exames de imagem auxiliam no diagnóstico da doença (WHO, 2014).

O Ministério da Saúde (MS) preconiza que o tratamento da TB seja realizado por uma associação de quimioterápicos, os quais são administrados em comprimidos de doses fixas combinadas diárias e em jejum. O tratamento de primeira linha é composto de duas etapas, a saber: a intensiva, por dois meses, com doses diárias de Rifampicina (600 mg), Isoniazida (300 mg), Pirazinamida (1600 mg) e Etambutol (1100 mg) (2RHZE) e a de manutenção, por quatro meses, quando são administrados diariamente a Rifampicina (600 mg) e a Isoniazida (300 mg) (4RH) (BRASIL, 2011). A dose plena é administrada a pacientes com peso superior a 50 Kg. Este esquema terapêutico tem sido usado no País desde 2010, com eficácia terapêutica estimada em 74,6% (BRASIL, 2019).

Um determinante do sucesso terapêutico é a exposição do bacilo por determinado intervalo de tempo a concentrações efetivas dos quimioterápicos, isto é, acima da concentração inibitória mínima (CIM), que no caso da rifampicina varia entre 0,05 ug/ml a 0,5 ug/ml, além disso, estudos mostraram que concentrações plasmáticas máximas do fármaco acima de 8,0 ug/ml estão associadas a elevada

taxa de sucesso terapêutico. Entretanto, há uma alta variação intra e interindividual nas concentrações plasmáticas de rifampicina nas doses terapêuticas usuais, causada por fatores relacionados ao paciente e ao medicamento dispensado, as quais podem interferir na exposição, levando ao desfecho desfavorável do tratamento, a recorrência da infecção e a emergência de resistência (MOTTA, CALCAGNO, BONORA, 2017).

Portanto, é necessário conhecer os elementos que influenciam a exposição a rifampicina, a fim de contribuir para a cura do paciente. Neste sentido, taxas elevadas de abandono do tratamento da TB têm sido relatadas em diversos países, inclusive no Brasil, onde foi estimada em 11,6% dos casos. Os fatores de risco são: alcoolismo, uso de drogas de abuso, apenados, moradores de rua e portadores do HIV, o tempo relativamente longo de tratamento, as reações adversas e a falta de estrutura em unidades de saúde para implantação do Tratamento Diretamente Observado (TDO), que é uma estratégia do MS para reduzir o abandono do tratamento, baseado na administração diária supervisionada dos quimioterápicos, ou alternativamente, por um indivíduo próximo ao paciente em ambiente domiciliar (BRASIL, 2019; BRASIL, 2020).

Outros aspectos que podem influenciar a exposição do bacilo a concentrações efetivas do fármaco são as doses administradas e as medidas antropométricas dos pacientes, como IMC, percentual de gordura e circunferência abdominal (KIM; LEE, 2009). Entretanto, poucos estudos se detiveram a estabelecer associações entre essas variáveis e as concentrações plasmáticas do fármaco, o que é relevante, pois a exposição adequada é determinante para o sucesso terapêutico. Justifica-se o presente estudo, que objetiva estimar as taxas de adesão ao tratamento da TB e as doses de rifampicina administrada, assim como, associar as concentrações plasmáticas do fármaco as medidas antropométricas em pacientes nas fases intensiva e de manutenção do tratamento da tuberculose pulmonar.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Geral

Investigar os fatores que influenciam a concentração plasmática quando da exposição à rifampicina no tratamento da tuberculose pulmonar em uma Unidade Básica de Saúde de Belém/Pa.

### 2.2 Específicos

- Descrever o **perfil epidemiológico** dos pacientes incluídos no estudo;
- Determinar por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) as **concentrações de rifampicina nos pacientes do estudo**;
- Aplicar o formulário de **Morisky - Green em pacientes** na fase intensiva ou de manutenção do tratamento a fim de estimar e comparar as taxas de adesão;
- **Determinar** peso, altura, percentual de gordura e circunferência abdominal dos pacientes em estudo;
- **Associar** as concentrações de rifampicina com o IMC, percentual de gordura e circunferência abdominal nas duas fases de tratamento.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Considerações gerais

A tuberculose pulmonar (TB) é uma doença milenar que recebeu na antiguidade a denominação de tísica ou peste branca. Ao longo dos tempos, dizimou centenas de milhares de indivíduos em todo o mundo. A partir da metade do século XIX e início do XX, houve acentuada redução da incidência e da mortalidade atribuída à doença, decorrente da introdução da antibioticoterapia e da revolução industrial que proporcionou melhoria das condições de vida às populações (SAAVACOOOL, 1986). A partir dos anos 80, houve recrudescimento global da doença, resultante da emergência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), associada ao aumento da miséria e do processo de urbanização descontrolada de países com carência de serviços essenciais de saúde e de programas de controle da doença (BLOOM, 1992; CDC, 1993; ROSSMAN; MACGREGOR, 1995).

Acreditava-se que a TB estaria relacionada à hereditariedade, dada sua ocorrência em vários membros da mesma família (GONÇALVES, 2000). Entretanto, Robert Koch isolou o *M. tuberculosis* em 1882 e o associou a doença. Assim, o bacilo também recebeu a denominação de Bacilo de Koch (BARBERIS et al, 2017).

No século XX, várias descobertas contribuíram para o combate à doença. Em 1920, Calmette e Guérin isolaram cepas não virulentas, levando ao desenvolvimento da vacina BCG (*Bacille Calmette-Guérin*) (MARTINI, M; BESOZZI, G; BARBERIS, I; 2018). Além disso, foi sintetizada em 1944 a estreptomicina, um antibiótico dotado de potente ação contra o *M. tuberculosis* (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 reduzir em até 90% a incidência e 95% a mortalidade relacionada à TB até o ano de 2035 (BRASIL, 2018). No Brasil, a luta contra a TB é antiga, pois em 1941 foi criado o Serviço Nacional de Tuberculose com o objetivo de supervisionar órgãos governamentais vinculados à

assistência médico-social dos pacientes com TB. Em 1946, foi lançada a Campanha Nacional Contra Tuberculose que abrangeu maior número de recursos humanos no combate à doença (GONÇALVES, 2000).

### 3.2 Epidemiologia

A TB é um importante problema de saúde pública mundial, com registro de 10 milhões de casos novos em 2018, distribuídos entre homens (5,8 milhões), mulheres (3,2 milhões) e crianças (1 milhão). A maioria dos casos provém do sudeste asiático (44%), da África (25%) e do Pacífico Oriental (18%), enquanto as regiões do Mediterrâneo Ocidental (7,7%), Américas (2,8%) e Europa (2,7%) reportam as menores cargas globais da doença. Apesar do elevado número de casos novos, a incidência global de TB vem diminuindo lentamente (cerca de 1,5% ao ano no período de 2000-2017), sendo estimada em 133 casos por 100.000 habitantes (WHO, 2018). A doença está entre as dez causas principais de óbitos causada por um único agente e em 2018, estimou-se que 1,3 milhões de indivíduos evoluíram a óbito por causas relacionadas à doença (WHO, 2018).

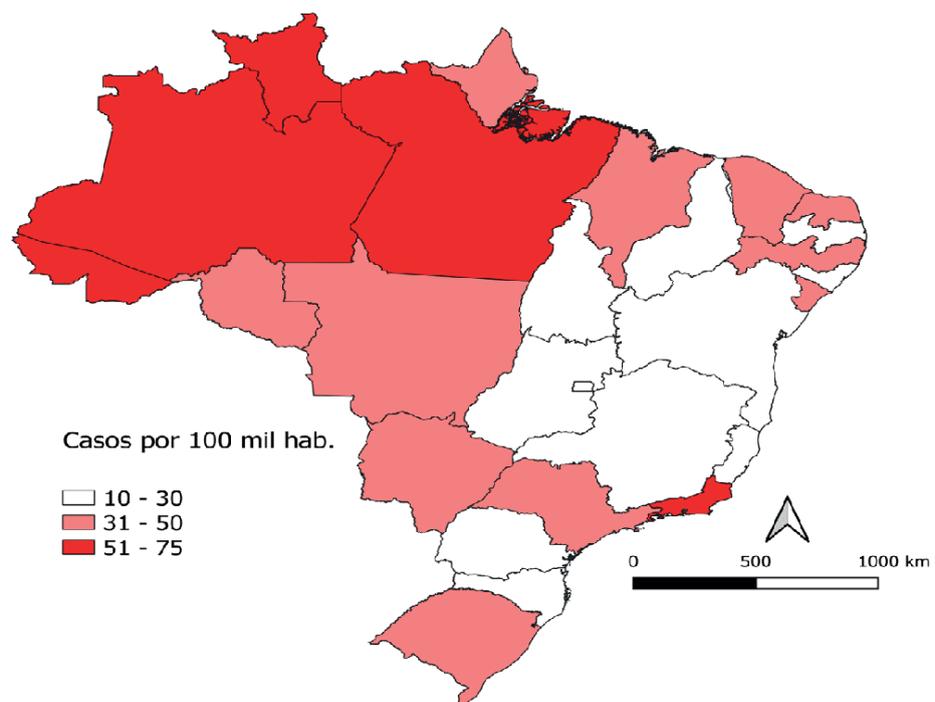
O Brasil é um dos 30 países que concentram 87% da carga mundial de TB. Apesar da redução média anual de 1,0% do número de casos entre 2009 a 2018, observou-se aumento no último biênio. Em 2019, foram diagnosticados 73.864 casos novos de TB, o que correspondeu a um coeficiente de incidência de 35,0 casos/100 mil habitantes. Há significativa heterogeneidade de distribuição da doença entre os estados, com os maiores coeficientes de incidência no Rio de Janeiro, Amazonas, Pará, Roraima e Acre (Figura 1) (BRASIL, 2019).

Em 2018, os estados brasileiros com os maiores coeficientes de incidência foram Amazonas (72,9 casos/100 mil hab.) e Rio de Janeiro (66,3 casos/100 mil hab.), cujas capitais também apresentaram as maiores taxas de incidência, de 102,6 casos/100 mil habitantes em Manaus e 89,9 casos/100 mil habitantes no Rio de Janeiro (BRASIL, 2019).

Em 2017, foram notificados 4.534 óbitos relacionados à doença no Brasil, representando um coeficiente de mortalidade de 2,2 /100 mil habitantes. O coeficiente de mortalidade foi superior a 3,0 /100 mil habitantes em quatro estados (Pernambuco, Rio de Janeiro, Amazonas e Pará), e inferior a 1/100 mil habitantes

no Distrito Federal, Tocantins e Santa Catarina. (BRASIL, 2019). Deve-se destacar que em 2018 os serviços de verificação de óbito notificaram 423 casos de TB, destes 199 (47%) na região Sudeste e 169 (40%) no Nordeste. Os estados com maior número de casos diagnosticados foram São Paulo, Pernambuco e Rio de Janeiro (BRASIL, 2019).

A Região Norte notificou 9.444 novos casos de TB em 2019 (BRASIL, 2020). Os registros do Ministério da Saúde apontaram que até 2018, o estado do Pará ocupava o 6º lugar no ranking brasileiro de incidência da doença (BRASIL, 2019). Em 2019, o estado registrou 4.459 casos, com coeficiente de mortalidade de 2,5/100 mil/habitantes. Nesse mesmo ano, a capital, Belém, notificou 1.354 novos casos de TB, com coeficiente de mortalidade de 6.0/100.000 habitantes (BRASIL, 2020).



**Figura 1** – Coeficiente de incidência de tuberculose (por 100 mil hab.). Unidade Federada, 2019.

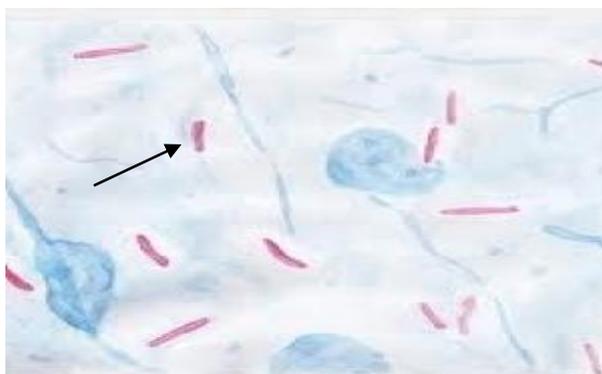
**Fonte:** Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

### 3.3 Agente etiológico

A TB é causada por bactérias do complexo *Mycobacterium*, que é composto por micobactérias distintas entre si e que apresentam semelhanças genotípicas

restritas ao complexo, cujos componentes são: *Mycobacterium tuberculosis* tipo *hominis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis-BCG*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae* e, *Mycobacterium pinnipedii* (CONDE et al., 2010). Destes, o *M. tuberculosis* é considerado o principal agente etiológico da doença em humanos (COLE, 2002).

As micobactérias pertencentes ao complexo *M. tuberculosis* são bacilos retos ou ligeiramente curvos, imóveis, não esporulados, com 1 a 10 µm de comprimento e 0,2 a 0,6 µm de espessura (Figura 2). A parede celular é composta por lipídios (ácido micólico), que formam uma barreira hidrofóbica resistente à descoloração por álcool-ácido, o que lhe confere a denominação de Bacilo Álcool-Ácido Resistente (BAAR). Além disso, essa estrutura desempenha papel importante na virulência do bacilo, por ser impermeável a vários medicamentos (DELOGU; SALI; FADDA, 2013). Contudo, é sensível a agentes físicos como calor e radiação ultravioleta. As bactérias desse complexo não são pigmentadas e apresentam crescimento lento, podendo ser encontradas em esfregaços como agrupamentos em forma de ramos alongados e tortuosos, denominados cordas ou fator corda (COELHO et al., 2007).



**Figura 2.** *Mycobacterium tuberculosis* vistas ao microscópio.

Fonte: Biolabor.com.br

### 3.4 Transmissão, sinais e sintomas

O *M. tuberculosis* é transmitido entre pessoas, pelas gotículas de flugge que são expelidas pela via aérea superior do doente com TB pulmonar ou laringea ativa durante a tosse, fala ou espirro, e que são inaladas por indivíduos saudáveis. As gotículas liberadas desidratam rapidamente e se transformam em partículas

menores ( $< 5-10\mu\text{m}$  de diâmetro), denominadas de núcleos de *Wells*, os quais contêm um a dois bacilos, e podem se manter em suspensão por várias horas, podendo alcançar os alvéolos pulmonares do indivíduo sadio, onde podem se multiplicar e levar a primo-infecção (RIEDER; OTHERS, 1999). Outras vias de transmissão (pele e placenta) são raras e desprovidas de importância epidemiológica. Os bacilos que se depositam em roupas, lençóis, copos e outros objetos dificilmente se dispersam em aerossóis e, por isso, não tem importância na transmissão da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

A forma pulmonar da doença, além de ser mais frequente é também a mais relevante para a saúde pública, principalmente em pacientes com baciloscopia positiva, dado seu papel na manutenção da cadeia de transmissão da doença. A forma extrapulmonar, ocorre comumente em pessoas que vivem com o HIV. O principal sintoma da TB é a tosse seca ou produtiva. Por isso, recomenda-se que todo sintomático respiratório (SR), isto é, o indivíduo com tosse por três semanas ou mais, seja submetido a exames para diagnóstico de TB. Outros sinais e sintomas são: febre vespertina, sudorese noturna, emagrecimento e fadiga (BRASIL, 2019). Além dos pulmões, a doença pode acometer vários órgãos como rins, ossos, meninges, etc (SMITH, 2003).

### 3.5 Patogênese

A forma ativa da doença pode ocorrer no primeiro contato com o bacilo ou após a reinfecção do indivíduo. O período de incubação varia entre 4 a 12 semanas (NOGUEIRA et al., 2012). Estima-se que apenas 10% dos indivíduos infectados desenvolverão a doença, seja nos dois primeiros anos após o contato ou ao longo da vida. Ressalta-se que o adoecimento prévio não imuniza o indivíduo (BRASIL, 2018).

O bacilo ao penetrar no alvéolo pulmonar se multiplica levando a uma reação inflamatória local decorrente da imunidade inata do indivíduo. Esta fase transcorre por aproximadamente 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 2 mm, formado

principalmente por material caseoso e células epiteliais, linfócitos, macrófagos, dentre outras (BRASIL, 2009).

Os agregados celulares contendo o bacilo formam as lesões granulomatosas características da TB, chamadas tubérculos. Este emaranhado de células que também envolve os fibroblastos forma o granuloma, que tem por objetivo impedir a disseminação do bacilo. O ambiente é inadequado 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).

A doença se restringe aos pulmões em cerca de 80% dos casos, e se apresenta como TB primária e 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, promovendo 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, decorrente de 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. Se caracteriza pela presença de múltiplos nódulos formando uma lesão granulomatosa (NOGUEIRA et al, 2012; BRASIL, 2011).

### 3.6 Diagnóstico

Os achados clínicos característicos da doença aliados as provas laboratoriais e de imagem asseguram o diagnóstico da TB. Diversos exames laboratoriais e de imagem podem ser empregados, como a baciloscopia do escarro, teste rápido molecular e cultura do bacilo.

### 3.6.1 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. Como estas manifestações são inespecíficas, elas tornam o exame físico inexpressivo (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 pode estar alterada com 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).

### 3.6.2 Diagnóstico laboratorial

Os principais exames laboratoriais para detecção do bacilo são a baciloscopia direta, a cultura e o teste rápido molecular (TRM-TB).

A baciloscopia do escarro apresenta valor preditivo positivo elevado (superior a 95%), porém com sensibilidade entre 40 a 60%. É realizada pela técnica da coloração específica Ziehl-Neelsen, que é de baixo custo e consiste na coloração da lâmina com escarro distendido a quente com fucsina fenicada, seguida de descoloração com álcool-ácido, de forma que somente as micobactérias ácido-resistentes mantêm a coloração vermelha. O número mínimo de bacilos necessário para o resultado ser positivo varia de 5.000 a 10.000 bacilos/ml (BRASIL, 2018).

A coleta de escarro pode ser espontânea ou induzida por nebulização ultrassônica de solução salina hipertônica a 3% (CONDE et al., 2000; MCWILLIAMS, 2002; BRASIL, 2008). Quando executada de forma correta, a

baciloscopia permite detectar cerca de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar em adultos. Já em crianças, a sensibilidade é reduzida, dada as dificuldades inerentes a coleta de amostra de escarro representativa. Independente da idade, a coleta deve ser realizada em duas ocasiões: uma no primeiro contato com o paciente e outra, no dia subsequente (BRASIL, 2019).

A cultura microbiológica é considerada padrão-ouro para o diagnóstico de TB, pois permite a identificação do *M. tuberculosis* e a realização de testes de sensibilidade antimicrobiana. É solicitada em casos pulmonares suspeitos e negativos à baciloscopia. Os principais meios de cultura usados são de Löwenstein-Jensen (meio sólido à base de ovo), e Middlebrook (sólido ou líquido, à base de Ágar). A cultura aumenta a probabilidade de diagnóstico em até 30% dos casos, quando comparada à baciloscopia direta, entretanto a confirmação diagnóstica é mais demorada (BRASIL, 2019).

O TRM-TB é um teste de amplificação de ácidos nucleicos para detecção de DNA dos bacilos do complexo *M. tuberculosis* e triagem de cepas resistentes à rifampicina pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real (WHO, 2011). O resultado é obtido em aproximadamente duas horas, sendo necessária somente uma amostra de escarro. A sensibilidade do TRM-TB para detecção do patógeno é de 90% (BRASIL, 2018).

Outros exames como histopatológicos e de imagem também são empregados para o diagnóstico da doença. Dentre estes, a radiografia do tórax é o de escolha para a avaliação inicial e o acompanhamento dos casos. Vários padrões radiológicos são sugestivos da doença, como cavidades, nódulos, consolidações, massas, processo intersticial (miliar), derrame pleural e alargamento de mediastino (BOMBARDA et al., 2009). Deve ser solicitada para todo paciente com suspeita clínica de TB pulmonar, e naqueles com diagnóstico bacteriológico positivo permite excluir outra doença pulmonar associada, avaliar a extensão da lesão pulmonar, etc.

Por fim, a prova da tuberculina indica a resposta imune do indivíduo frente às proteínas de *M. tuberculosis*. É considerado um método auxiliar de diagnóstico, além de identificar as infecções latentes. A tuberculina utilizada é o PPD-RT 23,

aplicada por via intradérmica no antebraço esquerdo, em volume de 0,1mL, que equivale a 2UT (duas unidades de tuberculina). A inoculação leva a formação de uma pápula, cujo diâmetro deve ser medido com régua entre 48 a 72 horas, podendo ser protelada até 96 horas (BRASIL, 2011a). A interpretação do teste é baseada no diâmetro da pápula (BRASIL, 2008).

### 3.7 Tratamento

A TB tem cura e o tratamento é gratuito e disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). O desfecho satisfatório dos casos requer que os princípios básicos da terapia medicamentosa sejam observados, assim como, os pacientes orientados quanto à doença e seu tratamento: medicamentos, duração e regime de tratamento, benefícios do uso regular e as possíveis consequências do uso irregular, as reações adversas, etc. Nas primeiras semanas, o paciente se sente melhor e, por isso, precisa ser orientado pelo profissional de saúde a continuar o tratamento, independente de seu quadro clínico (BRASIL, 2018).

O MS (2016) recomenda que pacientes com TB pulmonar sejam tratados com uma associação de quimioterápicos em dose fixa administrados em jejum. O tratamento dos casos novos consiste de duas fases: a intensiva, que dura dois meses, e são administrados rifampicina (600 mg), isoniazida (300 mg), pirazinamida (1600 mg) e etambutol (1100 mg) (2RHZE) e a de manutenção, por quatro meses, com rifampicina (600 mg) e isoniazida (300 mg) (4RH). A dose plena deve ser administrada em pacientes acima de 50 Kg (Quadro 1) (BRASIL, 2011).

ESQUEMA	FAIXAS DE PESO	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO
<b>RHZE</b> 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	
<b>RH</b> 300/150 mg <sup>1</sup> 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)

Fonte: (RATIONAL PHARMACEUTICAL MANAGEMENT PLUS, 2005; WHO, 2003). Adaptado de BRASIL, 2011.

R – Rifampicina; H – isoniazida; Z – Pirazinamina; E – Etambutol.

1A apresentação 300/150 mg em comprimido deverá ser adotada assim que disponível.

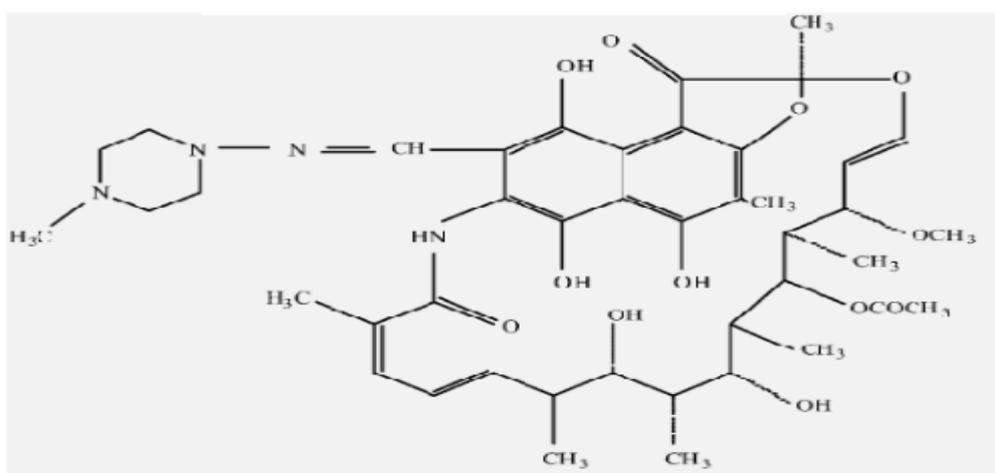
Esta associação de quimioterápicos apresenta propriedades essenciais para o sucesso terapêutico, por exemplo, a isoniazida e a rifampicina apresentam elevado poder bactericida, sendo ativas em todas as populações bacilares sensíveis, quer intracavitárias, nos granulomas, ou intracelulares. Além disso, a rifampicina é o medicamento com maior poder esterilizante. A pirazinamida é bactericida contra algumas populações de bacilos, entretanto, é ativa apenas em meio ácido (intracelular ou no interior dos granulomas). Por fim, o etambutol é bacteriostático, sendo utilizado para prevenir a emergência de bacilos resistentes (WHO, 2006).

### 3.7.1 Rifampicina

As rifamicinas são um grupo de agentes antibacterianos, pertencente à família dos antibióticos ansamicinas, que foram isolados pela primeira vez em 1959 por Sensi e colaboradores na companhia Lepetit SA em Milão, na Itália. 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<sub>43</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub> e massa molar de 822,95 g/mol. Sua fórmula estrutural

(Figura 3) é constituída por um núcleo cromofórico: naftohidroquinona; e duas cadeias, uma alifática e outra piperazínica. Apresenta característica anfótera atuando em pKa de 1,7 e 7,9. É estável em meio sólido até 70°C, já em meio aquoso é estável até 25°C. É facilmente degradada em meios ácido e básico, e mais lentamente em meio neutro. Possui boa solubilidade em diclorometano, clorofórmio e metanol, mas, é pouco solúvel em água, etanol e acetona (FARMACOPÉIA 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 a pirazinamida reduziu o tempo de tratamento de nove para seis meses (SOUZA, 2005; ABULFATHI, 2019). É usada nas duas fases para eliminação de bacilos de localização intra e extracelular (BRASIL, 2018). O sucesso terapêutico é cerca de 95%. A concentração inibitória mínima (CIM) varia de 0,05-0,50 µg/ml (ZHANG, 2005).



**Figura 3.** Estrutura química da Rifampicina.

**Fonte:** Lomillo et al, 2001.

### 3.7.1.1 Mecanismo de Ação da rifampicina

Baseia-se na inibição da RNA polimerase, bloqueando assim, a síntese de RNA mensageiro que produz proteínas essenciais para a informação genética da bactéria (FLOSS, 2005).

### 3.7.1.2 Farmacocinética

#### a) Absorção

A rifampicina é absorvida no estômago e no duodeno (MARIAPPAN & SINGH, 2003), e a biodisponibilidade oral é estimada em 90% (MARIAPPAN et al., 2003), sendo reduzida quando co-administrada com isoniazida, o que sugere instabilidade do fármaco no meio ácido estomacal. De fato, a rifampicina sofre hidrólise em meio ácido e esse processo é acelerado pela isoniazida, reduzindo a biodisponibilidade do fármaco (SHISHOO et al., 2001).

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

#### b) Distribuição

A rifampicina distribui-se por todo o organismo, sendo encontrada em concentrações eficazes em vários órgãos e líquidos corporais (SIPPEL et al., 1974 apud GOODMAN & GILMAN, 2004; ELLENHORN & BARCELOUX, 1988). A ligação às proteínas plasmáticas é cerca de 80% (FURESZ, 1970 apud GOODMAN & GILMAN, 2004).

#### c) Biotransformação

O fármaco é biotransformado 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 et al, 2011; BURMAN et al, 2001).

A rifampicina é um indutor de enzimas do CYP450 e a atividade 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 mantêm constantes até o final do tratamento. Este perfil deve-se a saturação da indução enzimática (SVENSSON et al, 2018).

Nem todas as isoenzimas do CYP450 parecem sofrer indução. Não há evidências na literatura de que CYP2D6 pode ser induzida por medicamentos (DOLIGALSK, 2012). Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e ácido valpróico) e rifampicina estão entre os medicamentos classificados como indutores fortes de CYP3A4. A indução desta isoenzima pode resultar em redução da efetividade de medicamentos metabolizados por ela, quando utilizados concomitantemente (CABRERA et al, 2009).

É crescente o interesse sobre as isoenzimas CYP3A4 e sua influência na farmacoterapia, pois, estima-se que estas sejam responsáveis pela metabolização de cerca de 50% dos medicamentos utilizados na prática clínica. Estão presentes nas células intestinais e hepáticas (WILKINSON, 2005).

#### 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 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 et al, 2001).

#### 3.7.1.3 Reações adversas

As reações adversas mais frequentes são: pruridos cutâneos, normalmente de leve intensidade, presente em até 6% dos casos e de resolução espontânea no decorrer do tratamento. Nos quadros mais intensos, o uso de anti-histamínicos orais e loções hidratantes tópicas geralmente são suficientes (AQUINAS, 1972; VILLARINO, 1997); transtornos gastrintestinais, os quais geralmente são leves e

caracterizados por náuseas, pirose e epigastralgia. Apresentam boa resolução com a introdução de medidas higieno dietéticas e a utilização de medicamentos sintomáticos (protetores gástricos e antieméticos) (GIRLING, 1977; VILLARINO, 1997).

Sintomas semelhantes a quadro gripal como febre, calafrios, perda de apetite, dor no corpo, mal-estar e tosse seca (síndrome *flu-like*) podem ocorrer, porém são raros. Outras reações pouco frequentes são: astenia, cefaléia, dispnéia e perda de coordenação motora (ZIERSKI, 1980; MARTINEZ, 1999; BRASIL, 2002; WHO, 2003; WHO, 2008). A hepatite medicamentosa normalmente apresenta um padrão de colestase. Ocorre em cerca de 3% dos pacientes quando há associação com isoniazida. São observadas elevações temporárias e autolimitadas das bilirrubinas. A ocorrência de exantema não é comum, porém torna obrigatória a interrupção do uso e a substituição por outro tuberculostático por ser considerada uma reação grave de hipersensibilidade (STEELE, 1991; BRASIL, 2002; WHO, 2003 e WHO, 2008).

### 3.7.2 Exposição a rifampicina

As concentrações plasmáticas de rifampicina nas doses terapêuticas apresentam elevada variação intra e inter individual, as quais têm sido relacionadas às características dos pacientes (idade, sexo, peso, etnicidade, má absorção, comorbidades, adesão ao tratamento prescrito, horário de administração e aos polimorfismos genéticos de enzimas responsáveis pelo metabolismo do fármaco e de transportadores), assim como, ao fármaco administrado (qualidade dos comprimidos dispensados e formulação terapêutica empregada) (KIM; LEE, 2009).

Por exemplo, a rifampicina é um indutor de isoformas do CYP450, aumentando seu próprio metabolismo, assim como, de outros fármacos. Alterações consequentes da indução de CYP3A4 por fenobarbital podem demorar entre 14 a 22 dias para serem observadas, em decorrência do longo tempo de meia vida deste medicamento. Diferentemente, a indução enzimática da CYP3A4 desencadeada pela rifampicina pode ser observada apenas 4 dias após sua administração (KALRA, 2007). Alguns medicamentos, como rifampicina e fenitoina, podem induzir o seu próprio metabolismo mediado por CYP3A4, num processo denominado

autoindução. As consequências da autoindução são o aumento do clearance e a redução do tempo de meia vida do medicamento, podendo resultar em um tipo de tolerância farmacocinética (ZHOU, 2008; KALRA, 2007).

Estudos mostraram que comorbidades, como o diabetes mellitus tipo 2, reduzem a exposição ao fármaco, entretanto, os mecanismos subjacentes ainda não foram completamente elucidados (HANNEKE et al, 2006). Alguns autores, creditam ao sobrepeso e a obesidade em diabéticos, enquanto outros, sugerem uma redução na absorção da rifampicina, decorrente das alterações metabólicas do diabetes mellitus. Além disso, doenças do trato gastrointestinal e a ingestão de sucos ácidos modificam a biodisponibilidade do fármaco (HANNEKE et al, 2006). Também interferem na exposição a não adesão ao tratamento resultante do uso prolongado da rifampicina nas duas fases de tratamento, as medidas antropométricas e a falta de protocolo para ajuste de doses em pacientes com sobrepeso ou obesos. Tais fatores podem comprometer o desfecho do tratamento, aumentando as taxas de falência terapêutica e de recorrência da infecção, assim como, a emergência de resistência (MOTTA, CALCAGNO, BONORA, 2017).

### 3.8 Adesão ao tratamento com rifampicina

O diagnóstico precoce, o esquema terapêutico adequado e a adesão plena ao tratamento contribuem para cura do paciente com TB (BRASIL, 2020). A adesão é um desafio, pois o abandono do tratamento pode repercutir de forma negativa para o paciente e para a comunidade, diminuindo as taxas de cura, mantendo a cadeia de transmissão e aumentando o risco de resistência aos fármacos de primeira linha e de óbitos associados à doença (BRASIL, 2020).

A OMS define a adesão do paciente ao tratamento como o grau de correspondência entre o comportamento e as recomendações acordadas com os profissionais da saúde: tomar os remédios, seguir uma dieta e/ou executar mudanças no estilo de vida. Para o Ministério da Saúde (BRASIL, 2008b), a adesão é definida como “um processo colaborativo que facilita a aceitação e a integração de um determinado regime terapêutico no cotidiano das pessoas em tratamento, pressupondo sua participação nas decisões sobre o mesmo”. Portanto, a adesão é um processo de negociação entre pacientes e profissionais de saúde,

reconhecendo as responsabilidades de cada um para fortalecimento da autonomia e do autocuidado (BRASIL, 2008b).

Em 2018, a não adesão ao tratamento da TB foi estimada no Brasil em 11,6% dos casos novos pulmonares, o que é cerca de duas vezes superior à taxa de 5% recomendada pela Organização Mundial da Saúde. Os maiores percentuais de abandono foram observados em Porto Alegre (25,3%), Porto Velho (24,6%), Florianópolis (23,4%) e Goiânia (21,3). Destes, 475 pacientes abandonaram o tratamento antes de 30 dias completos (BRASIL, 2020).

### 3.8.1 Fatores associados à não adesão no tratamento da tuberculose

Considera-se abandono de tratamento quando o paciente não comparece à unidade de saúde por mais de 30 dias consecutivos, após a data prevista de retorno. Segundo Morin (2002) e Ruddy et al (2009), nos casos de tratamento diretamente observado, o prazo de 30 dias é contado a partir da última tomada do medicamento. Dentre os fatores responsáveis pela não adesão, destacam-se:

- Relacionados ao paciente: capacidade de lidar com situações decorrentes do adoecimento, depressão e comorbidades ligadas à saúde mental e ao uso abusivo de substâncias psicoativas, percepção sobre a gravidade da doença e a regressão dos sintomas no início do tratamento;
- Relacionados à doença: gravidade do quadro clínico, tempo de duração do tratamento e sinais e sintomas;
- Relacionados ao tratamento: complexidade do esquema terapêutico, quantidade de comprimidos a serem ingeridos, efeitos adversos e propriedades organolépticas dos medicamentos como sabor, odor, etc.
- Relacionados ao contexto social: situações de vulnerabilidade social e a ausência de apoio para realizar o tratamento, influência exercida por familiares e amigos;
- Relacionados ao serviço: acesso à assistência e aos insumos, existência de um fluxo claro de atendimento e de infraestrutura adequada, boa comunicação e, principalmente, a qualidade da relação estabelecida com a equipe de saúde, dificuldade de acesso à unidade de saúde, aos medicamentos, aos profissionais e/ou incompatibilidade entre o horário de trabalho e o funcionamento da unidade

de saúde, pouca atenção às demandas dos pacientes, fragilizando as relações de vínculo entre os profissionais e os usuários.

### 3.8.2 Tratamento Diretamente Observado da Tuberculose

O tratamento diretamente observado (TDO) é considerado a principal ação de apoio e monitoramento do tratamento das pessoas com TB, e pressupõe uma atuação comprometida e humanizada dos profissionais de saúde. Além da construção do vínculo, o TDO inclui a observação da ingestão dos medicamentos, que deve ser realizada, idealmente, em todos os dias úteis da semana. Será considerado TDO se a observação da tomada ocorrer no mínimo três vezes por semana durante todo tratamento (24 doses na fase intensiva e 48 doses na manutenção) (BRASIL, 2019). Deve ser realizado por profissionais de saúde ou outros profissionais capacitados, desde que supervisionados pelos primeiros. A supervisão realizada por amigos, familiares não será considerada como TDO para o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) (BRASIL, 2019).

No Brasil, a cobertura do TDO ainda é considerada incipiente, pois em 2017, apenas 36,9% dos casos novos de TB pulmonar realizaram esse tipo de acompanhamento. A cobertura do TDO varia entre as regiões do País, por exemplo, Rio Grande do Sul (16,9%), Rondônia (17,1%), Amazonas (17,3%), Bahia (17,6%), Alagoas (22,4%), Maranhão (23,6%) e Rio Grande do Norte (23,9%). Em 2018, cerca de 26,4% de casos novos de TB pulmonar no Pará realizaram TDO, e apenas 17,4% na cidade de Belém (BRASIL, 2018).

### 3.8.3 Avaliação da adesão

A adesão pode ser investigada por métodos diretos e indiretos. Os primeiros quantificam ou identificam marcadores biológicos, como o fármaco ou seus metabólitos (LEITE e VASCONCELLOS, 2003; MELCHIORS e PONTAROLO, 2008). Os métodos indiretos incluem entrevistas e questionários destinados a avaliar os aspectos relacionados à administração dos fármacos, além da contagem de comprimidos e uso de dispositivos de monitoramento eletrônico de dispensação de medicamentos (MEMS). Esses métodos, em geral, são de baixo custo e de fácil aplicação, no entanto, podem superestimar a adesão pois o paciente pode omitir a

forma como usou o medicamento ou até mesmo descartar os comprimidos que não foram utilizados (LEITE e VASCONCELLOS, 2003; MELCHIORS e PONTAROLO, 2008).

As entrevistas estruturadas constituem um dos métodos indiretos mais utilizados, entretanto, essa abordagem pode causar constrangimento ao paciente. A pressão e a necessidade de responder o que seria correto levam a vários vieses na interpretação dos resultados. O teste de Morisky-Green (TMG) é um instrumento utilizado para medir a adesão ao tratamento, por meio das atitudes do paciente quanto à utilização dos medicamentos. Este teste pressupõe que o uso inadequado de medicamentos decorre de uma ou mais das seguintes situações: esquecimento, descuido, interrupção do medicamento quando sentir-se melhor ou interrupção do medicamento quando sentir-se pior (MORISKY, GREEN e LEVINE, 1986).

### 3.9 Medidas antropométricas e a exposição a rifampicina

O excesso de peso está claramente associado com o aumento da morbidade e mortalidade e este risco aumenta progressivamente de acordo com o ganho de peso (WAITZBERG, 2000). O Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (2019), recomenda que pacientes acima de 50 kg devem receber a dose plena dos medicamentos, entretanto, grande parte dos pacientes tem peso superior a 50 Kg, alguns apresentam sobrepeso e outros obesidade. Entretanto, o referido manual de tratamento não orienta acerca do ajuste de doses de rifampicina e dos demais quimioterápicos fármacos nesses pacientes. Via de regra, recomenda-se que as doses sejam ajustadas ao peso corporal do paciente adulto, e nas crianças com peso superior a 10 kg pela área da superfície corporal (BRASIL, 2019).

Há diferenças importantes na composição corporal entre indivíduos com sobrepeso, obeso e com peso normal, as quais podem influenciar na farmacocinética de vários medicamentos. Os obesos apresentam maior porcentagem de gordura e menor de tecido magro e água, quando comparados aqueles de peso normal. Além disso, o fluxo de sangue por grama de tecido adiposo é menor que nos não obesos, apesar do débito cardíaco e o volume sanguíneo total estarem aumentados na obesidade. Alterações hepáticas e renais também são

frequentes em obesos (MANCINI, 2001).

A absorção de medicamentos nos obesos parece não estar alterada. O volume de distribuição, porém, encontra-se aumentado pelo acúmulo significativo de alguns fármacos no tecido adiposo que leva ao aumento da meia-vida biológica, que é mais acentuado em fármacos não ionizados no pH do plasma. Já a ligação à albumina e outras proteínas plasmáticas, assim como, a biotransformação não são significativamente alteradas na obesidade, com exceção de alguns fármacos, cuja depuração aumenta em função do peso corporal. Em indivíduos obesos, a depuração renal é inalterada para alguns fármacos (digoxina, cimetidina) (MANCINI, 2001).

A antropometria objetiva a predição e a estimativa de componentes corporais. Filho (2003) explica que a antropometria é a ciência que estuda e avalia o tamanho, o peso e as proporções do corpo humano, através de medidas de rápida e fácil realização. No presente estudo, as medidas antropométricas estimadas foram: peso, altura, índice de massa corporal (IMC), percentual de gordura e circunferência abdominal.

O Índice de Massa Corporal (IMC), usado para classificar se o indivíduo está no peso ideal, abaixo do peso, com sobrepeso ou com obesidade. Foi implementado pela OMS em 1997. É considerado um padrão para avaliar os riscos relacionados a insuficiência ou ao excesso de peso. A OMS classifica como baixo peso (IMC abaixo de 18,5), peso normal (IMC entre 18,5 e 24,9), sobrepeso (IMC entre 25,0-29,9) e obesidade (IMC:30,0 ou mais) (WHO, 1997).

O percentual de gordura corporal (%GC) pode ser definido como a “associação do peso magro ao de gordura corporal, originando o peso corpóreo” (GETTMAN, 1994), que é composto de massa magra (músculos e vísceras), massa gorda (gordura) e água. Sua determinação é importante para quantificar gordura, músculo, osso e vísceras. Atualmente há diversas técnicas para cálculo do percentual de gordura entre elas, o adipômetro que mensura as pregas cutâneas, bioimpedância, tomografia, densitometria óssea, ressonância magnética, etc.

A bioimpedância é um método não invasivo para avaliar a composição corporal, massa magra, massa gorda e água corporal, que utiliza corrente elétrica

de baixa amplitude (500  $\mu$ A) e baixa frequência (50 KHz), portanto, sem risco à saúde do indivíduo (BRODIE, D.; MOSCRIP, V.; HUTCHEON, R., 1998). Para classificação do percentual de gordura corporal em cada sexo, são seguidos os valores propostos por Lohman (1992), que considera desejável para os homens  $\%GC \leq 15\%$ , limítrofe de 15,1 a 24,9% e elevado  $\geq 25\%$  e para as mulheres, desejável  $\leq 23\%$ , limítrofe de 23,1 a 31,9% e elevado  $\geq 32\%$ .

A circunferência abdominal (CA), avalia a adiposidade local, que permite prever risco de doenças cardiovasculares e síndrome metabólica em adultos (ROLLAND-CACHERA, M. F.; DEHEGER, M., 1998; SARNI et al, 2006). Os pontos de corte adotados de acordo com o grau de risco para doenças cardiovasculares são: risco aumentado para mulheres (CA > 80 cm) e para homens (CA > 94 cm), e risco muito aumentado para mulheres (CA > 88 cm) e para homens (CA > 102 cm) (LEAN et al, 1995).

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal e observacional de casos de 70 pacientes com diagnóstico clínico, radiológico e laboratorial de tuberculose pulmonar por *M. Tuberculosis* em ambas as fases de tratamento. Destes, 42 estavam na fase intensiva e 28 na fase de manutenção.

### 4.2 ASPECTOS ÉTICOS

O 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/UFPA) pelo parecer nº 2.911.799 (ANEXO 1).

### 4.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado na Unidade Básica de Saúde (UBS) do bairro do Guamá em Belém/Pa, no período de Agosto de 2018 a Março de 2020.

### 4.4 PACIENTES DA UBS

Pacientes com diagnóstico clínico, radiológico e laboratorial de tuberculose pulmonar por *M. tuberculosis*, em tratamento na fase intensiva ou de manutenção.

#### 4.4.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes de ambos os sexos;
- Idade mínima de 18 anos;
- Diagnóstico clínico e laboratorial de tuberculose pulmonar por *M. tuberculosis*;
- Concordaram com os termos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1).

#### 4.4.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes que não apresentaram condições mentais ou de saúde para participarem da pesquisa;
- Grávidas;
- Pacientes HIV positivos;
- Casos de tuberculose multirresistente;
- Aqueles que abandonaram o tratamento;
- Casos de retratamento;
- Aqueles que não aceitaram participar do estudo ou se recusaram a assinar o TCLE.

#### 4.5 MÉTODOS

- Delineamento para inclusão no estudo

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 aceitavam e preenchiam os critérios de inclusão, assinavam o TCLE (em anexo). A seguir, os pacientes receberam a medicação em jejum, supervisionada pela equipe do projeto, e foram entrevistados para o preenchimento do questionário socioeconômico (Apêndice 2), tiveram suas medidas antropométricas aferidas, responderam o teste de Morisky-Green e foram conduzidos para coleta de sangue. Os pacientes foram alocados de acordo com a fase de tratamento, aqueles com 30-40 dias na fase intensiva, e os demais entre 90-120 na fase de manutenção.

- Variáveis e instrumentos de coleta de dados

As seguintes variáveis foram investigadas: idade, sexo, grau de escolaridade; medidas antropométricas (peso, altura, IMC, percentual de gordura e circunferência abdominal), hábitos pessoais (etilismo, tabagismo e drogas ilícitas), concentrações plasmáticas de rifampicina e a adesão ao tratamento.

- Coleta de material biológico e processamento das amostras

Foram coletados cerca de 5mL de sangue de cada paciente, em tubo contendo

EDTA. As amostras foram mantidas sob refrigeração em um isopor, transportadas para o Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da UFPA, onde foram imediatamente centrifugadas a 3500 rpm por seis minutos para separação do plasma (MS, 2001), o qual foi transferido para tubos de polietileno devidamente identificados e armazenados a -20° C.

#### 4.6 DETERMINAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE RIFAMPICINA

A rifampicina foi determinada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) em cromatógrafo, composto por bomba quaternária (Flexar 20 LC®), detector PDA (Flexar Plus®) e forno de coluna (Flexar®), injetor manual tipo *reodine* com alça de injeção de 20µl. Os cromatogramas foram integrados pelo software Chromera® (Perkin Elmer, Waltham, MS, US®).

##### 4.6.1 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 plasma, empregando-se como solvente extrator o MTBE (éter metil terc-butílico). O plasma (150µL) foi transferido para tubo cônico de polietileno do tipo Eppendorf®, com capacidade de 1,5mL, homogeneizado por 5 min, adicionados 1000µL de MTBE (mantido sob refrigeração de -5°C) e levado ao vórtex por 10 segundos. A mistura foi centrifugada a 5.000 rpm 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 ressuspendido em 300µL da fase móvel (previamente refrigerada) e filtrada com filtro Millipore de 0,45 µm. O volume de injeção foi 20µL. Em todas as etapas, as amostras foram protegidas da luz e do calor.

##### 4.6.2 Condições cromatográficas

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

eluição foi de 10 min e o comprimento de onda foi 340nm.

#### 4.6.3 Parâmetros de revalidação

O método previamente validado no Laboratório de Toxicologia da UFPA mostrou-se linear no intervalo 1,0 a 15 µg/ml. Os coeficientes de variação intra e inter ensaios estimados em concentrações de 2,0, 5,0 e 10,0 µg/ml variaram de 14% a 17%, respectivamente. A recuperação média do analito 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 plasma de voluntário saudável acrescida de concentrações crescentes de rifampicina de 1µg/ml a 15 µg/ml, extraídas e analisadas conforme 4.6.1 e 4.6.2 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. Não foi encontrada interferência da pirazinamida, isoniazida, etambutol e metformina.

#### 4.7 DETERMINAÇÃO DO PESO, ALTURA, IMC, PERCENTUAL DE GORDURA, CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL E CÁLCULO DA DOSE INGERIDA EM mg/Kg

Foram aferidos em cada paciente o peso, a altura, o percentual de gordura e a circunferência abdominal. A dose diária administrada de rifampicina, expressa em mg/Kg, foi calculada através da razão entre a dose (mg) de rifampicina administrada e o peso do paciente (kg).

Para a mensuração do peso foi utilizada uma balança eletrônica portátil, com capacidade de 150 quilogramas (kg) e graduação de 100 gramas (g). A medida foi registrada em quilogramas, considerando a primeira decimal no visor da balança. A precisão das balanças empregadas no estudo foi previamente avaliada, com o auxílio de massas-padrão, descartando-se aquelas com desvios superiores a 1% do peso (IBGE, 2013).

A estatura foi estimada com estadiômetros portáteis para adultos, com trena retrátil, com extensão até 210 cm e precisão de 0,1 cm. O estadiômetro possui um cursor que desliza ao longo da superfície vertical para permitir a leitura e registro da

altura. A estatura de cada pessoa foi registrada em centímetros, considerando a primeira casa decimal (IBGE, 2013).

Os valores de peso e altura foram usados para estimar o IMC, que foi calculado pela divisão da massa do indivíduo (kg) pelo quadrado de sua altura (metros) (WHO,1997).

O percentual de gordura foi mensurado em uma balança de bioimpedância da marca OMRON, modelo HBF-214, que avalia a densidade corporal do indivíduo por meio de uma corrente elétrica de baixa amplitude e alta frequência aplicada. Assim, se consegue mensurar a passagem de sinais elétricos quando estes transitam pelos músculos ou gorduras. Quando a quantidade desses componentes varia, também variam os sinais elétricos emitidos, sendo possível obter uma medida confiável e precisa da quantidade de cada um dos componentes que formam o peso total (KUSHNER, 1990).

A circunferência abdominal foi determinada durante expiração normal na menor curvatura entre as costelas e a crista ilíaca sem comprimir os tecidos com fita métrica flexível e inelástica com extensão de 2m, dividida em cm e subdividida em mm. Quando não foi possível identificar a menor curvatura, obteve-se a medida 2 cm acima da cicatriz umbilical (MCCARTHY; JARRETT; CRAWLEY, 2001).

#### 4.8 AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO

A adesão dos pacientes ao tratamento da TB foi estimada pelo teste padronizado de Morisky-Green (Apêndice 3), adaptado por Almeida et al, (2014). É composto por 5 (cinco) perguntas relacionadas às atitudes do paciente quanto a utilização dos medicamentos, a seguir descritas.

- 1-Você esquece de tomar seus medicamentos?
- 2-Você toma os medicamentos sempre no mesmo horário?
- 3-Você para de tomar os medicamentos quando se sente melhor?
- 4-Você para de tomar os medicamentos quando se sente pior?
- 5-Você duplica as doses do medicamento?

Para cada pergunta, existe apenas uma alternativa de resposta, que pode

ser: Sempre; Quase sempre; Com frequência; Às vezes; Raramente e Nunca. A cada pergunta, atribui-se uma pontuação de 0 ou 6. A seguir, calcula-se a mediana, e pacientes que apresentarem valores iguais ou acima da mediana são considerados aderentes ao tratamento.

#### 4.9 ANÁLISE DE DADOS

Os dados estão apresentados como frequência de ocorrência ou como mediana, média e intervalos. A normalidade das variáveis foi estimada pelo teste de Lilliefors. A comparação das variáveis qualitativas foi realizada pelo teste do qui-quadrado ( $X^2$ ). O teste U de Mann Whitney ou o teste t de Student foram empregados para comparar as concentrações de rifampicina entre os pacientes aderentes e não aderentes, e entre os sexos e as fases de tratamento, assim como, para associar a circunferência abdominal e a porcentagem de gordura corporal ao sexo. O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para associar o IMC, a circunferência abdominal ou o percentual de gordura com as concentrações plasmáticas de rifampicina. A classificação entre pacientes aderentes e não aderentes baseou-se na mediana dos escores obtidos em cada entrevista. Pacientes com somatória dos valores de escores abaixo da mediana foram classificados em não-aderentes, já aqueles com escores acima da mediana foram considerados aderentes. O nível de significância aceita para rejeição da hipótese da nulidade foi 5%.

## 5 RESULTADOS

Foram incluídos 70 pacientes em ambas as fases de tratamento. Destes, 42 estavam na fase intensiva e 28 na manutenção. Suas características estão apresentadas na Tabela 1.

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

<b>Características</b>	<b>TB (n=70)</b>	<b>%</b>	<b>p valor</b>
<b>Sexo</b>			
Feminino	33	47.14	
Masculino	37	52.86	0.4832*
<b>Idade, anos</b>			
Feminino	38		0.2541** .
Masculino	41		
<b>Cor</b>			
Negro	12	17.14	
Pardo	57	81.43	<0.0001*
Branco	1	1.43	
<b>Escolaridade</b>			
Analfabeto	1	1.43	
Fundamental Inc.	21	30	

Fundamental	22	31.42	
Médio Inc.	3	4.29	<0.0001*
Médio	20	28.57	
Superior	3	4.29	
<b>Renda (Salário Mínimo)</b>			
<1	14	20	
1	32	45.71	
2-3	19	27.14	<0.0001*
3-5	5	7.14	
<b>Ingestão regular de bebida alcoólica</b>	14	20	<0.0001
<b>Tabagismo</b>	8	11.43	<0.0001*
<b>Uso de drogas ilícitas</b>	4	5.71	<0.0001*
<b>Baciloscopia positiva ao final da fase intensiva, %</b>	02	5,5	

---

\* qui-quadrado

\*\* teste t de student

A seguir, foi realizada a avaliação antropométrica na admissão ao estudo. Os valores médios e a variação do peso, altura e IMC em função do sexo dos pacientes em ambas as fases de tratamento estão apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Peso, altura e IMC dos pacientes incluídos no estudo de acordo com o sexo

<b>Sexo</b>	<b>x</b>	<b>mín-máx</b>
<b>Feminino</b>		
Peso,kg	56.62	36.1-80.8
Altura,m	1.56	1.39-1.66
IMC, kg/m <sup>2</sup>	23.39	13.3-35.9
<b>Masculino</b>		
Peso, kg	59.18	39.5-87.2
Altura,m	1.69	1.52-1.9
IMC, kg/m <sup>2</sup>	20.56	15.7-31.07

Os valores de IMC foram classificados de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (1997), que estratifica em baixo peso ( $\leq 18.5$ ), peso ideal (18.5-24.9), sobrepeso (25-29.9) e obesidade ( $\geq 30$ ). A Tabela 3 mostra a classificação dos pacientes incluídos no estudo segundo o IMC.

**Tabela 3-** Índice de Massa Corpórea dos pacientes do estudo.

<b>IMC*</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
≤ 18.5	15	21.43
18.5-24.9	40	57.14
25-29.9	11	15.71
≥30	04	5.72

Fonte: WHO (1997)  
 $\chi^2=60.15$   $p<,0.0001$

A circunferência abdominal média (cm) e intervalo de mulheres e homens participantes do estudo estão apresentadas na Tabela 4.

**Tabela 4.** Medidas da circunferência abdominal média de mulheres e homens incluídos no estudo.

<b>Circunferência abdominal, cm*</b>	<b>n</b>	<b>x</b>	<b>Mín-Máx</b>
Feminino	33	79.77	60 a 101
Masculino	37	80.62	66 a 114

\* $t=0.2047$ ;  $p=0.5596$ .

Para a classificação do percentual de gordura corporal de ambos os sexos, adotou-se o critério de Lohman (1992). Nenhum paciente apresentou valores que indicassem risco aumentado de doenças decorrentes do baixo peso. Portanto, considerou-se nível desejável para os homens quando  $\%GC \leq 15\%$ , limítrofe de 15,1 a 24,9% e elevado  $\geq 25\%$  e para as mulheres, desejável  $\leq 23\%$ , limítrofe de 23,1 a

31,9% e elevado  $\geq 32\%$ . As médias do percentual de gordura (%) de cada sexo e seus respectivos intervalos estão apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5.** Percentual de gordura, expresso em média e intervalo, em mulheres e homens incluídos no estudo.

<b>Percentual de gordura,%G*</b>	<b>n</b>	<b>x</b>	<b>Mín-Máx</b>
Feminino	33	31.86	14.7 a 49.6
Masculino	37	24.86	10.8 a 42.9

\*t= 3.295; p=0.0016

A concentração média de rifampicina de todos os pacientes foi 4.75ug/ml, variando de 1.37 a 14.2 ug/ml. As concentrações do fármaco em cada fase de tratamento estão apresentadas na Tabela 6. Houve influência significativa da fase de tratamento nas concentrações plasmáticas do fármaco, com valores significativamente maiores na fase intensiva (U=419; p=0.0426).

**Tabela 6.** Concentrações plasmáticas de rifampicina dos pacientes incluídos no estudo.

<b>Concentrações de rifampicina ug/ml</b>	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mín-Máx</b>
Fase intensiva	42	5.277	1.37 a 13.35
Fase de Manutenção	28	3.96	1.6 a 14.2

Concentrações plasmáticas de rifampicina acima de 8 ug/ml estão associadas a elevada eficácia terapêutica. Na Tabela 7, está apresentada a distribuição dos

pacientes com concentrações sanguíneas superiores a 8ug/ml em cada fase de tratamento.

**Tabela 7.** Distribuição das concentrações de rifampicina em amostras de plasma.

Concentração de rifampicina	intensiva (n=42)		manutenção (n=28)	
	n	%	n	%
Acima de 8 mg/ml	6	14.29	3	10.71

Como as medidas antropométricas apresentam valores de referência diferentes para homens e mulheres, efetuou-se a comparação das concentrações do fármaco entre os sexos dos pacientes em cada fase de tratamento, a fim de estimar a potencial influência deste preditor nos níveis plasmáticos do fármaco (Tabela 8).

**Tabela 8.** Concentrações plasmáticas de rifampicina de acordo com o sexo do paciente.

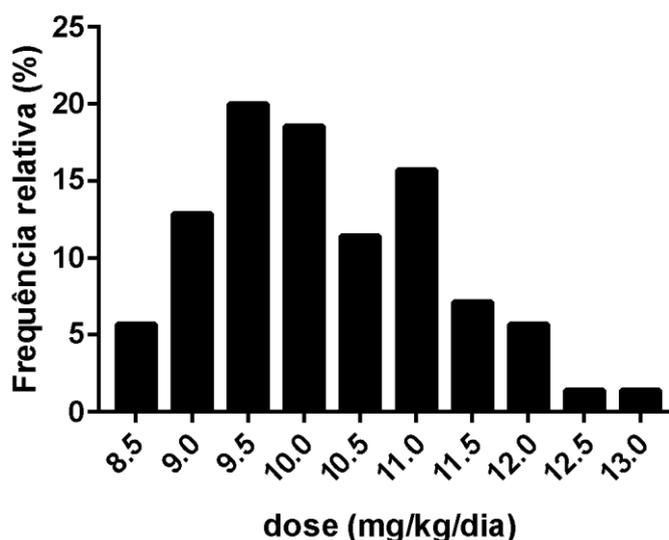
Concentrações de rifampicina ug/ml	n	Homens	n	Mulheres	p*
Fase intensiva	26	4.7 (1-37-13-3)	16	4.08 (1.5-8.3)	0.601
Fase de Manutenção	11	3.3 (2.37-12.3)	17	3.0 (1.8-9.84)	0.0521

\*teste U de Mann-whitney

Percebe-se que o sexo não influenciou de forma significativa as concentrações plasmáticas do fármaco. Portanto, as associações entre medidas antropométricas e níveis de rifampicina levaram em conta apenas a fase de

tratamento. Na fase intensiva, não houve associação significativa entre o IMC e as concentrações plasmáticas de rifampicina ( $Y = -0.07266X + 6.825$ ;  $R^2 = 0.0121$ ;  $p = 0.4871$ ), entre a circunferência abdominal e as concentrações plasmáticas de fármaco ( $Y = -0.0176X + 6.6.9$ ;  $R^2 = 0.0046$ ;  $p = 0.6674$ ) e entre o percentual de gordura e as concentrações de rifampicina ( $Y = -0.6883X + 3048$ ;  $R^2 = 0.0053$ ). Na fase de manutenção, a associação entre as concentrações plasmáticas de rifampicina e o IMC dos pacientes não foi significativa ( $Y = 0.0854X + 2.03$ ;  $R^2 = 0.0151$ ;  $p = 0.533$ ). Um resultado similar foi encontrado entre a associação da circunferência abdominal e as concentrações plasmáticas de fármaco ( $Y = 0.07465X - 2.037$ ;  $R^2 = 0.059$ ;  $p = 0.2106$ ) e entre o percentual de gordura e as concentrações do fármaco ( $Y = 0.0438X + 2.648$ ;  $R^2 = 0.0156$ ).

A dose média diária administrada aos pacientes foi 10.18 mg/kg/dia variando de 8.6 mg/kg/dia a 12.76 mg/kg/dia (Figura 5). As doses não apresentaram distribuição normal (Valor crítico = 0.1055;  $p < 0.05$ ).



**Figura 4.** Distribuição de doses de rifampicina.

Os resultados da aplicação do Teste de Morisky-Green (TMG), para avaliação da adesão nas duas fases de tratamento estão apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9.** Resultados da adesão ao tratamento de tuberculose nas fases intensiva e manutenção.

Adesão ao tratamento	Intensiva		Manutenção		p valor*
	n	%	n	%	
Aderente	37	88.1	23	82.14	0.4848
Não-aderente	05	11.9	05	17.86	0.116

\*teste do qui-quadrado

Por fim, as concentrações de rifampicina foram associadas aos resultados do teste de adesão de Morisky-Green (Tabela 10).

**Tabela 10.** Concentrações plasmáticas de rifampicina de acordo com a adesão ao tratamento da tuberculose.

Concentrações de rifampicina ug/ml	n	Adesão		Não adesão		p*
		n		n		
Fase intensiva	37	4.64 (1.37-13.3)		5	4.72 (3.74-6.48)	nc**
Fase de Manutenção	23	3.08 (1.6-14.2)		5	2.63 (1.6-5.48)	0.197

\*teste U de Mann Whitney

\*\* não calculado por insuficiência de dados

## 6 DISCUSSÃO

No presente estudo, foram investigados fatores que contribuem para a exposição a rifampicina em 70 pacientes com TB pulmonar distribuídos nas fases intensiva e de manutenção do tratamento. O desenho amostral do estudo, transversal e observacional, isto é, incluindo de forma aleatória pacientes de ambas as fases de tratamento, mostra-se adequado para os estudos de adesão, pois a repetição da entrevista do paciente empregando-se questionário semelhante, leva a um viés significativo na informação derivada desses formulários. Os parâmetros antropométricos dos pacientes do estudo, foram classificados de acordo com o sexo, dado que este é um preditor importante da variação destes parâmetros na população. Por fim, as concentrações de rifampicina e suas associações levaram em conta a fase de tratamento, considerada também um importante fator de variação dos níveis do fármaco.

A maioria dos pacientes era do sexo masculino, o que corrobora com estudos epidemiológicos realizados em outras regiões, que reportaram que a doença ocorre principalmente em homens (ALISSON, 2013; KUMAR et al., 2017). Pressupondo-se que o acesso ao tratamento é igual para ambos os sexos, é provável que as mulheres se preocupem mais com sua saúde, procurando os serviços de saúde primeiro que os homens, assim como, são mais participativas em situações que geram desconforto, como a espera para atendimento médico, realização de exames, etc (DODD et al., 2016). Além disso, a TB também se associa com atividades laborais desempenhadas pelos homens, aliada a maior incidência de alcoolismo e tabagismo neste sexo, os quais são fatores de risco para doença.

A cor parda predominou no estudo, dada a elevada miscigenação racial dos residentes na região amazônica. O ensino fundamental prevaleceu na casuística, o que confirma o perfil epidemiológico da doença, isto é, o baixo nível de escolaridade associado a um baixo status econômico e social. O baixo poder aquisitivo propicia atividades laborais mais vulneráveis à exposição ao bacilo (CHOI et al, 2016; GLAZIOU et al, 2015), influenciam os padrões de moradia e o perfil de alimentação e o menor conhecimento acerca da doença, sua transmissão e tratamento. A idade média da casuística foi semelhante em ambos os sexos, e correspondeu a idade considerada economicamente ativa, corroborando o significativo impacto social e

econômico da doença nas populações de menor renda (ALISSON, 2013; KUMAR et al., 2017).

Historicamente, a tuberculose tem sido associada a má-nutrição (SHAH, 2001). Sabe-se que doenças crônicas cursam com anorexia e ingestão insuficiente de alimentos, o que leva a um balanço energético negativo e conseqüente diminuição das reservas corporais de gordura e de massa muscular, resultando em emagrecimento acentuado (MONTEIRO, 2000). Além disso, há um impacto significativo das alterações nutricionais nas defesas orgânicas, assim como, no perfil farmacocinético de diferentes classes de fármacos. As medidas antropométricas usadas no presente estudo permitiram a estimativa fidedigna do perfil nutricional dos pacientes em ambas as fases de tratamento. Dada a pouca variabilidade dessas medidas na idade adulta e na ausência de comorbidades significativas, não foram feitas estratificações em função da fase de tratamento dos pacientes.

A avaliação do IMC mostrou que a maioria dos pacientes apresentou peso normal, além disso, a frequência de pacientes obesos e com sobrepeso foi semelhante a valores reportados em estudos nutricionais na região norte do Brasil. Ressalte-se que todos os pacientes do estudo, residiam na cidade de Belém e a maioria recebia de um a três salários mínimos, o que pode contribuir para maior oferta de alimentos, a menor custo, quando comparados aqueles residentes em áreas rurais.

As médias da circunferência abdominal dos homens e mulheres mostraram um baixo risco de doenças cardiovasculares. Nahás (2001), relatou que o risco de doenças é maior para as pessoas que acumulam gorduras na região abdominal (central), ao redor das vísceras. Amato & Amato (1997) mencionaram que a obesidade sobrecarrega os órgãos, principalmente o coração e o excesso de gordura corporal está relacionado ao aparecimento de inúmeras disfunções metabólicas e funcionais, tornando um problema de saúde pública (MCARDLE, et al, 1990). Existe uma forte associação entre obesidade e desenvolvimento de diabetes mellitus, disfunções pulmonares, doenças cardiovasculares, problemas biliares e alguns tipos de câncer (BRAY, 1990).

Corroborando os achados da circunferência abdominal, o percentual de gordura nas mulheres, mostraram-se significativamente superior ao dos homens, mesmo assim ambos foram classificados como dentro da região considerada limítrofe. De forma conjunta, as avaliações antropométricas mostraram a diferença entre sexos na distribuição de gordura pelo corpo. Tanto o homem como a mulher apresentam diferenças sexuais que levam ao maior acúmulo de gordura nas mulheres. A forma de distribuição do tecido adiposo, assim como seu acúmulo e mobilização se associam a testosterona e aos corticóides no homem e progesterona e estrógeno na mulher (BJORNTORP, 1991; BOUCHARD et al, 1991; POLLOCK & WILMORE, 1993).

A eficácia terapêutica da associação medicamentosa mostrou-se efetiva, pois a maioria dos pacientes apresentou baciloscopia negativa ao final do primeiro mês de tratamento. De fato, o percentual de sucesso de tratamento reportado para os casos novos com confirmação laboratorial foi de 74,6%, em 2016 (BRASIL, 2019).

A normalização das doses de rifampicina administradas diariamente pelo peso dos pacientes apresentou elevada variação e a distribuição foi assimétrica, sugerindo ser um preditor para variação dos níveis plasmáticos do fármaco. Deve ser destacado que o Programa de Controle da Tuberculose recomenda o uso da dose plena dos fármacos para pacientes acima de 50kg (BRASIL, 2011), e no presente estudo a variação de peso foi de 36.1 kg a 87.2 kg. Portanto, uma considerável proporção de pacientes usou sub doses de rifampicina, o que pode contribuir para exposição inadequada ao fármaco. Por outro lado, alguns pacientes também receberam doses elevadas do fármaco, o que pode levar o aumento dos efeitos adversos dependentes da dose.

As concentrações plasmáticas de rifampicina foram mensuradas em amostras coletadas em jejum, cerca de 1 a 2 horas após administração dos fármacos, o que corresponde, provavelmente a concentração máxima após uso de doses terapêuticas (BURMAN, GALLICANO, PELOQUIN, 2001). Existem diferentes formas de avaliar a exposição do *M.tuberculosis* a rifampicina, como a medida das concentrações plasmáticas em duas horas ou seis horas após administração do fármaco ou a área sob a curva (AUC<sub>0-24hs</sub>). Por fim, a relação entre a concentração

inibitória mínima (MIC) e a AUC também é utilizada na avaliação da exposição ao fármaco (BENETT, 2016).

Há consenso que a resposta terapêutica depende muito mais da dose administrada e as concentrações plasmáticas alcançadas, do que o tempo que as concentrações plasmáticas permanecem acima da CIM (TAWANDA, et al., 2007). De fato, a exposição do bacilo ao fármaco em concentrações sanguíneas acima da concentração inibitória mínima (0,05- 0,50 ug/ml para o tipo selvagem de *M. tuberculosis*) tem sido relacionada ao desfecho favorável do tratamento (MOTTA, CALCAGNO, BONORA, 2017).

A maioria dos pacientes apresentou concentrações sanguíneas de rifampicina abaixo de 8ug/ml nas duas fases de tratamento, entretanto, todas as concentrações estavam acima da CIM, portanto, e não influenciaram a resposta terapêutica, pois todos apresentaram conversão da baciloscopia durante o estudo. Outras investigações também relataram elevada porcentagem de pacientes com concentrações sanguíneas do fármaco, abaixo de 8 ug/ml. Van Ingen et al (2011), reportaram que uma dose diária de 600 mg de rifampicina promove concentrações plasmáticas acima da CIM, entretanto na parte final da curva dose X resposta, e recomendaram o aumento das doses do fármaco para otimizar o tratamento.

A rifampicina é um indutor enzimático de isoformas do citocromo P450, especificamente a CYP3A4, CYP2C9, e também das isoformas CYP1A2, CYP2C8 e CYP2C19, sendo capaz de induzir sua própria biotransformação, com consequente redução de sua meia vida plasmática quando usada de forma crônica (DOUGLAS e MCLEOD,1999, SVENSSON et al, 2018. Essa autoindução da rifampicina é mediado por CYP3A4 e as consequências desse processo são o aumento do *clearance* e a redução do tempo de meia vida do medicamento, podendo resultar em um tipo de tolerância farmacocinética (ZHOU, 2008; KALRA, 2007), o que foi evidenciado no presente estudo, pois as concentrações sanguíneas do fármaco foram significativamente superiores na fase intensiva de tratamento, quando comparada a manutenção. Além disso, o fármaco também induz transportadores como MDR1 e MDR2 (LIN, 2003).

O sexo não foi considerado um preditor de variação das concentrações

plasmáticas de rifampicina tanto em pacientes na fase intensiva, quanto naqueles na manutenção do tratamento, o que corrobora estudos que compararam a farmacocinética do fármaco entre homens e mulheres. Entretanto, houve elevada variação dos níveis plasmáticos de rifampicina nas duas fases de tratamento, o que pode ser devido aos seguintes fatores: (a) a dose de rifampicina empregada; (b) o tempo necessário para indução da atividade destas isoformas (ACOCELLA, 1978; RAY et al, 2003; GORSKI et al, 2004).

A associação entre as concentrações plasmáticas de rifampicina e as medidas antropométricas, como circunferência abdominal, IMC e percentual de gordura não foi significativa tanto na fase intensiva quanto na de manutenção do tratamento, o que corrobora o seu perfil farmacocinético, com reduzida meia vida biológica, rápida biotransformação a compostos polares, como a 25-desacetil-rifampicina e 3-formil-rifamicina, o que reduz o acúmulo no tecido adiposo (PELOQUIN, 1999).

O teste de Morisky-Green (TMG), mostrou que a adesão ao tratamento na fase intensiva foi de 88.1% e na manutenção de 82.14%. Este achado discorda de Farias de Oliveira (2012) e Chirinos (2011) que mostraram que as taxas de abandono são maiores na primeira metade do tratamento, o que se deve a maior incidência de reações adversas decorrentes do uso dos quatro fármacos em especial, a isoniazida e a pirazinamida. Entretanto, outros estudos apontaram que o risco de não-adesão aumenta com o decorrer do tratamento, quando o paciente acredita estar curado, uma vez que se encontram assintomáticos e estável (COSTA, 1998). Foi registrado em 2018 no Brasil a taxa de abandono de tratamento de 11%, o que é próximo ao dobro daquela recomendada pela OMS de 5% (BRASIL, 2019). Na cidade de Belém as taxas de abandono são cerca de 10%, o que corrobora os dados do presente estudo.

A mensuração das concentrações dos fármacos em fluidos biológicos é considerada o padrão ouro para os estudos de adesão. No caso da rifampicina, a reduzida meia-vida biológica e o tempo de absorção do fármaco constituem um desafio nos estudos de adesão (MOTTA, CALCAGNO, BONORA, 2017), e que podem justificar a ausência de diferença significativa nas concentrações plasmáticas do fármaco entre pacientes aderentes e não aderentes ao tratamento

da TB.

O presente estudo apresentou as seguintes limitações: a) o 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. b) 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 30 min a 1 hora e 50 min. Entretanto, é pouco provável que tais limitações tenham comprometido os resultados do presente estudo, pois as concentrações de rifampicina dos pacientes estudados concordaram com relatos acerca da farmacocinética deste fármaco.

## 7 CONCLUSÃO

### **Os resultados do presente estudo permitem concluir que:**

- A casuística incluída no estudo foi composta principalmente de homens adultos, pardos e com baixa escolaridade e renda;
- As concentrações plasmáticas de rifampicina foram acima da concentração inibitória mínima do *M. tuberculosis* indicando exposição adequada ao fármaco, o que pode ser aferido pela elevada proporção de pacientes que apresentaram conversão da baciloscopia ao final do primeiro mês de tratamento;
- O sexo não foi um preditor da variação das concentrações plasmáticas de rifampicina;
- A fase de tratamento foi considerada um preditor de variação das concentrações plasmáticas do fármaco;
- As concentrações de rifampicina não se associaram ao Índice de Massa Corporal, circunferência abdominal e percentual de gordura tanto em pacientes na fase intensiva, quanto naqueles na manutenção do tratamento;
- A adesão ao tratamento da tuberculose foi de 88.1% nos pacientes na fase intensiva e de 82.14% na manutenção;
- As concentrações plasmáticas de rifampicina não se associaram ao Teste de Morisky-Green.

## 8 REFERÊNCIAS

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.

ALMEIDA, E.D. et al. Estimates of adherence to treatment of vivax malaria. **Malaria Journal** 13:321. 2014.

ALLISON S. R. The role of sex differences in the prevalence and transmission of tuberculosis. **Tuberculosis** 93; 104 e 107; 2013.

AMATO, M. C. M. & AMATO, S. J. de T. A. **Mudança de hábito**. São Paulo: Faculdade Ibero-americana, 1997.

AQUINAS, M. et al. Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. **British Medical Journal**. v. 1, n. 5803, p. 765-771, 1972.

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.

BACIEWICZ, A. M. et al. Update on rifampin and rifabutin drug interactions. **American Journal of Medical Sciences**. v. 335, n. 2, p. 126-136, 2008.

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.

BASTA, P. C.; MARQUES, M.; OLIVEIRA, R.L de; CUNHA, E. A.T; RESENDES, A.P. DA C.; SOUZA-SANTOS, R. Desigualdades sociais e tuberculose: análise segundo raça/cor, Mato Grosso do Sul. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 5, p. 854-864, 2013.

BEN, A. J.; NEUMANN, C.R.; MENGUE, S. S. **Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos**. *Rev. Saúde Pública* [online]. 2012, vol.46, n.2, pp.279-289. Epub Feb 14, 2012. ISSN 0034-8910. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102012005000013>.

BENNETT, P. **Integrans and gene cassettes: a genetic construction kit for bacteria**. *J. Antimicrob. Chemother.*, v.43, p.1-4, 2016.

BIERRENBACH, Ana Luiza; GOMES, Adriana Bacelar Ferreira; NORONHA, Elza

Ferreira, SOUZA, Maria de Fátima Marinho de. 2007. **Incidência de tuberculose e taxa de cura. Brasil, 2000 a 2004.** Rev de Saúde Pública 41 (supl.1), p.24-33.

BJORNTORP, P. **Fat distribution during growth and later outcomes: possible mechanisms relating fat distribution and metabolism.** Goteborg, Sweden: Alan R. Liss. 1991.

BLOOM, B. R. Back to a frightening future. **Nature**, v. 358, n. 6387, p. 538-539, 1992.

BOCCIA , D. et al. The association between household socioeconomic position and prevalent tuberculosis in Zambia: a case-control study. **PloS one**, v. 6, n. 6, p. e20824, 2011.

BOMBARDA, S.; SEISCENTO, M. Tuberculose e Outras Micobacterioses. In: CUKIER, A.; GODOY, I.; PEREIRA, M..C.; FERNANDES, P. M. P. **Pneumologia:Atualização e Reciclagem.** 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 149-160.

BOUCHARD, C. **Heredity and the path to overweight and obesity.** Medicine and science in sport and exercise, v.23, n.3, p. 285-91, 1991.

BRAGA J.U. et al. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose nos serviços de atenção básica em dois municípios brasileiros, Manaus e Fortaleza, 2006 a 2008. **Cad. Saúde Colet.** 2012;20(2):225-33.

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

BRASIL. Ministerio da Saude. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias.** Brasília, MS, 2008.

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. 436 p.: il. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). ISBN 978-85-334-1447-1. – Brasília, 2008b.

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. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Rev Saúde Pública**, v. 44, n. 1, p. 200-202, 2010.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica: protocolo de enfermagem** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 168 p.: il. – (Série F. Comunicação e Educação em Saúde).

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 EPIDEMIOLÓGICA. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 284 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) ISBN 978-85-334-1816-5. Brasília, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico da tuberculose**. 2014. v. 44, 2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. **Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose**. Boletim Epidemiológico, v. 46, n. 9, p. 1-19, 2015.

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]** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 126 p.: il. Disponível em [http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/outubro/15/panorama\\_tuberculose\\_brasil\\_mortalidade.pdf](http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/outubro/15/panorama_tuberculose_brasil_mortalidade.pdf)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano nacional pelo fim da tuberculose** / 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.

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/DF. 2º edição. Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Volume 50.Nº 09. Mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Número especial. Mar. 2020.

BRAY, G.A. **Obesity.International Life Sciences Institute**. Present Knowledge in Nutrition. 6. ed. Ilsi North America, p. 28-46, 1990.

BRODIE, D.; MOSCRIP, V.; HUTCHEON, R. - Body composition measurement: A review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition*, **14(3)**:296-310, 1998.

BURMAN, W.J, GALLICANO, K, PELOQUIN, C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. *Clin Infect Dis*; 28:419–30,1999.

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

CABRERA, M.A.S.; DIP, R.M.; FURLAN, M.O. RODRIGUES, S. L. Use of drugs that act on the cytochrome P450 system in the elderly. *Clinics* 2009; 64(4): 273-278.

CARVALHO, AndreLuis Menezes; LEOPOLDINO, Ramon Weyler Duarte; DA SILVA, Jose Eduardo Gomes; DA CUNHA, Clemilton Pereira. Adherence to Drug. **Treatment among registered users in the "HIPERDIA" Program in Teresina in the State of Piauí**, 2011.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Tuberculosis morbidity–United States**,1992. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, v. 42, n. 36, p. 696- 697,703-704, 1993.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Tuberculosis (TB)**. 2012.

CHIRINOS, N.E.; MEIRELLES, B.H. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa. **Texto Contexto Enferm**. 2011; 20 (3): 599-606.

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.

CHUANG, Y. C. et al. Waist-to-thigh ratio can also be a better indicator associated with type 2 diabetes than traditional anthropometrical measurements in the Taiwan population. *Annals of Epidemiology*, New York, v. 16, p.321-331, 2006.

COELHO, A. G. V. et al. **Avaliação do crescimento em cordas na identificação presuntiva do complexo *Mycobacterium tuberculosis***. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Brasília, v. 33, n. 6, 2007.

COLE, S. T. **Comparative and functional genomics of the *Mycobacterium tuberculosis* complex**. *Microbiology*, Redwood, v. 148, n. 10, p. 148, 2002.

COMSTOCK, G.; EDWARDS, L.; LIVESAY, V. **Tuberculosis morbidity in the US Navy: its distribution and decline**. *American Review of Respiratory Disease*, v. 110, n. 5, p. 572-580, 1974.

CONDE, M. B.; SOARES, S. L. M.; MELLO, F. C. Q.; REZENDE, V. M.; ALMEIDA, L. L.; REINGOLD, A. L.; DALEY, C. L.; KRITSKI, A. L. Comparison of Sputum Induction with Fiberoptic Bronchoscopy in the Diagnosis of Tuberculosis: Experience at an Acquired Immune Deficiency Syndrome Reference Center in Rio de Janeiro, Brazil. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 162, n. 6, p. 2238-2240, 2000.

CONDE, M. B.; MARQUES, A. M. C.; PINHEIRO, V. G. F. Tuberculose. In: BARRETO, S. S. M.; FITERMAN, J.; LIMA, M. A. (Coord.) **Prática Pneumológica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 270-294.

CONDE, M.; FITERMAN, J.; LIMA, M. **Tuberculose**. Rio de Janeiro: GEN/Guanabara Koogan, 2011.

COSTA, J. S. D. et al. Controle epidemiológico da tuberculose na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: adesão ao tratamento. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 409- 415, 1998.

DELOGU, G.; SALI, M.; FADDA, G. **The biology of *Mycobacterium Tuberculosis* Infection**. *Mediterranean Journal of Hematology Infectious Diseases*, Roma, v. 5, n. 1, 2013.

DICKINSON, D. S. et al. Risk factors for isoniazid (INH)-induced liver dysfunction. **Journal of Clinical Gastroenterology**. v. 3, n. 3, p. 271-279, 1981.

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

DOLIGALSKI, C.T.; LOGAN, A.T.; SILVERMAN, A. Drug interactions: a primer for the gastroenterologist. **Gastroenterol Hepatol** 2012; 8(6): 373-383.

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.

DOUGLAS, J.G.; MCLEOD, M.J. Pharmacokinetic factors in the modern drug treatment of tuberculosis. **Clin Pharmacokinet**. v. 37, n. 2, p. 127-46, 1999.

ELLENHORN, M.J.; BARCELOUX, D.G. **Medical toxicology**. New York:Elsevier,

1988. p. 367-372.

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

FARIAS DE OLIVEIRA, J. de Cerqueira M. A. Abandono anunciado ao tratamento da tuberculose em uma unidade de saúde da família do Recife - a perspectiva do usuário. **Rev APS**. 2012;15(1):4-13.

FILHO, José Fernandes. **A Prática da Avaliação Física**. Seção: Avaliação. 2ª edição, 2003.

FLOSS H.G.; YU T.W. **Rifamycin ñ Mode of action, resistance and biosynthesis**. Chem Rev., 105, 621-32, 2005.

FRIEDEN T.R.; STERLING T.R.; MUNSIFF S.S.; WATT C.J.; DYE C. **Tuberculosis**. **Lancet**. 2003;362(9387):887-99.

FURESZ, S. Chemical and biological properties of rifampicin. **Antibiot. Chemother.** v. 16, p. 316-351, 1970. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. GOODMAN & GILMAN: as bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGRAW-Hill, 2004. p. 852-855.

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

GETTMAN, L. R. Teste de Aptidão Física. **Prova de esforço e prescrição do exercício**. Rio de Janeiro: Revinter.1994.

GIBSON, R.S. **Principles of nutritional assessment**. New York: Oxford University Press; 2005.

GIRLING, D. J. Adverse reactions to rifampicin in antituberculous regimens. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v. 3, n. 2, p. 115-132, 1977.

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.

GOODMAN & GILMAN: **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGRAW-Hill, 2004. p. 852-855.

GORSKI, J. C., VANNAPRASAHT, S., HAMMAN, M. A., AMBROSIUS, W. T., BRUCE, M. A. HAENHNER-DANIELS, B., HALL, S. D., The effect of age, sex, and Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol Pharmacokinetics in a Cohort of Tuberculosis Patients. **Clin Pharmacol Ther**. 2004.marc; 75 (3) 249.

HANNEKE et al. Exposure to Rifampicin Is Strongly Reduced in Patients with

Tuberculosis and Type 2 Diabetes. **Clinical Infectious Diseases**. 43:848–54; 2006.

HARGREAVES, J. R. et al. The Social Determinants of Tuberculosis: From Evidence to Action. **American Journal of Public Health**, v. 101, n. 4, p. 654-662, abr. 2011.

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

HASS, A. et al. **Acompanhamento farmacoterapêutico sob prescrição de antimicrobianos**. Um estudo em farmácia comunitária. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, v. 10, n. 2, p. 87-91, 2006.

HAWKSHEAD J.; KROUSEL-WOOD M.A. **Techniques for measuring medication adherence in hypertensive patients in outpatient settings: advantages and limitations**. *Dis Manage Health Outcomes*. 2007;15:109-18.

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.

IBGE. **Manual de antropometria**. Pesquisa Nacional de Saúde – PNS. Laboratório de Avaliação Nutricional de Populações – LANPOP. Rio de Janeiro, 2013.

JINDANI, A. et al. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. **The American Review of Respiratory Disease**. v. 121, n. 6, p. 939-949, 1980.

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.

KALRA, B.S. Cytochrome P450 Enzyme isoforms and their therapeutic implications: an update. **Indian J Med Sci** 2007; 61(1): 102-116.

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

KIDD, K.E.; Altman D.G. 2000. **Adherence in social context**. *Controlled Clinical Trials* 21:184S-187S.

KIM, H.J.; LEE, C.H. The impact of nutrition deficit on mortality in patients with pulmonary tuberculosis. Lee JH, Kim YW, Chung HS, Han SK, Shim Y-S, Kim DK, editors. **Int J Tuberc Lung Dis** 2009;vol: 14, p.79-85.

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

KUSHNER, R.F. **Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications.** J Am Coll Nutr 1992;2:199-209.

LAFAIETE, R. S., et al. **Investigação sobre o acesso ao tratamento de tuberculose em Itaboraí/RJ.** Esc. Anna Nery Rev. Enferm. 2011;15(1):47-53. doi:10.1590/S1414-81452011000100007.

LEAN, M. E. J.; HAN, T. S.; MORRISON, C. E. **Waist circumference as a measure for indicating need for weight management.** BMJ. 1995; 311: 158-61.

LEITE S.N.; VASCONCELLOS M. P. C. **Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura.** Ciênc Saúde Coletiva. 2003; 8(3):775-82. DOI:10.1590/S1413-81232003000300011.

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

LINCH, T.; PRICE, A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. **Am Fam Physician** 2007; 76: 391-396.

LOHMAN, T.G. **Advances in body composition assessment.** Champaign, Illinois: Human Kinetics Publishers; 1992.

LOOS, U.; MUSCH, E.; JENSEN, J.C.; MIKUS, G.; SCHWABE, H.K.; EICHELBAUM, M. Pharmacokinetics of oral and intravenous rifampicin during chronic administration. **Klin Wochenschr.** v. 63, n. 23, p. 1205-1211, 1985.

MACIEL, E.L.N.; SALES, C.M.M. **Epidemiological Surveillance Of Tuberculosis in Brazil: How Can more progress made?** Epidemiol Serv Saúde. [Internet]. 2016 Jan/Mar [cited Mar 30, 2017]; 25(1):175-8. doi: <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742016000100018>.

MANCINI, M. C. Desafios Diagnósticos e Terapêuticos no Obeso. Arq. Bras. **Endocrinol Metab** Vol 45 nº 6 Dezembro 2001.

MARIAPPAN, T.T.; SINGH, S. Regional gastrointestinal permeability of rifampicin and isoniazid (alone and their combination) in the rat. **Int J Tuberc Lung Dis.** v. 7, n. 8, p. 797-803, 2003.

MARTINS.C. M.;STAUFFER, A. B. **Educação e Saúde.** Rio de Janeiro: EPSJV/Fiocruz; 2007.

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.

MARTINEZ, E.; COLLAZOS, J.; MAYO, J. Hypersensitivity reactions to rifampin. **Medicine.** v. 78, n. 6, p. 361-369, 1999.

MCARDLE, et al..**Nutrição, controle de peso e exercício**. 3 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1990.

MCARDLE, W.; KATCH, F.; KATCH, V. **Fisiologia do exercício: Energia, nutrição e Desempenho humano**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

MCCARTHY, H. D.; JARRETT, K. V.; CRAWLEY, H. F. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, v. 55, p. 902-907, 2001.

MCWILLIAMS, T. et al. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. **Thorax**. v. 57, n. 12, p. 1010-1014, 2002.

MELCHIORS, A. C.; PONTAROLO, R. **Hipertensão Arterial: Análise dos fatores relacionados com o controle pressórico e a qualidade de vida**. 2008. Dissertação de (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.

MENDES, A.; FENSTERSEIFER, L. M. **Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento?** Boletim de Pneumologia Sanitária, Jacarepaguá, v. 12, n.1, p. 25-36, 2004.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de Vigilância Epidemiológica** – 6ª edição (2005) – 2ª reimpressão (2007) Série A. Normas e Manuais Técnicos. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília / DF. 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/tuberculose>. Acesso em 26/03/2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Boletim Epidemiológico. **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; ISSN 2358-9450; Mar. 2018.

MONTEIRO, J. P. et al. Resposta de fase aguda, subnutrição e estado nutricional do ferro em adultos com Aids. **Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical** 2000; 33 (2):175-180.

MORIN, M. De la recherche à l'intervention sur l'observance thérapeutique: contributions et perspectives des sciences sociales. In: AGENCE NATIONALE DE RECHERCHES SUR LE SIDA. L'observance aux traitements contre le VIH/sida: mesure, déterminants, évolution. 2. ed. (réédition). **Agence Nationale de Recherches sur le Sida**, v. Collection Sciences Sociales et Sida, 2002.

MORISKY D.E.; GREEN L.W.; LEVINE D.M. **Concurrent Predictive Validity Of a self-reported measure of medication adherence**. MedCare. 1986 Jan;24(1):67-74. Doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>.

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.

MUNRO, S. A., LEWIN, S. A., SWART, T., VOLMINK, J. A., **Review of Health Behavior Theories: How useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/AIDS?** BMC PublicHealth 2007, 7:104.

NAHÁS, M.V. **Atividade física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida mais ativo.** Londrina/PR : Midiograf, 2001.

NASCIMENTO, M. C. **Medicamentos: ameaça ou apoio à saúde?** Rio de Janeiro: Vieira e Lent, 2003. 197 p.

NIEMI, M.; BACKMAN, J. T.; FROMM, M. F.; NEUVONEN, P.J.; KIVISTÖ, K. T. Pharmacokinetic Interactions with Rifampicin: Clinical Relevance. **Clinical Pharmacokinetics**. v. 42, n. 9, p. 819-850, 2003.

NOGUEIRA, J.A.; OLIVEIRA, L.C.S.; SÁ, L.D.; SILVA, C.A.; SILVA, D.M.; VILLA, T.C.S. Vínculo e acesso na estratégia saúde da família: percepção de usuários com tuberculose. **Rev RENE**. 2012;13(4):784-793.

PAI, M. P.; MOMARY, K. M.; RODVOLD, K. A. Antibiotic drug interactions. **Medical Clinics of North America**. v. 90, n. 6, p. 1223-1255, 2006.

PARK, J. S. et al. Serum levels of antituberculosis drugs and their effect on tuberculosis treatment outcome. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v.. 60, n. 1, p. 92-98, 2016.

PASIPANODYA, J. G. et al. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. **The Journal of Infectious Diseases**. v. 208, p. 1464-1473, 2013.

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

PETERS T.J; SCHROEDER K.; ZELLER A. **Electronic pill boxes (MEMS) to assess the relationship between medication adherence and blood pressure control in primary care.** **Scand J Prim Health Care**. 2007;25(4):202-7. DOI:10.1080/02813430701651954.

PETRI, W. A. Quimioterapia da tuberculose, complexo mycobacterium avium e hanseníase. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Ed.). **Goodman et Gilman – As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. p. 1083-1101.

PIERINE, D. T. et al. **Composição corporal, atividade física e consumo**

**alimentar de alunos do ensino fundamental e médio.** Motriz, Rio Claro, v. 12, n. 2, p. 113-124, 2006.

PIÑEIRO, F.; GIL, V.; DONIS, M.; OROZCO, D.; PASTOR, R.; MERINO, J. **The validity of 6 indirect methods for assessing drug treatment compliance in arterial hypertension.** *Rev. Atención Primaria*, v. 19, n. 7, p.372-374, abril,1997.

POLEJACK, L.; SEIDL, E. M. F. Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral para HIV /aids: desafios e possibilidades. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 1201–1208, 2010.

POLLOCK, M.L.; WILMORE, J.H.; FOX III, S. **Exercício na saúde e na doença: Avaliação e prescrição para prevenção e avaliação.** Rio de Janeiro: Medsi, 1993.

POPKIN, B.M. The nutrition transition and obesity in the developing world. **J Nutr.** 2001; 131(3):871S-3S.

PRASANTHI, B.; RATNA, J. V.; PHANI, R. S. Ch. Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in human plasma. **Journal of Analytical Chemistry.** v. 70, n. 8, p. 1015-1022, 2015.

RAMOS , D. D.; LIMA, M. A. D. DA S. Acesso e acolhimento aos usuários em uma unidade de saúde de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de saúde pública**, v. 19, p. 27-34, 2003.

RAY, J., GARDINER. I., MARRIOTT, D., Managing Antituberculosis Drug Therapy by Therapeutic Drug Monitoring of Rifampicin and Isoniazid. **Intern Med J.** 2003 may-jun; 33 (5 – 6): 229- 234.

REIS, S.P.; HARTEK, J.; LIMA, L.M., VIEIRA, D.A.; PALHA,P.F.; GONZALES,R.I.C.**Geographic and organizational aspects of primary health care services in detecting tuberculosis cases in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil, 2012.** *EpidemiolServSaúde.* [Internet]. 2017 Jan/Mar [cited May 7, 2017]; 26(1):141-8. doi: <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742017000100015>.

RIEDER, H. L.; OTHERS. **Epidemiologic basis of tuberculosis control.** [s.l.] International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD ), 1999.

ROLLAND-CACHERA, M. F.; DEHEGER, M. Correlations between Anthropometric indicators of abdominal fat and fatness indices in children. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, Hampshire, v. 22, p. 11-19, 1998.

ROSSETTI, M. L. R. et al. Resistant tuberculosis: a molecular review. **Revista de Saúde Pública.** v. 36, n. 4, p. 525-532, 2002.

ROSSMAN, M. D.; MACGREGOR, R. **Introduction and brief history.** 1. ed. Philadelphia:McGraw-Hill, 1995.

RUDDY, K.; MAYER, E.; PARTRIDGE, A. (2009) *Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment*. *CA Cancer J Clin* **59**: 56–66.

SAAVACOOOL, J. **Philadelphia and the white plague**. *Trans Stud Coll Physicians Phila*, v. 8, p. 147-182, 1986

SAKAMOTO, K. **The pathology of mycobacterium tuberculosis infection**. *Veterinary Pathology*, Thousand Oaks, v.49, n. 3, p. 423-439, 2012.

SAMPAIO, M.H.B.; NOGUEIRA, K.S. **O Processo de Desenvolvimento Físico na Segunda Infância: uma análise de perfil de riscos à obesidade**. 2006.

SAN PEDRO, A. OLIVEIRA, R.M. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. **Rev Panam Salud Publica**. 2013;33(4):294-301. . PMID:23698179.

SARNI, R. S. et al. **Relação da cintura abdominal com a condição nutricional, perfil lipídico e pressão arterial em pré-escolares de baixo estrato socioeconômico**. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 87, p. 153-158, 2006.

SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; Comissão de Tuberculose. III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal brasileiro de pneumologia: publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia**, v. 35, n. 10, p. 1018–1048, 2009.

SCHIMITH, M. D.; LIMA, M. A. D. DA S. Acolhimento e vínculo em uma equipe do Programa Saúde da Família. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, p. 1487–1494, 2004.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE PÚBLICA DO PARÁ (SESPA). Disponível em: <http://www.saude.pa.gov.br/>. Acesso em 26/04/2020.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE BELÉM (SESMA). Disponível em: <http://www.belem.pa.gov.br/app/tb>. Acesso em 30/05/2020.

SHAH, S. et al. Severity of Human Immunodeficiency Virus Infection is associated with decreased phase angle, fat mass and Body Cell mass in adults with Pulmonary Infection in Uganda. **The Journal of Nutrition** 2001;131(11):2843-2847.

SHISHOO, C.J.; SHAH, S.A.; RATHOD, I.S.; SAVALE, S.S.; VORA, M.J. Impaired bioavailability of rifampicin in presence of isoniazid from fixed dose combination (FDC) formulation. **Int Pharm**. v. 228, p. 53-67, 2001.

SIDDIQI, K.; LAMBERT, M. L.; WALLEY, J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. **Lancet Infectious Diseases**. v. 3, n. 5, p. 288-296, 2003.

SIEGLER et al. Effect of meals on rifampicin absorption. **The Lancet**. 2 (7874

SIPPEL, J.E., MIKHAIL, I.A., GIRGIS, N.I., YOUSSEF, H.H. Rifampin concentrations in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis. **Am. Rev. Respir. Dis.** v. 109, p. 579-580, 1974. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. GOODMAN & GILMAN: as bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGRAW-Hill, 2004. p. 852-855. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. II Consenso Brasileiro de tuberculose. Diretrizes brasileiras para tuberculose 2004. J Bras Pneumol. 2004;30 (Supl 1):S1-S55. TAVARES, Walter. **Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos**. 2. ed. São Paulo:Atheneu, 1996. 792 p.):197–8; 1974.

SMITH, I. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. **Clinical Microbiology Review**. v. 16, p. 463-496, 2003.

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

SOUZA, K. M. J., SÁ, L. P., PALHA, P. F., NOGUEIRA, J. A., VILLA, T. C. S., FIGUEIREDO, D. A., Abandono do Tratamento de Tuberculose e Relações de Vínculo com a Equipe de Saúde da Família. **Rev. Esc. Enferm. USP** 2010; 44 (4): 904–11 [www.ee.usp.br/reeusp](http://www.ee.usp.br/reeusp)

STEELE, M. A.; BURK, R. F.; DESPREZ, R. M. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. **Chest**. v. 99, n. 2, p. 465-471, 1991.

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

TAWANDA, G., ARNOLD, L., DEZIEL, M. R., WEIGUO, L., PARSONS, L. M., SALFINGER, M., DRUSANO G. L. **Concentration - Dependent Mycobacterium tuberculosis Killing Prevention of Resistance by Rifampicin**. **Antimicrob. Agents chemother.** Nov 2007 vol. 51 nº 11, 3781 -3788.

TB CARE I. International standards for tuberculosis care, Edition 3. **The Lancet infectious diseases**, 12 jul. 2015.

VAN INGEN, J. et al. Xpert MTB/RIF®, a novel automated polymerase chain reaction-based tool for the diagnosis of tuberculosis. **Int J Tuberc Lung Dis**. 2011 Jul;15(7):988-9

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

VILLARINO, M. E. et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 155, n. 5, p. 1735-1738, 1997.

WAITZBERG,D.L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 3.ed.

Atheneu: São Paulo, 2000.

WALLACE, R. C.; GRIFFITH, D. E. Antimicrobial agents. In: MANDELL, G. L.; BENNET, J. E.; DOLIN, R. (Ed.). **Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases**. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier, 2009. p. 533-548.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic**. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva: World Health Organization, 1997. p. 107-158.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity**. Geneva: 1998.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes**. Geneva: World Health Organization, 2003.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age**. Methods and development. Geneva, 2006.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes**. Lisboa, 2006.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Tratamento da tuberculose: linhas orientadoras para programas nacionais**. Lisboa, 2006.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: Emergency Update 2008**. Geneva: World Health Organization, Stop TB Department, 2008.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes**. Geneva: World Health Organization, 2011.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definitions and reporting framework for tuberculosis**. Geneva: 2013.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Treatment of Tuberculosis: Guidelines**. 8. Ed. Geneva: World Health Organization, 2014.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2015**. 20 th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. 192 p.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO End TB Strategy**. [Internet]. Geneva(CH) Switzerland; 2015. [acesso em 30 abril. 2019]. Disponível em: [http://www.who.int/tb/post\\_2015\\_strategy/en/](http://www.who.int/tb/post_2015_strategy/en/).

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2016**. Geneva: WHO; 2016 [cited Mar 30, 2017]. Available From:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1>.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2018**. Geneva: WHO; 2018. Disponível em: <http://www.who.int/iris/handle/10665/274453>

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2019**. Geneva: WHO; 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>.

YEW, W. W. Clinically significant interactions with drugs used in the treatment of tuberculosis. **Drug Safety**. v. 25, n. 2, p. 111-133, 2002.

ZHANG, Y. The magic bullets and tuberculosis drug targets. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**. v. 45, p. 529-564, 2005.

ZHOU, S.F. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. **Current Drug Metabolism** 2008; 9: 310-322.

ZIERSKI, M.; BEK, E. Side-effects of drug regimens used in short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis: a controlled clinical study. **Tubercle**. v. 61, n. 1, p. 41-49, 1980.

## 9 APÊNDICE

### Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Participante)

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

NOME: \_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

#### Projeto: **ADESÃO AO TRATAMENTO E EXPOSIÇÃO A RIFAMPICINA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR ATIVA**

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 em pacientes com tuberculose pulmonar. Será aplicado questionários estruturados durante uma entrevista individual privada para coleta de dados, seguido de uma coleta de sangue. A sua participação nesta pesquisa apresenta 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 alfanuméricos. 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: Gisely France Abrantes Elias

Endereço: Passagem Gama Malcher, nº 40. Bairro Souza, Belém-Pará.

Fone: (91) 98212-1669.

#### TERMO DE 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 2 - Questionário socioeconômico

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

1. IDENTIFICAÇÃO				
Nº	Nome:			Ocupação:
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
Endereço:				Estado Civil:
Bairro:	Cidade:	Estado:	Local de Origem:	
Peso:	Altura:	Circunferência abdominal:		
Religião:	Glicemia:	Escolaridade:		
Renda Familiar:				
<input type="checkbox"/> ≤ 1 Salário mínimo <input type="checkbox"/> 1 Salário mínimo <input type="checkbox"/> 2 a 3 Salários mínimos		<input type="checkbox"/> 3 a 5 Salários mínimos <input type="checkbox"/> ≥ 5 Salários mínimos		Imóvel: <input type="checkbox"/> Próprio <input type="checkbox"/> Alugado <input type="checkbox"/>
Parentes <input type="checkbox"/> Favor <input type="checkbox"/> Outros		Nº pessoas da residência: _____		Nº de crianças (≤12 anos): _____
Nº de Adultos _____		Nº de cômodos utilizados como dormitório: _____		
2. HISTORICO DE SAUDE E HABITOS				
MORBIDADES				
<input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> Neoplasia <input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Outras.    Especificar: _____				
HABITOS				
Você faz uso de álcool?				
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
Já fez uso de álcool?				
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
Se sim, quanto tempo deixou de consumir? _____				
_____				
Fuma atualmente?				
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
Já fumou?				
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
Se sim, quanto tempo deixou de fumar? _____				

Faz uso de outras drogas ilícitas?			
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Se sim, qual (is)? _____			
Já fez uso de outras drogas ilícitas?			
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Se sim, quanto tempo deixou de fazer uso? _____			
<b>PRÁTICA ATIVIDADE FÍSICA</b>			
<input type="checkbox"/> Sim		<input type="checkbox"/> Não	
		<input type="checkbox"/> Antes do tratamento	
<b>3. HISTÓRIA DA DOENÇA</b>			
<b>TIPO DE ENTRADA</b>			
<input type="checkbox"/> Casos novo		<input type="checkbox"/> Recidiva	
		<input type="checkbox"/> Reingresso após abandono	
<b>SINAIS E SINTOMAS: ANTES DO TRATAMENTO</b>			
<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	
<b>BACILOSCOPIA DO ESCARRO</b>			
<input type="checkbox"/> Não realizou		<input type="checkbox"/> Positiva	
		<input type="checkbox"/> Negativa	
1º mês: _____ 2º mês: _____ 3º mês: _____ 4º mês: _____ 5º mês: _____ 6º mês: _____			
<b>CULTURA PARA <i>Mycobacterium tuberculosis</i></b>			
Material: _____		<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Não realizou	
<b>ACHADOS RADIOLÓGICOS PULMONARES (RX DO TÓRAX)</b>			
<input type="checkbox"/> Infiltrados	<input type="checkbox"/> Cavitação	<input type="checkbox"/> Padrão retículo-nodular	<input type="checkbox"/> Derrame pleural <input type="checkbox"/> Não realizou
<input type="checkbox"/> Consolidação	<input type="checkbox"/> Opacidades heterogêneas	<input type="checkbox"/> Padrão miliar	<input type="checkbox"/> Outro. Especificar:
<b>4. ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO:</b>			
<b>PERÍODO DE TRATAMENTO</b>			
_____ Semana		_____ Mês	
<input type="checkbox"/> Fase de Ataque		<input type="checkbox"/> Fase de Manutenção	
		<input type="checkbox"/> Fase após 6 meses	
<b>TRATAMENTO UTILIZADO PARA TUBERCULOSE</b>			
<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	
<b>SINTOMAS PRESENTES ATUALMENTE</b>			
<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	
<b>5. OCORRÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS</b>			

- |   |  |                                     |
|---|--|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Irritação gástrica | <input type="checkbox"/> Artralgia     | <input type="checkbox"/> Febre      |
| <input type="checkbox"/> Hepatopatia        | <input type="checkbox"/> Cefaleia      | <input type="checkbox"/> Neuropatia |
| <input type="checkbox"/> Prurido cutâneo    | <input type="checkbox"/> Hiperuricemia | <input type="checkbox"/>            |
| Outros: _____                               |  |                                     |

**Caso apresente efeito adverso:**

Fase: \_\_\_\_\_

Período de duração dos sintomas: \_\_\_\_\_

Houve suspensão do uso pelo paciente? \_\_\_\_\_



### Apêndice 3 - Questionário de Adesão

#### 6. ADESÃO AO TRATAMENTO:

##### TESTE DE MORISKY-GREEN

**1-Você esquece de tomar os seus medicamentos?**

Sempre     Quase sempre     Com frequência     Às vezes     Raramente     Nunca

**2-Você toma os medicamentos sempre no mesmo horário?**

Sempre     Quase sempre     Com frequência     Às vezes     Raramente     Nunca

**3-Você para de tomar os medicamentos quando se sente melhor?**

Sempre     Quase sempre     Com frequência     Às vezes     Raramente     Nunca

**4- Você para de tomar os medicamentos quando se sente pior?**

Sempre     Quase sempre     Com frequência     Às vezes     Raramente     Nunca

**5-Você duplica as doses do medicamento?**

Sempre     Quase sempre     Com frequência     Às vezes     Raramente     Nunca

**ANEXO 1**

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