



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

**CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE PIRAZINAMIDA E ÁCIDO ÚRICO EM
PACIENTES EM TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE**

ALBERTO CAMARÃO DE SOUSA

BELÉM- PA

2020

ALBERTO CAMARÃO DE SOUSA

**CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE PIRAZINAMIDA E ÁCIDO ÚRICO EM
PACIENTES EM TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, do Instituto de Ciências da saúde, da Universidade Federal do Pará (UFPA), para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. José Luiz Fernandes
Vieira

BELÉM - PA

2020

ALBERTO CAMARÃO DE SOUSA

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)

D278c DE SOUSA, ALBERTO CAMARÃO.
CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE PIRAZINAMIDA E
ÁCIDO ÚRICO EM PACIENTES EM TRATAMENTO PARA
TUBERCULOSE / ALBERTO CAMARÃO DE SOUSA.
— 2020.
37 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Jose Luiz Fernandes Vieira Dissertação
(Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas, Belém, 2020.

1. TUBERCULOSE. 2. PIRAZINAMIDA. 3.
HIPERURICEMIA. 4. ÁCIDO ÚRICO. I. Título.

CDD 610

ALBERTO CAMARÃO DE SOUSA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências farmacêuticas do instituto de ciências da saúde, da Universidade Federal do Pará, para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador:

Prof. Dr José Luiz Fernandes Vieira
Laboratório de toxicologia (UFPA)

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Flávio de Vasconcelos

Prof. Dr. Carlos Augusto Abreu Albério

Prof^a. Dra. Ana Cristina Baetas (Suplente)

Belém, 07 de dezembro de 2020.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS.....	12
2.1 Geral.....	12
2.2 Específicos.....	12
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
3.1 Contexto Histórico.....	12
3.2 Epidemiologia.....	13
3.3 Agente etiológico	14
3.4 Transmissão.....	14
3.5 Fisiopatogenia e sinais e sintomas da infecção.....	15
3.6 Diagnóstico.....	15
3.7 Tratamento	16
3.7.1 PIRAZINAMIDA.....	18
3.7.1.1 Síntese e mecanismo de ação.....	18
3.7.1.2 Farmacocinética e metabolismo	19
3.7.1.3 Reações adversas e efeitos colaterais.....	19
3.7.1.4 Ácido Úrico.....	19
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	21
4.1 Aspectos éticos.....	21
4.2 Modelo de Estudo.....	21
4.3 Pacientes.....	21
4.4 Tratamento e seguimento clínico laboratorial	21
4.5 Coleta do material biológico.....	22
4.6 Determinação de ácido úrico	22
4.7 Determinação de pirazinamida	23
4.8 Análise de dados	23
5. RESULTADOS.....	24
6. DISCUSSÃO.....	28
7. CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS.....	32

RESUMO

A tuberculose pulmonar é um problema relevante de saúde pública no Brasil, onde apesar das medidas de profilaxias empregadas, observa-se o número elevado de casos. O tratamento de primeira linha consiste em comprimidos em dose fixa combinada de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol na fase intensiva e de rifampicina e isoniazida na manutenção. É efetivo na maioria dos casos da doença, entretanto, as reações adversas contribuem para não adesão ao tratamento, o que pode levar a falha terapêutica. A pirazinamida é considerada a mais hepatotóxica e está associada a hiperuricemia, entretanto, poucos estudos investigaram esta reação, o que é relevante, pois quando acompanhada de sintomas álgicos pode levar ao abandono do tratamento. O objetivo do estudo foi mensurar as concentrações plasmáticas de pirazinamida por cromatografia líquida de alta eficiência e os níveis séricos de ácido úrico por espectrofotometria em 44 pacientes com diagnóstico clínico, laboratorial e por imagem de tuberculose ao final da fase intensiva de tratamento. A maioria dos pacientes eram homens, de baixa escolaridade e com reduzida renda mensal. A mediana das doses diárias de pirazinamida administradas aos pacientes do sexo masculino foi 26,2 (22,9 - 29,7) mg/kg e do sexo feminino foi 26,8 (23,2 - 30,8) mg/kg. As concentrações plasmáticas de pirazinamida nos homens foi 42 (10-168) µg/mL e nas mulheres foi 50,5 (10-110) µg/mL ($P < 0,05$). A mediana das concentrações plasmáticas foi superior a concentração inibitória mínima para cepas sensíveis do bacilo. As proporções de pacientes do sexo feminino e masculino com níveis séricos de ácido úrico acima do intervalo de normalidade foram 75% e 44,4%, com valores medianos de 7,6mg/dl e 7,4 mg/dl, respectivamente. O peso dos pacientes não foi considerado preditor das concentrações plasmáticas de pirazinamida, assim como as concentrações plasmáticas de pirazinamida e a dose administrada, expressa em mg/kg, não se associaram aos níveis séricos de ácido úrico. Os resultados do presente estudo demonstram que as doses de pirazinamida promovem concentrações plasmáticas que asseguram a exposição adequada do bacilo ao fármaco, os níveis de ácido úrico estavam aumentados nos pacientes do estudo, causado, provavelmente, pelos metabólitos da pirazinamida.

Palavras chaves: Tuberculose, Pirazinamida, Hiperuricemia e Ácido Úrico

ABSTRACT

Pulmonary tuberculosis is a relevant public health problem in Brazil, where despite the measures of prophylaxis used, there is a high number of cases. The treatment is carried out in two stages: the intensive one, when combined fixed-dose tablets composed of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol are administered and the maintenance phase with the use of rifampicin and isoniazid. This is effective in most cases of the disease, however, adverse reactions contribute to non-adherence to treatment, which can lead to therapeutic failure. Pyrazinamide is considered the most hepatotoxic drug, and causes several adverse reactions, such as hyperuricemia, however, few studies have investigated this reaction, which is relevant, because when accompanied by pain symptoms it can lead to treatment abandonment. The aim of this study was to measure plasma concentrations of pyrazinamide, by liquid chromatography of high-performance, and measure the serum acid uric levels, by spectrophotometry, in 44 patients positive by clinical, laboratory, and imaging tests. The measurement assay was done at the end of the intensive treatment phase. Most of the patients were men, with low education and low monthly income. The median daily doses of pyrazinamide administered was 26.2 (22.9-29.7) mg/kg to male patients and 26.8 (23.2-30.8) mg/kg to female. Plasma concentrations of pyrazinamide was 42 (10-168) $\mu\text{g/mL}$ to men and 50.5 (10-110) $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.05$) in women. The median of plasma concentrations was higher than the minimum inhibitory concentration for sensitive strains of the bacillus. The proportions of patients with serum uric acid levels above the normal range were 75% to female and 44.4% to male, with median values of 7.6 mg/dL and 7.4 mg/dL, respectively. Patient's weight was not considered as a predictor of plasma pyrazinamide concentrations. The plasma pyrazinamide concentrations and the administered dose, expressed in mg/kg, were not associated with serum uric acid levels. The results of the present study demonstrate that the doses of pyrazinamide provide plasma concentrations that ensure adequate exposure of the bacillus to the drug. Acid uric levels were increased in the patients of this study, probably caused by the metabolites of pyrazinamide.

Keywords: Tuberculosis, Pyrazinamide, Hyperuricemia and Acid Uric

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Esquema básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes (>10 anos de idade). R-Rifampicina; H-Isoniazida; Z-Pirazinamida; E-Etambutol 18
Figura 1	Distribuição de doses de pirazinamida em pacientes do sexo feminino (A) e masculino (B)..... 27
Figura 2	Associação entre os níveis de ácido úrico e pirazinamida em pacientes do sexo masculino (A) e feminino (B)..... 28
Figura 3	Associação entre o peso dos pacientes e as concentrações sanguíneas de pirazinamida..... 29
Figura 4	Associação entre a dose administrada de pirazinamida e os níveis de ácido úrico em pacientes do sexo feminino (A) e masculino (B)29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos pacientes incluídos no estudo	26
Tabela 2	Concentrações plasmáticas de pirazinamida e níveis séricos de ácido úrico.....	27

ABREVIATURAS E SIGLAS

A.C.	Antes de Cristo
BAAR	Bacilo Álcool Ácido Resistente
BK	Bacilo de KOCH
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CYP2E1	Citocromo 2E1
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
DOTS	Directly Observed Treatment Strategy
E	Etambutol
EDTA	Etilenodiamino Tetra-Acético
FC	Fator de calibração
FDA	Food And Drugs Administration
H	Isoniazida
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
MDR	Multidrogarresistente
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
MS	Ministério da Saúde
NADPH	Fosfato de Dinucleotideo de Nicotinamina e Adenina
NAT2	N-Acetiltransferase 2
OMS	Organização Mundial da Saúde
Ph	Potencial Hidrogeniônico
POA	Ácido Pirazinoico
Z	Pirazinamida
R	Rifampicina
RPM	Rotações por minuto
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TB	Tuberculose
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UBS	Unidade Básica de Saúde
UV	Ultra Violeta
WHO	World Health Organization
MTE	Éter metil Terc-Butílico

LISTA DE SIMBOLOS DE UNIDADES

dL	Decilitro
g	Gramma
Kg	Kilogramma
mg	Miligramma
mL	Mililitro
v/v	Volume/Volume
µg	Microgramma
µm	Micrômetros
°C	Graus Celsius

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é um importante problema de saúde pública no Brasil, onde são notificados cerca de 75.000 a 80.000 novos casos a cada ano, com taxa de mortalidade estimada em 5/10.000, o que coloca o país dentre os 22 que concentram a carga da doença no mundo (WHO, 2020).

É uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como bacilo de Koch (BK). O tratamento de primeira linha confere elevada taxa de cura e desde 2010, o Ministério da Saúde (MS) recomenda a associação de Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol e Isoniazida (BRASIL, 2019), administrada em duas fases, e geralmente, pelo período de seis meses para os casos novos da doença. Na fase intensiva, que corresponde aos dois primeiros meses de tratamento, são administrados os quatro fármacos em comprimidos únicos de dose fixa combinada. Já na fase de manutenção, por quatro meses, são utilizados rifampicina e isoniazida. As doses dos quimioterápicos são ajustadas ao peso de cada paciente (BRASIL, 2018).

A pirazinamida (Z), é usada apenas na fase intensiva; foi sintetizada em 1936, e tem sido empregada como tuberculostático desde 1952. A molécula da Z deriva do ácido nicotínico, possui estrutura molecular semelhante à isoniazida, porém não apresenta resistência cruzada com este fármaco. Possui ação bactericida e forte atividade esterilizante, especialmente em meio ácido no interior dos macrófagos e em áreas de inflamação aguda. A concentração inibitória mínima para cepas selvagens de *M. tuberculosis* varia entre 25 a 50,0 µg/mL (ARBEX et al., 2010).

Apesar da elevada taxa de cura dos casos novos de TB com o esquema terapêutico de primeira linha, diversos fatores comprometem o desfecho adequado dos casos, por exemplo: idade, comorbidades, uso de drogas ilícitas, polimorfismo genético de enzimas envolvidas na biotransformação de quimioterápicos, qualidade dos fármacos dispensados e as reações adversas (WHO, 2018).

As reações adversas contribuem decisivamente para o abandono do tratamento, o que colabora para emergência de resistência aos quimioterápicos de primeira linha, além de elevar os custos de retratamento e o tempo de terapia para TB; ocorrem em até 20% dos casos novos tratados com o esquema de primeira linha e são classificadas, de acordo com o risco a vida do paciente em menores e maiores. Algumas reações adversas requerem a interrupção do tratamento e a reintrodução de cada um dos fármacos de forma isolada, a fim de caracterizar aquele responsável pelo evento (VIEIRA & GOMES, 2008; WHO, 2018).

Ainda segundo, VIEIRA & GOMES, 2008; a Z é considerada o principal fármaco hepatotóxico dentre aqueles de primeira linha para tratamento da doença. Também há relatos de neurotoxicidade e hiperuricemia. Os sinais e sintomas álgicos, como artrite e dores articulares, são reações adversas relacionados a hiperuricemia não gotosa decorrente do uso de Z. O monitoramento desta reação adversa na fase inicial de tratamento da TB é importante, dado o importante processo inflamatório articular, entretanto, esta morbidade apresenta poucos estudos relacionando os níveis de ácido úrico e as concentrações sanguíneas de Z, o que justifica o presente estudo que se destina a mensurar as concentrações sanguíneas de Z e de ácido úrico em pacientes sob tratamento de tuberculose pulmonar.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Correlacionar as concentrações sanguíneas de pirazinamida e de ácido úrico em pacientes com tuberculose pulmonar ativa em tratamento com o esquema RHZE de primeira linha

2.2 Específicos

- Descrever aspectos sociais e demográficos dos pacientes incluídos no estudo;
- Estipular as doses de pirazinamida administrada aos pacientes;
- Determinar as concentrações plasmáticas de pirazinamida por cromatografia líquida de alta eficiência;
- Mensurar os níveis séricos de ácido úrico;
- Associar os níveis de ácido úrico e de pirazinamida;
- Correlacionar a dose administrada às concentrações plasmáticas de pirazinamida e de ácido úrico;
- Associar o peso dos pacientes as concentrações plasmáticas de pirazinamida.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Contexto Histórico

A tuberculose é uma das doenças mais antigas da humanidade, pois estudos de biologia molecular mostraram traços genéticos do *M. tuberculosis* em múmias egípcias e peruanas datadas de mais de 5 mil anos A.C. (GONCALVES, 2000).

No Brasil, os relatos da doença datam da época da colonização do país. Jesuítas e colonos europeus contaminados pela “peste branca”, como a TB era denominada àquela época, foram responsáveis por surtos epidêmicos que causaram elevado número de óbitos, conforme descrito nas cartas de José de Anchieta (1583) enviadas à Portugal referindo-se a doença *“os índios, ao serem catequizados, adoecem, na maior parte, com escarro, tosse e febre, muitos cuspiendo sangue, a maioria morrendo com deserção das aldeias”* (ROSENBERG, 1999).

Desde então, a TB permaneceu na história brasileira, afetando tanto pessoas desprovidas de recursos financeiros quanto celebridades como Álvares de Azevedo, Augusto dos Anjos, Castro Alves, Casimiro de Abreu, José de Alencar e Cruz e Sousa e até mesmo os imperadores D. Pedro I e D. Pedro II (ROSENBERG, 1999). A doença também foi relacionada a eventos históricos no país, como a Proclamação da República e a assinatura da Lei Áurea (MACIEL et al., 2012).

3.2 Epidemiologia

A TB é uma das principais causas de mortalidade no mundo, principalmente quando associada ao HIV. Em 1993, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu que a doença era uma emergência global e instituiu políticas de saúde destinadas a reduzir a incidência e até mesmo eliminar a TB até 2015, de acordo com os objetivos do milênio da Organização das Nações Unidas (ONU). Em 2006, a OMS lançou a campanha *“STOP TB”*. A OMS reportou redução do número de óbitos por TB de 1,8 milhão em 2000, para 1,3 milhão em 2017, entretanto, as taxas ainda são alarmantes em diversas áreas geográficas do mundo (WHO, 2020).

Em 2017, houve aproximadamente 10,0 milhões de novos casos da doença, dos quais, cerca de 1,3 milhões evoluíram a óbito. Neste sentido, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs reduzir o número de casos até o ano de 2035, objetivando alcançar a taxa de 10 casos por 100 mil habitantes (WHO, 2020).

No Brasil, foram notificados entre 2001 a 2018 pelo SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) o total de 1.570.501 casos de TB, apenas em 2018 foram confirmados 69.871 casos, e a região Norte reportou a maior incidência da doença; no estado do Pará foram registrados 3.232 casos novos de TB, (DATASUS, 2019). Lima et al. (2017) mostraram que a capital Belém concentra a maioria dos casos, com 7.444 casos notificados entre os anos 2006 e 2010, o que representa uma taxa de incidência de 93 casos por 100 mil habitantes. Os autores destacaram que os bairros com maior incidência da doença foram Águas Lindas, Una e Coqueiro, já as menores taxas foram encontradas nos bairros de Canudos, Fátima

e Baía do Sol, esta última localizada no distrito de Mosqueiro (L.S.SANDRA, et al., 2017)

A OMS redefiniu para o quadriênio de 2016 a 2020, os países nos quais a TB era considerada prioritária para controle e eliminação, com o intuito de melhorar o acompanhamento das políticas públicas para contenção da doença. Esta nova classificação é composta por três listas de 30 países, de acordo com seguintes critérios epidemiológicos: carga de tuberculose, casos multidroga-resistentes e coinfeção TB/HIV. O Brasil se encontra em duas dessas listas, ocupando a 20ª posição em relação a carga da doença e a 19ª quanto à coinfeção TB/HIV. Ressalta-se que os países que compõem estas listas concentram 87% dos casos da doença no mundo (BRASIL, 2017; WHO, 2020).

3.3 Agente etiológico

A TB pulmonar é causada pelo *M. tuberculosis*, que pertence ao Reino Monera, Filo Actinobacteria, Classe Actinomycetes, Ordem Actinomycetales, Família Mycobacteriaceae e Gênero *Mycobacterium* (BRASIL, 2017).

O *M. tuberculosis* também é conhecido como bacilo de Koch (BK) em homenagem ao pesquisador Robert Koch que o identificou em 1892. O complexo *Mycobacterium* abrange microrganismos que causam TB em humanos e animais. As espécies de maior importância epidemiológica nos animais são: *M. bovis* (gado), *M. caprae* (ovelha e cabra), *M. microti* (roedores) e *M. pinnipedii* (animais silvestres como focas e leões-marinhos). Em humanos, as espécies de maior importância são o *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* e o *M. canettii*. O *M. tuberculosis* é considerado o principal patógeno causador da doença em humanos (FORRELLAD et al., 2013; JAGIELSKI et al., 2016).

O *M. tuberculosis* apresenta-se como um bacilo imóvel, não capsulado, não esporulado, não formador de colônias e com dimensões variando entre 0,2 a 0,6 x 1 a 10 micrômetros. É um patógeno aeróbico, álcool-ácido resistente (BAAR), de crescimento lento e parede celular composta por estrutura lipídica e um polissacarídeo, constituída principalmente por ácido micólico e arabinogalactano, (SILVA, 2004; PEDRO et al., 2014; BRASIL, 2017).

3.4 Transmissão

A TB é uma doença infectocontagiosa e a transmissão ocorre pelo contato interpessoal com pacientes bacilíferos, isto é, com a forma pulmonar ativa da doença. Vários fatores influenciam a transmissão como: carga bacilífera, intensidade da

exposição (proximidade com o doente e o tempo de contato) e estado imune. Acredita-se que o tempo necessário de exposição para que ocorra a contaminação de um indivíduo saudável varia entre 100 a 200 horas (KOZAKEVICH & SILVA, 2015). Ao tossir ou espirrar, o paciente com TB ativa expele as gotículas de *Flügge*, que são partículas salivares com grande potencial em carrear os bacilos, que podem conter em seu núcleo de *Wells* cerca de 1 a 3 bacilos. É importante salientar que somente as gotículas desidratadas e de tamanho inferior a 5 µm conseguem se manter em suspensão e alcançar as vias aéreas de um indivíduo saudável (KOZAKEVICH & SILVA, 2015).

3.5 Fisiopatogenia e quadro clínico

Ao penetrar nas vias aéreas superiores do indivíduo, os bacilos irão se depositar no parênquima pulmonar, às custas de movimentos propulsores durante a inspiração. Ao atingirem os alvéolos, ambiente extremamente favorável ao seu desenvolvimento dada a presença de oxigênio, irão invadir os macrófagos, os quais os apresentarão aos linfócitos T; a exposição ao bacilo e sua digestão são requisitos para elaboração de uma resposta efetiva do sistema imune (ABBAS et al., 2012).

A apresentação ocorre mediante a acoplagem de peptídeos do bacilo à um complexo proteico chamado de MHC (Complexo Principal de Histocompatibilidade) que irá expressar em sua membrana moléculas de reconhecimento pelos receptores *Toll* dos linfócitos, induzindo uma resposta celular efetiva com produção de citocinas, perfurinas e granzimas (ABBAS et al., 2012). Pacientes com resposta imune comprometida, os portadores de cepas virulentas ou aqueles se expuseram a elevada carga bacilífera podem desenvolver um quadro de pneumonia. A seguir, é ativada a resposta inflamatória, com posterior limitação do espaço residual pelo fibrinogênio; o tecido sofre necrose de aspecto caseoso, sendo envolvido por um arcabouço proteico e celular denominado granuloma (FERRAZ et al., 2006; MOUTINHO, 2011).

A TB geralmente evolui de forma aguda, subaguda ou crônica. Os principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes na fase aguda da doença são tosse produtiva persistente por um período superior a três semanas, hemoptise, dispneia, dor torácica, rouquidão, febre, sudorese e perda ponderal (VERONESI & FOCACCIA, 2010).

3.6 Diagnóstico

O diagnóstico da TB é realizado por meio de exames clínicos, laboratoriais (cultura e baciloscopia) e de imagem (radiografia do tórax e tomografia). Além disso, técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase, têm sido amplamente

usadas atualmente para identificação do bacilo. A confirmação diagnóstica se dá pela identificação do *M. tuberculosis* no escarro, lavado brônquico ou lavado broncoalveolar (FERRI et al., 2014).

A baciloscopia é comumente usada na rotina laboratorial e na atenção básica à saúde, por ser um exame simples, de baixo custo e de fácil execução. É realizada com amostras de escarro coletadas pela manhã e em dias sucessivos. A coleta deve ser realizada em um frasco estéril de boca larga com tampa de rosca para evitar extravasamento do material biológico (FERRI et al., 2014). Nos pacientes sem expectoração, mas que apresentem radiografia de tórax sugestiva de TB, a indução do escarro pode ser feita com solução salina hipertônica em concentração de 3%. O material biológico é disposto de forma concêntrica em lâminas que são coradas pela técnica de Ziehl-Neelsen e por fim visualizadas ao microscópio óptico.

A baciloscopia do escarro apresenta sensibilidade limitada, pois os resultados são positivos apenas quando a carga bacilífera for igual ou superior a 5 mil bacilos por mL de amostra (CAMPOS, 2006). Portanto, a cultura em meios específicos para crescimento do *M. tuberculosis* é considerada o padrão ouro para diagnóstico da doença, além disso, permite estimar a sensibilidade da cepa do bacilo aos quimioterápicos de primeira linha (KOZAKEVICH & SILVA, 2015). Atualmente estão disponíveis vários meios de cultura, a base de ágar, meios líquidos, porém o mais utilizado e recomendado pela OMS é o de Lowenstein-Jensen (ZOCCOLI & OPLUSTIL, 2010).

3.7 Tratamento

A TB é curável em todos os pacientes, desde que sejam tratados de forma adequada. Cerca de duas a três semanas após a instituição da quimioterapia, o paciente deixa de ser bacilífero, portanto, não transmite mais a doença. As diferentes populações bacilares, sobretudo aquelas de crescimento lento e intermitente presentes nas lesões caseosas e no interior de macrófagos requerem tratamento por seis meses, para que sejam eliminadas, evitando assim, a recidiva da doença (RABAHI et al., 2017; BRASIL, 2018).

O MS recomenda que o tratamento dos casos novos de TB seja realizado em duas fases, a intensiva e a de manutenção. Os fármacos são dispensados como comprimidos de dose fixa combinada com doses ajustadas ao peso do paciente. Na primeira fase, são associados quatro fármacos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol). Esse período tem duração de dois meses e tem como objetivo reduzir rapidamente a população de bacilos e conseqüentemente a transmissão da doença.

(RABAHI et al., 2017; BRASIL, 2018). Na fase de manutenção, são associados medicamentos dotados de ação bactericida e esterilizante (rifampicina e isoniazida), de forma a assegurar a eliminação dos bacilos latentes ou persistentes. Essa fase dura em torno de quatro meses, sendo importante para reduzir o risco de recidiva após cura da doença (COURA, 2013; MALACARNE et al., 2019).

No quadro 1 está apresentado o esquema básico de tratamento dos casos novos de tuberculose pulmonar preconizado pelo Ministério da Saúde no Brasil e disponibilizado pelo SUS. São utilizados a Pirazinamida (Z), Etambutol (E), Rifampicina (R) e Isoniazida (H), conforme a fase do tratamento e o número de comprimidos usados ao dia depende do peso do paciente (BRASIL, 2018).

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

Quadro 1. Esquema básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes (>10 anos de idade). R-Rifampicina; H-Isoniazida; Z- Pirazinamida; E-Etambutol.

Fonte: BRASIL. 2018.

Em algumas condições clínicas a segunda fase de tratamento pode ser estendida para sete meses ou mais, por exemplo, nos portadores de HIV/AIDS, diabéticos dependentes de insulina, comorbidades que causam imunossupressão, naqueles que apresentam baciloscopia de escarro positiva no quinto ou sexto mês de tratamento, aqueles com baciloscopia negativa entretanto com evolução clínica e radiológica desfavorável, os casos de resistência isolada a rifampicina ou isoniazida e a história de tratamento anterior para TB (HOW, 2019).

Dentre os quatro fármacos que compõem a poliquimioterapia para TB, a pirazinamida apresenta maior potencial de causar hepatotoxicidade e outras reações

adversas, dentre elas, a hiperuricemia que leva a sintomas álgicos, com incômodo doloroso que pode comprometer a adesão ao tratamento (WHO, 2018).

3.7.1 PIRAZINAMIDA

A Z é um pó cristalino, inodoro, de cor branca. Possui fórmula molecular $C_5H_5N_3O$ e massa molar de 123,11 g/mol. Têm ação tuberculostática em pH ácido, solubilidade parcial em água, sendo pouco solúvel em éter etílico e clorofórmio; o ponto de fusão varia de 188 a 191 °C (KATZUNG, et al., 2017).

A fórmula estrutural (Figura 1) apresenta um grupo funcional amida ligado a uma cadeia cíclica, insaturada e heterogênea contendo dois nitrogênios como heteroátomos (GALLO & RADAELLI, 1976).

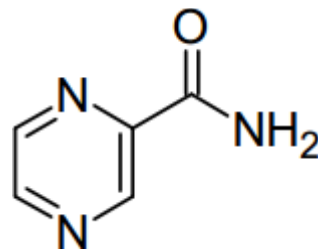


Figura 1. Fórmula estrutural da Pirazinamida

Fonte: GALLO & RADAELLI, 1976.

3.7.1.1 Síntese e mecanismo de ação

A Z foi sintetizada em 1936 (LIMA et al., 2011). É considerada um pro- fármaco, análogo sintético da nicotinamida, que requer ativação a um derivado ácido para exercer atividade biológica. O mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado, mas acredita-se que o fármaco atravesse a parede celular do *M. tuberculosis* de forma passiva sendo convertido em ácido pirazinóico e outros derivados ácidos pelas enzimas nicotinamidase/ pirazinamidase, codificadas pelo gene *pncA* do bacilo (ARBEX et al., 2010).

É importante salientar que na forma oxidada, o ácido pirazinóico alcança maiores concentrações no citoplasma bacteriano, quando comparada ao fluido extracelular. Há diminuição do pH intracelular, o que leva a inativação de enzimas aí localizadas, como a ácido graxo sintetase I, e como consequência, a síntese do ácido micólico, que é um componente essencial da parede celular do bacilo. Destaca-se que as mutações no gene *pncA* são responsáveis pela resistência do bacilo ao fármaco

(ARBEX et al., 2010).

3.7.1.2 Farmacocinética e metabolismo

A Z é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, com biodisponibilidade estimada em 80%. As concentrações plasmáticas de pico são alcançadas em torno de 1 a 2 horas após administração oral. Doses orais entre 20 a 25 mg/kg levam a concentrações plasmáticas de 30 a 50 µg/mL. Apresenta elevada distribuição pelos tecidos e fluidos corporais, incluindo o fígado, pulmões e líquido cefalorraquidiano. Cerca de 10% do fármaco se liga as proteínas plasmáticas (KATZUNG et al., 2017) (Goodman, 2006)

A meia-vida biológica ($t_{1/2}$) da Z varia entre 8h a 11h, podendo ser prolongada naqueles com alterações nas funções renal ou hepática. Cerca de 70% da dose administrada é excretada por filtração glomerular, entre 4 a 14% na forma inalterada e o restante como produto de biotransformação (BRASIL, 2016).

Os principais metabólitos são o ácido pirazinóico (POA), a 5 – hidroxipirazinamida (5 – OH – Z) e o ácido 5 – hidroxipirazonóico (5 – OH – POA) (ZHANG, 2005; BOSHOFF & MIZRAHI, 2000). Estes metabólitos são formados tanto pelas deaminases hepáticas, quanto pela pirazinamidase do bacilo (RABAHI et al., 2017).

3.7.1.3 Reações adversas e efeitos colaterais

A Z pode ocasionar reações adversas brandas e moderadas como náuseas, vômito, dor articular, hiperuricemia, exantema e prurido. Já as reações adversas severas são exantema e prurido grave. Também são relatados em menor frequência: rabdomiólise com mioglobinúria, insuficiência renal, hipersensibilidade grave, hepatotoxicidade, nefrite intersticial, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose e vasculite. As comorbidades e algumas alterações de fundo genético aumentam as taxas de reações adversas e o risco de reações graves (BRASIL, 2018).

3.7.1.3 Ácido Úrico

O organismo humano metaboliza a ingesta diária a subprodutos imprescindíveis ao funcionamento das células. Por exemplo, os macronutrientes são metabolizados por diferentes rotas a partículas menores, como carboidratos e lipídios (FERREIRA, 2008). Da mesma forma, as proteínas e os nucleotídeos também são metabolizados

a pequenas moléculas (NISKANEM et al., 2006). Os mecanismos envolvidos no metabolismo dos lipídios e carboidratos geram energia ao organismo, e tem como principais metabólitos o dióxido de carbono e água. Já a degradação das proteínas leva a formação de ureia e ácido úrico (FERREIRA & SILVA, 2013).

O ácido úrico é proveniente do metabolismo final das purinas e a sua excreção ocorre exclusivamente pela urina. A concentração no sangue varia de 2,4 a 5,7 mg/dl nas mulheres e de 3,4 a 7,0 mg/dl nos homens (JOHNSON & RIDEOUT, 2004). É pouco solúvel em água e a sua produção está relacionada ao seu limiar de solubilidade, a partir do qual há formação de precipitados (FERREIRA, 2008).

O aumento dos níveis de ácido úrico no organismo promovem efeitos indesejáveis, por exemplo, inflamação das cartilagens levando a um quadro inflamatório ou até mesmo a gota (RODDY & DOHERTY, 2010; OLIVEIRA et al., 2012; FERREIRA, 2008).

A hiperuricemia também está associada ao surgimento de cálculos renais, que se formam em condições alteradas de pH urinário ou da concentração de algum componente do filtrado glomerular. Nesse caso, o aumento de ácido úrico também contribui para a insuficiência renal (CAPASSO et al., 2005; HEDIGER et al., 2005).

Alguns estudos indicaram correlação positiva significativa entre os níveis de ácido úrico e a ocorrência de doenças cardiovasculares, como infarto do miocárdio e doença arterial coronariana (KIM et al., 2009; TAKAHASHI et al., 2011). Alguns autores relataram que a hiperuricemia está relacionada ao aumento da pressão arterial, pois o ácido úrico reduz as concentrações de óxido nítrico, que é um vasodilatador, por outro lado, a hipertensão arterial levaria a doença vascular e aumentaria a resistência vascular renal. Ambos os processos reduzem o fluxo renal, aumentando a reabsorção de urato (MESSERLI et al., 1980; BALDUS et al., 2005), o que é danoso principalmente para pacientes hipertensos e diabéticos (FEIG & JOHNSON, 2003).

Indivíduos com altos níveis de ácido úrico têm risco 1,6 maior para desenvolver síndrome metabólica, caracterizada por resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão e obesidade (CHEN et al., 2007; ABDULLAH et al., 2009). Nos pacientes com resistência à insulina, o aumento dos níveis de ácido úrico decorre do fato que a hiperinsulinemia reduz a excreção renal desse ácido. Além disso, a insulina pode atuar indiretamente na hiperuricemia, uma vez que existe uma associação entre hiperinsulinemia e hiperuricemia (FACCHINI et al., 1991).

Alguns estudos associaram a hipertrigliceridemia à hiperuricemia (CLAUSEN et al., 1998; SCHACHTER, 2005; CHEN et al., 2007), sugerindo que durante a síntese de triglicerídeos haveria maior necessidade de NADPH. A síntese de ácidos graxos no

fígado está associada à síntese *de novo* da purina, acelerando a produção de ácido úrico (CLAUSEN et al., 1998; MATSUURA et al., 1998).

O aumento dos níveis de ácido úrico associado ao uso de doses terapêuticas de Z, decorre do fato que a biotransformação da Z pela deamidase microssomal, leva a formação de 5-OH-POA, o qual é metabolizado pela xantina oxidase à ácido úrico. Além disso pode ocorrer competição entre os metabólitos da Z com o ácido úrico no sistema de transporte tubular ativo ácido, levando a exceção dos metabólitos e consequente acúmulo de ácido úrico (MEHMEDAGIC et al., 1997; LIMA et al., 2011; RABAHI et al., 2017).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

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

4.2 Modelo de estudo

Trata-se de um estudo transversal de casos de tuberculose pulmonar ativa realizado na UBS - Guamá no período de agosto de 2018 a outubro de 2019.

4.3 Pacientes

Foram incluídos pacientes acima de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico laboratorial, por meio de exame de cultura e baciloscopia por Ziehl-Nielsen, de tuberculose pulmonar ativa por *M. tuberculosis*. Foram excluídos os portadores de HIV, grávidas e lactantes, aqueles com tuberculose extrapulmonar, os casos de multirresistência e de retratamento por abandono, os fumantes e usuários de drogas de abuso, doença pulmonar não relacionada a tuberculose, renal e hepática pré-existentes, os casos de artrite e aqueles com hiperuricemia prévia ao tratamento e os que abandonaram o tratamento.

4.4 Tratamento e seguimento clínico laboratorial

Após diagnóstico laboratorial de TB pulmonar pela equipe multiprofissional da UBS, e antes do início da terapia, os pacientes foram convidados a participar do estudo, em seguida passaram por avaliação clínica e responderam à um questionário

social e demográfico contendo questões relativas ao sexo, idade, escolaridade, local de residência e ocupação. Ao final da fase intensiva de tratamento, os pacientes retornaram para a avaliação clínica e da baciloscopia e foram convidados a doar amostras de sangue total para mensuração das concentrações plasmáticas de Z e dos níveis séricos de ácido úrico.

O esquema terapêutico adotado foi o mesmo preconizado pela OMS para o tratamento da TB usando comprimidos de dose fixa combinada administrados uma vez ao dia de preferência em jejum e na presença de um familiar composto por: 150 mg de rifampicina, 75 mg de isoniazida, 400 mg de pirazinamida e 275 mg de etambutol. Na fase de manutenção, foram usados comprimidos contendo 150 mg de rifampicina e 75 mg de isoniazida. A quantidade de comprimidos ingeridos a cada dia foi baseada no peso dos pacientes (Quadro 1, pg.18).

4.5 Coleta do material biológico

Foram coletados cerca de 4 mL de sangue venoso, a metade foi transferida para tubo sem anticoagulante para a determinação de ácido úrico, e a outra parte para tubo de vidro contendo EDTA como anticoagulante. Para a obtenção do soro e do plasma, os tubos foram centrifugados a 3.000 RPM na centrífuga da marca KACIL, modelo CE01 – B1 e armazenados a temperatura de -16C°. As coletas foram realizadas ao final da fase intensiva de tratamento, isto é, em sessenta dias após o início da terapia.

4.6 Determinação de ácido úrico

O princípio do método para determinação enzimática colorimétrica de ácido úrico, baseia-se na ação da enzima uricase sobre o composto, que na presença de oxigênio produz alantoína e peróxido de hidrogênio ($\text{ácido úrico} + \text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{alantoína} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$). A alantoína formada reage com a 4-aminoantipirina, e pela ação da peroxidase forma um composto violáceo chamado de quinonimina. As amostras foram analisadas em espectrofotômetro MHLAB, modelo PKL – 125, automatizado e refrigerado. O Kit de reagente foi da INTERKIT. As análises foram realizadas em triplicata e as concentrações de ácido úrico foram obtidas a partir da equação da reta derivada da plotagem de diversas concentrações de solução padrão de ácido úrico (10-100 mg/dl) e as respectivas absorbâncias em 545nm (Tietz, N.W, et al; 1995).

Os valores de normalidade para ácido úrico adotados no presente estudo foram

de 3,7 a 7,8 mg/dl para os homens e de 2,8 a 6,5 mg/dl para as mulheres, de acordo com a Sociedade brasileira de endocrinologia e metabologia.

4.7 Determinação de pirazinamida

As concentrações de Z foram quantificadas por cromatografia líquida de alta eficiência, após extração líquido-líquido da matriz biológica. Foram transferidos 500 µL da amostra de plasma para tubo de polipropileno tipo eppendorf de capacidade de 2,0 mL, acrescentado 25 µL de padrão interno (metronidazol em concentração de 50 µg/mL) e agitado em vórtex por 1 minuto. Em seguida, adicionado 1,2 mL da solução éter metil terc-butílico (MTBE): diclorometano (70/30 v/v), homogeneizando em agitador mecânico por 20 minutos e centrifugado a 4.500 RPM por 5 minutos a -4°C. Separou-se a fase orgânica e evaporizou a 30°C sob corrente de ar. Por fim, reconstituiu o resíduo com 100 microlitros de fase móvel para posterior aplicação no cromatógrafo líquido, sendo aspirado 20 microlitros para cada corrida.

O equipamento utilizado foi um cromatógrafo líquido de alta eficiência (Perkin Elmer, série Flexar®) composto por bomba quaternária, detector DAD, forno de coluna e sistema de desgaseificação. A coluna foi SPP 2,7 C18 4,6 X 150 mm. (Perkin Elmer®) mantida à temperatura constante de 27°C. A fase móvel foi composta por 15% de metanol e 85% de água ultra pura com pH 7,0, que foi eluída em modo isocrático com fluxo de 0,5 mL/min. A detecção foi por UV, no comprimento de onda de 395nm.

A curva de calibração foi obtida a partir do enriquecimento de amostras de sangue de voluntários saudáveis com concentrações crescentes de pirazinamida de 1 µg/mL a 120 µg/mL, as quais foram submetidas ao procedimento de extração acima descrito e aplicadas no cromatógrafo. As relações das áreas do pico do analito e do padrão interno em diversas concentrações foram plotadas nos eixos das abcissas e ordenadas, respectivamente. Por fim, foi traçada a equação da reta e determinado o coeficiente de determinação. As análises foram realizadas em triplicata.

4.8 Análise de dados

A normalidade da distribuição foi avaliada pelo teste de Lilliefors. O teste do qui-quadrado, e se necessário o teste exato de Fischer, foram empregados para comparar variáveis qualitativas entre os sexos dos pacientes. Já o teste U de Mann Whitney foi usado para comparar variáveis quantitativas entre os grupos de estudo. A correlação entre as concentrações de pirazinamida e de ácido úrico foi estimada pelo coeficiente de correlação de Spearman. As análises foram realizadas no software Statistica 7.0.

O nível de significância aceito para rejeição da hipótese da nulidade foi 5%.

5 RESULTADOS

Foram analisados 44 pacientes, sendo 61% do sexo masculino ($p=0,0357$), com idade mediana de 40 anos (18-72 anos). As características basais estão apresentadas na tabela 1, alocados de acordo com o sexo.

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos no estudo

Característica	Homens (n=27)	Mulheres (n=17)	p valor
Idade (anos)	46 (18-72)	32 (18-63)	0,144*
Peso (kg)	58,4 (43-87)	54 (39-81)	0,254*
Altura (m)	1,7(1,57-1,85)	1,56 (1,49-1,64)	<0,0001*
Ensino fundamental (%)	70,3	64,7	
Ensino Médio (%)	22,2	29,4	0,4897**
Ensino superior (%)	7,5	5,9	
Comorbidades (%)	11,1	17,6	0,304**
Baciloscopia positiva ao final da fase intensiva (%)	14,8	3,7	0,0189**

*teste U de Mann Whitney

**teste do Qui-quadrado

As comorbidades reportadas pelos pacientes foram hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus.

A mediana das doses diárias de Z administradas aos pacientes do sexo masculino foi 26,2 (22,9 - 29,7) mg/kg e para o sexo feminino foi 26,8 (23,2 - 30,8) mg/kg. As doses administradas foram semelhantes entre os sexos dos pacientes incluídos no estudo ($U=176,5; p=0,2057$), conforme indicado na Figura 1.

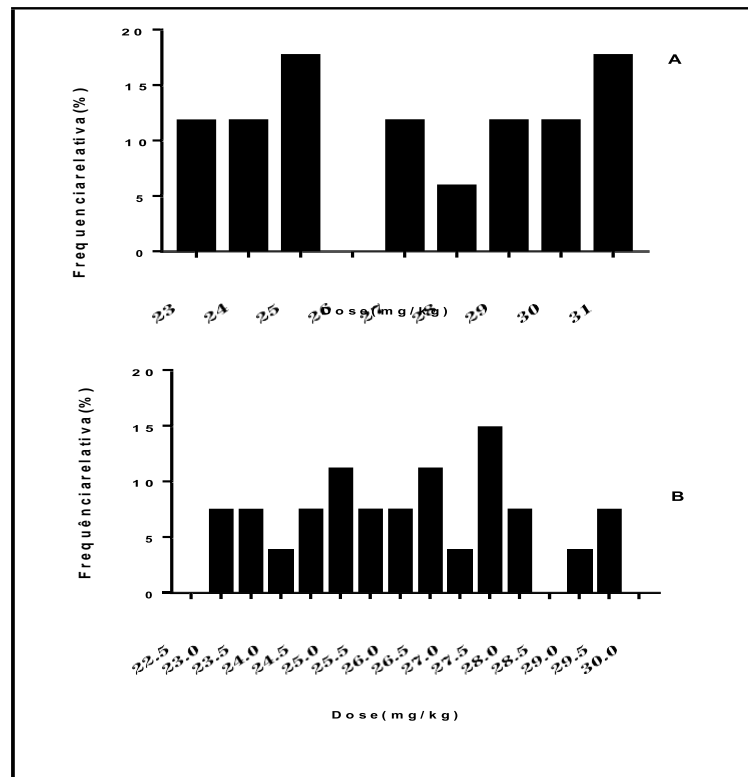


Figura 1: Distribuição de doses de pirazinamida em pacientes do sexo feminino (A) e masculino (B).

A proporção de pacientes com baciloscopia positiva ao final da fase intensiva de tratamento foi significativamente maior nos homens ($p=0,0189$), entretanto todos apresentaram baciloscopia negativa ao final do tratamento.

As concentrações plasmáticas de pirazinamida e os níveis séricos de ácido úrico dos pacientes incluídos no estudo estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Concentrações plasmáticas de pirazinamida e níveis séricos de ácido úrico

Analito	homens (n=27)	Mulheres (n=17)	p valor*
Pirazinamida ($\mu\text{g/mL}$)	42 (10-168)	50,5 (10-110)	0,028
Ácido Úrico (mg/dL)	7,4 (4,9-16)	7,6 (4,9-13,26)	0,5511

*teste U de Mann Whitney

Os níveis séricos de ácido úrico, nas mulheres, apresentaram resultados acima do intervalo de normalidade em 75%, já nos homens, foi 44,4% ($p=0,007$). A seguir, investigou-se se as concentrações plasmáticas de pirazinamida podem ser preditores dos níveis séricos de ácido úrico. Os resultados mostraram ausência de associação significativa entre os dois analitos nos pacientes do sexo masculino ($r^2= 0,00026$; $p=0,7941$) e feminino ($r^2= 0,0338$; $p=0,5257$), conforme Figura 2.

Também foi investigado se os pesos dos pacientes poderiam prever as concentrações plasmáticas de Z, entretanto, a associação entre o peso dos pacientes e as concentrações de Z não foi significativa ($r^2= -0,008$; $p=0,5578$), conforme indicado na Figura 3.

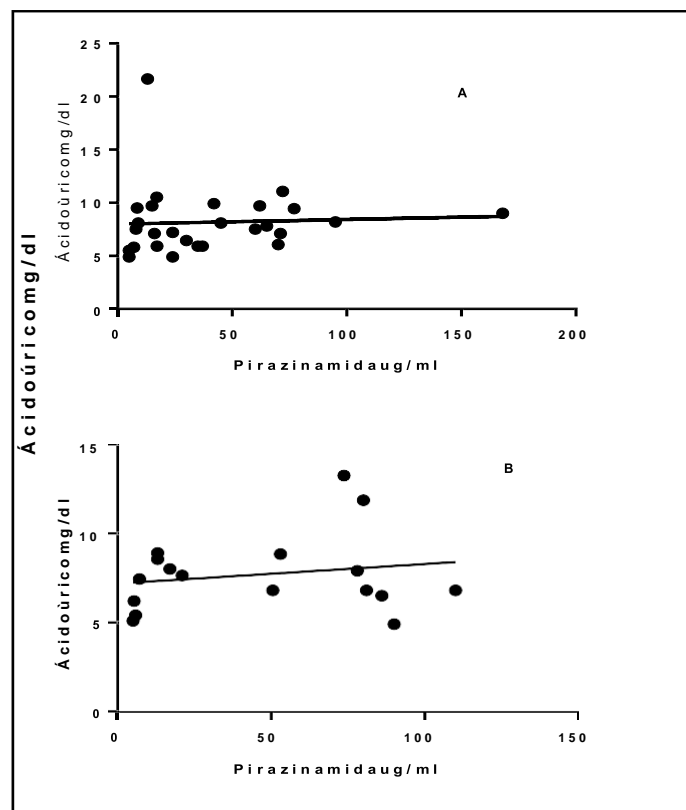


Figura 2: Associação entre os níveis de ácido úrico e pirazinamida em pacientes do sexo masculino (A) e feminino (B).

Por fim, se avaliou se as doses administradas de pirazinamida poderiam prever os níveis de ácido úrico nos pacientes do estudo. Nas mulheres não houve associação significativa ($r^2= 0,00003$; $p= 0,975$). Resultado semelhante foi observado nos pacientes do sexo masculino ($r^2= 0,174$; $p=0,324$). Ressalta-se que tanto nos pacientes do sexo masculino quanto no feminino, a inclinação da reta apresentou tendência negativa (Figura 4)

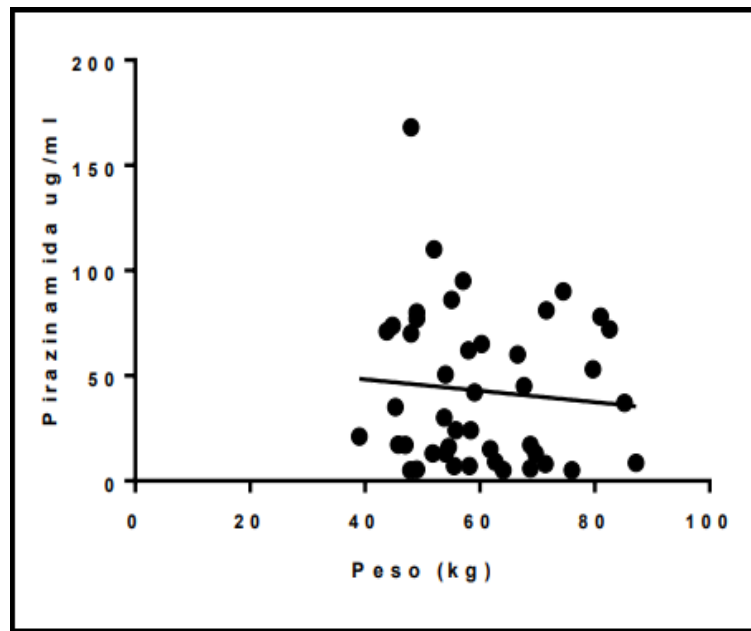


Figura 3: Associação entre o peso dos pacientes e as concentrações sanguíneas de pirazinamida

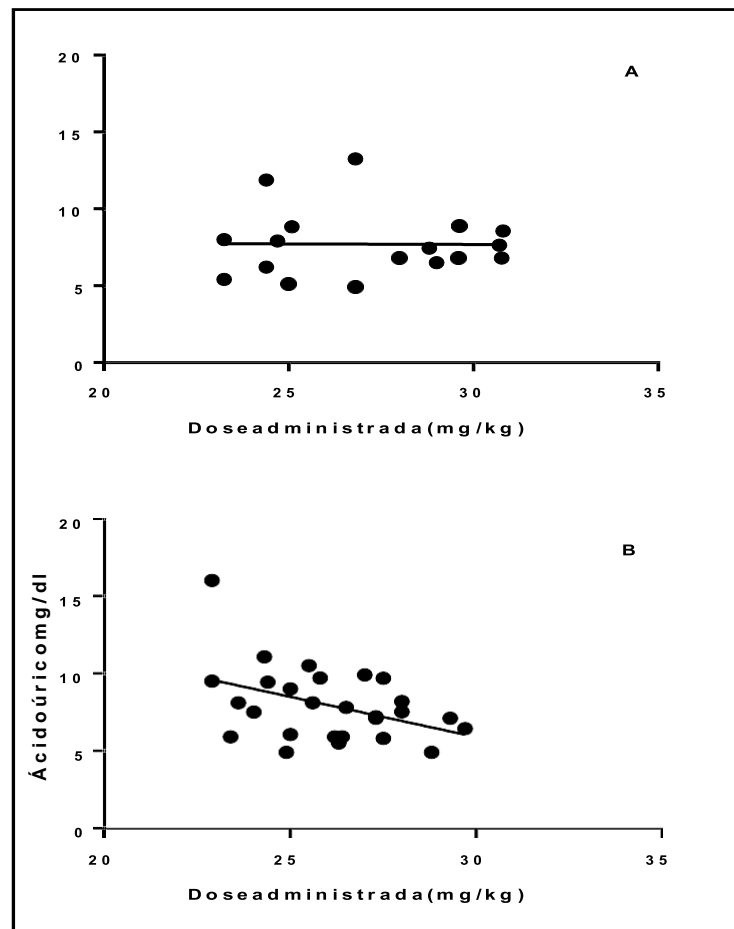


Figura 4. Associação entre a dose administrada de pirazinamida e os níveis de ácido úrico em pacientes do sexo feminino (A) e masculino (B).

6 DISCUSSÃO

Apesar de ser uma doença antiga, o interesse pela TB ressurgiu a partir da coinfeção com o HIV, que juntamente com o surgimento de cepas de *M. tuberculosis* resistentes ao tratamento de primeira linha, constituem desafios para redução da carga da doença, e conseqüentemente, da mortalidade atribuída a tuberculose.

Dentre as causas de emergência de bacilos resistentes, se destaca a não adesão e a perda de seguimento do tratamento, que se devem a diferentes fatores, como econômicos e sociais (baixa escolaridade, baixo rendimento mensal, uso de drogas de abuso), as reações adversas decorrente da poliquimioterapia, o tempo de tratamento, comorbidades dentre outros. No Brasil, a taxa média de abandono de tratamento foi estimada em 10,3% no ano de 2017, o que representa cerca do dobro da meta preconizada pela OMS (BRASIL, 2018; WHO, 2018; LIMA et al., 2011).

As reações adversas contribuem para a elevada taxa de abandono de tratamento, logo a investigação dessas reações e seus determinantes ao longo da terapia fornece informações relevantes para adoção de estratégias mitigadoras, como o ajuste de doses ou a substituição de fármacos, a fim de assegurar a adesão plena e conseqüente desfecho adequado do tratamento (AKKERMAN et al., 2019).

Neste sentido, este trabalho investigou as alterações dos níveis de ácido úrico em pacientes em tratamento para TB, associando-os as concentrações plasmáticas de Z, que é usada tanto nos casos novos como naqueles fármacos resistentes; é considerada a mais hepatotóxica dentre os quimioterápicos de primeira linha para o tratamento da TB, além disso, pode acarretar hiperuricemia e outras reações adversas (BRASIL, 2018).

Os achados demográficos da casuística, corroboram estudos epidemiológicos realizados no Brasil, na qual a doença se associa ao baixo nível social, educacional e econômico dos acometidos. Constituem fatores de risco para adoecimento por TB, o reduzido conhecimento acerca da doença e sua forma de transmissão, a população encarcerada, aqueles que residem em moradias de poucos cômodos e saneamento precário, comorbidades como o HIV e diabetes mellitus dentre outros (SILVA et al., 2018; SOUZA et al., 2019; SOARES et al., 2020).

A OMS estimou cerca de 465.000 novos casos de pessoas diagnosticadas com TB resistente aos medicamentos de primeira linha no Brasil em 2019 (OMS, 2020). No presente estudo, o tratamento de primeira linha mostrou-se eficaz, pois todos os pacientes apresentaram baciloscopia negativa ao final do tratamento. Além disso, a dose de Z administrada estava dentro dos valores recomendados para os

casos sensíveis, isto é, de 25 mg/kg, variando de 20 a 30 mg/kg (WHO, 2003).

Deve ser ressaltado que nos casos de resistência, doses de 35 (30-40) mg/kg tem sido recomendadas (WHO, 2018), contudo doses maiores aumentam o risco de hepatotoxicidade e outras reações adversas (SAHOTA & DELLA PASQUA, 2012).

A artralgia não gotosa é um sintoma incomum em pacientes fazendo uso de Z, que raramente exige a suspensão ou o ajuste de doses do fármaco, pois a dor responde de forma adequada ao tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais. A mediana dos níveis séricos de ácido úrico foi elevada nos dois grupos, com valor no sexo feminino acima do intervalo de normalidade. Apesar da ausência de diferença significativa entre os dois sexos, a proporção de mulheres com níveis séricos de ácido úrico elevado foi significativamente superior aos homens (BRASIL, 2018).

Nas mulheres, as concentrações de Z se assemelharam aos valores reportados por Lucena et al (2019), de 53.6 µg/mL (23.4 a 122.7 µg/mL). Já nos homens, a mediana da concentração plasmática foi inferior ao reportado, entretanto as concentrações do fármaco se encontraram no intervalo de concentrações do referido estudo. Além disso, a mediana das concentrações sanguíneas de Z se encontrava no intervalo de concentrações efetivas para cepas suscetíveis de *M. tuberculosis*, que varia de 20 a 50 µg/mL nos homens e nas mulheres. Outro estudo aponta que no pH de 5,5 a concentração inibitória mínima de Z varia de 16-32 µg/ml; concentrações plasmáticas abaixo de 20 µg/mL são consideradas baixas e sugerem alteração da biodisponibilidade oral do fármaco, assim como, estão associadas com o aumento das taxas de falência terapêutica (ALSULTAN & PELOQUIN, 2014; PARK et al., 2016; CHIREHWA et al., 2017).

A mediana das concentrações plasmáticas de Z foi significativamente superior nas mulheres, quando comparadas aos homens. Há relatos da influência do sexo na farmacocinética da Z, por exemplo, o volume de distribuição é cerca de 16% superior em homens quando comparado as mulheres, o que se deve ao maior peso e altura dos homens, o que provavelmente, aumenta a distribuição corporal da Z, além disso, a biodisponibilidade oral do fármaco é cerca de 26% maior em mulheres (CHIGUTSA et al., 2010; WILKINS et al., 2011; PARK et al., 2016). A farmacocinética da Z tem sido descrita de forma eficiente por modelo mono compartimental com eliminação de primeira ordem e um compartimento transitório de absorção; foi demonstrado aumento do clareamento do fármaco ao final do primeiro mês de tratamento, decorrente da indução pela rifampicina da deamidase microssomal e da xantina oxidase, enzimas responsáveis pela biotransformação da Z (DENTI et al., 2015).

As concentrações plasmáticas de Z não se associaram aos níveis de ácido

úrico nos homens e nas mulheres. Tal achado corrobora que os metabólitos ácidos da Z, como o ácido pirazinóico, podem ser os responsáveis pelo aumento do nível sérico de ácido úrico. O provável mecanismo seria a competição entre os dois compostos pelo sistema de secreção tubular ativa de ácido, leve a maior excreção de ácido pirazinóico e o acúmulo de ácido úrico. Além disso, ao final da fase intensiva de tratamento espera-se maior produção de metabólitos ácidos da Z decorrente da indução enzimática promovida pela rifampicina (ARBEX et al., 2010).

O peso dos pacientes não foi considerado um preditor significativo das concentrações plasmáticas de Z, o que corrobora estudo de farmacocinética da Z realizado por Chirehwa et al., 2017 em pacientes com TB/HIV que mostrou que o peso da massa corporal sem gordura, isto é, apenas o tecido magro é melhor preditor das concentrações plasmáticas de Z, quando comparado ao peso corporal total, o que se justifica pelas propriedades físico-químicas do fármaco e dos metabólitos ácidos. Além disso, o ajuste de doses de acordo com o peso do paciente pode ter contribuído para ausência de significância entre o peso e as concentrações plasmáticas de Z.

Outro achado relevante foi a ausência de associação significativa entre a dose administrada por quilo de peso corporal e as concentrações de ácido úrico em homens e mulheres. Este achado corrobora a ausência de associação entre as concentrações plasmáticas de Z e de ácido úrico, confirmando que os metabólitos ácidos do fármaco são responsáveis pela hiperuricemia vista nos pacientes do estudo.

5. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo permitem afirmar que:

- A tuberculose prevaleceu em homens, de baixo nível educacional e de baixa renda mensal;
- As proporções de pacientes do sexo feminino e masculino com níveis séricos de ácido úrico acima do intervalo de normalidade foram 75% e 44,4%, respectivamente. Entretanto, a mediana dos níveis séricos de ácido úrico foi semelhante entre os sexos dos pacientes;
- As concentrações plasmáticas de pirazinamida nos homens foi 42 (10-168) $\mu\text{m/ml}$ e nas mulheres foi 50,5 (10-110) $\mu\text{g/mL}$. Portanto as concentrações foram maiores nas mulheres;
- A mediana das concentrações plasmáticas de pirazinamida em homens e mulheres indicou exposição adequada do bacilo ao fármaco na maioria dos pacientes;
- A mediana das doses diárias de pirazinamida administradas aos pacientes do sexo masculino foi 26,2 (22,9 - 29,7) mg/kg e do sexo feminino foi 26,8 (23,2 - 30,8) mg/kg.

Além disso, as doses administradas foram semelhantes entre homens e mulheres;

- As concentrações plasmáticas de pirazinamida não se associaram aos níveis séricos de ácido úrico, assim como ao peso dos pacientes;
- As concentrações de ácido úrico não se associaram a dose administrada de pirazinamida, o que permite inferir que metabólitos ácidos seriam responsáveis pelo aumento dos níveis de ácido úrico.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012
- ABDULLAH, A. R.; HASAN, H. A.; RAIGANGAR, V. L. Analysis of the Relationship of Leptin, High-Sensitivity C-Reactive Protein, Adiponectin, Insulin, and Uric Acid to Metabolic Syndrome in Lean, Overweight, and Obese Young Females. **Metab Syndr Relat Disord**, v.7, p.17-22, 2009.
- ADES, L. & KERBAUY, R. R. **Obesidade: realidade e indignações**. Psicologia USP, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 197-216,2002.
- AKKERMAN, O.; ALEKSA, A.; ALFFENAAR, J. W.; AL-MARZOUQI, N. H.; ARIAS-GUILLÉN, M.; BELILOVSKI, E.; BERNAL, E.; BOEREE, M. J.; BORISOV, E. S.; BRUCHFELD, J.; LOIDI, J. C.; CAI, Q.; CAMINERO, J. A.; GALLARDO, J. J. C.; CENTIS, R.; CODECASA, L. R.; D'AMBROSIO, L.; DALCOLMO, M.; ZIGNOL, M.
- Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 83, p. 72- 76, 2019.
- ALSULTAN, A. & PELOQUIN, C. A. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. **Drugs**, v. 74, n. 8, p. 839-54, 2014.
- ARBEX, M. A.; VARELLA, M. C. L.; SIQUEIRA, H. R.; MELLO, F. A. F. Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2010 ;36(5):626-640
- BALDUS S, KOSTER R, CHUMLEY P, HEITZER T, RUDOLPH V, OSTAD MA, WARNHOLTZ A, STAUDE HJ, THUNEKE F, KOSS K: Oxypurinol improves coronary and peripheral endothelial function in patients with coronary artery disease. *Free Radic Biol Med*. 2005, 39: 1184-1190.
- 10.1016/j.freeradbiomed.2005.06.004.
- BELL, G.L.; KAYANO, T.; BUSE, J. B. CHARLES, F. B.; TAKEDA, J.; LIN, D.; FUKUMOTO, H. **Molecular biology of mammalian glucose transporters**. **Diabetes Care**. U S A. v.30, n.13, p. 198-200, 1990.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes**. [s.l.], 2011b. 2 p.

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, 2017. 284 p.: il. – (Série /A. Normas e Manuais Técnicos) ISBN 978-85- 334-1816-5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Fundação Oswaldo de Cruz. **Rifampicina+Isoniazida+Pirazinamida+Etambutol**. Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, 2016.

BRASIL, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. **Guia de vigilância em saúde**. 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.

BOSHOF, H. I. & MIZRAHI, V. Expression of *Mycobacterium smegmatis* pyrazinamidase in *Mycobacterium tuberculosis* confers hypersensitivity to pyrazinamide and related amides. **J Bacteriol**. 182(19): 5479-85, 2000.

CAMPOS, H. **Diagnóstico da Tuberculose. Pulmão**, v.15, n.2, p.92-99, 2006

CAPASSO, G.; JAEGER, P.; ROBERTSON, W. G.; UNWIN, R. J. Uric acid and the kidney: urate transport, stone disease and progressive renal failure. **Curr Pharm Des**, v.11, p.4153-4159, 2005.

CHEN, L. Y.; ZHU, W. H.; CHEN, Z. W.; DAI, H. L.; REN, J. J.; CHEN, J. H.; CHEN, L. Q.; FANG, L. Z.; Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. **J Zhejiang Univ Sci B**, v. 8, p. 593-598, 2007.

CHIGUTSA, E.; MCILLERON, H.; HOLFORD, N. H. G. Parallel first order and mixed order elimination of pyrazinamide in South African patients with tuberculosis. **Abstr Pop Approach Group Eur Meeting**, abstr 1496.2010.

CHIREHWA, M. T.; MCILLERON, H.; RUSTOMJEE, R.; MTHIYANE, T.;

ONYEBUJOH, P.; SMITH, P.; DENTI, P. Pharmacokinetics of Pyrazinamide and Optimal Dosing Regimens for Drug-Sensitive and Resistant Tuberculosis. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 61, n. 8, 2017.

CLAUSEN, J. O.; BORCH-JOHNSEN, K.; IBSEN, H.; PEDERSEN, O. Analysis of the relationship between fasting serum uric acid and the insulin sensitivity index in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. **Eur J Endocrinol**, v.138, p.63-69, 1998.

COURA, J. R. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. in: **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. 2 ed. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. DataSUS, 2019. **Epidemiologia dos casos de tuberculose notificados no Brasil**. 2019. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/matriz.htm#mort>. Último acesso em: 09 de dezembro de 2018.

DENTI, P.; JEREMIAH, K.; CHIGUTSA, E.; FAURHOLTJEPSEN, D.; PRAYGOD, G.; RANGE, N.; CASTEL S.; WIESNER, L.; HAGEN, C. M.; FERRAZ, J. C.; ALBUQUERQUE, M. F. P. M.; MONTENEGRO, S. M. L.; ABATH, F.

G. C. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.39, p. 1387-1397, 2006.

FEIG, D. I.; JOHNSON, R. J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. **Hypertension**. v. 42, p.247-252, 2003.

FACCHINI, F.; CHEN, Y. D.; HOLLENBECK, C. B.; REAVEN, G. M. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. **Jama**, v.266, p.3008-3011, 1991.

FERRI, A. O; AGUIAR, B; WILHELM, C. M; SCHMIDT, D; FUSSIEGER, F. PICOLIS, S. U. **Revista Liberato**, Novo Hamburgo, v. 15, n. 24, p. 105-212, jul./dez. 2014 FERREIRA, V.F. & SILVA. F.C, **CARBOIDRATOS COMO FONTE DE COMPOSTOS PARA A INDÚSTRIA DE QUÍMICA FINA**. Quim. Nova, Rio de Janeiro Vol. 36, No. 10, 1514-1519, 2013.

FERREIRA, T. M. L. **Estudo de associação entre o ácido úrico e o temperamento**. 2008. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Programa De Pós- Graduação Em Biologia Celular E Molecular. Pontifícia Universidade Católica Do Rio Grande Do Sul Faculdade De Biociências. Porto Alegre.

FORRELAD, M A; KLEPP, LL; GIOFFRÉ, A; GARCIA, J S; MORBIDONI, H R; SANTANGELO, M L P; CATALDI, A A & BIGI, F; Fatores de virulência do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. **Revista Virulência** v. 4, 2003, 1 edição.

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

GONCALVES, H. A tuberculose ao longo dos tempos. **Hist. cienc. saude-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 2, p. 305-327, outubro de 2000.

GOODMAN, A. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006 McGraw-Hill, 2006

HEDIGER, M. A.; JOHNSON, R. J.; MIYAZAKI, H.; ENDOU, H. Molecular physiology of urate transport. **Physiology (Bethesda)**, v.20, p.125-133, 2005.

JOHNSON, R; RIDEOUT, B. Uric acid and diet—insights into the epidemic of cardiovascular

disease. **Engl J Med.** 2004;350: 1071-1073,.

JAGIELSKI, T., MINIAS, A., VAN INGEN, J., RASTOGI, N., BRZOSTEK, A., ŻACZEK, A., & DZIADEK, J. (2016). Aspectos Metodológicos e Clínicos da Epidemiologia Molecular do *Mycobacterium tuberculosis* e Outras *Mycobacteria*. **Clinical Microbiology Reviews**, 29 (2), 239–290.

KIM, S. Y.; GUEVARA, J. P.; KIM, K. M.; CHOI, H. K.; HEITJAN, D. F.; ALBERT, D. A. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. **Arthritis Rheum**, v.61, p.885-892, 2009.

KOZAKEVICH, G. V. & SILVA, R. M. Tuberculose: Revisão De Literatura. **Arq. Catarin Med**, v.44, n.4, p.34-47, 2015.

KATZUNG, BERTRAM G.; TREVOR, ANTHONY J. (Orgs.). **Farmacologia básica e clínica**. 13 ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2017. 1202 p.

LIMA, C. H. S.; BISPO, M. L. F.; DE SOUZA, M. V. N. Pirazinamida: Um Fármaco Essencial no Tratamento da Tuberculose. **Rev. Virtual Quim.**, Rio de Janeiro V.3, n. 3. p.159-180, 2011.

LUCENA, S. M. A.; ALBERIO, C. A. A.; PINTO, A. C. G.; VIEIRA, J. L. F. Serum pyrazinamide concentrations in patients with pulmonary tuberculosis. **J Bras Pneumol**, v. 45, n.2, 2019.

L.S.SANDRA; V.R.C.ANTONIO; M.A.F.LUZ; I.G.O. MARLUIZA; I.RICARDO. Análises espacial da tuberculose em Belém, Estado do Pará, Brasil. **Rev. Pan-amaz**, 2017; 8(2):57-65

MACIEL, M. S.; MENDES, P. D.; GOMES, A. P.; SIQUEIRA-BATISTA, R. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. **Revista Brasileira Clinica Medica**. São Paulo, 2012 mai-jun;10(3):226-30.

MALACARNE, J.; GAVA, C.; ESCOBAR, A. L.; SOUZA-SANTOS, R.; BASTA, P. C. Health service access for tuberculosis diagnosis and treatment among indigenous peoples in Rondônia state, Brazilian Amazon, 2009-2011: a cross-sectional study. **Epidemiol. Serv. Saude**, 28(3):1-13, 2019.

MATSUURA F.; YAMASHITA, S.; NAKAMURA, T.; NISHIDA, M.; NOZAKI, S.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y.; Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. **Metabolism**, 47: 929- 933, 1998.

MEHMEDAGIC, A.; VÉRITÉ, P.; MÉNAGER, S.; THARASSE, C.; CHABENAT, C.; ANDRÉ, D.; LAFONT, O. Determination of pyrazinamide and its main metabolites in rat urine by high-performance liquid chromatography. **Journal of chromatography B**, v. 695, n. 2, p. 365–372, 1997.

- MESSERLI, F. H.; FROHLICH, E. D.; DRESLINSKI, G. R.; SUAREZ, D. H.; ARISTIMUNO, G. G. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. **Ann Intern Med**, v.93, p. 817-821.
- MOUTINHO, I. L. D. Tuberculose: Aspectos imunológicos na infecção e na doença. **Res. Med. Minas Gerais**, v.21, n.1, p.42-48, 2011.
- NISKANEM, L. K.; LAAKSONEN, D. E.; LINDSTRÖM, J.; ERIKSSON, J. G.; KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI, S.; ILANNE-PARIKKA, P.; AUNOLA, S.; HÄMÄLÄINEN, H.; TUOMILEHTO, J.; UUSITUPA, M. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: The Finnish Diabetes Prevention Study. **Diabetes care** 2006; 29: 709-11.
- OLIVEIRA, E. P.; BURINI, R. C. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. **Diabetol Metab Syndr**, v.4, n.12, 2012.
- PARK, J. S.; LEE, J. Y.; LEE, Y. J.; KIM, S. J.; CHO, Y. J.; YOON, H. Serum Levels of Antituberculosis Drugs and Their Effect on Tuberculosis Treatment Outcome. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 60, n. 1, p. 92-98, 2016.
- PEDRO et al. CENÁRIO ATUAL DA TUBERCULOSE. **Hansenologia Internationalis**. 39 (1):40-55; 2014.
- RABAHI, M. F.; SILVA JÚNIOR, J. L. R.; FERREIRA, A. C. G.; TANNUS-SILVA, D. G. S.; CONDE, M. B. Tratamento da tuberculose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 5, p. 472-486, 2017.
- RODDY, E. & DOHERTY, M. Epidemiology of gout. **Arthritis Res Ther**, v.12, p.223- 230, 2010.
- ROSEMBERG, J. Tuberculose - Aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação. **Bol. Pneumol. Sanit.** v.7, n.2, p. 1-14 .1999
- SAHOTA, T. & PASQUA O. D. Feasibility of a fixed-dose regimen of pyrazinamide and its impact on systemic drug exposure and liver safety in patients with tuberculosis. **Antimicrob Agents Chemother**, v.56, p. 5442-5449, 2012.
- SCHACHTER, M. Uric acid and hypertension. **Curr Pharm Des**, v.11, p.4139-4143, 2005.
- SILVA, J. R. & BARBOSA, J. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. **J. bras. pneumol.** São Paulo, v. 30, supl. 1, p. S57-S86, junho de 2004.
- SILVA, R. O. *et al.* D-Glicose, uma Biomolécula Fascinante: História, Propriedades, Produção e Aplicação. **Rev. Virtual Quim.** Recife, v.10, n. 4 p.875-891, 2018.
- SILVA, D. R.; MUÑOZ-TORRICO, M.; DUARTE, R.; GALVÃO, T.; BONINI, E. H.; ARBEX, F. F.; ARBEX, M. A.; AUGUSTO, V. M.; RABAHI, M. F.; MELLO, F. C. Q. Fatores de risco para tuberculose: diabetes, tabagismo, álcool e uso de outras drogas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, p. 145-152, 2018.

- SOARES, V. M.; ALMEIDA, I. N.; FIGUEREDO, L. J. A.; HADDAD, J. P. A.; OLIVEIRA, C. S. F.; CARVALHO, W. S.; MIRANDA, S. S. Factors associated with tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis in patients treated at a tertiary referral hospital in the state of Minas Gerais, Brazil. **J Bras Pneumol**, v. 46, n. 2, 2020.
- SOUZA, C. D. F.; MATOS, T. S.; SANTOS, V. S.; SANTOS, F. G. B. Tuberculosis surveillance in an endemic area of northeastern Brazil. What do the epidemiological indicators reveal? **J Bras Pneumol**, v. 45, n. 2, 2019.
- TAKAHASHI, M. M.; DE OLIVEIRA, E. P.; DE CARVALHO, A. L.; DANTAS, L. A.; BURINI, F. H.; PORTERO-MCLELLAN, K. C.; BURINI, R. C. Metabolic Syndrome and dietary components are associated with coronary artery disease risk score in free-living adults: a cross-sectional study. **Diabetol Metab Syndr**, v.3, p.7-17, 2011. Tietz, N.W., *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 3rd Ed., pg. 624, Saunders Press, Phila. 1995.
- VERONESI, R. & FOCACCIA, R. *Tratado de Infectologia*. Quarta Edição. **Rio de Janeiro: Atheneu**; 2010.
- VIEIRA, D. E. O & GOMES, M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo*. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2008;34(12):1049-1055
- WILKINS, J. J.; LANGDON, G.; MCILLERON, H.; PILLAI, G. C.; SMITH, P. J.; SIMONSSON, U. S. Variability in the population pharmacokinetics of pyrazinamide in South African tuberculosis patients. **British J Clin Pharmacol**, v. 72, n.1, p. 51–62, 2011.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2018**. Geneva, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/> Acesso em: 09 set. 2019.
- ZHANG, Y.; MITCHISON, D.; The curious characteristics of pyrazinamide: a review. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 7, n. 1, p. 6-21, 2003.
- ZOCCOLI, C. M. & OPLUSTIL, C. P. **Procedimentos básicos em microbiologia clínica**. 3°. ed. São Paulo: SARVIER, 2010 p.
- Zhang Y, (2005). The magic bullets and tuberculosis. Drug targets. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.** 45: 529-564.