

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

LAÍSE SOARES OLIVEIRA RESENDE

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS ÀS REAÇÕES ADVERSAS
A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSE

VITÓRIA
2013

LAÍSE SOARES OLIVEIRA RESENDE

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS ÀS REAÇÕES ADVERSAS
A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências em Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), como requisito final para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva, na área de concentração em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Edson Theodoro dos Santos Neto.

VITÓRIA
2013

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)

(Biblioteca Setorial de Ciências da Saúde,

Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

Resende, Laise Soares Oliveira, 1987-

R467f Fatores de risco associados às reações adversas a medicamentos antituberculose : uma revisão sistemática / Laise Soares Oliveira Resende. – 2013.

114 f. : il.

Orientador: Edson Theodoro dos Santos Neto.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Tuberculose. 2. Antituberculosos. 3. Toxicidade de drogas.
I. Santos Neto, Edson Theodoro dos. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU:61

LAÍSE SOARES OLIVEIRA RESENDE

Fatores de risco associados a reações adversas a medicamentos antituberculose

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito final para obtenção do grau de mestre em Saúde Coletiva na área de concentração em Epidemiologia.

Aprovada em 28 de agosto de 2013.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof°. Dr°. Edson Theodoro dos Santos Neto
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientador

Prof°. Dr°. Thiago de Melo Costa Pereira
Instituto Federal do Espírito Santo – IFES
Membro Externo

Profª. Drª. Eliana Zandonade
Universidade Federal do Espírito Santo
Membro Interno

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me proporcionado esse desafio e por ter fortalecido os meus dias para que eu conseguisse chegar ao fim.

Ao meu namorado, Henrique, que se tornou esposo no decorrer dessa caminhada, por todo o amor e carinho incondicional, pela enorme paciência e por acreditar e me fazer acreditar no meu potencial.

Aos meus queridos pais, Gilberto e Marlene, pelo incentivo, conselhos, por sonhar junto comigo e vibrar com cada conquista.

A minha irmã predileta, Leila, por dividir comigo as minhas angústias e anseios.

À família que eu ganhei (Macêdo e Resende) e, em especial, a minha família “buscapé” por alegrar os meus dias.

Aos velhos e novos amigos, em especial Camila (Camilita) e Elizoneth (Neth), pelo apoio, por escutarem meus desabafos e pela imensa ajuda nessa trajetória.

Aos colegas de trabalho da GEAF e do NAT pelo convívio e aprendizado.

Aos membros da banca, que são meus eternos professores, por terem aceitado avaliar o meu trabalho e trazer valiosas contribuições.

Ao meu orientador, Edson Theodoro dos Santos Neto, a quem agradeço imensamente pela confiança que depositou em mim e, por em tão pouco tempo, ter me ajudado a construir esse trabalho. Pelos ensinamentos, pela disponibilidade, pelo carisma e dedicação. Por ser um orientador de verdade!!!

*“Mas eu sei que um dia a gente aprende
Se você quiser alguém em quem confiar
Confie em si mesmo
Quem acredita sempre alcança”.*
(Renato Russo)

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão
Uma gota de água no mar.
Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.*
(Madre Teresa de Calcutá)

RESUMO

Introdução: Os problemas relacionados à interrupção e ao abandono do tratamento da tuberculose culminam em aumento da morbimortalidade. A ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAM) é apontada como um dos principais fatores relacionados. **Objetivo:** Identificar evidência científica disponível sobre os fatores de risco associados às reações adversas decorrentes do uso de medicamentos antituberculose. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática em que se buscou estudos sobre fatores de risco associados às reações adversas aos medicamentos antituberculose nas bases *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), no período entre 1965 e 2013 e Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe (LILACS), no período entre 1982 e 2013. Localizou-se 1389 artigos que passaram por uma triagem a partir da leitura dos títulos e resumos. A partir dessa análise, selecionou-se 85 estudos para serem lidos na íntegra. Ao final, 16 estudos foram incluídos na análise a partir dos critérios de elegibilidade adotados em cada etapa, que tiveram seus dados extraídos para os cálculos de *Qui-quadrado*, *Mantel-haenszel*, *Odds ratio* simples (OR) e combinada (ORc). **Resultados:** Os fatores de risco significantes para o desenvolvimento de RAM foram: idade (maior que 60 anos), esquemas de tratamento, alcoolismo, anemia, coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana ou vírus da hepatite, polimorfismo da N-acetiltransferase 2 (acetilador lento), além da deficiência de sódio, ferro e albumina. Enquanto as meta-análises evidenciaram que os fatores de proteção das RAM hepáticas são: sexo masculino (ORc=0,38; IC95%=0,20-0,72), idade ≥ 35 anos (ORc=0,38; IC95%=0,20-0,72), fenótipo acetilador rápido/intermediário da N-acetiltransferase 2 (ORc=0,41; IC95%=0,18-0,90). **Conclusões:** Há evidências para subsidiar o manejo de RAM antituberculose nos serviços de saúde pública.

Palavras-chave: Tuberculose. Toxicidade de drogas. Antituberculosos.

ABSTRACT

Setting: The problems related to the interruption and the dropout of tuberculosis treatments lead to increased morbi-mortality. Drugs adverse effects are some of the main related reasons. **Objective:** To identify scientific evidence available about risk factors associated to adverse effects due to antituberculosis drugs usage. **Design:** A systematic review of studies about risk factors related to adverse effects of antituberculosis drugs selected in MEDLINE database from 1965 to 2013 and in LILACS database from 1982 to 2013. After screening papers by reading all titles and abstracts there were 1.389 approved papers. Based on this analysis, 85 papers were selected to be fully read. At the end, 16 papers were selected to be analyzed due to the eligibility criteria on each step, had their data extracted for calculation of *Chi-square*, *Mantel-Haenszel*, *Odds ratio* (OR) and combined *Odds ratio* (ORc). **Results:** Significant risk factors to the development of drugs adverse effects were: age over 60 years, treatment regimen, alcoholism, anemia, coinfection by human immunodeficiency or hepatitis viruses, phenotype slow acetylators of N-acetyltransferase 2 and the deficiency of sodium, iron and albumin. While, meta-analysis showed that protective factors of liver AED are: male (ORc = 0.38, 95%CI= 0.20 to 0.72), age \geq 35 years (ORc=0.38, CI95%=0.20 to 0.72), acetylator phenotype fast / intermediate of N-acetyltransferase 2 (ORc=0.41, 95% I= 0.18 to 0.90). **Conclusion:** There is evidence to support the management of antituberculosis AED in public health services.

Key-words: Tuberculosis. Side effects. Antitubercular agents.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Regime terapêutico empregado no tratamento da tuberculose pulmonar para adultos e adolescentes	21
Quadro 2 – Classificação das reações adversas a medicamentos segundo a frequência	28
Quadro 3 – Classificação das reações adversas a medicamentos segundo a causalidade	30
Quadro 4 – Estratégias de busca por bases de dados.....	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Rota metabólica sugerida para Isoniazida	39
Figura 2 - Fluxograma de seleção dos artigos	49
Figura 3 - Metanálise dos fatores de proteção associados às reações adversas hepáticas a medicamentos antituberculose	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Demonstrativo de dezesseis estudos selecionados para revisão sistemática, e referentes ao período entre 1965 e 2012	51
Tabela 2 – Fatores de risco analisados e associados à ocorrência de reações adversas	53
Tabela 3 – Fatores associados às reações neurológicas referentes ao período de 1965 a 2012	54
Tabela 4 – Fatores associados às reações gastrintestinais referentes ao período de 1965 a 2012	55
Tabela 5 – Fatores associados às reações imunológicas referentes ao período de 1965 a 2012	56
Tabela 6 – Fatores associados às reações classificadas em outras partes referentes ao período de 1965 a 2012	60
Tabela 7 – Comorbidades associadas às reações hepáticas referentes ao período de 1965 a 2012	61
Tabela 8 – Esquema de tratamento e uso de drogas lícitas/ilícitas, associados às reações hepáticas referentes ao período de 1965 a 2012	63
Tabela 9 – Fatores biométricos e fenótipos associados às reações hepáticas referentes ao período de 1965 a 2012	65
Tabela 10 – Fatores sociodemográficos associados às reações hepáticas referentes ao período de 1965 a 2012.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH - Enzima álcool desidrogenase

Anti-TB - Antituberculose

BK - Bacilo de Koch

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde

EAM - Efeitos Adversos a Medicamentos

GI - Gastrointestinais

IP - Inibidores da protease

ITRNN - Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos

LILACS - Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe

MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

MeSH - *Medical Subject Headings*

MS - Ministério da Saúde

NAT2 - N-acetiltransferase 2

OMS - Organização Mundial da Saúde

PNCT - Programa Nacional de Controle da Tuberculose

PRM - Problemas Relacionados a Medicamentos

RAM - Reação Adversa a Medicamentos

RHZE - Esquema básico de tratamento atual (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol)

SIM - Sistema de Informação de Mortalidade

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SNC - Sistema Nervoso Central

TARV - Terapia antirretroviral

TB - Tuberculose

UBS - Unidades Básicas de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 A TUBERCULOSE	17
1.1.2 Regime terapêutico da tuberculose pulmonar	19
1.2 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	22
1.2.1 Classificações das RAM	26
1.2.1.1 Mecanismo de produção das RAM	26
1.2.1.2 Gravidade das RAM	27
1.2.1.3 Frequência das RAM.....	28
1.2.1.4 Causalidade das RAM.....	28
1.3 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSE E FATORES ASSOCIADOS.....	31
1.3.1 Efeitos sobre o sistema nervoso	33
1.3.2 Efeitos sobre o trato gastrointestinal	34
1.3.3 Reações dermatológicas	34
1.3.4 Efeitos metabólicos.....	36
1.3.5 Efeitos oculares.....	36
1.3.6 Distúrbios hepáticos	37
1.3.7 Distúrbios renais e eletrolíticos	40
1.3.8 Distúrbios hematológicos	41
1.3.9 Efeitos musculoesqueléticos	41
1.3.10 Outros efeitos	42
2. OBJETIVO	44
3. METODOLOGIA	45
3.1 ANÁLISE DOS DADOS.....	47
4. RESULTADOS.....	48
5. DISCUSSÃO	72
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
REFERÊNCIAS.....	87
BIBLIOGRAFIA UTILIZADA PARA REVISÃO E EXTRAÇÃO DOS DADOS	93
APÊNDICE A – Formulários de elegibilidade.....	95
APÊNDICE B – Artigo de Revisão.....	96

1. INTRODUÇÃO

As inovações tecnológicas na área farmacêutica têm contribuído para o avanço no tratamento de diversas doenças e, conseqüentemente, aumento da expectativa de vida da população. Não obstante, tem-se discutido cada vez mais a importância de se avaliar o perfil de segurança dessas inovações, como o tratamento medicamentoso, frente aos pacientes (MAHMUD, 2006).

Considerada uma doença negligenciada, a tuberculose (TB) teve a sua forma de tratamento descoberta há mais de meio século, a qual alcançou pouquíssimos progressos tecnológicos. Todavia, ainda é a principal estratégia terapêutica para o controle da doença, uma vez que apresenta eficácia superior a 95% para os doentes infectados pelo microrganismo *Mycobacterium tuberculosis*, suscetível aos medicamentos de primeira linha (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008; VIEIRA; RIBEIRO, 2011).

O regime de tratamento consiste na associação de três medicamentos: rifampicina, isoniazida e pirazinamida – RHZ. Entretanto, recentemente, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil aderiu à proposta da Organização Mundial de Saúde (OMS), de introdução do etambutol na fase intensiva do tratamento, sendo o esquema terapêutico atual composto por quatro fármacos bactericidas (RHZ e etambutol – RHZE). Essa modificação teve como objetivo reduzir a resistência primária à isoniazida e à sua associação à rifampicina (BRASIL, 2011).

Outra mudança importante foi a inserção de uma apresentação em comprimidos, com dose fixa combinada dos quatro fármacos (4 em 1) para a fase intensiva do tratamento, a fim de proporcionar maior conforto ao paciente e, conseqüentemente, melhorar a adesão ao tratamento (BRASIL, 2011).

No entanto, ainda persistem os problemas relacionados à interrupção e ao abandono do tratamento, especialmente nos países em desenvolvimento, onde a ocorrência de TB é elevada, e culminam com o aumento de morbidade e mortalidade por essa doença (HEPLER; STRAND, 1990; AWOFOESO, 2008).

Os resultados negativos do tratamento da TB, além de causar danos individuais, põem em risco a saúde pública, uma vez que podem proporcionar um prolongamento da infecção, aumentando assim a possibilidade de transmissão de bacilos multirresistentes. Desta forma, tem-se discutido cada vez mais sobre os fatores associados ao insucesso do tratamento, sendo necessário conhecê-los para a identificação dos principais obstáculos ao sucesso do tratamento (VILLA et al., 2008).

São apontados diversos fatores que podem estar relacionados ao abandono do tratamento, sendo estes representados em três categorias: características do indivíduo doente, tratamento e serviço de saúde (SOZA PINEDA; PEREIRA; BARRETO, 2005).

No tocante ao tratamento, dados da literatura sugerem que a incidência de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM)¹ estão fortemente associados à ocorrência de significativas reações adversas a medicamentos (RAM), tais como hepatite, dispepsia, exantema e artralgia. Estas foram responsáveis pela suspensão da terapêutica em até 23% dos pacientes durante a fase intensiva da terapia (AWOFESO, 2008).

Segundo Edwards e Aronson (2000), a reação adversa a um medicamento é uma reação indesejada e prejudicial que ocorre após a administração de um fármaco ou uma associação medicamentosa, sob condições normais de uso e possivelmente relacionadas ao medicamento.

Muitos pesquisadores têm estudado a incidência de RAM em diferentes formas. A estimativa de incidência nesses estudos varia muito em virtude dos diferentes métodos usados para detectar possíveis reações, inclusive diferenças de conceitos e classificação de uma RAM (ARONSON; FERNER, 2003).

¹ PRM é entendido como sendo o “desfecho clínico negativo relacionado à farmacoterapia” (Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados com Medicamentos, 2002). No terceiro Consenso de Granada publicado em 2007, foi proposta a substituição dos “Problemas Relacionados com Medicamentos” por “Desfechos Negativos da Medicação”, proposta já adotada na terceira edição do manual do método Dáder (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2002).

Em contrapartida, no Brasil, o MS divide os efeitos adversos aos medicamentos antituberculose (anti-TB) em dois grandes grupos, considerando a gravidade: os efeitos menores, que ocorrem entre 5 a 20% dos casos, são assim classificados porque não implicam em modificação imediata do esquema padronizado e, em sua maioria, requerem condutas que podem ser resolvidas em unidades básicas de saúde. Os efeitos maiores são menos frequentes (3% a 8%) e implicam na interrupção ou alteração do tratamento, demandando atendimento especializado (BRASIL, 2011; VIEIRA; GOMES, 2008).

É importante frisar que as reações adversas demonstradas como as mais frequentes ao esquema I com RHZ, utilizado por muitos anos no Brasil, são: mudança da coloração da urina (ocorre universalmente); intolerância gástrica (40%); alterações cutâneas (20%); icterícia (15%); e dores articulares (4%) (BRASIL, 2011). Todavia, estudos que avaliam o perfil de segurança da associação RHZ e etambutol (RHZE), principalmente no Brasil, ainda são escassos (MACIEL et al., 2010).

No entanto, a maioria dos pacientes consegue completar o tratamento sem qualquer reação adversa relevante, ou seja, não há a necessidade de interrupção ou substituição do Esquema Básico (Esquema I) (BRASIL, 2011).

É válido destacar, quanto ao uso de medicamentos, que, além dos benefícios esperados, é comum o desencadeamento de reações indesejáveis, capazes de provocar intercorrências clínicas relevantes ao paciente (MAHMUD, 2006).

Nessa perspectiva, Bisaglia et al. (2003) fazem uma analogia entre o termo grego *farmakon* e os fármacos anti-TB. Estes têm o significado de algo que é simultaneamente veneno e remédio, albergando em si mesmo o potencial de curar a tuberculose, mas também de provocar efeitos adversos de variável natureza e gravidade, alguns dos quais com desfecho fatal.

A ocorrência de eventos adversos mais significantes está associada geralmente a outros fatores determinantes, como: a dose; horários de administração da medicação; idade (a partir da quarta década); dependência química ao álcool (ingestão diária de álcool > 101,4 ml); desnutrição (perda de mais de 15% do peso

corporal); e história de doença hepática prévia e coinfeção pelo vírus HIV em fase avançada de imunossupressão (BRASIL, 2011).

As reações mais graves estão relacionadas a uma maior taxa de abandono do tratamento, uma vez que acarretam maior tempo de terapia, maior número de hospitalizações, bem como de consultas ambulatoriais e domiciliares. Além disso, alterações no esquema terapêutico decorrentes desses efeitos adversos ocasionam a inclusão de um ou mais medicamentos menos potentes e mais tóxicos, aumento do risco de falência do tratamento, recorrência da doença e, em algumas ocasiões, o aumento da duração do tratamento, com conseqüente diminuição da aderência ao mesmo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 1997; VIEIRA; GOMES, 2008).

Do mesmo modo, Paixão e Gontijo (2007) destacam que o abandono do tratamento e a terapia incompleta constituem fatores que causam impacto negativo no controle da doença, visto que nas diversas regiões do Brasil a taxa de abandono varia de 4,5 a 20,3%. Estes índices estão distantes da meta nacional, proposta pelo Ministério da Saúde, de 85% de cura e menos de 5% de abandono.

Desta forma, o monitoramento e o controle dessas reações se tornam imprescindíveis, uma vez que podem auxiliar na definição de estratégias que minimizam os possíveis efeitos negativos dos medicamentos nos pacientes (MAHMUD, 2006). Para isso, é fundamental que os profissionais assistentes tenham um bom conhecimento dos efeitos mais comuns e relevantes para uma imediata detecção e posterior conduta clínica.

Acredita-se que a identificação precoce de efeitos adversos é crucial para que estes sejam adequadamente abordados, sendo necessária, para isso, uma boa relação entre os profissionais do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) e paciente. O paciente deve ser avaliado periodicamente, por meio da anamnese, exame físico e solicitação de exames laboratoriais, evitando o surgimento de uma situação mais grave (BISAGLIA et. al., 2003).

Assim, é de grande valia a realização de revisão sistemática e meta-análise, no intuito de apresentar a evidência científica disponível sobre a segurança dos medicamentos antituberculose. A metodologia contribui ainda para subsidiar a construção de diretrizes e condutas clínicas eficientes para o tratamento e prevenção das RAM nos serviços de saúde pública, com o intuito de evitar a recorrência da doença, prolongamento do tratamento e a não adesão ao mesmo.

1.1 A TUBERCULOSE

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa prevenível, causada pelo microrganismo *Mycobacterium tuberculosis*, também denominado bacilo de Koch (BK), que se propaga através do ar, por meio de gotículas contendo os bacilos expelidos por um doente com TB pulmonar (bacilífero)², ao tossir, espirrar ou falar em voz alta. Essas gotículas permanecem por algum tempo viáveis no ar ambiente e, quando inaladas por pessoas saudáveis (comunicantes), provocam a infecção tuberculosa com o risco de propiciar o desenvolvimento da doença (BRASIL, 2002a; DUNCAN; SCHMIDT; GIUGLIANI, 2004).

Com a implantação da terapêutica antibacilar combinada, do tratamento ambulatorial e dos esquemas de curta duração, entre as décadas de 50 e 70, parecia que o problema mundial da tuberculose estava em vias de resolução, uma vez que os países mais desenvolvidos estavam registrando incidências cada vez menores (HERZOG, 1998). Porém, tal perspectiva positiva não se manteve no decorrer dos anos, principalmente nos países em desenvolvimento.

Embora ainda haja uma mistificação da tuberculose (TB) como uma doença do passado (principalmente pelos países desenvolvidos), ela continua a ser um desafio e um grande problema de saúde pública em pleno século XXI (BARREIRA; GRANGEIRO, 2007; RUFFINO-NETTO; SOUZA, 1999; VIEIRA; RIBEIRO, 2011). A afirmativa se baseia no fato de que, anualmente, ainda são detectados cerca de 8,7

² Paciente ainda não tratado, ou em tratamento há menos de duas semanas, podendo apresentar baciloscopia de escarro positiva (DUNCAN; SCHMIDT; GIUGLIANI, 2004).

milhões de novos casos, sendo ela responsável, no ano de 2011, por 1,4 milhões de mortes no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012b).

Fato relevante desse aumento de incidência em praticamente todos os países do mundo, incluindo os desenvolvidos, foi o surgimento da AIDS, que levou a OMS a declarar, em 1993, estado de emergência no mundo com relação à TB (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008; COCA, 2009).

Este cenário assinala a tuberculose como uma das doenças infecciosas mais prevalentes no mundo. Todavia, apesar da preocupação sanitária mundial com o controle dessa doença infectocontagiosa, a TB ainda é caracterizada como uma doença intrinsecamente ligada à pobreza (VENDRAMINI et al., 2007), devido à imensa maioria dos casos (95%) serem originados de países em desenvolvimento (BARREIRA; GRANGEIRO, 2007).

Perante esses fatos, a OMS assinalou como prioridade no controle da TB todos os países que representassem 80% da carga mundial da doença, compreendendo 22 nações, entre elas o Brasil (BRASIL, 2011).

Em 2012 foram notificados 70047 casos novos no Brasil, correspondendo a um coeficiente de incidência de 36,1/100.000 habitantes, segundo os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Estes indicadores colocam o Brasil na 17ª posição em relação ao número de casos e na 111ª posição em relação ao coeficiente de incidência (BRASIL, 2013).

Segundo dados da OMS, houve uma redução global do número de casos e de óbitos por TB, nas últimas duas décadas, sendo que, entre 2010 e 2011 houve uma redução do coeficiente de incidência de 2,2% e o de mortalidade de 41%, desde 1990. Esses indicadores também estão em queda na maioria dos 22 países de alta carga de TB (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012b).

É importante frisar que, mesmo sendo uma doença curável e evitável, anualmente ainda morrem cerca de 4.500 pessoas por tuberculose no Brasil. Em sua maioria, os óbitos ocorrem nas regiões metropolitanas e em unidades hospitalares. De acordo

com os dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), em 2010, a TB foi a quarta causa de morte por doenças infecciosas e a primeira causa de morte dos pacientes com AIDS (BRASIL, 2011).

Diversos fatores estão associados como empecilhos para o controle da doença, mas o maior problema apontado é a falta de adesão ao tratamento. Como consequência, os indicadores de incidência, mortalidade e multirresistência ainda persistem, sendo esta a principal preocupação mundial em relação à doença (VILLA et al., 2008).

Embora os dados demonstrados tenham assinalado uma melhora nos indicadores específicos da TB nos últimos anos, os desafios para o efetivo controle da endemia ainda são inúmeros, visto que as taxas de cura ainda são inferiores à meta preconizada (BARREIRA; GRANGEIRO, 2007).

1.1.2 Regime terapêutico da tuberculose pulmonar

Dentro das lesões tuberculosas existe a hipótese da presença de quatro diferentes populações de bacilos BK. Essas populações, devido às variações de ambiente dentro do corpo, podem diferir em seu metabolismo e suscetibilidade aos fármacos antituberculose. Acredita-se que um dos grupos de bacilos, que é considerado metabolicamente ativo (rápido e continuamente crescente), pode ser morto facilmente por isoniazida, rifampicina, estreptomicina, quando estes são usados em doses bactericidas. Outro grupo de bacilos parece ter surtos intermitentes de atividade metabólica, durante os quais a rifampicina é o fármaco mais propenso a matá-los (KLASCO, 2012).

Em relação ao terceiro grupo de bacilos, sugere-se que se encontre em ambientes ácidos, como, por exemplo, dentro dos macrófagos; contra este grupo em particular, a pirazinamida é o fármaco aparentemente mais eficaz. Já os demais organismos parecem estar em uma fase latente e muito difíceis de erradicar por meio da terapia medicamentosa. Além disso, a destruição da população do bacilo da TB pode depender também de mecanismos de defesa do hospedeiro (KLASCO, 2012).

Os medicamentos apresentam diferentes ações conforme o tipo de população bacilífera e a sua localização. No interior dos macrófagos, agem os que melhor se difundem no meio intracelular e atuam em pH ácido, no caso, a pirazinamida e o etambutol. Nas lesões fechadas, onde o crescimento bacilar é intermitente, o fármaco mais efetivo e de maior rapidez de ação é a rifampicina, sendo a atuação da isoniazida mais lenta e demorada. Já na parede cavitária, as ações da rifampicina, da isoniazida e da estreptomicina, que só agem em pH neutro, são consideradas adequadas (BRASIL, 2002b).

Assim, os regimes de tratamento padrão são divididos em duas fases: uma fase inicial, durante a qual os agentes são usados para eliminar rapidamente as populações de *M. tuberculosis* na fase de multiplicação e evitar o aparecimento de resistência aos fármacos, seguida por uma fase de manutenção, na qual fármacos com atividade esterilizante eliminam populações de metabolismo intermitente (CADA, 2007).

Idealmente, o esquema medicamentoso deve ser composto por fármacos que atuem em diferentes momentos do metabolismo bacteriano, aumentando a chance de destruição de tais bacilos (BRASIL, 2002b).

Desta forma, o Ministério da Saúde do Brasil destaca que o principal objetivo da fase inicial do tratamento com os medicamentos antituberculose consiste em reduzir a morbidade, a transmissibilidade e a resistência adquirida pela redução da população bacilífera. Para prevenir a falência do tratamento devido à resistência adquirida, associam-se fármacos de alto poder bactericida na fase inicial do tratamento – fase de ataque (dois primeiros meses) (BRASIL, 2002b).

Assim, consegue-se reduzir rápida e drasticamente a população bacilar e a proporção de mutantes resistentes, além de assegurar a eliminação de germes com resistência primária. O prolongamento da terapia – fase de manutenção (quatro meses posteriores) – tem como objetivo a eliminação dos germes persistentes e a prevenção de recaídas e recidivas (BRASIL, 2002b).

Vale ressaltar que, devido à constatação do aumento da resistência primária isolada à isoniazida (de 4,4 para 6%) e a resistência à isoniazida associada à rifampicina (de 0,9 para 1,4%) nos últimos 15 anos, o uso do etambutol tornou-se cada vez mais necessário no tratamento da TB. Em decorrência dessa constatação, em julho de 2009 o MS realizou algumas mudanças no tratamento da TB, tais como a introdução do etambutol como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento (dois primeiros meses) do esquema básico de indivíduos com 10 anos ou mais (BRASIL, 2011).

O esquema básico com quatro fármacos é mundialmente utilizado, com bons resultados em relação à eficácia, em particular pela maior adesão ao tratamento. Nesse sentido, foi proposta também a introdução de uma única apresentação em comprimidos com dose fixa combinada dos quatro fármacos (BRASIL, 2011).

Com essas mudanças, espera-se aumentar o sucesso terapêutico e evitar o aumento da multirresistência (resistência à rifampicina e à isoniazida). O Quadro 1, a seguir, demonstra o regime terapêutico empregado no tratamento da tuberculose.

Quadro 1 – Regime terapêutico empregado no tratamento da tuberculose pulmonar para adultos e adolescentes³

REGIME	FÁRMACOS	FAIXA DE PESO	DOSE DIÁRIA
Fase intensiva (2 meses)	R + H + Z + E (comprimidos em dose fixa combinada)	20 a 30 kg	300/150/800/550mg
		36 a 50 kg	450/225/1200/825mg
		> 50 kg	600/300/1600/1100mg
Fase de manutenção (4 meses)	R + H (Cápsula)	20 a 30 kg	300/200mg
		36 a 50 kg	450/300mg
		> 50 kg	600/400mg

Fonte: Brasil (2011).

Legenda: Rifampicina (R); Isoniazida (H); Pirazinamida (Z) e Etambutol (E).

Apesar da TB ser uma doença curável em praticamente 100% dos casos novos, desde que seguido o tratamento corretamente, são necessários alguns cuidados para evitar a persistência bacteriana e o desenvolvimento de resistência aos fármacos, tais como: a associação medicamentosa adequada, das doses corretas e

³ Dados adaptados pela autora.

o uso por tempo suficiente, de preferência com a supervisão da tomada dos medicamentos (SILVA, 2004). Adotando todos esses artifícios, é possível assegurar a cura do paciente.

1.2 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

O uso de medicamentos em uma sociedade gera impactos positivos e negativos, uma vez que, ao mesmo tempo em que os medicamentos apresentam a possibilidade de aumentar a expectativa de vida, erradicar e controlar certas doenças, podem também aumentar os custos da atenção à saúde se utilizados inadequadamente. Além disso, os medicamentos podem ainda provocar a ocorrência de reações adversas (PFAFFENBACH; CARVALHO; BERGSTEN-MENDES, 2002).

A reação adversa a medicamento (RAM) é definida pela OMS como “[...] qualquer efeito nocivo ou inesperado que se apresente após a administração das doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade ou para modificação de função fisiológica” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Os termos “efeito indesejável” e “doença iatrogênica” podem ser considerados equivalentes à RAM. Já o termo “evento adverso” é definido como “[...] qualquer dano sofrido pelo paciente por erros no uso de medicamentos e que resulta em falha terapêutica” (LAPORTE; CAPELLÀ, 1989; MAGALHÃES; CARVALHO, 2001; FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004).

É importante destacar a distinção entre os termos, já que nem todos os eventos adversos são necessariamente relacionados às substâncias dos medicamentos, e nem sempre é possível estabelecer relações de causalidade (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004; RISSATO; ROMANO-LIEBER; LIEBER, 2008).

Rozenfeld (1998) destaca que, em publicações científicas, podem ser encontrados diversos outros termos empregados como sinônimos, tais como: *side effects*,

secondary effects, adverse reactions, untoward reactions, unwanted reactions e drug induced diseases.

Possivelmente, essa diversidade está associada à própria dificuldade conceitual e de traduções por diversos profissionais de saúde. Assim, essa variedade de termos provoca sua má utilização, com conseqüente frequência de equívocos conceituais (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001; SEBASTIÃO, 2005).

Vale frisar que não são considerados RAM os efeitos que ocorrem após uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais (toxicidade absoluta). Da mesma forma, não incluem reações indesejáveis determinadas por falha terapêutica, abuso, erros de administração e não adesão ao tratamento (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004).

As conseqüências de uma RAM são muito variáveis, podendo ter leve intensidade e pouca relevância clínica ou causar prejuízos mais graves, como hospitalização, incapacitação e risco de morte (PEREIRA, 2010; MAGALHÃES; CARVALHO, 2001).

Segundo estudos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos, a ocorrência de RAM está entre 10 a 20% de todos os pacientes hospitalizados. Além disso, estima-se que as reações adversas a medicamentos sejam responsáveis por 1,7 a 6% das admissões hospitalares (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004).

Essa taxa tende a aumentar se forem considerados os pacientes com mais de 60 anos (PEREIRA, 2010). Além de ser a causa de diversas internações, a ocorrência de RAM pode prolongar o tempo de permanência dos pacientes hospitalizados por outros motivos e, conseqüentemente, ter o seu custo acrescido (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004; PEREIRA, 2010).

Lazarou, Pomeranz e Corey (1998), numa metanálise com 39 estudos realizados nos Estados Unidos, concluíram que as RAM foram entre a quarta e sexta causa de morte em 1994, causando mais de 100.000 mortes por ano. Apesar da metodologia deste trabalho ter sido alvo de críticas, serviu para enfatizar que as RAM podem matar doentes. Assim, pode-se considerar que as reações adversas constituem

significativa causa de morbimortalidade e constituem um tema de grande discussão no âmbito da Saúde Pública.

Muitos efeitos adversos a medicamentos são raros, e sua toxicidade não é previsível através de experimentos em animais ou de ensaios clínicos controlados (PFAFFENBACH; CARVALHO; BERGSTEN-MENDES, 2002). Isso torna a prevenção de uma RAM complexa, devido à falta de informações sobre como e por que a maioria delas acontece, mesmo havendo a estimativa de que 30 a 60% das RAM possam ser evitadas (PIRMOHAMED; PARK, 2003).

Muitas RAM e interações medicamentosas são observadas somente após a comercialização de um fármaco, podendo esse fato ser considerado um risco para a população exposta. Esse problema é relatado por Pirmohamed e Park (2003), ao destacarem que aproximadamente 10% dos novos medicamentos comercializados nos EUA nos últimos 30 anos foram retirados do mercado ou rotulados com importantes alertas ou restrições por consequência de RAM graves, muitas vezes fatais. Como exemplo, Ferreira et al. (2009), citam a Cerivastatina, que foi retirada do mercado devido a relatos de desenvolvimento de rabdomiólise fatal, agravada com o uso de suco de toranja – *grapefruit*.

Diante disso, identificou-se a necessidade de organizar os serviços para uma coleta sistemática sobre a ocorrência de reações adversas a medicamentos. Isto originou o que se conhece atualmente por Farmacovigilância, definida como “[...] o conjunto de atividades que tem por objetivo identificar reações adversas previamente desconhecidas, identificar seus riscos, tomar medidas reguladoras a respeito e informar aos profissionais de saúde e ao público sobre essas questões” (COELHO; ARRAIS; GOMES, 1999).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), com uma definição mais sucinta, entende que a farmacovigilância é a “[...] ciência relativa à identificação, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012a).

Assim, a organização foi fundamentada com a criação dos Centros Nacionais de Farmacovigilância em uma rede internacional, conectada através do Programa de Monitorização de Medicamentos da OMS (*The WHO Drug Monitoring Programme*). Atualmente a sede é situada em Uppsala-Suécia, e propicia o acúmulo de notificações em maior escala, o intercâmbio de informações em tempo útil e o desenvolvimento de estudos colaborativos entre países (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Em 2001, o Brasil passou a integrar essa rede de países notificadores de RAM (MAHMUD, 2006; PEREIRA, 2010).

As atividades de farmacovigilância podem ser desenvolvidas seguindo algumas estratégias, tais como a farmacovigilância hospitalar e a notificação espontânea de reações adversas a medicamentos e estudos analíticos. Dentre esses métodos empregados para a identificação de reações adversas, a notificação espontânea é considerada potencialmente a mais custo-efetiva para avaliação de RAM raras, se implementada adequadamente (COÊLHO; ARRAIS; GOMES, 1999).

Episódios como a tragédia da talidomida revelam a grande importância da atuação dos programas de farmacovigilância, que possuem como principais objetivos: melhorar a atenção ao paciente e sua segurança com o uso de medicamentos, assim como todas as intervenções médicas; melhorar a saúde e segurança pública no tocante ao uso de medicamentos, bem como contribuir para avaliação da eficácia e dos riscos que podem apresentar os medicamentos, garantindo uma utilização segura, racional e eficaz (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012a).

Levando em consideração que a notificação de suspeita de RAM é voluntária, sua investigação depende totalmente do interesse e da responsabilidade do profissional com relação ao paciente atendido e com a saúde da coletividade, principalmente em relação às RAM ocorridas com medicamentos recém-introduzidos no mercado, ou fatais e ameaçadoras (PEREIRA, 2010).

Desta forma, pode-se considerar que a Farmacovigilância é o ponto central para que os sistemas de regulação de medicamentos, os programas de saúde pública, bem como a prática clínica sejam eficazes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012a). Nesse sentido, Rozenfeld (1998) ressalta que não há substância química totalmente

segura ou totalmente tóxica; o dimensionamento desse risco requer a compreensão dos mecanismos de produção dos efeitos tóxicos.

Portanto, para evitar ou reduzir os efeitos prejudiciais de um tratamento medicamentoso ao paciente e melhorar as perspectivas no âmbito da saúde pública, é essencial contar com mecanismos para avaliar e controlar o nível de segurança proporcionada pelo uso clínico de medicamentos. Na prática, significa ter um sistema bem organizado de farmacovigilância.

1.2.1 Classificações das RAM

Existem várias classificações para reações adversas (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001). No entanto, ainda há um considerável conflito a esse respeito, determinado pelo desconhecimento dos mecanismos desencadeados por vários medicamentos e uso de diferentes denominações pelos profissionais que atuam na área (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004).

De maneira geral, alguns dos seguintes aspectos devem ser observados na identificação e validação de uma suspeita de RAM: existência de dados epidemiológicos prévios; relação temporal com o uso do fármaco; resposta frente à cessação e reintrodução do fármaco; identificação de causas alternativas; presença de alterações nos exames laboratoriais ou na concentração plasmática do fármaco suspeito, ou de ambos (PEREIRA, 2010). Nesse sentido, são relatadas as classificações mais comumente utilizadas.

1.2.1.1 Mecanismo de produção das RAM

A classificação das reações adversas segundo o seu mecanismo de produção não é considerada simples, visto que mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos podem se sobrepor (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001; MAHMUD, 2006; SEBASTIÃO, 2005).

Assim, são propostas formas de classificação distintas, sendo que atualmente a mais utilizada é definida por Rawlins e Thompson (apud LAPORTE; CAPELLÀ, 1989), que dividem as reações adversas em dois tipos: A ou previsíveis, resultantes da ação ou efeito farmacológico de medicamento administrado em dose terapêutica habitual e, apesar de incidência e repercussões altas na comunidade, tem letalidade baixa; e B ou imprevisíveis, porque, tendo em vista as propriedades farmacológicas do medicamento, são incomuns e também são independentes da dose, ocorrem apenas em indivíduos susceptíveis e costumam ser observadas somente após a comercialização do medicamento; apresentam baixa incidência e morbidade, porém a letalidade pode ser alta. Devido a isso, devem ser tratadas com a suspensão do fármaco (ROZENFELD, 1998; MAGALHÃES; CARVALHO, 2001; PEREIRA, 2010).

Dessa forma, as reações do tipo A, por sua previsibilidade, são mais fáceis de diagnosticar e controlar, ao contrário das de tipo B (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004).

Meyboom, Lindquist e Egberts (2000) propuseram mais um tipo de classificação a ser agrupada à classificação de Rawlins e Thompson (LAPORTE; CAPELLÀ, 1989): a do tipo C. Esta classificação abrange as reações com mecanismo de produção desconhecido, sem referência temporal sugestiva, e difíceis de serem reproduzidas experimentalmente. Tais reações possuem alta incidência histórica, ou seja, com aumento relativamente grande de ocorrência em pacientes expostos, quando comparada com a baixa frequência nos pacientes não expostos a um determinado medicamento (por exemplo, relatos de desenvolvimento de câncer em pacientes transplantados, em uso de terapia imunossupressora) (SEBASTIÃO, 2005).

1.2.1.2 Gravidade das RAM

Existem quatro categorias para a classificação das RAM, de acordo com a gravidade: leves, moderadas, graves ou letais (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001). As RAM leves são de curta duração, não requerem tratamento específico ou antídotos e não é necessária a suspensão do medicamento. As moderadas exigem modificação da terapêutica medicamentosa e, apesar de não ser necessária a

interrupção do fármaco agressor, podem ser responsáveis pelo prolongamento da hospitalização e exigir tratamento específico. Já as RAM graves são potencialmente fatais, e, além das mesmas condutas para as RAM moderadas, requerem a suspensão imediata do medicamento. As RAM consideradas letais são assim, classificadas quando contribuem direta ou indiretamente para a morte do paciente (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001; MAHMUD, 2006; SEBASTIÃO, 2005).

As reações mais sérias (graves ou letais) normalmente apresentam-se em sítios dermatológicos e hematológicos e são caracterizadas pela interação do fármaco com o sistema imune humano. O que contribui para essas reações se tornarem potencialmente ameaçadoras é o fato de serem imprevisíveis, sendo que o mais prudente é evitar o uso do fármaco associado a tal ocorrência (PEREIRA, 2010).

1.2.1.3 Frequência das RAM

A OMS, em conjunto com um grupo de trabalho, desenvolveu estimativa-padrão de categorias de frequência das RAM, classificando-as conforme descrito no Quadro 2, a seguir.

Quadro 2 – Classificação das reações adversas a medicamentos segundo a frequência

Muito comum	Incidência maior ou igual a 10%
Comum	Incidência maior ou igual a 1% e menor que 10%
Incomum ou pouco frequente	Incidência é maior ou igual a 0,1% e menor que 1%
Rara	Incidência maior ou igual a 0,01% e menor do que 0,1%
Muito rara	Menor do que 0,01%

Fonte: World Health Organization (2011).

1.2.1.4 Causalidade das RAM

Foram desenvolvidas diferentes abordagens com o intuito de uniformizar a avaliação de causalidade das reações adversas, embora elas possam ser consideradas limitadas. No entanto, é fundamental que, diante de uma suspeita de RAM, seja

estabelecida a probabilidade de tal reação estar relacionada ao fármaco ou de não ter qualquer relação, podendo ser assim classificada como definitiva, provável, possível, condicional e improvável. Essa classificação pode ser determinada por meio de três métodos principais: o julgamento clínico; a abordagem bayesiana; ou os algoritmos (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004).

Fuchs, Wannmacher e Ferreira (2004) ressaltam que, embora o ajuizamento clínico seja um ponto de partida para a identificação de qualquer ação adversa, e por ser ainda o método mais comumente empregado, está sujeito à variabilidade de resultados por não haver treinamento de observadores e pelo fato do processo de decisão não ser explícito ou replicável.

Já a abordagem bayesiana, prevê a tomada de decisão com base em fontes de informação, tais como dados epidemiológicos e de ensaios clínicos, bem como da análise detalhada do caso em questão. Todavia, suas limitações relacionam-se à complexidade da metodologia e à ausência de dados epidemiológicos que embasem a probabilidade de ocorrência de muitas reações adversas (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004). Em virtude do exposto, se torna necessário que o método de identificação das RAM seja padronizado.

Assim, os algoritmos ou tabelas de tomada de decisão podem ser a melhor alternativa, uma vez que foram desenvolvidos com o objetivo de auxiliar na identificação da relação causa-efeito entre a administração de um fármaco e o surgimento de evento clínico adverso (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004). Para cumprir esse objetivo, os seguintes fatores são levados em consideração: a descrição prévia da reação em outros estudos; a evolução da reação após a retirada do medicamento; a eventual repetição do episódio clínico descrito com a readministração do medicamento; e a possibilidade da reação ser uma manifestação da patologia pré-existente do paciente (MAHMUD, 2006).

Devido a isso, a aplicação de algoritmos tem sido o método de escolha, pois permite estabelecer dados de incidência mais acurados, facilita as atividades epidemiológicas e de monitoramento e a tomada de decisão. A utilização de algoritmos dentro de situações cotidianas pode ser ferramenta importante para

diagnóstico e tratamento adequados de uma Reação Adversa a Medicamentos (RAM) (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004). Entre os mais utilizados, estão o de Naranjo (1981) e o de Karch e Lasagna (1977).

Vale ressaltar que a OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012a) não adota um algoritmo específico, mas utiliza alguns critérios para avaliação de causalidade, tais como: existência de relação temporal entre exposição ao medicamento e evento observado; características farmacológicas do medicamento e sua compatibilidade com a manifestação clínica observada; plausibilidade médica ou farmacológica, por meio de análise de sinais e sintomas, testes de laboratório ou anatomopatológicos e mecanismos de ação propostos para o medicamento, bem como possibilidade de exclusão de outras causas (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004).

Segundo os algoritmos citados (NARANJO, 1981; KARCH; LASAGNA, 1977), a definição de cada classificação corresponde ao descrito no Quadro 3, a seguir.

Quadro 3 – Classificação das reações adversas a medicamentos segundo a causalidade

Determinada ou definida	Relação temporal entre a administração do medicamento e o aparecimento do sintoma. O sintoma ou o sinal desaparece ao suspender o medicamento e reaparece quando ele é administrado novamente, e não está relacionado com a doença do paciente, enfermidades associadas ou a outros medicamentos concomitantes.
Provável	Mesma definição da anterior, porém não há readministração do fármaco.
Possível	Mesma definição da anterior, porém o sinal ou o sintoma pode estar associado à doença do paciente, enfermidades associadas ou por outros medicamentos concomitantes.
Condicional	A sequência temporal é razoável e a reação não se explicaria pelo estado clínico do paciente, mas o quadro apresentado não é conhecido como o efeito indesejável do fármaco implicado.

Fonte: Magalhães e Carvalho (2001); Mahmud (2006).

A ausência de uniformidade e padronização para classificar as RAM também tem sido observada nos estudos sobre tratamento da tuberculose, podendo ser considerada uma limitação para o emprego de condutas clínicas eficazes para prevenção, controle e tratamento das RAM aos medicamentos antituberculose, principalmente àquelas consideradas graves.

1.3 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSE E FATORES ASSOCIADOS

A predisposição para o desenvolvimento de uma reação adversa pode variar de pessoa para pessoa. No entanto, algumas condições clínicas ou características constituem fatores predisponentes ou agravantes à RAM, como: extremos de idade (neonatos e idosos); sexo; raça/cor e características genéticas; patologias associadas; pacientes com alterações de função renal ou hepática; uso concomitante de outros medicamentos (polimedicção); gestação e lactação (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001; FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004; MAHMUD, 2006).

O uso de medicamentos por indivíduos que pertencem a esses grupos exige uma cuidadosa monitoração clínica e uma rigorosa avaliação da relação benefício-risco, de acordo com a gravidade do quadro e grau de comprometimento do paciente (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001).

As alterações funcionais do rim, principal órgão excretor, transformam o uso de medicamentos em um problema complexo, especialmente devido às suas implicações metabólicas, de retenção de sódio e água, uremia, hiperpotassemia e acidose metabólica. Da mesma maneira, a insuficiência hepática pode levar a profundas alterações na farmacocinética dos fármacos. A polimedicção aumenta consideravelmente a incidência de reações adversas, decorrente das interações medicamentosas (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001; FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004; KATZUNG, 2010).

A classificação comumente utilizada para as RAM decorrentes do uso de medicamentos anti-TB difere dos tipos mencionados anteriormente. São divididas em dois grandes grupos: reações adversas menores, em que geralmente não é necessária a suspensão do medicamento; e reações adversas maiores, que geralmente causam a suspensão do tratamento (BRASIL, 2011). Todavia, fazendo uma analogia, mediante a gravidade, as reações denominadas menores podem ser consideradas como tipo A, enquanto reações denominadas maiores, tipo B.

Os efeitos adversos podem estar relacionados com o próprio fármaco ou com o doente (PEREIRA, 2010). Na tuberculose, os fármacos utilizados nos esquemas de tratamento da doença, individualmente, já apresentam toxicidade potencial elevada e a necessidade de se evitar a resistência medicamentosa impõe o recurso da associação de vários medicamentos, aumentando assim a probabilidade da ocorrência de reações adversas graves (SAUKKONEN et al., 2006).

Segundo as Diretrizes Brasileiras para Tuberculose, os fatores relacionados aos eventos adversos aos medicamentos anti-TB são multifatoriais, porém, os maiores determinantes dessas reações referem-se: à dose; aos horários de administração da medicação; à idade; ao estado nutricional; ao alcoolismo; às condições da função hepática e renal; e à coinfeção pelo HIV (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 1997; BRASIL, 2002a).

É necessário que a dose dos medicamentos seja calculada de acordo com o peso do paciente, que costuma variar ao longo do tratamento. Os pacientes que utilizam altas dosagens estão mais predispostos a apresentar importantes efeitos indesejáveis pelos fármacos (BISAGLIA, 2003).

De acordo com Bisaglia (2003), pacientes etilistas são mais frequentemente acometidos, tanto para as manifestações gastrintestinais quanto para a hepatotoxicidade. Quanto aos hepatopatas e nefropatas, possuem, por si só, uma dificuldade na metabolização dos fármacos (excreção), podendo ocorrer superdosagem mais facilmente e um maior risco de lesão hepática pelos fármacos. Já os pacientes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), devido ao fato de utilizarem maior número de fármacos, podem potencializar os efeitos adversos previstos (p. ex., cetoconazol maximizando hepatotoxicidade da rifampicina ou a didanosina que pode se associar à isoniazida na ocorrência de neuropatia periférica) (BISAGLIA, 2003).

Portanto, uma atenção maior deve ser dada ao tratamento dos grupos considerados de alto risco de toxicidade, constituído por pessoas com mais de 60 anos, etilistas, infectados pelo HIV, em uso concomitante de medicamentos anticonvulsivantes (interação medicamentosa), hepatopatas e nefropatas. Destaca-se que alguns casos

de hepatopatia e nefropatia conhecida previamente ao tratamento da tuberculose, exigem o uso de esquemas de tratamento especiais (BRASIL, 2002a).

No estudo realizado por Ghosh et al. (2010), dos 212 pacientes portadores de TB em tratamento, 43 (20,28%) apresentaram efeito adverso maior. Destes, 15 pacientes (7,08%) apresentaram icterícia, 21 (9,90%), síndrome gripal, e 7 (3,30%), erupção cutânea.

Deve ser ressaltado que, quando a reação adversa corresponde a uma reação de hipersensibilidade grave como, por exemplo, trombocitopenia, anemia hemolítica e insuficiência renal, o medicamento suspeito não pode ser reiniciado após a suspensão, pois, na reintrodução, a reação adversa é ainda mais grave (BRASIL, 2011).

Nesse sentido, pode-se estimar que os medicamentos antituberculose estão associados a ocorrência de muitas reações adversas, sendo algumas delas apresentadas e agrupadas por sistema anatômico humano.

1.3.1 Efeitos sobre o sistema nervoso

A neuropatia periférica é considerada um efeito menor e está relacionada com a deficiência de vitamina B6 (piridoxina) (AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION, 2007; KLASCO, 2012). Cerca de 17% dos pacientes que receberam isoniazida 6,0 mg/kg/dia, sem suplementação de piridoxina, apresentaram este efeito, e em menor frequência (raro) associou-se ao uso do etambutol (BRASIL, 2002a; KLASCO, 2012). No entanto, relatos têm demonstrado ser um efeito dose dependente e recorrente. Pacientes com história de problemas no Sistema Nervoso Central (SNC), como aqueles com acetilação lenta, hiperuricêmicos, desnutridos, etilistas, diabéticos e com deficiências subclínicas de piridoxina, possuem uma maior predisposição (KLASCO, 2012).

Os distúrbios do comportamento e alterações do ritmo do sono (euforia, insônia, ansiedade e sonolência), redução da memória, zumbidos, tonturas, cefaleias e as

psicoses foram descritos durante o uso da isoniazida e rifampicina e, em menor intensidade e frequência, durante o uso do etambutol. Em contrapartida, a crise convulsiva e o coma foram descritos apenas quando houve ingestão excessiva de isoniazida e são considerados efeitos maiores (BRASIL, 2002a). Todas as demais manifestações, de acordo com o Ministério da Saúde (MS), são consideradas consequências menores e raras (BRASIL, 2002b).

1.3.2 Efeitos sobre o trato gastrointestinal

Os efeitos adversos gastrointestinais relatados durante a terapia com medicamentos anti-TB incluem náuseas, vômitos, anorexia, diarreia, flatulências e dor epigástrica, sendo mais frequentemente associados à rifampicina. Raramente, os efeitos adversos gastrointestinais (GI) são graves o suficiente para exigir a suspensão de algum fármaco (KLASCO, 2012; CADA, 2007).

No entanto, todos os fármacos usados no tratamento da tuberculose podem causar náuseas e vômitos, estando mais frequentemente associados à combinação de isoniazida, rifampicina e pirazinamida (BRASIL, 2002b). Esses efeitos, na maioria das vezes, ocorrem na primeira fase do tratamento e são considerados efeitos menores (BRASIL, 2002a).

O estudo realizado por Ghosh et al. (2010) demonstrou que a ocorrência de RAM nos indivíduos em tratamento foi de: náuseas (41,98%), vômito (10,36%), anorexia (12,74%) e diarreia (2,36%). Essa expressiva incidência exige maior atenção dos profissionais quanto à detecção e instituição de condutas clínicas para contornar as queixas dos pacientes em relação às reações gastrointestinais.

1.3.3 Reações dermatológicas

São descritos como efeitos adversos dermatológicos da isoniazida: febre, adenomegalia, exantema e acne (BRASIL, 2002a). O exantema maculopapular,

febre, a fotossensibilidade da pele e a acne também foram relatados durante o uso da pirazinamida (CADA, 2007).

Reações cutâneas à rifampicina são geralmente leves e autolimitadas, independentemente do medicamento ser administrado diariamente ou de forma intermitente. Geralmente consistem de rubor e prurido (BRASIL, 2002a), podendo ser classificadas como síndrome cutânea (KLASCO, 2012). No entanto, houve relatos isolados de reações graves, como necrose epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa, erupções e pustulose exantemática aguda generalizada (AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION, 2007; KLASCO, 2012).

Já as reações de hipersensibilidade podem estar relacionadas com o uso da isoniazida e geralmente ocorrem nas primeiras três a sete semanas de tratamento, manifestando-se por febre, erupções cutâneas (morbiliforme, maculopapular, purpúrica ou esfoliativa), linfadenopatia, vasculite e, raramente, hipotensão. Reações mais brandas, incluindo urticária e pruridos, têm sido demonstradas com o uso da pirazinamida e rifampicina. Alguns outros sintomas, como eritema multiforme, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, feridas na boca e língua e necrose epidérmica tóxica podem ocorrer com o uso da rifampicina (CADA, 2007; AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION, 2007).

O exantema pode estar associado com o uso da isoniazida, da rifampicina, da pirazinamida e raramente do etambutol. Geralmente é caracterizada por sintomas como pruridos, exantemas (efeito maior) e febre (CADA, 2007; UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2009).

A síndrome semelhante ao Lúpus Eritematoso Sistêmico fármaco-induzida consiste principalmente de mal-estar, mialgias, artrites e edema periférico, bem como de um resultado positivo do teste para anticorpo antinuclear e tem sido relacionada ao uso da rifampicina na dose de 450-600 mg/dia. Essa manifestação é considerada rara e desaparece em uma a dez semanas após a descontinuação da rifampicina (AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION, 2007). Ela também foi descrita durante o uso da isoniazida (BRASIL, 2002b).

Assim, apesar das reações dermatológicas serem consideradas pouco frequentes, geralmente elas ocorrem nas primeiras semanas e caracterizam-se como dose-dependentes, sendo facilmente detectadas quando o paciente é acompanhado com regularidade nessa fase do tratamento.

1.3.4 Efeitos metabólicos

Há relatos de que a rifampicina possa provocar hiperglicemia ou descompensação dos pacientes diabéticos, provavelmente por reduzir o efeito dos antidiabéticos orais da classe das sulfonilureias, devido à indução de isoenzimas do seu metabolismo (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2009). Além disso, a isoniazida também pode provocar acidose metabólica (PEREIRA, 2010). Assim, é recomendável que estes pacientes sejam monitorados com mais atenção.

A rifampicina tem sido associada à redução da concentração plasmática do principal metabólito da vitamina D (25-hidroxi vitamina D), principalmente quando usada concomitantemente com a isoniazida, devido ao aumento da hidroxilação (excreção). Em alguns pacientes, esse efeito tem sido acompanhado por redução dos níveis plasmáticos de cálcio e fósforo, bem como aumento das concentrações do hormônio paratireoideano (compensatório) (AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION, 2007). Esse fato remete à necessidade do monitoramento dessas taxas a partir da realização de exames laboratoriais durante o tratamento.

1.3.5 Efeitos oculares

O paciente em uso do etambutol pode apresentar alterações na visão, o que também pode acontecer, mais raramente, durante o tratamento com a isoniazida e rifampicina (CADA, 2007; KLASCO, 2012).

A neurite ótica é considerada um efeito maior e se manifesta com redução do campo visual, da acuidade, e com a perda da discriminação das cores. É relatada como

incomum durante o uso da isoniazida e normalmente está relacionada ao uso do etambutol, em geral em doses altas ou por tempo prolongado (dose-dependente) (BRASIL, 2002a; CADA, 2007).

Nesse sentido, observa-se a necessidade de acompanhamento oftalmológico durante o tratamento da TB. No entanto, essa especialidade geralmente não faz parte dos Programas de Controle da Tuberculose.

1.3.6 Distúrbios hepáticos

A toxicidade hepática parece ser o principal e mais grave efeito adverso dos três principais fármacos anti-TB (isoniazida, rifampicina e pirazinamida) (MATOS; MARTINS, 2005), sendo considerado um efeito maior. Esses medicamentos apresentam interações entre si e com outros medicamentos que aumentam o risco de hepatotoxicidade, assim como alguns fatores de risco, como alcoolismo, idade avançada, sexo feminino, desnutrição, infecção pelo HIV e hepatites B e C (AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION, 2007; KLASCO, 2012). Portanto, é necessário fazer o diagnóstico diferencial e definitivo com as hepatites virais (A, B, C e D), alcoólica e medicamentosa, para se definir a conduta adequada (COCA, 2009).

Anormalidades transitórias (dose dependentes) na função hepática são comuns no início do tratamento (geralmente nas primeiras semanas de tratamento), em cerca de 5% dos pacientes. Ocorre elevação assintomática dos níveis séricos das enzimas hepáticas, seguida de normalização espontânea, sem qualquer manifestação clínica e sem necessidade de interrupção ou alteração do esquema terapêutico (BRASIL, 2002a). Todavia, geralmente, a hepatotoxicidade pode ser mais grave e exigir uma mudança de tratamento. A suspensão provisória do tratamento é recomendada quando as transaminases elevam-se cinco vezes acima do valor normal (ANDRADE; VISEU, 2004; KLASCO, 2012).

A hepatotoxicidade induzida por esses fármacos manifesta-se por aumento das concentrações séricas das transaminases, icterícia (2 a 3%), síndrome febril,

anorexia, mal-estar, dentre outros, e pode não ser possível identificar qual fármaco ou fármacos são responsáveis (AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION, 2007; KLASCO, 2012). Esse aumento dos níveis das transaminases se deve principalmente ao uso da isoniazida (10 a 12% dos pacientes). A pirazinamida é também um agente hepatotóxico, podendo causar necrose centrolobular e falência hepática aguda (MATOS; MARTINS, 2005).

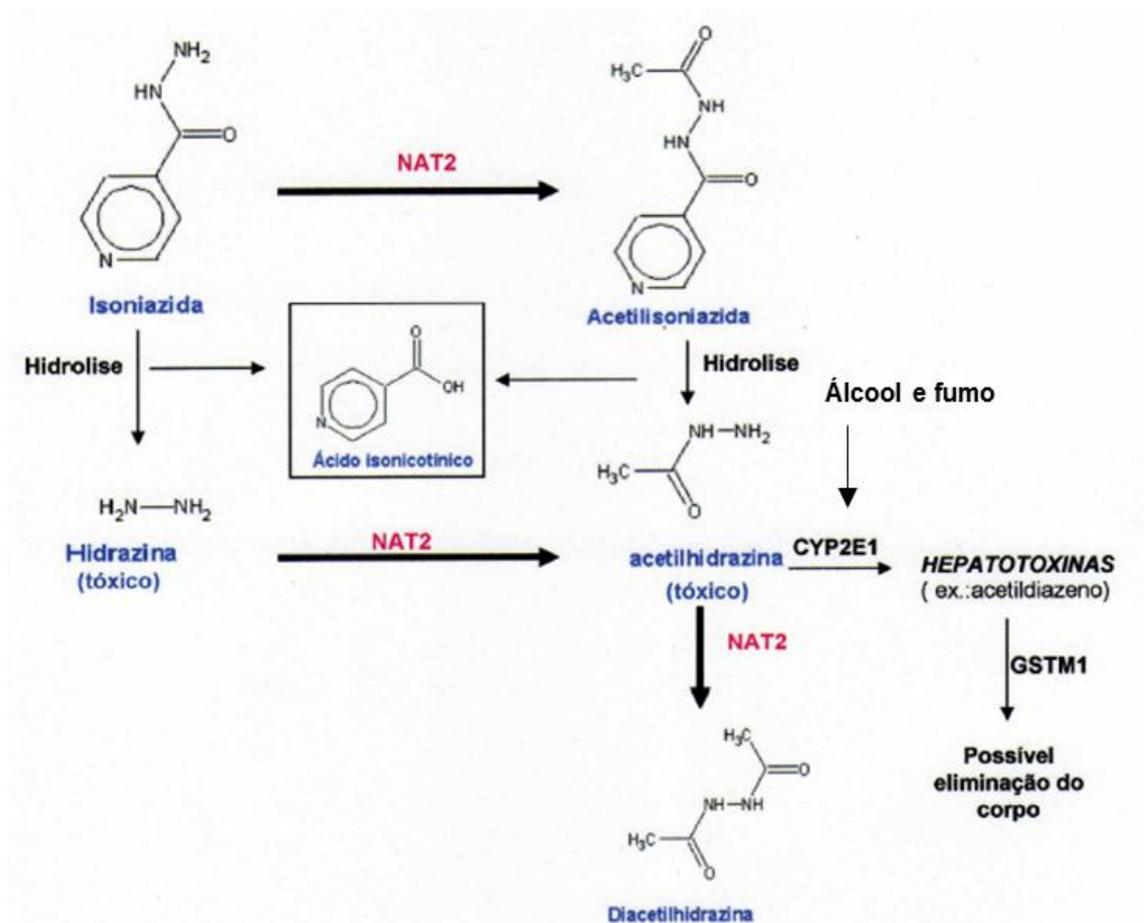
Essa hepatotoxicidade é mais evidente quando empregada em altas doses e por períodos prolongados de tempo (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2009). A rifampicina parece ter um menor potencial de hepatotoxicidade frente à isoniazida e à pirazinamida (KLASCO, 2012).

Outro distúrbio hepático relatado é a possibilidade de desenvolvimento de uma hepatite medicamentosa, comumente associada ao uso da isoniazida (20% dos doentes). Considerada uma reação de hipersensibilidade imprevisível, este tipo de hepatite pode ser grave ou até mesmo fatal, e, possivelmente, é um desfecho que ocorre mais em mulheres, particularmente as negras, e durante o período pós-parto (AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION, 2007). Geralmente sobrevém até o primeiro mês de tratamento (pode ocorrer até o terceiro mês). Depois, as transaminases tendem a normalizar, mesmo com a continuidade do fármaco. No entanto, em alguns casos, pode ocorrer disfunção hepática progressiva grave (1% dos pacientes) (KLASCO, 2012; MATOS; MARTINS, 2005).

A frequência de hepatite associada à isoniazida depende principalmente da idade, visto que a sua incidência é praticamente inexistente nos indivíduos menores de 20 anos de idade (ocorrem em 0,3% nas pessoas entre 20 e 34 anos; em 1,2% nas pessoas entre 35 e 49 anos de idade; e em 2,3% nos maiores de 50 anos). Outros fatores que predisõem ao dano hepático associado à isoniazida incluem o abuso de álcool, uso de drogas ilícitas e história de doença hepática prévia, desnutrição, hepatite B (AgHBe +), polimorfismos da N-acetiltransferase 2 (acetiladores lentos) e polimedicação com indutores enzimáticos (como a rifampicina) (ANDRADE, 2004; MATOS; MARTINS, 2005; UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2009).

A isoniazida é metabolizada no fígado, por acetilação pela N-acetiltransferase 2 (NAT2), que produz primariamente acetilisoniazida e ácido isonicotínico, por vias distintas. A velocidade da acetilação é determinada por uma característica genética individual, ou seja, há pacientes com fenótipo para a acetilação rápida/intermediária ou lenta. É relatado que a acetilação lenta favorece a formação de metabólitos tóxicos, tais como a hidrazina e a acetilhidrazina, que ainda podem ser convertidas por enzimas microsossomais em hepatotoxinas, conforme demonstrado na Figura 1, sendo essa a possível relação com o mecanismo de produção de efeitos hepatotóxicos (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001; POSSUELO, 2008; ARBEX et al., 2010).

Figura 1 – Rota metabólica sugerida para Isoniazida⁴



Fonte: Possuelo (2008).

⁴ Dados adaptados pela autora.

A possibilidade dos pacientes coinfectedados por tuberculose e HIV serem mais predispostos à hepatotoxicidade, ainda é contraditória. No entanto, foi realizado estudo com 156 pacientes com tuberculose isoladamente e 156 com coinfeção tuberculose e HIV. Esses pacientes receberam o esquema com rifampicina, isoniazida e pirazinamida em uma instituição e com quatro medicamentos em outra (acrescentando-se etambutol). O estudo demonstrou que não houve maior prevalência de efeitos adversos graves em pacientes co-infectedados. Além disso, não houve diferença entre a suspensão do tratamento entre os dois grupos (BREEN, et al., 2006). Apesar das reações hepáticas serem menos frequentes, a sua gravidade implica em maior atenção do serviço de saúde para uma rápida identificação e tratamento.

1.3.7 Distúrbios renais e eletrolíticos

Alterações na função renal – como hemólise, insuficiência renal, hemoglobinúria, hematúria, nefrite intersticial e necrose tubular aguda – podem ocorrer, apesar de serem descritos como efeitos raros, estando associados à terapia intermitente com a rifampicina (CADA, 2007; KLASCO, 2012). A nefrite intersticial descrita durante o uso da rifampicina ou da pirazinamida (por depósitos de cristais de uratos), bem como a rhabdomiólise, com consequente mioglobinúria, são observadas nos casos de complicação com uso da pirazinamida. Essas manifestações são consideradas um efeito maior, bem como são causas de insuficiência renal aguda, que é identificada por oligúria e, algumas vezes, exantema e febre (BRASIL, 2002a; BRASIL, 2002b).

A hiperuricemia é considerada um efeito menor, geralmente assintomático e é a causa de graves problemas renais, tais como: nefrolitíase, nefropatia por uratos ou por ácido úrico, que podem evoluir para insuficiência renal. Esse efeito está frequentemente descrito durante o uso da pirazinamida, devido ao seu principal metabólito, o ácido pirazinoico, que inibe a secreção tubular renal do ácido úrico (ARBEX et al., 2010). Descrito menos frequentemente com o uso do etambutol, sendo a gota, nestes casos, uma manifestação rara (BRASIL, 2002a; BRASIL, 2002b; CADA, 2007).

Ainda assim, alguns pacientes podem apresentar artrite gotosa aguda, sendo considerado um efeito comum (AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION, 2007), que ocorre em cerca de 40% dos pacientes recebendo a pirazinamida, podendo estar associado ou não ao aumento do ácido úrico. Porém, raramente exige a suspensão ou o ajuste de dose da pirazinamida (ARBEX et al., 2010; AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION, 2007; UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2009).

Em um grande estudo multicêntrico, descrito por Klasco (2012), a incidência de concentrações séricas elevadas de ácido úrico em pacientes recebendo rifampicina, isoniazida e pirazinamida, foi de 52,2% em oito semanas, enquanto a incidência em pacientes que receberam apenas a rifampicina e a isoniazida foi de 5,4%. Após a suspensão da terapia, os níveis de ácido úrico se normalizaram em todos os pacientes, sem nenhuma sequela clínica.

1.3.8 Distúrbios hematológicos

A trombocitopenia ou púrpura trombocitopênica trombótica, a leucopenia, a eosinofilia, a agranulocitose (efeito raro), a anemia hemolítica e a vasculite são alterações relacionadas à hipersensibilidade ao uso da isoniazida ou quando utilizada em altas doses, ou ainda, ao esquema intermitente com altas doses de rifampicina (MATOS; MARTINS, 2005; AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION, 2007; CADA, 2007; KLASCO, 2012). Esses efeitos são considerados reversíveis e um efeito maior, se o fármaco responsável não for interrompido logo que ocorrer a púrpura (AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION, 2007; CADA, 2007).

1.3.9 Efeitos musculoesqueléticos

As artralguas são consideradas efeitos menores e, quando não relacionadas à hiperuricemia, são frequentemente associadas ao uso da pirazinamida. A artrite é

descrita com uso de isoniazida, no entanto, não se caracteriza como efeito adverso comum (BRASIL, 2002a; BRASIL, 2002b).

No estudo multicêntrico descrito por Klasco (2012), a artralgia foi relatada em seis de 617 pacientes que receberam rifampicina, isoniazida e pirazinamida, mas em nenhum dos 445 pacientes que receberam rifampicina e isoniazida. Apenas alguns estudos têm sugerido uma relação entre os níveis séricos elevados de ácido úrico e a artralgia, mas isso não foi confirmado.

Assim, deve-se dar mais atenção às queixas dos pacientes quanto aos sintomas relacionados à artralgia, pois, apesar de não ser considerada uma reação grave, a sua incidência é significativa.

Edema, dor nas extremidades, miopatia, ataxia e fraqueza muscular têm sido relatados com o uso da rifampicina (KLASCO, 2012; AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION, 2007; CADA, 2007). Todavia, acredita-se que essas reações podem estar associadas também aos próprios sintomas da doença (falta de apetite, astenia, etc.).

1.3.10 Outros efeitos

A síndrome gripal (*flu like*) caracteriza-se por episódios de febre, calafrios, dor de cabeça, vertigem, dor óssea, mialgia, falta de ar e mal-estar, e levanta-se a hipótese de constituir uma reação de hipersensibilidade associada ao uso intermitente ou irregular da rifampicina (KLASCO, 2012; AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION, 2007; CADA, 2007).

Ocorre geralmente após 3-6 meses de tratamento intermitente e tem uma incidência maior (cerca de 1%) em regimes intermitentes com altas doses de rifampicina (25 mg/kg ou mais), administradas uma vez por semana do que com regimes de doses mais frequentes (KLASCO, 2012). No entanto, em grande parte dos casos, não é possível estabelecer relação causal com o uso da rifampicina.

Outro efeito muito comum, porém considerado um efeito menor, é a alteração inofensiva na cor das fezes, saliva, muco, suor, lágrimas, urina e outros fluidos do corpo para vermelho-alaranjada provocada pela rifampicina (BRASIL, 2002a; BRASIL, 2002b; AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION, 2007; CADA, 2007).

Vale frisar que os dados disponibilizados em publicações quanto aos efeitos adversos dos fármacos anti-TB são, geralmente, publicados sob a forma de revisões, relatos de casos ou focalizando um único medicamento (FERREIRA; SILVA; BOTELHO, 2005). Além disso, Coca (2009) ressalta que grande parte dos estudos utiliza dados de prontuário e se depara com informações incompletas sobre o uso de outros medicamentos, ausência de resultados de exames complementares, ausência de dados sobre o histórico do paciente e documentação pobre sobre comorbidades. Esses fatos podem ser considerados uma limitação para a avaliação da RAM.

Assim, a insuficiência de conhecimento sobre os possíveis efeitos adversos dos medicamentos anti-TB, bem como sobre as condutas necessárias para o seu controle, pode levar à indevida retirada de fármacos ou à prescrição de esquemas terapêuticos menos eficazes. Em decorrência, poderá privar o paciente de utilizar os medicamentos essenciais para a sua cura, além de condená-lo a um tratamento desnecessariamente longo.

Diante do exposto, é possível compreender porque a tolerabilidade aos fármacos antituberculose é um dos problemas para a adesão ao tratamento. No âmbito da saúde pública, a compreensão sobre a maneira mais eficaz de se identificar, classificar, prevenir e tratar essas RAM pode ser considerada uma das principais estratégias para o controle da TB no mundo.

2. OBJETIVO

Identificar evidência científica disponível sobre os fatores de risco associados às reações adversas decorrentes do uso de medicamentos antituberculose.

3. METODOLOGIA

O estudo trata de uma revisão sistemática, em que se buscou publicações científicas em bibliotecas eletrônicas sobre fatores de risco associados à ocorrência de reações adversas relacionadas ao uso de medicamentos antituberculose. Utilizou-se a base da Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe (LILACS) e a base da área biomédica, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), para a consulta dos periódicos indexados.

Com o intuito de realizar uma busca mais abrangente sobre as evidências científicas disponíveis, optou-se por selecionar estudos publicados desde o período inicial estimado de indexação de cada base até a data da coleta. Na base LILACS foi consultado o período entre janeiro de 1982 e abril de 2013, enquanto, na base MEDLINE, o período considerado foi de janeiro de 1965 a abril de 2013.

A estratégia de busca foi construída por meio de palavras-chave existentes no *Medical Subject Headings* (MeSH), para a base MEDLINE, e presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para a base LILACS, sendo combinadas com operadores booleanos apropriados (OR, AND e NOT) (Quadro 4).

Quadro 4 – Estratégias de busca por bases de dados eletrônicas no período 1965-2013

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA
MEDLINE	(("tuberculosis, pulmonary"[MeSH Terms]) AND (("rifampin"[MeSH Terms] OR "rifampin"[All Fields]) OR ("isoniazid"[MeSH Terms] OR "isoniazid"[All Fields]) OR ("pyrazinamide"[MeSH Terms] OR "pyrazinamide"[All Fields]) OR ("ethambutol"[MeSH Terms] OR "ethambutol"[All Fields]) OR ("antitubercular agents"[MeSH Terms] OR ("antitubercular"[All Fields] AND drug[All Fields])) OR (RHZ[All Fields] OR (RHZE[All Fields])) AND (("toxicity"[Subheading] OR "toxicity"[All Fields]) OR ("chemically induced"[Subheading] OR "chemically induced"[All Fields]) OR ("contraindications"[Subheading] OR "contraindications"[All Fields]) OR ("complications"[Subheading] OR "complications"[All Fields]) OR ("adverse effects"[Subheading] OR "adverse effects"[All Fields]) OR ("poisoning"[Subheading] OR "poisoning"[All Fields] OR "poisoning"[MeSH Terms])) AND (hasabstract[text] AND ("1982/01/01"[PDAT] : "2013/04/30"[PDAT])) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms])
LILACS	"tuberculose pulmonar" [Descriptor de assunto] and rifampicina or "isoniazida" or "pirazinamida" or "etambutol" or "drogas antituberculose" or "RHZ" or "RHZE" [Descriptor de assunto] and "reacao adversa a medicamento" or "intoxicacao" or "toxicidade" or "/efeitos ADVERSOS" or efeito colateral [Palavras]

Fonte: Elaborado pela autora (2013).

Considerando que a busca nas bases de dados contemplou um período bastante amplo, não houve a necessidade de se fazer nova busca por referência cruzada dos artigos incluídos na análise. A busca por teses e dissertações foi realizada de forma concomitante na base LILACS, e, sempre que a publicação estivesse em duplicata, foi escolhido o artigo.

Para as informações necessárias ao estudo que não se encontravam disponíveis no artigo, foram realizadas duas tentativas de contato com o autor (ou coautor), via correio eletrônico, para obtenção dos dados, quando possível. Para o gerenciamento das referências, foi utilizada a ferramenta *EndNote Web 3.1* e, para o processo de seleção e elegibilidade, o programa *Microsoft Office Excel 2010*.

Os artigos localizados nas bases foram submetidos a uma triagem inicial, considerando a leitura do título e do resumo. Os critérios de inclusão empregados nesta etapa de seleção foram:

- 1) Ter resumo disponível;
- 2) Ser publicado em idiomas inglês, espanhol ou português;
- 3) Ser um estudo realizado somente em seres humanos;
- 4) Ser um estudo original, quantitativo, sendo excluídos os estudos de revisão sistemática e/ou metanálise, além de relatos de casos;
- 5) Ser realizado em indivíduos maiores de 10 anos, uma vez que o esquema de tratamento preconizado para crianças difere dos adultos;
- 6) Ser realizado somente em indivíduos portadores de tuberculose pulmonar não multirresistente, causado pelo *Mycobacterium tuberculosis*;
- 7) Ser um estudo envolvendo pelo menos um dos medicamentos do esquema de tratamento preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Ministério da Saúde (MS): isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida; e
- 8) Apresentar descrição ou referência aos estimadores que testam a associação entre reação adversa e fator de risco.

Em cada pergunta do formulário de triagem havia duas opções de resposta: sim ou não (APÊNDICE A). O artigo foi incluído somente quando apresentou resposta positiva em todos os itens supracitados. Em caso de dúvida quanto ao atendimento dos critérios, os estudos foram selecionados para serem lidos na íntegra. Da mesma

maneira, os artigos que incluíram indivíduos acometidos por tuberculose latente, e/ou que estivessem em tratamento quimioprolático, também foram selecionados para a etapa seguinte.

Os artigos selecionados foram submetidos à etapa de elegibilidade, que consistiu na leitura completa desses artigos, por dois avaliadores de forma independente, sendo considerados quatro critérios (APÊNDICE A):

- 1) Certificar que o estudo realmente foi realizado em indivíduos maiores de 10 anos de idade, uma vez que essa informação estava ausente em grande parte dos resumos;
- 2) Ter análise de reação adversa a medicamentos antituberculose, utilizando um dos termos: RAM, efeito colateral, toxicidade ou efeito adverso;
- 3) Perda amostral menor que 20%, nas análises de interesse; e
- 4) Apresentar medidas de associação entre reação adversa a medicamentos e algum fator de risco ou permitir a possibilidade de se calcular. Da mesma maneira, somente os artigos que apresentaram resposta positiva em todos os itens foram incluídos na análise.

3.1 ANÁLISE DOS DADOS

Nos artigos selecionados para análise, verificou-se as análises estatísticas que relacionavam a RAM e os seus respectivos fatores de risco. Em grande parte dos artigos, as análises estatísticas que relacionavam a RAM e os seus respectivos fatores de risco não estavam calculados. Por isso, os dados foram processados no programa estatístico *Epi-info*, versão 3.5.3, onde foram calculadas as razões de chance (OR) como medida de risco entre os diversos fatores e as RAM com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Além disso, foram aplicados os testes de Qui-quadrado de *Person* (χ^2), com correção de *Yates*, ou Teste Exato de *Fisher* bicaudal ($n < 5$). As metanálises foram realizadas a partir do teste de *Mantel-haenszel* e cálculos de *odds ratio* combinado. Em todas as análises, considerou-se o nível de significância de 5%.

4. RESULTADOS

Nesta revisão sistemática, na etapa de identificação, foram localizados 1369 artigos na base MEDLINE e, na base LILACS, 20. Foram encontrados dois estudos em duplicata, sendo que, de cada repetição, um artigo foi excluído da análise, totalizando 1387 publicações a serem avaliadas.

A triagem a partir da leitura dos títulos e resumos propiciou a seleção de 85 artigos, sendo dois oriundos da base LILACS e o restante da base MEDLINE. Grande parte desses artigos estava disponível gratuitamente, porém foi necessária a aquisição de 25 artigos em bibliotecas nacionais e internacionais. Apenas um artigo não foi localizado na íntegra (publicado por Mirchandani e Joshi, em 1995).

A segunda etapa de triagem, que contemplou a leitura completa desses artigos, foi rigorosa, pois permitiu a verificação de itens que não estavam explícitos no resumo, e levou à exclusão de 68 artigos.

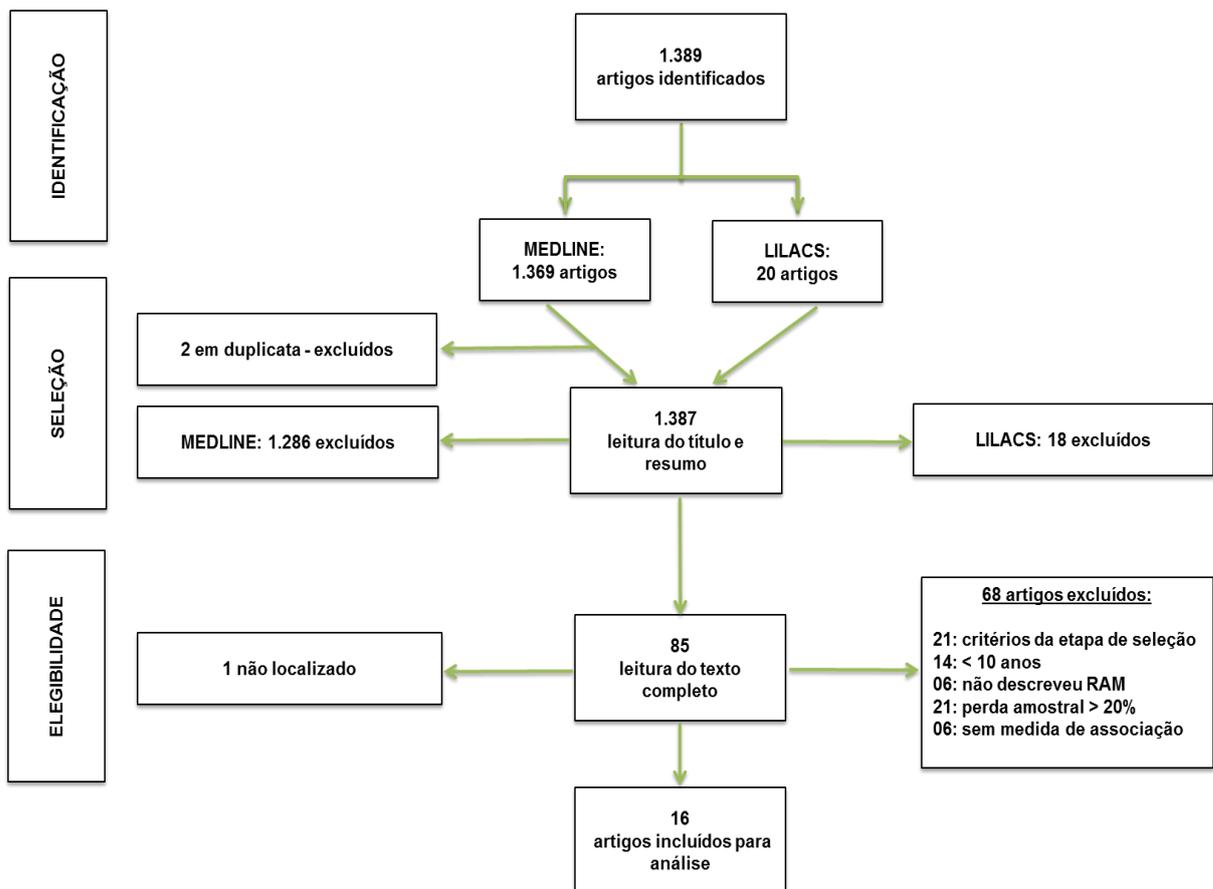
Dentre os artigos excluídos, observou-se que 21 deles não contemplaram critérios estabelecidos na primeira triagem: onze apresentaram, na sua amostra, pacientes portadores de tuberculose extrapulmonar; cinco apresentaram esquema de tratamento com medicamentos que não fazem parte do esquema atual preconizado para o tratamento da TB; e outros cinco estudos incluíram indivíduos portadores de tuberculose multirresistente.

A maior parte dos artigos também não apresentou no resumo informações sobre a idade dos participantes do estudo. Nesse caso, houve a necessidade de se considerar esse critério de elegibilidade também na segunda etapa da triagem. Então, encontrou-se 14 artigos, que incluíram em suas análises indivíduos menores de 10 anos de idade, ou esta informação não foi esclarecida. Tais artigos também foram excluídos da análise. Além disso, é necessário ressaltar que 6 artigos foram excluídos por não terem descrito quaisquer RAM diretamente relacionadas a medicamentos antituberculose.

A partir do critério de perda amostral inferior a 20%, 21 artigos foram excluídos, considerando o consenso das revisões sistemáticas (BOTELHO et al., 2009). Somando-se a esse critério, verificou-se nos artigos a presença de alguma medida de associação entre reação adversa aos medicamentos anti-TB e fator de risco, ou possibilidade das mesmas serem calculadas. Seis artigos que não atenderam a esse critério foram também excluídos da análise.

Assim, 16 estudos obedeceram a todos os critérios de análise, sendo incluídos para a mesma. Esse processo de identificação, seleção e elegibilidade encontra-se ilustrado na Figura 2.

Figura 2 – Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: Elaborado pela autora (2013).

A Tabela 1 descreve as características gerais dos estudos incluídos na revisão. Quanto à localização geográfica dos estudos, pôde-se observar que dois estudos foram realizados na América Latina, especificamente na cidade do Rio de Janeiro,

dois na América do Norte (Estados Unidos), um na Europa (Espanha) e um no continente africano. Os demais estudos foram conduzidos no continente asiático (63%).

Em relação ao período das pesquisas, observou-se que a maioria dos estudos foi realizada nos últimos dez anos, sendo quatro estudos realizados nas décadas de 1990 e 1980. Todos estavam disponíveis no idioma inglês. A maioria desses estudos seguiu um desenho longitudinal, e destes, apenas dois eram ensaios clínicos.

O tamanho das amostras foi mensurado para o delineamento proposto em cada estudo. A menor amostra considerou o número de indivíduos igual a 100 (KHALILI et al., 2011; NANASHIMA et al., 2012), enquanto a maior amostra incluiu 908 participantes (TUBERCULOSIS RESEARCH CENTRE; NATIONAL TUBERCULOSIS INSTITUTE, 1986).

Dois estudos envolveram indivíduos portadores de tuberculose latente em esquema quimioprolático, que, obrigatoriamente, se difere do esquema básico empregado no tratamento da TB. Deve-se ressaltar que houve variação quanto ao tratamento empregado em indivíduos com a doença desenvolvida, seja pelos tipos de fármacos utilizados no esquema ou pela dose e frequência das tomadas e duração do tratamento.

Em relação à faixa etária dos indivíduos participantes dos estudos, grande parte dos estudos, apresentou uma alta variabilidade e pouca especificação. Também é importante ressaltar que cerca de 70% dos estudos foram realizados em indivíduos em regime de tratamento hospitalar.

A Tabela 2 descreve todos os fatores de risco analisados. Já as Tabelas 3 a 6 apresentam as reações adversas e os fatores de risco associados à sua ocorrência, agrupados por sistema anatômico humano, quando possível.

Tabela 1 – Demonstrativo dos dezesseis estudos selecionados para revisão sistemática no período entre 1965 e 2012

Autor	Desenho do estudo	Faixa etária (anos)	Amostra (N)	Tipo de população	Período da pesquisa	Cidade/país	Esquema de tratamento	Co-infecções	Análise estatística
Ai et al. (2010)	Caso-controle	≤ 60 - > 60	639	Ambulatorial	Jun 2006 - Mar 2007	China	2RHZE/4RH	Ausente	Análises univariada e multivariada não especificadas
Baghaei et al. (2010)	Coorte populacional	< 65 - ≥ 65	761	Hospitalar	Jan 2006 - Jan 2008	Irã	6 meses RHZE	HIV, Diabetes e Hepatites	χ^2 , Exato de Fisher, Mann-whitney e regressão logística
Barnes et al. (1987)	Coorte	≥ 15 anos	161	Hospitalar	Jun 1984 - Mar de 1985	Los Angeles/EUA	Não demonstrado	Ausente	χ^2 e Exato de Fisher
Cantalice Filho et al. (2007)	Caso-controle	15 - 49 / ≥ 60	581	Hospitalar	Jan 1980 - Dez 1996	Rio de Janeiro/Brasil	2 meses RHZ + 4 meses RH	Ausente	χ^2 e Exato de Fisher
Hyun-Junget et al. (2007)	Coorte	51.2±17.5 46.7±18.4	132	Hospitalar	Jun 2004 - Dez 2005	Coreia do Sul	2 meses RHZE + 4 meses HRE	Ausente	Mann-Whitney, χ^2 , Exato de Fisher
HKCS; BMRC (1989)	Ensaio Clínico	≥ 15 anos	620	Não especificou	Out 1984 - Out 1986	China	R + H + Z + S (3x/semana por 6 meses)	Ausente	Frequência relativa (%) e absoluta (n), análise univariada não especificada
Kelly et al. (1999)	Coorte	Média de 34.9 e 41.7	187	Hospitalar	Nov 1991 - Mai 1993	África	2SRHZ/6TH	HIV	Kaplan-Meier, análises univariada e multivariada, não especificadas
Khalili et al. (2011)	Caso-controle	18 – 86	100	Hospitalar	Set 2006 - Mar 2009	Irã	2RHZE/4RH	Ausente	χ^2
Lee et al. (2002)	Coorte retrospectiva	18 – 84	148 (TB latente)	Ambulatorial/ Hospitalar	Abr 1999 - Mar 2001	Estados Unidos	2 meses RZ	HIV, hepatite, diabetes, hipertensão e artrite	Frequência relativa (%) e absoluta (n), RR e análise multivariada

Nanashima et al. (2012)	Seccional (randomizado)	22 - 94	100	Hospitalar	Mai 2005 - Set 2006	Japão	H (400mg/dia) + R (450mg/dia)	Ausente	Mann-whitney, χ^2 , Exato de Fisher e regressão logística
Sanchis et al. (2005)	Coorte	11 - > 64	198 (TB latente)	Hospitalar	Dez 1996 - dez 2002	Espanha	H 300 mg/dia (2 ou 6 meses)	HIV	χ^2 , Exato de Fisher e regressão logística
Sharma et al. (2002)	Coorte	16 - 80	346	Hospitalar	1996 - 2000	Índia	RHZE	Ausente	χ^2 e regressão logística
Sirinak et al. (2008)	Coorte	≥ 18	769	Hospitalar	Mai 2005 - Set 2006	Bangkok/ Tailândia	RHZE	HIV e hepatite	Análise univariada não especificada e Regressão logística
Teixeira et al. (2007)	Caso-controle	> 18	167	Hospitalar	1998 - 2008	Rio de Janeiro/ Brasil	Isoniazida (400 mg/dia) + outros	HIV	Mann-whitney, χ^2 , Exato de Fisher, T Student
Teleman et al. (2002)	Coorte retrospectiva	16 - 82	783	Ambulatorial	Jan 1998 - Dez 1998	Singapura	9 meses RHZ + E ou S	Diabetes	Mann-whitney, χ^2 , Exato de Fisher e regressão logística
TRC; NTI (1986)	Ensaio Clínico	≥ 12	908	Ambulatorial	Não demonstrado	Madras ou Bangalore/ Índia	R3/R5/Z5	Ausente	Frequência relativa (%) e absoluta (n), análise univariada não especificada

Fonte: Elaborada pela autora (2013).

Legenda: R3 = rifampicina + estreptomina + isoniazida + pirazinamida (Diário); R5 = rifampicina + estreptomina + isoniazida + pirazinamida (2x/semana); Z5 = estreptomina + isoniazida + pirazinamida (2x/semana); R = rifampicina; H = isoniazida; Z = pirazinamida; E = etambutol; S = estreptomina; TRC = Tuberculosis Research Centre; NTI = National Tuberculosis Institute; HKCS = Hong Kong Chest Service; BMRC = British Medical Research Council.

Tabela 2 – Fatores de risco analisados associados à ocorrência de reações adversas

Fatores de Risco analisados	Reações Adversas																				
	Vertigem	Reação neurológica	Náuseas	Vômito	Indigestão	Diarreia	Reação GI	Febre	Herpes Zóster	Sarcoma de Kaposi	Candidíase oral	Síndrome Inflamatória Imune	Reação imunológica	Artralgia	Presença de RAMs	Exantema	Hepatite	Hepatotoxicidade	Hepatite induzida por drogas	Doença hepática	Icterícia
Esquema de tratamento	X		X	X	X									X*					X		X*
Idade		X					X						X		X*		X*	X	X*		
HIV								X*	X	X*	X*										
Hepatites							X					X				X			X	X	
Gênero								X									X*	X*	X		
Alcoolismo								X*										X	X		
Anemia								X*													
Hiponatremia								X*													
Hipoalbuminemia								X*													
Linfopenia								X													
Diabetes																	X				
Infecção recente																		X*			
Doença hepática																				X	
Hepatopatia prévia																		X			
Tabaco																	X				
Ópio																	X				
Dose																		X*			
Tipo de quimioprofilaxia																		X*			
NAT 2																	X	X*	X*		
CYP2E1																	X	X			
Peso																				X	
Estado civil																	X				
Nacionalidade																	X				
Raça/etnia																		X			
Raça/etnia																		X			

Fonte: Elaborada pela autora (2013).

*Associações com significância estatística.

Assim, na Tabela 3, a seguir, foram expostas as reações neurológicas. Todavia, não houve associação com significância estatística entre os fatores analisados.

Tabela 3 – Fatores associados às reações neurológicas no período de busca entre 1965 e 2012

Autor/ ano	Tipo de estudo	Fator de risco	RAM		OR	IC 95%	χ^2 (Yates) ou Fisher bicaudal	p-valor
		Esquema	Vertigem+	Vertigem-				
TRC; NTI (1986)	Ensaio Clínico	R3	42	255	0.80	0.53 a 1.20	1.02	0.312
		R5 e Z5	104	507				
TRC; NTI (1986)	Ensaio Clínico	R5	54	253	1.18	0.80 a 1.73	0.62	0.430
		R3 e Z5	92	509				
TRC; NTI (1986)	Ensaio Clínico	Z5	50	254	1.04	0.70 a 1.53	0.01	0.906
		R3 e R5	96	508				
Cantalice Filho et al. (2007)	Caso- controle	Idade	Reação neurológica +	Reação neurológica -	1.40	0.49 a 3.53	0.254	0.614
		≥ 60 anos	7	102				
		< 60 anos	21	428				

Fonte: Elaborada pela autora (2013).

Legenda: R3 = rifampicina + estreptomicina + isoniazida + pirazinamida (Diário). R5 = rifampicina + estreptomicina + isoniazida + pirazinamida (2x/semana). Z5 = estreptomicina + isoniazida + pirazinamida (2x/semana); Tuberculosis Research Centre; NTI = National Tuberculosis Institute.

A tabela seguinte demonstra que a maioria dos fatores não apresentou significância estatística para o desenvolvimento de RAM gastrointestinais, sendo identificado apenas o estudo de Kelly et al. (1999), que apresentou a coinfeção pelo vírus HIV como um fator de risco para o desenvolvimento de diarreia (Tabela 4).

Tabela 4 – Fatores associados às reações gastrointestinais no período de 1965 a 2012

Autor/ ano	Tipo de estudo	Fator de risco	RAM		OR	IC 95%	χ^2 (Yates) ou Fisher bicaudal	p-valor
HKCS; BMRC (1989)	Ensaio Clínico	Esquema	Náuseas +	Náuseas -	1.11	0.71 a 1.75	0.136	0.712
		Form. combinada	52	260				
		Form. separada	47	261				
HKCS; BMRC (1989)	Ensaio Clínico	Esquema	Vômito +	Vômito -	0.93	0.62 a 1.39	0.078	0.780
		Form. combinada	64	248				
		Form. separada	67	241				
HKCS; BMRC (1989)	Ensaio Clínico	Esquema	Indigestão +	Indigestão -	0.99	0.41 a 2.39	0.03	0.860
		Form. combinada	12	300				
		Form. separada	12	296				
Kelly et al. (1999)	Coorte	HIV	Diarreia +	Diarreia -	2.63	1.17 a 6.37	5.461	0.019
		Presente	42	83				
		Ausente	10	52				
Sirinak et al. (2008)	Coorte	Hepatitis	Diarreia +	Diarreia -	1.000	-	Fisher	1.00
		reativo HBsAg	2	41				
		não reativo	22	450				
Sirinak et al. (2008)	Coorte	Hepatitis	Diarreia +	Diarreia -	0.71	0.25 a 1.75	0.345	0.557
		reativo anti- HCV	7	203				
		não reativo	22	450				
Sirinak et al. (2008)	Coorte	Hepatitis	Diarreia +	Diarreia -	1.64	0.18 a 7.30	Fisher bicaudal	0.378
		reativo HBsAg e anti-HCV	2	25				

		não reativo	22	450				
Cantalice Filho et al. (2007)	Caso- Controle	Faixa etária	Reação GI +	Reação GI -				
		≥ 60 anos	28	81	1.64	a	3.420	0.064
		< 60 anos	78	371	0.96 2.75			

Fonte: Elaborada pela autora (2013).

Legenda: Formulação combinada = isoniazida 125mg + rifampicina 100mg + pirazinamida 375mg. Formulação separada = isoniazida 100mg + rifampicina 300mg + pirazinamida 500mg; HKCS = Hong Kong Chest Service; BMRC = British Medical Research Council.

A seguir, a Tabela 5 mostra o estudo de Kelly et al. (1999), que analisaram a relação entre a coinfeção do vírus HIV e ocorrência de Sarcoma de Kaposi e Candidíase oral, constatados como fatores de risco consideráveis, com significância estatística.

A febre foi uma reação adversa comumente relatada nos estudos incluídos na revisão. Observou-se que cinco fatores apresentaram associação com significância estatística: a hipoalbuminemia; o álcool; a hiponatremia; a anemia; e o HIV mostraram-se fatores de risco ao desenvolvimento de febre no estudo de Barnes et al. (1987).

Tabela 5 – Fatores associados às reações imunológicas no período de busca entre 1965 e 2012

Autor/ ano	Tipo de estudo	Fator de risco	RAM		OR	IC 95%	χ^2 (Yates) ou Fisher bi caudal	p- valor
			Febre+	Febre-				
Barnes et al. (1987)	Coorte	Sexo			0.75	0.28 a 1.86	0.211	0.646
		Masculino	84	46				
		Feminino	22	9				
Barnes et al. (1987)	Coorte	Alcoolismo			0.95	0.46 a 1.98	0.000	1.000
		Presente	46	23				
		Ausente	57	27				
Barnes et al.	Coorte	Anemia	Febre+	Febre-	1.95	0.85 a	2.431	0.119

(1987)						4.42		
		Presente	85	37				
		Ausente	20	17				
Barnes et al. (1987)	Coorte	Linfopenia	Febre+	Febre-	2.22	1.00 a 5.19	3.696	0.055
		Presente	42	12				
		Ausente	63	40				
Barnes et al. (1987)	Coorte	Hiponatremia	Febre+	Febre-	16.66	3.95 a 146.80	Fisher bi caudal	0.000
		Presente	9	22				
		Ausente	5	51				
Barnes et al. (1987)	Coorte	Hipoalbuminemia	Febre+	Febre-	6.11	2.74 a 13.68	23.545	0.000
		Presente	88	24				
		Ausente	18	30				
Barnes et al. (1987)	Coorte	Alcoolismo	Febre < 7 dias	Febre > 7 dias	5.22	1.30 a 24.76	Fisher bi caudal	0.014
		Presente	10	23				
		Ausente	4	48				
Barnes et al. (1987)	Coorte	Anemia	Febre < 7 dias	Febre > 7 dias	-	3.38 a ∞	Fisher bi caudal	0.000
		Presente	14	54				
		Ausente	0	59				
Barnes et al. (1987)	Coorte	Linfopenia	Febre < 7 dias	Febre > 7 dias	1.81	0.48 a 6.74	0.512	0.474
		Presente	7	26				
		Ausente	7	47				
Barnes et al. (1987)	Coorte	Hiponatremia	Febre < 7 dias	Febre > 7 dias	4.17	1.09 a 17.46	4.577	0.032

		Presente	9	22				
		Ausente	5	51				
Barnes et al. (1987)	Coorte	Hipoalbuminemia	Febre < 7 dias	Febre > 7 dias	-	1.0311 a ∞	Fisher bi caudal	0.034
		Presente	14	54				
		Ausente	0	19				
Kelly et al. (1999)	Coorte	HIV	Febre +	Febre -	2.59	1.31 a 5.19	7.850	0.005
		Presente	69	56				
		Ausente	20	42				
Kelly et al. (1999)	Coorte	HIV	Herpes Zóster +	Herpes Zóster -	4.17	0.54 a 188.06	Fisher bi caudal	0.276
		Presente	8	117				
		Ausente	1	61				
Kelly et al. (1999)	Coorte	HIV	Sarcoma de Kaposi +	Sarcoma de Kaposi -	-	1.1579 a ∞	Fisher bi caudal	0.032
		Presente	10	115				
		Ausente	0	62				
Kelly et al. (1999)	Coorte	HIV	Candidíase oral +	Candidíase oral -	10.93	1.64 a 461.62	Fisher bi caudal	0.004
		Presente	19	106				
		Ausente	1	61				
Sirinak et al. (2008)	Coorte	Hepatites	Síndrome inflamatória imune +	Síndrome inflamatória imune -	0.00	0.0 a 4.0052	Fisher bi caudal	0.611
		Reativo HBsAg	0	43				
		Não reativo	12	460				

Sirinak et al. (2008)	Coorte	Hepatites	Síndrome inflamatória imune +	Síndrome inflamatória imune -	0.37	0.04 a 1.68	Fisher bi caudal	0.246
		Reativo anti-HCV	2	208				
		Não reativo	12	460				
Sirinak et al. (2008)	Coorte	Hepatites	Síndrome inflamatória imune +	Síndrome inflamatória imune -	1.47	0.03 a 10.70	Fisher bi caudal	0.519
		Reativo HBsAg e anti-HCV	1	26				
		Não reativo	12	460				
Cantalice Filho et al. (2007)	Caso-controle	Idade	Reação imuno lógica +	Reação imuno lógica -	1.47	0.76 a 2.74	1.256	0.262
		≥ 60 anos	17	92				
		< 60 anos	50	399				

Fonte: Elaborada pela autora (2013).

As demais RAM apresentadas na Tabela 6 foram expostas em conjunto porque não havia temas específicos para que fossem agrupadas, e por não apresentarem relações de causa e efeito semelhantes aos demais estudos.

No estudo realizado por *Tuberculosis Research Centre e National Tuberculosis Institute* (1986), os esquemas terapêuticos R3 e R5, quando comparados entre si e com outros esquemas, funcionaram como fatores de proteção para o desenvolvimento de artralgia. Por outro lado, o esquema Z5 funcionou como fator de risco para o desenvolvimento de artralgia.

Já no estudo de Ai et al. (2010), foi identificado que a idade (< 60 anos) representou um fator de proteção estatisticamente significativa para a ocorrência de reações adversas, como desordens renais, icterícia, declínio da função auditiva, dor articular, problemas hepáticos e erupção cutânea.

Tabela 6 – Fatores associados às reações classificadas em outras partes no período de busca entre 1965 e 2012

Autor/ ano	Tipo de estudo	Fator de risco	RAM		OR	IC 95%	χ^2 (Yates) ou Fisher bicaudal	p-valor
TRC; NTI (1986)	Ensaio Clinico	Esquema	Artralgia +	Artralgia -	0.66	0.49 a 0.88	8.164	0.004
		R3	137	160				
		R5 e Z5	345	266				
TRC; NTI (1986)	Ensaio Clinico	Esquema	Artralgia +	Artralgia -	0.55	0.41 a 0.74	17.158	0.000
		R5	133	174				
		R3 e Z5	349	252				
TRC; NTI (1986)	Ensaio Clinico	Esquema	Artralgia +	Artralgia -	2,85	2.11 a 3.87	49.89	0.000
		Z5	212	92				
		R3 + R5	270	334				
Ai et al. (2010)	Caso- controle	Idade	RAM +	RAM-	0,61	0.41 a 0.91	6.136	0.013
		< 60 anos	209	288				
		> 60 anos	77	65				
Sirinak et al. (2008)	Coorte	Hepatites	Exantema +	Exantema -	1.14	0.41 a 2.73	0.005	0.945
		Reativo HBsAg	7	36				
		Não reativo	69	403				
Sirinak et al. (2008)	Coorte	Hepatites	Exantema +	Exantema -	1.21	0.73 a 1.96	0.457	0.499
		Reativo anti-HCV	32	178				
		não reativo	69	403				
Sirinak et al. (2008)	Coorte	Hepatites	Exantema +	Exantema -	1.02	0.29 a 3.23	Fisher bicaudal	1.00
		Reativo HBsAg e anti-HCV	4	23				
		Não reativo	69	403				

Fonte: Elaborada pela autora (2013).

Legenda: RAM + = Desordens renais, Icterícia, Declínio função auditiva, dor articular, problemas hepáticos, erupção cutânea.

As reações hepáticas foram as RAM mais pesquisadas nos estudos. Diversos fatores foram associados à sua ocorrência nos pacientes com tuberculose pulmonar em tratamento. Isso justificou uma análise mais específica e a separação das RAM de acordo com os tipos de fatores associados.

De acordo com os dados demonstrados na Tabela 7, a seguir, a presença de infecção recente apresentou associação estatística significativa ao desenvolvimento de hepatotoxicidade no estudo de Lee et al. (2002), sendo um fator de risco.

Tabela 7 – Comorbidades associadas às reações hepáticas no período de busca entre 1965 e 2012

Autor/ ano	Tipo de estudo	Fator de risco	RAM		OR	IC 95%	χ^2 (Yates) ou Fisher bicaudal	p-valor
			Diabetes	Hepatite + -				
Baghaei et al. (2010)	Coorte populacional	Presente	18	132	0.89	0.49 a 1.56	0.075	0.784
		Ausente	81	530				
Lee et al. (2002)	Coorte retrospectiva	Presente	13	66	13.39	1.89 a 577.38	Fisher bicaudal	0.002
		Ausente	1	68				
Nanashima et al. (2012)	Seccional	Presente	2	12	0.71	0.07 a 3.71	Fisher bicaudal	1.000
		Ausente	16	68				
Nanashima et al. (2012)	Seccional	Presente	0	1	0.00	0.00 a 208.92	Fisher bicaudal	1.000
		Ausente	14	74				
Nanashima et al. (2012)	Seccional	Presente	0	4	0.00	0.0 a 7.2778	Fisher bicaudal	1.000
		Ausente	14	74				

		Ausente	14	61				
Sanchis et al. (2005)	coorte	Hepatopatia previa	HTX +	HTX -	0.00	0.0 a 8.7955	Fisher bicaudal	1.000
		Presente	0	3				
		Ausente	43	152				
Sirinak et al. (2008)	coorte	Hepatites	Doença hepática (HIV + TB +)	Doença hepática (HIV + TB -)	1.46	0.27 a 5.17	Fisher bicaudal	0.470
		Reativo HBsAg	3	40				
		Não reativo	23	449				
Sirinak et al. (2008)	coorte	Hepatites	Doença hepática (HIV + TB +)	Doença hepática (HIV + TB -)	1.18	0.53 a 2.54	0.074	0.786
		Reativo anti-HCV	12	198				
		Não reativo	23	449				
Sirinak et al. (2008)	coorte	Hepatites	Doença hepática (HIV + TB +)	Doença hepática (HIV + TB -)	1.56	0.17 a 6.94	Fisher bicaudal	0.638
		Reativo HBsAg e anti-HCV	2	25				
		Não reativo	23	449				

Fonte: Elaborada pela autora (2013).

Legenda: HDI = hepatotoxicidade induzida por drogas; HTX = hepatotoxicidade.

Na Tabela 8, a seguir, verificou-se que, no estudo realizado por *Tuberculosis Research Centre e National Tuberculosis Institute (1986)*, todos os esquemas terapêuticos utilizados (R3, R5 e Z5), quando comparados entre si, funcionaram como fatores de proteção para o desenvolvimento de icterícia.

Da mesma maneira, no estudo de Sanchis et al. (2005), a quimioprofilaxia primária foi considerada um fator de proteção para a ocorrência de hepatotoxicidade.

Tabela 8 – Esquema de tratamento e uso de drogas lícitas/ilícitas associados às reações hepáticas no período de busca entre 1965 e 2012

Autor/ ano	Tipo de estudo	Fator de risco	RAM		OR	IC 95%	χ^2 (Yates) ou Fisher bicaudal	p- valor
			Esquema	Icterícia+				
TRC; NTI (1986)	Ensaio Clinico	R3	18	279	0.06	0.03 a 0.09	190.15	0.000
		R5 e Z5	328	283				
TRC; NTI (1986)	Ensaio Clinico	R5	26	281	0.08	0.05 a 0.13	170.83	0.000
		R3 e Z5	320	281				
TRC; NTI (1986)	Ensaio Clinico	Z5	2	302	0.01	0.00 a 0.02	Fisher bicaudal	0.000
		R3 + R5	344	260				
Baghaei et al. (2010)	Coorte populacio nal	Tabaco	Hepatite+	Hepatite-	0.780	0.46 a 1.31	0.724	0.395
		Presente	24	186				
		Ausente	71	431				
Baghaei et al. (2010)	Coorte populacio nal	Ópio	Hepatite+	Hepatite-	0.860	0.46 a 1.53	0,140	0.708
		Presente	17	128				
		Ausente	82	534				
Lee et al. (2002)	Coorte retrospect iva	Álcool	HTX +	HTX -	0.82	0.21 a 2.92	0.002	0.963
		Presente	5	54				
		Ausente	9	80				
Lee et al. (2002)	Coorte retrospect iva	Dose pirazinamid a	HTX +	HTX -	0.65	0.18 a 2.26	0.244	0.621
		> 20mg/kg/d	6	72				
		≤ 20mg/kg/d	8	62				

Nanashima et al. (2012)	Seccional	Alcoolismo	HDI +	HDI -	1.17	0.29 a 4.12	0.000	1.000
		Presente	5	21				
		Ausente	12	59				
Sanchis et al. (2005)	Coorte	Abuso álcool	HTX +	HTX -	3.95	0.85 a 17.95	3.358	0.067
		Presente	5	5				
		Ausente	38	150				
Sanchis et al. (2005)	Coorte	Tipo tratamento	HTX +	HTX -	0.25	0.05 a 0.86	Fisher bicaudal	0.017
		quimioprofilaxia primária	3	36				
		quimioprofilaxia secundária	40	119				
Teleman et al. (2002)	Coorte retrospectiva	Esquema	HDI +	HDI -	1.69	0.80 a 3.99	1.608	0.205
		RHZ	46	737				
		Outros	9	244				
Teleman et al. (2002)	Coorte retrospectiva	Esquema	HDI +	HDI -	0.68	0.29 a 1.44	0.759	0.384
		RHE	9	219				
		Outros	46	762				
Teleman et al. (2002)	Coorte retrospectiva	Esquema	HDI +	HDI -	0.00	0.0 a 2.85	Fisher bicaudal	0.639
		SHE	0	25				
		Outros	55	956				

Fonte: Elaborada pela autora (2013).

Legenda: R3 = rifampicina + estreptomicina + isoniazida + pirazinamida (Diário). R5 = rifampicina + estreptomicina + isoniazida + pirazinamida (2x/semana). Z5 = estreptomicina + isoniazida + pirazinamida (2x/semana); R = rifampicina; H = isoniazida; Z = pirazinamida; E = etambutol; S = estreptomicina; HDI = hepatotoxicidade induzida por drogas; HTX = hepatotoxicidade; Quimioprofilaxia primária = H (300mg) + B6 (50mg)/ 2 meses; Quimioprofilaxia secundária = H (300mg) + B6 (50mg)/ 6 meses; TRC = Tuberculosis Research Centre; NTI = National Tuberculosis Institute.

Ao analisar a Tabela 9, a seguir, pode-se verificar que o estudo de Teixeira et al. (2011) apresentou significância estatística ao associar a presença do genótipo NAT2 - acetilador lento à ocorrência de hepatite, sendo, portanto, um fator de risco.

Com análise inversa, em que a presença do acetilador foi classificada em rápido/intermediário e lento, os estudos de Khalili et al. (2011) e de Hyun-Jung et al. (2007) observaram a associação com a hepatotoxicidade estatisticamente significativa, demonstrando ser um fator de proteção.

Além disso, no estudo de Nanashima et al. (2012), a presença dos genótipos e polimorfismos “C/C em rs2070401 em BACH1” e “G/A ou A/A em rs4720833 em MAFK” mostrou-se como um fator de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade induzida por drogas.

Tabela 9 – Fatores biométricos e fenótipos associados às reações hepáticas no período de busca entre 1965 e 2012

Autor/ ano	Tipo de estudo	Fator de risco	RAM		OR	IC 95%	χ^2 (Yates) ou Fisher bicaudal	p-valor
Hyun-Jung et al. (2007)	Coorte	NAT 2	HTX +	HTX -	0.180	0.05 a 0.68	7.977	0.005
		acetilador rápido ou intermediário	11	102				
		acetilador lento	7	12				
Hyun-Jung et al. (2007)	Coorte	CYP2E1	HTX +	HTX -	0.830	0.24 a 2.59	0.009	0.924
		ID alelo presente	6	43				
		ID alelo ausente	12	71				
Hyun-Jung et al. (2007)	Coorte	NAT 2 + CYP2E1	HTX +	HTX -	0.900	0.09 a 8.68	Fisher bicaudal	1.000
		acetilador lento + ID alelo presente	3	5				
		acetilador lento + ID alelo ausente	4	6				
Hyun-Jung et al. (2007)	Coorte	NAT 2 + CYP2E1	HTX +	HTX -	0.360	0.04 a 1.91	Fisher bicaudal	0.323
		acetilador rápido + ID alelo presente	2	39				
		acetilador rápido + ID alelo ausente	9	64				

		NAT 2	HTX +	HTX -				
Khalili et al. (2011)	Caso-controle	Acetilador intermediário ou rápido	5	31	0.090	0.02 a 0.46	10.32	0.001
		acetilador lento	9	5				
Nanashima et al. (2012)	seccional	- Genótipo C/C no rs2070401 em BACH1-Genótipo G/A ou A/A no rs4720833 em MAFK	HDI +	HDI -	9.73	2.04 a 90.86	Fisher bicaudal	0.001
		Presente	16	37				
		Ausente	2	45				
Teleman et al. (2002)	Coorte retrospectiva	Peso	HDI +	HDI -	1.05	0.59 a 1.88	0.001	0.975
		< 50kg	27	470				
		≥ 50kg	28	511				
Teixeira et al. (2011)	Caso-controle	Genótipo NAT2	Hepatite +	Hepatite -	0.00	0.0 a 3.8141	Fisher bicaudal	0.597
		Acetilador rápido	0	7				
		outros	26	134				
Teixeira et al. (2011)	Caso-controle	Genótipo NAT2	Hepatite +	Hepatite -	0.48	0.15 a 1.36	1.598	0.206
		Acetilador intermediário	6	54				
		outros	20	87				
Teixeira et al. (2011)	Caso-controle	Genótipo NAT2	Hepatite +	Hepatite -	2.71	1.03 a 7.65	4.084	0.043
		acetilador lento	18	64				
		outros	8	77				
Teixeira et al. (2011)	Caso-controle	CYP2E1	Hepatite +	Hepatite -	0.78	0.19 a 4.60	Fisher bicaudal	0.718
		*1A/*1A	23	128				
		outros	3	13				
Teixeira et al. (2011)	Caso-controle	CYP2E1	Hepatite +	Hepatite -	0.82	0.08 a 4.00	Fisher bicaudal	1.000
		*1A/*5	2	13				
		Outros	24	128				

		CYP2E1	Hepatite +	Hepatite -				
Teixeira et al. (2011)	Caso-controle	*5/*5	1	0	-	0.1391	Fisher bicaudal	0.156
		Outros	25	141		a ∞		
Teixeira et al. (2011)	Caso-controle	GST T1	Hepatite +	Hepatite -	1.49	0.53	0.409	0.523
		+/+	9	37				
		Outros	17	104				
Teixeira et al. (2011)	Caso-controle	GST T1	Hepatite +	Hepatite -	0.83	0.33	0.048	0.826
		+/-	13	77				
		Outros	13	64				
Teixeira et al. (2011)	Caso-controle	GST T1	Hepatite +	Hepatite -	0.77	0.18	Fisher bicaudal	0.788
		-/-	4	27				
		Outros	22	114				
Teixeira et al. (2011)	Caso-controle	GST M1	Hepatite +	Hepatite -	1.04	0.41	0.000	1.000
		+/+ ou +/-	15	80				
		Outros	11	61				
Teixeira et al. (2011)	Caso-controle	GST M1	Hepatite +	Hepatite -	0.96	0.37	0.000	1.000
		-/-	11	61				
		Outros	15	80				

Fonte: Elaborada pela autora (2013).

Legenda: HDI = hepatotoxicidade induzida por drogas; HTX = hepatotoxicidade; NAT2 = N-acetiltransferase 2; CYP2E1 = citocromo P450 2E1.

A partir das informações apresentadas na Tabela 10, a seguir, sobre fatores sociodemográficos, três estudos apresentaram associação estatística significativa. O estudo de Baghaei et al. (2010), ao comparar idade maior que 65 anos com o desenvolvimento de hepatite, evidenciou essa faixa etária como fator de risco para RAM.

O estudo de Teleman et al. (2002) demonstrou que a idade menor ou igual a 60 anos foi um fator de proteção para o desenvolvimento de hepatotoxicidade induzida

por drogas. Já o estudo de Lee et al. (2002) demonstrou o sexo masculino como um fator de proteção para o desenvolvimento da hepatotoxicidade.

Tabela 10 – Fatores sociodemográficos associados às reações hepáticas no período de busca entre 1965 e 2012

Autor/ ano	Tipo de estudo	Fator de risco	RAM		OR	IC 95%	χ^2 (Yates) ou Fisher bicauda I	p-valor
Baghaei et al. (2010)	Coorte popula- cional	Sexo	Hepatite+	Hepatite-	0,770	0.49 a 1.21	1,155	0.282
		Masculino	42	323				
		Feminino	57	339				
Baghaei et al. (2010)	Coorte popula- cional	Estado Civil	Hepatite+	Hepatite-	1,040	0.56 a 1.82	0,000	1.000
		Solteiro	18	117				
		Não solteiro	81	545				
Baghaei et al. (2010)	Coorte popula- cional	Estado Civil	Hepatite+	Hepatite-	0,750	0.48 a 1.17	1,569	0.210
		Casado	51	389				
		Não casado	48	273				
Baghaei et al. (2010)	Coorte popula- cional	Estado Civil	Hepatite+	Hepatite-	1,560	0.94 a 2.54	2,980	0.084
		Viúvo	29	139				
		Não viúvo	70	523				
Baghaei et al. (2010)	Coorte popula- cional	Estado Civil	Hepatite+	Hepatite-	0,390	0.01 a 2.53	Fisher bicaudal	0.494
		Divorciado	1	17				
		Não divorciado	98	645				
Baghaei et al. (2010)	Coorte popula- cional	Nacionalida de	Hepatite+	Hepatite-	1,050	0.60 a 1.92	0,001	0.977
		Iraniano	81	537				
		Não iraniano	18	125				

Baghaei et al. (2010)	Coorte populacional	Nacionalidade	Hepatitis+	Hepatitis-	0.99	0.55 a 1.77	0.01	0.9073
		Afegão	18	121				
		Não afegão	81	541				
Baghaei et al. (2010)	Coorte populacional	Idade	Hepatitis+	Hepatitis-	0.600	0.39 a 0.94	5,013	0.025
		< 65 anos	50	416				
		≥ 65 anos	49	246				
Lee et al. (2002)	Coorte retrospectiva	Sexo	HTX +	HTX -	0.27	0.06 a 1.01	Fisher bicaudal	0.044
		Masculino	4	80				
		Feminino	10	54				
Lee et al. (2002)	Coorte retrospectiva	Idade	HTX +	HTX -	0.85	0.24 a 3.14	0.000	0.994
		≥35 anos	8	82				
		< 35 anos	6	52				
Lee et al. (2002)	Coorte retrospectiva	Raça	HTX +	HTX -	3.13	0.88 a 11.62	3.153	0.076
		hispanico	8	40				
		não hispanico	6	94				
Lee et al. (2002)	Coorte retrospectiva	Raça	HTX +	HTX -	0.77	0.19 a 2.74	0.024	0.877
		negro	5	56				
		não negro	9	78				
Lee et al. (2002)	Coorte retrospectiva	Raça	HTX +	HTX -	0.19	0.00 a 1.39	Fisher bicaudal	0.114
		branco ou asiático	1	38				
		não branco ou asiático	13	96				
Nanashima et al. (2012)	seccional	Sexo	HDI +	HDI -	0.74	0.24 a 2.37	0.092	0.761
		Masculino	9	47				
		Feminino	9	35				

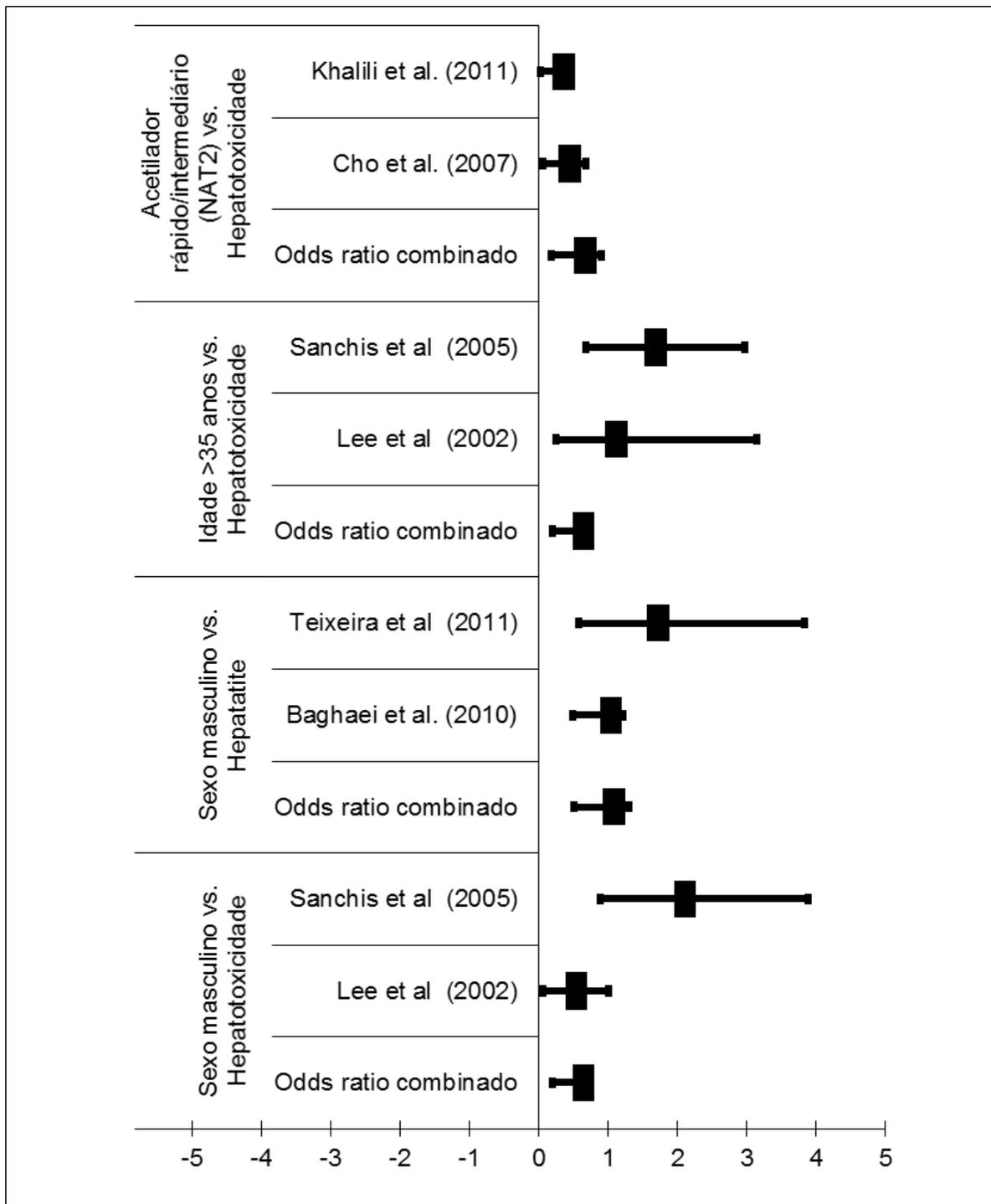
Sanchis et al. (2005)	coorte	Idade	HTX +	HTX -	1.42	0.68 a 2.98	0.704	0.401
		≥35 anos	24	73				
		< 35 anos	19	82				
Sanchis et al. (2005)	coorte	Sexo	HTX +	HTX -	1.84	0.88 a 3.88	2.559	0.110
		Masculino	24	63				
		Feminino	19	92				
Sharma et al. (2002)	coorte	Sexo	HDI +	HDI -	0.68	0.37 a 1.25	1.428	0.232
		Masculino	27	168				
		Feminino	29	122				
Teleman et al. (2002)	coorte retrospectiva	Sexo	HDI +	HDI -	0.60	0.33 a 1.11	2.716	0.099
		Masculino	34	716				
		Feminino	21	265				
Teleman et al. (2002)	coorte retrospectiva	Idade	HDI +	HDI -	0.04	0.00 a 0.17	37.264	0.000
		≤ 60 anos	26	613				
		> 60 anos	29	368				
Teixeira et al. (2011)	caso-controle	Sexo	Hepatite +	Hepatite -	1.45	0.57 a 3.83	0.406	0.524
		Masculino	16	74				
		Feminino	10	67				

Fonte: Elaborada pela autora (2013).

Legenda: HDI = hepatotoxicidade induzida por drogas, HTX = hepatotoxicidade.

Os resultados das meta-análises apresentados na Figura 3, a seguir, evidenciam os seguintes fatores de proteção aos usuários de medicamentos antituberculose para o desenvolvimento das RAM hepáticas: a presença do fenótipo acetilador (NAT2) rápido ou intermediário (ORc= 0,41; IC95% = 0,18-0,90); a idade maior ou igual a 35 anos (ORc= 0,38; IC95%= 0,20-0,72); e a condição de pertencer ao sexo masculino (ORc= 0,38; IC95%= 0,20-0,72).

Figura 3 – Metanálise dos fatores de proteção associados às reações adversas hepáticas a medicamentos antituberculose



Fonte: Elaborada pela autora (2013).

5. DISCUSSÃO

O conhecimento sobre os fatores relacionados ao abandono do tratamento da tuberculose pode permitir o aperfeiçoamento das terapias e a melhora do prognóstico. Nesse sentido, nas últimas décadas tem aumentado a preocupação com a adesão dos pacientes às terapias antituberculose (BRASIL, 2006). Isso justifica a realização de estudos nessa área, visto que o desenvolvimento de reações adversas durante o tratamento da TB é um dos principais fatores associados ao abandono (FERREIRA; SILVA; BOTELHO, 2005; PAIXÃO; GONTIJO, 2007; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012b).

Sendo considerada uma doença negligenciada (RUFFINO-NETTO; SOUZA, 1999; BRASIL, 2002; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012b), a TB ocorre com maior incidência em países em desenvolvimento e, por isso, esperava-se encontrar dentre os estudos incluídos, algum que tivesse avaliado fatores socioeconômicos, como renda, ocupação e estado nutricional. No entanto, pode-se considerar que a ausência dessas análises possivelmente está associada ao país de origem do estudo, uma vez que, nesta revisão, não se demarcou a predominância de estudos realizados em países em desenvolvimento.

As maiores taxas de incidência de TB se concentram principalmente nos países africanos. Todavia, destaca-se a posição ocupada pela Índia, China e Indonésia, que juntos somaram mais de 40% dos casos de TB em 2006 (POSSUELO, 2008). Esses dados podem justificar o fato dos estudos incluídos nesta análise serem realizados principalmente nesses países (44%).

A relação existente entre tuberculose e indicadores socioeconômicos parece também estar associada ao nível de agregação espacial e pelas características particulares das áreas geográficas (SAN PEDRO; OLIVEIRA, 2013). Em um estudo ecológico realizado em Londres entre 1982 e 1991, foi verificado que o aumento de 1% na proporção de domicílios com mais de uma pessoa por cômodo representou um aumento de 12% na taxa média de notificação de tuberculose (MANGTANI et al., 1995).

Em relação aos anos de realização das pesquisas, observou-se que os estudos incluídos nesta análise apresentaram uma faixa muito extensa (1986-2012). O principal ponto negativo detectado nas publicações muito antigas (década de 80 e 90) foi o menor rigor metodológico, visto que geralmente não havia especificação sobre o cálculo amostral, as perdas de segmento, a descrição das variáveis independentes, a técnica estatística empregada, os aspectos éticos, bem como as características do grupo estudado. Além disso, as condições ambientais, sociais e culturais na época são muito diferentes da realidade atual, levando em consideração o poder aquisitivo, o grau de instrução e o tamanho da população, assim como as taxas de prevalência e incidência da doença. Assim, pode-se ostentar a hipótese que quanto mais antigo o estudo, menos válido pode ser. Especula-se que, com o tempo, os resultados das investigações poderiam estar subestimados.

Outro ponto analisado foi o ano da publicação, sendo observado que, em todos os estudos (100%), não correspondia ao ano que a investigação foi conduzida. Alguns autores que estudam viés de publicação consideram que o tempo entre a condução e a publicação é um fator importante e está relacionado com resultados sem significância estatística da publicação (BRASIL, 2006). Isto se baseia no fato de que, à medida que o tempo passa, o conhecimento sobre os métodos de investigação podem se desenvolver e aperfeiçoar.

Em relação ao delineamento dos estudos incluídos nesta revisão, foi verificado que, em sua maioria, foram observacionais, encontrando-se apenas dois ensaios clínicos, uma vez que este seria o delineamento mais adequado para avaliar as conclusões pretendidas (SAMPAIO; MANCINI, 2007). Pode-se reconhecer a necessidade da realização de mais ensaios clínicos nessa temática, visto que apenas os estudos realizados por *Tuberculosis Research Centre* e *National Tuberculosis Institute* (1986) e *Hong Kong Chest Service* e *British Medical Research Council* (1989) publicaram manuscritos com essa metodologia. Ao mesmo tempo, verifica-se grande dificuldade quanto à pesquisa dos fatores relacionados ao desenvolvimento de RAM durante o tratamento da TB.

Os estudos observacionais são importantes devido ao seu caráter exploratório que permite fazer inferências. Além disso, para algumas exposições apresentadas, deve

ser considerado apenas esse tipo de estudo ou investigações com dados secundários, pois não são passíveis de experimentações, como: o etilismo e o uso de drogas. No entanto, para se avaliar perfil de segurança de medicamentos, o tipo de estudo mais recomendado é o ensaio clínico randomizado (MEDRONHO, 2009; FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004).

Incluíram-se, na análise, dois artigos que tratavam de tuberculose latente e não da TB ativa. A infecção latente por *M. tuberculosis*, ou TBL, é o período entre a penetração do bacilo no organismo e o aparecimento da TB doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009). Dessa forma, oferece a oportunidade para a adoção de medidas medicamentosas, denominadas atualmente de tratamento da TBL, em substituição ao termo anteriormente utilizado, quimioprofilaxia. Geralmente, as reações adversas são pouco frequentes durante o tratamento e não determinam sua suspensão.

Entretanto, é válido considerar que 100% dos estudos incluídos nesta revisão apresentaram esquemas de tratamento diferentes, sendo a maioria (87,5%), inclusive, diferente do esquema atual utilizado no Brasil (2RHZE/4RH). Portanto, a combinação de tais estudos poderia gerar resultados equivocados, o que limita esta análise.

A idade dos indivíduos foi um fator avaliado em muitas publicações (37,5%), porém esteve categorizada de forma diferente, utilizando os extremos de faixa etária. Isso impossibilitou a combinação dos estudos e a análise mais aprofundada. Segundo informações presentes nos estudos de Ai et al. (2010) e Baghaei et al. (2010), os pacientes idosos (maiores de 60 ou 65 anos) possuem maior chance de ocorrência de RAM. Esse fato é explicado pelos idosos apresentarem um metabolismo mais lento, causado pela atividade enzimática reduzida, pela diminuição da depuração hepática e pela disponibilidade reduzida de cofatores endógenos essenciais (MATOS; MARTINS, 2005; KATZUNG, 2010). No entanto, cabe destacar que o estudo de Ai et al. (2010) apresentou uma limitação para essa análise, pois não categorizou de forma separada as RAM apresentadas nos indivíduos participantes do estudo.

Quanto ao lugar de realização dos estudos, pode-se considerar que a reação adversa é melhor acompanhada em ambiente hospitalar, uma vez que o paciente é monitorado continuamente quanto às queixas e sintomas apresentados. Além disso, permite aos estudos longitudinais poucas perdas de seguimento de pacientes e maior número de detalhes (VIEIRA; GOMES, 2008). Nesta revisão, a maioria das populações envolvidas nas investigações incluídas eram do tipo hospitalar. No entanto, no Brasil e em diversos outros países, os principais regimes de tratamento são realizados em nível ambulatorial (BRASIL, 2002a).

Os dados encontrados em um estudo realizado no ambulatório do hospital-escola da cidade de São Paulo demonstraram uma frequência de 41,1% para as reações adversas menores e 12,8% para as maiores (VIEIRA; GOMES, 2008). O motivo mencionado no estudo para esta diferença observada entre esses achados e os demonstrados em outros estudos (menor incidência) talvez seja explicada pelo fato de que a rotina do hospital ligado à escola médica é de se fazer questionamento de todos os possíveis efeitos colaterais. No entanto, é possível que durante o acompanhamento clínico, principalmente nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), nem todos os possíveis efeitos colaterais sejam questionados, ou, talvez, tais efeitos ocorram de uma forma tão branda ou mesmo fugaz que os pacientes não considerem relevante relatá-los aos médicos.

A escolha por realizar uma investigação no ambiente hospitalar não é exclusivamente devida à metodologia mais adequada. É importante destacar que pesquisadores encontram muitas dificuldades em realizar estudos para avaliar a incidência de RAM nos pacientes em tratamento de TB em nível ambulatorial (p. ex., UBS) (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004), principalmente por perdas de seguimento e contato menos frequente com o paciente. Nesse sentido, as conclusões apresentadas por estudos realizados principalmente no ambiente hospitalar não devem ser extrapoladas, pois o perfil dos pacientes internados difere daquele tratado com o esquema básico nas UBS.

Ao mesmo tempo, os estudos realizados nos Programas de Tuberculose das UBS, costumam ser baseados em dados de prontuário, que podem não contemplar todas as queixas do paciente ou ainda não serem devidamente registrados pelos

profissionais de saúde. Mesmo que os pacientes sejam orientados a procurar o serviço ao notarem algum sintoma diferente, isso raramente ocorre para um episódio de RAM menos grave. Além disso, as consultas médicas são espaçadas e esses eventos adversos costumam não ser notificados e tratados devidamente.

É possível supor que haja subnotificação das reações adversas devido à dificuldade de identificação das RAM, bem como monitoramento dos pacientes em tratamento. Isso também limita o poder de generalização deste estudo.

Em contrapartida, estudos mais aprofundados sobre os preditores específicos associados à ocorrência de reação adversa aos medicamentos anti-TB e que possuam um bom delineamento metodológico ainda são escassos. Há suposições que a dose administrada, os extremos de idade, o etilismo, a doença renal ou hepática e a coinfeção pelo HIV podem ser considerados fatores de risco (BISAGLIA, 2003).

Nesta revisão, dezesseis artigos foram incluídos segundo os critérios determinados, porém, poucas variáveis foram suficientemente testadas como fatores de risco ao desenvolvimento de RAM. As mais avaliadas e que apresentaram significância estatística na associação (predição) para o desenvolvimento de RAM foram: idade, sexo, esquema de tratamento, alcoolismo, coinfeção pelo vírus HIV, polimorfismo de NAT2 (tipos de fenótipos de acetilação) e deficiência de sódio, ferro e albumina.

Geralmente, as principais reações adversas incluem efeitos colaterais de natureza irritativa, alérgica e tóxica. A intolerância gastrointestinal pode ocorrer pela própria ação irritativa dos fármacos, enquanto as reações alérgicas podem ser brandas (urticária, exantema prurido) ou graves (choque anafilático, discrasias sanguíneas, vasculites), dependendo fundamentalmente do indivíduo. Destaca-se que qualquer substância presente na composição de um medicamento pode ser o agente causador da reação, até mesmo um corante ou um excipiente utilizado na formulação (BISAGLIA, 2003; KATZUNG, 2010).

A ocorrência de reações adversas de natureza tóxica é atribuída ao fato dos antibacterianos poderem agir sobre outras células humanas, além da capacidade de

agir sobre as células bacterianas (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004; KATZUNG, 2010), podendo provocar lesões teciduais no sistema nervoso central e periférico, fígado e sistema hematopoiético (BISAGLIA, 2003). Além disso, a própria interação entre os medicamentos anti-TB pode ser responsável pela potencialização dos efeitos tóxicos no sistema gastrointestinal e hepático (SAUKKONEN et al., 2006).

As reações gastrintestinais são as mais frequentes durante o tratamento da TB (BRASIL, 2002a), cuja causa pode estar associada ao próprio efeito químico dos antibacterianos. Porém, nesta revisão, os fatores associados a essas RAM, na sua maioria, não apresentaram significância estatística.

Os fatores socioeconômicos geralmente estão fortemente associados à maior incidência de TB e ao abandono do tratamento (BISAGLIA, 2003), mas esta mesma associação ainda não é confirmada para a ocorrência de RAM com os medicamentos anti-TB.

Por outro lado, pode-se considerar a associação do baixo poder aquisitivo com a desnutrição, que, por sua vez, está relacionada com alterações fisiológicas humanas. As dietas com baixo valor proteico (carência alimentar) estão relacionadas a alterações na função imunológica mediada por células T, tornando o organismo mais suscetível à infecção por *M. tuberculosis* e ao desenvolvimento de doenças (SAN PEDRO; OLIVEIRA, 2013). Esse fato pode explicar os resultados encontrados no estudo de Barnes et al. (1987), em que a deficiência de albumina, ferro e sódio mostrou-se um fator de risco ao desenvolvimento de febre.

A cultura, entendida como um complexo dos padrões de comportamento, das crenças, das instituições, dos valores espirituais e materiais transmitidos coletivamente e característicos de uma sociedade (FERREIRA, 2004), também tem sido relatada como um fator associado ao abandono do tratamento, mas não especificamente à ocorrência de RAM (BRASIL, 2006).

Dentre os 16 artigos incluídos, apenas dois avaliaram a associação entre a nacionalidade/raça/etnia e a ocorrência de RAM (BAGHAEI et al., 2010; LEE et al., 2002), mas nenhum apresentou associação estatisticamente significativa.

Quanto ao esquema de tratamento, o estudo realizado por *Tuberculosis Research Centre e National Tuberculosis Institute* (1986) apresentou associação estatística significativa, demonstrando que o esquema sem rifampicina apresentou-se como fator de risco para a ocorrência de artralgia (cerca de três vezes mais chance de desenvolver artralgia no grupo exposto). Esses achados sugerem que a rifampicina pode estar associada, de forma indireta, como um fator de proteção ao desenvolvimento da artralgia.

Os sintomas de dores articulares são considerados efeitos menores e, quando não relacionados à hiperuricemia, são frequentemente associados ao uso da pirazinamida e, menos, ao uso de isoniazida (BRASIL, 2002a). O mecanismo provável se deve ao ácido pirazinóico, principal metabólito da pirazinamida, que inibe a secreção tubular renal do ácido úrico, causando aumento da sua concentração no soro e, conseqüentemente, dores articulares (VIEIRA; GOMES, 2008). A relação entre os níveis séricos elevados de ácido úrico e o desenvolvimento de artralgia durante o tratamento da TB ainda não foi confirmada (KLASCO, 2012).

A doença hepática prévia, como a hepatite, também pode ser considerada fator de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade durante o tratamento da TB, visto que ocorre modificação do metabolismo pela diminuição do fluxo sanguíneo hepático e diminuição da síntese de proteínas. Isto condiciona a um volume de distribuição maior por diminuição da albumina plasmática e da sua capacidade de transporte (MATOS; MARTINS, 2005; KATZUNG, 2010).

Desse modo, as reações de conjugação e, particularmente, as de oxidação (vias de excreção dos metabólitos) podem ser comprometidas. No entanto, dentre os estudos presentes nesta revisão que avaliaram a associação entre as doenças hepáticas e a ocorrência de RAM, nenhum apresentou significância estatística.

A descoberta da soropositividade para HIV ocorre em muitos casos durante o diagnóstico da TB, sendo recomendado iniciar o tratamento de ambas as doenças o quanto antes. Se, por um lado, a terapia antirretroviral (TARV) resulta em uma redução da mortalidade (BRASIL, 2008), seu início muito precoce durante o tratamento da tuberculose aumenta o risco de eventos adversos (devido à reconhecida toxicidade dos TARV e os anti-TB) e de reações paradoxais, também conhecidas como síndrome inflamatória da reconstituição do sistema imune (BRASIL, 2008; COCA, 2009).

Durante o início do tratamento da TB, a reconstituição do sistema imune pode levar à resposta TH1 exacerbada (produção de citocinas), que estimula a formação de granulomas, resultando em agravamento de lesões preexistentes ou aparecimento de novos sinais, sintomas ou achados radiológicos de novas lesões. Esse fenômeno ocorre em resposta a antígenos micobacterianos e não caracteriza falha do tratamento da TB (BRASIL, 2008). Mas, é possível que o paciente fique mais debilitado, em todos os sentidos.

Assim, os achados do estudo de Kelly et al. (1999), que considerou a coinfeção pelo vírus HIV um fator de risco para o desenvolvimento de diarreia, poderiam ser explicados, sendo aproximadamente três vezes maior a chance de ocorrência nos expostos.

Existe divergência entre autores sobre a coinfeção pelo vírus HIV ser um fator de risco para a ocorrência de reação adversa durante o tratamento da TB (BRASIL, 2006). Alguns estudos sugerem que a ocorrência de eventos adversos graves seja igual nos dois grupos; contudo, outros estudos encontraram diferenças significativamente mais elevadas no grupo de co-infectados (BRASIL, 2008).

No estudo de Coca (2009), a coinfeção pelo HIV apresentou-se como um fator de risco apenas para a hepatotoxicidade I, diagnosticada pelo aumento de três vezes no valor inferior normal das transaminases. Em contrapartida, o estudo de Breen (2006) não demonstrou diferença de incidência de hepatotoxicidade entre os grupos com e sem HIV.

A rifampicina parece ser o fármaco mais associado a interações significativas com as TARV, pois reduz dramaticamente as concentrações plasmáticas dos inibidores da protease (IP) e inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), por ser um potente indutor do citocromo P450 (CYP 3A4). Assim, os esquemas antirretrovirais compostos por 2 ITRNN + efavirenz constituem a opção de primeira escolha de TARV para pacientes em uso de rifampicina, a fim de conservar a eficácia no tratamento antirretroviral. A rifampicina também está associada a um aumento da hepatotoxicidade quando utilizada em conjunto com alguns antirretrovirais (p. ex. ritonavir) (BRASIL, 2008).

Interação medicamentosa entre as TARV – didanosina com isoniazida e estavudina com etambutol e isoniazida – também é relatada, porém considerada de menor impacto no tratamento, por não requerer mudança ou interrupção imediata do tratamento.

Dentre outros fatores estudados por Coca (2009), o etilismo e sexo masculino também foram associados à hepatotoxicidade nesse estudo. Nesse sentido, cabe destacar que grande parte do álcool ingerido por seres humanos é metabolizado no fígado, pela ação da enzima álcool desidrogenase (ADH). Essa enzima converte o álcool em acetaldeído, que, mesmo em pequenas concentrações, é tóxico para o organismo (KATZUNG, 2010). Assim, esperava-se encontrar nessa revisão resultados semelhantes ao estudo de Coca (2009). Porém, dentre os poucos estudos envolvidos na revisão que avaliaram a associação do uso do álcool com o desenvolvimento de hepatotoxicidade, nenhum apresentou significância estatística.

Em oposição, os dados apresentados por Lee et al. (2002), quando analisados, apresentaram associação significativa entre a variável sexo e hepatotoxicidade, sendo o sexo demonstrado como um fator de proteção (73% entre os expostos) e não de risco. Isso pode ser explicado porque durante o tratamento da TB também há a possibilidade de desenvolvimento de uma hepatite medicamentosa, normalmente associada ao uso da isoniazida (20% dos doentes), sendo mais frequente em mulheres (AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION, 2007).

Os homens parecem ter maior capacidade de metabolização dos fármacos, a qual pode estar associada aos hormônios androgênicos, pelo aumento (indução) da atividade microssomal de enzimas hepáticas, sendo essa a possível justificativa do sexo masculino apresentar menor incidência de eventos hepatotóxicos (MATOS; MARTINS, 2005; KATZUNG, 2010). Contudo, deve-se destacar que é necessária a realização de mais estudos sobre as variações dependentes do sexo no metabolismo dos fármacos para maiores conclusões.

Em relação ao tratamento da TB latente, foi observado nos últimos anos que a associação de rifampicina e pirazinamida por dois a três meses deve ser contraindicada devido ao risco elevado de hepatopatia e óbito. A associação de rifampicina e isoniazida por três meses ou o uso apenas de rifampicina por dois a quatro meses tem se mostrado eficaz, sendo associado à toxicidade mínima, e pode ser indicada aos que não toleram isoniazida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009).

O estudo de Sanchis et al. (2005) demonstrou que a quimioprofilaxia primária, esquema composto por isoniazida 300mg e piridoxina 50mg, com duração de dois meses, foi considerada um fator de proteção para a hepatotoxicidade quando comparada à quimioprofilaxia secundária, que teve uma duração de exposição maior – seis meses.

Pode-se considerar que além do próprio metabolismo do fármaco propiciar um efeito hepatotóxico, a duração da exposição aos medicamentos também pode ser um fator determinante para a ocorrência de reações hepáticas, uma vez que, quanto mais tempo o organismo fica exposto aos metabólitos tóxicos, maior a chance de lesões graves. Um estudo realizado no ano de 2000 em Barcelona-Espanha demonstrou que o tempo de duração do tratamento quimioprofilático associou-se ao aparecimento de efeitos tóxicos, porém não foi possível relacionar tais efeitos ao tipo de fármaco utilizado (ALFARO, 2000).

Os fatores genéticos também têm sido associados ao risco de desenvolvimento de hepatotoxicidade, conforme demonstrado nos estudos de Hyun-Jung et al. (2007) e

Khalili et al. (2011) sobre o polimorfismo de NAT2. Nesses estudos, o fenótipo acetilador rápido conferiu uma proteção de 82% e 91% entre os expostos, respectivamente. No estudo de Teixeira et al. (2011), a presença do acetilador lento foi um fator de risco, sendo cerca de três vezes maior a chance de ocorrência de hepatotoxicidade nesses indivíduos.

O gene que codifica NAT2 é polimorfo e confere aos indivíduos um perfil de acetilação rápida (traço autossômico dominante), o que levaria ao metabolismo mais rápido dos fármacos ou um perfil de acetilação lenta (traço autossômico recessivo), podendo estar associado a um agravamento das reações adversas aos medicamentos (POSSUELO, 2008; KATZUNG, 2010).

A enzima N-acetiltransferase 2 (NAT2) é a principal responsável pela metabolização da isoniazida em humanos, por meio da sua acetilação que produz a acetilisoniazida (metabólito não tóxico). Essa, por sua vez, é hidrolisada em acetilhidrazina (metabólito possivelmente tóxico). Este composto também é acetilado por NAT2 formando um composto não tóxico diacetilhidrazina. Todavia, existe outra possível rota para a síntese de acetilhidrazina, que é a hidrólise imediata da isoniazida a hidrazina, que pode ser acetilada a acetilhidrazina. Após esta etapa, nos indivíduos acetiladores rápidos, a isoniazida é convertida em composto não tóxico (diacetilhidrazina), que imediatamente consegue ser excretado. Já nos indivíduos acetiladores lentos, a conversão da isoniazida em diacetilhidrazina é muito menor, sendo a maior parte oxidada pela CYP2E1, que forma hepatotoxinas, aumentando assim a possibilidade de dano hepático (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001; POSSUELO, 2008). Em contrapartida, podem-se observar baixos níveis plasmáticos de isoniazida nos indivíduos acetiladores rápidos (POSSUELO, 2008). Isso pode ser um dos motivos para falência no tratamento, podendo ser necessário um aumento de dose nesses pacientes.

Em geral, dois tipos de variantes genéticas são descritas: polimorfismos e mutações. A maioria dos polimorfismos ocorre em nucleotídeos individuais, chamados de *Single-Nucleotide polymorphisms* (SNPs). Os alelos que demonstraram estar associados ao fenótipo de acetilação lenta do gene NAT2 são: NAT2*5B, NAT2*6A,

NAT2*7A ou NAT2*14A ou B. Os alelos podem apresentar mutações com combinações diferentes (POSSUELO, 2008).

Ressalta-se que sete polimorfismos são comumente encontrados na região codificante do gene NAT2, quatro resultam em substituição de aminoácido que leva a uma redução significativa na capacidade de acetilação (substituições de base única nas posições G191A, T341C, G590A e G857A). Entre as demais mutações normalmente encontradas, duas são mutações silenciosas (C282T e C481T), e uma é substituição não-sinônima, que não altera o fenótipo (A803G) (POSSUELO, 2008). No entanto, não foram encontrados estudos com resultados semelhantes aos apresentados por Nanashima et al., (2012) em relação aos SNPs estudados.

Cabe destacar que é possível que haja um viés de informação ao combinar resultados de estudos que avaliam a ocorrência de hepatotoxicidade durante o tratamento da tuberculose, pois diversos estudos não utilizam critérios já estabelecidos de diagnóstico. Alguns utilizam os valores das transaminases outros levam também em consideração os sintomas apresentados durante uma anamnese. A OMS define a hepatotoxicidade em grau I, II, III e IV, de acordo com os valores das transaminases (COCA, 2009). No entanto, a maioria dos estudos incluídos na revisão não fez referência aos critérios de diagnóstico utilizados para definir a hepatotoxicidade, o que embute uma limitação.

Outra limitação observada nesta revisão refere-se à adoção de um maior rigor metodológico, resultando na opção pela exclusão do artigo, devido ao fato de que não apresentou todos os critérios de inclusão estabelecidos. Em outras revisões, pode-se observar a utilização de diferentes escalas de pontuação que auxiliam na avaliação dos estudos, tais como lista de Delphi, PEDro, OTSeeker, critérios de Maastricht e escala de Jadad, não sendo, portanto, o artigo excluído da análise por não apresentar critérios metodológicos e de análise estatística satisfatórios. Nessa situação, apenas receberia pontuação baixa nos critérios (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

É válido pontuar que, ao contrário do que se esperava, nenhum dos artigos apresentou classificação para as reações adversas, seja em relação a mecanismo

de ação, frequência, gravidade e causalidade, ou que tenha sido empregado algum algoritmo de classificação. Essas formas de classificação são importantes, pois permitem uma padronização, facilitando a análise conjunta dos dados e podendo sugerir conclusões mais aprofundadas, inclusive propor condutas clínicas de prevenção e intervenção. Todavia, segundo Fuchs, Wannmacher e Ferreira (2004) essas medidas ainda causam muita confusão quando aplicadas por diferentes profissionais.

Apesar de alguns fatores analisados apresentarem significância estatística, a maioria desses resultados não permitiu a conjugação, visto que o desfecho e a exposição eram categorizados de modo diferente, sendo um obstáculo para realização da metanálise.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As reações adversas aos medicamentos antituberculose mais descritas nas publicações incluídas nesta revisão foram as hepáticas, que, apesar de serem descritas como menos frequentes, a sua gravidade elevada faz com que os pesquisadores da área priorizem a realização desses estudos.

Já os fatores mais frequentemente avaliados e que apresentaram significância estatística na associação para o desenvolvimento de reações adversas nesta revisão foram: idade, sexo, esquema de tratamento, alcoolismo, coinfeções pelo vírus HIV e vírus da hepatite, fatores genéticos e deficiências nutricionais.

No entanto, os resultados demonstrados devem ser interpretados de forma cautelosa, visto que grande parte dos dados não permitiu a realização de metanálise e, conseqüentemente, sua avaliação quanto à heterogeneidade e validade externa.

Assim, é recomendável que haja empenho nas investigações sobre essa temática e que elas sejam concentradas em coletas prospectivas de dados. Além disso, mais atenção deve ser dada quanto ao tratamento metodológico e estatístico dos dados para que os resultados possam, posteriormente, subsidiar a instituição de condutas clínicas mais efetivas para os pacientes com maior predisposição para o desenvolvimento de uma RAM.

Para tanto, é recomendável a organização do sistema de farmacovigilância nos Programas de Controle da Tuberculose no Brasil, a fim de se definir métodos de prevenção e intervenção no grupo mais susceptível às RAM, melhorando a adesão ao tratamento ofertado pelos serviços de saúde pública.

Portanto, pode-se sugerir que estratégias de adesão, monitoramento, orientação sobre a doença e uso correto dos medicamentos, durante o processo de dispensa podem se tornar importantes ferramentas que, em conjunto com as demais ações de saúde, poderão minimizar o problema da tuberculose, com a redução dos índices de abandono do tratamento e auxílio no alcance das metas de cura.

Esta revisão sistemática, ao agregar e sintetizar a evidência científica sobre os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de RAM, permitiu nortear e estimular os profissionais clínicos e pesquisadores o desenvolvimento de novos trabalhos e investigações com o objetivo de alcançar o controle da tuberculose em benefício da saúde coletiva.

REFERÊNCIAS

- ALFARO, E. M. et al. Evaluación de dos pautas de quimioprofilaxis tuberculosa en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. **Med Clín**, Barcelona, v. 115, n. 1, p. 161-5, 2000.
- AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE/DRUG INFORMATION (AHFS). **American Hospital Formulary Service/Drug Information**. Bethesda: The American Society of Health-System Pharmacists, 2007. 3824 p.
- ANDRADE, L. **Normas da SPP**: como actuar na toxicidade hepática. Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Reunião da Comissão de Tuberculose, p. 1-8, Tomar, 02 out. 2004. Disponível em: <<http://www.sppneumologia.pt/content/normas-da-spp-como-actuar-na-toxicidade-hepatica>>. Acesso em: 12 dez. 2012.
- ARBEX, M. A.; VARELLA, M. C. L.; SIQUEIRA, H. R.; MELLO, F. A. F. de. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais – Parte 1: fármacos de primeira linha. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 36, n. 5, p. 626-640, set./out. 2010.
- ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Joining the DOTS: new approach to classifying adverse drug reactions. **BMJ**, Londres, v. 327, p. 1222-1225. 2003.
- AWOFESO, N. Anti-tuberculosis medication side-effects constitute major factor for poor adherence to tuberculosis treatment. **Bull World Health Organ.**, Genebra, v. 86, n. 3, p. B-D, mar. 2008.
- BARREIRA, D.; GRANGEIRO, A. Avaliação das estratégias de controle da tuberculose no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, s. 1, p. 4-8, set. 2007.
- BISAGLIA, J. B.; SANTUSSI, W. M.; GUEDES, A. G. M.; GOMES, A. P.; OLIVEIRA, P. C. de; SIQUEIRA-BATISTA, R. Atualização terapêutica em tuberculose: principais efeitos adversos dos fármacos. **Bol. Pneumol. Sanit.**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 2, p. 53-59, dez. 2003.
- BOTELHO, R. V.; DANIEL, J. W.; BOULOSA, J. L. R.; COLLI, B. O.; FARIAS, R. L.; MORAES, O. J. S.; PIMENTA JR., W. E.; RIBEIRO, C. H.; RIBEIRO, F. R. B.; TARICCO, M. A.; CARVALHO, M. V. de; BERNARDO, W. M. Efetividade da metilprednisolona na fase aguda do trauma raquimedular - revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 55, n. 6, p. 729-737, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual técnico para o controle da tuberculose**: cadernos de atenção básica. 6. ed. rev. e ampl. Brasília/DF: 2002a. 70 p.
- _____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Controle da tuberculose**: uma proposta de integração ensino-serviço. 5. ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT, 2002b. 236 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV 2008**. 7. ed. Brasília/DF: Ministério da Saúde, 2008. 244 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília/DF: Ministério da Saúde. 2011. 284 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Tuberculose: alinhada com o social, afinada com a tecnologia, **Boletim Epidemiológico**, v. 44, n. 2. Brasília/DF: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL, Pedro Emanuel Alvarenga Americano do. **Fatores preditores de abandono de tratamento de tuberculose: uma metanálise**. 2006. 120 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Programada de pós-graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

BREEN, R. A.; MILLER, R. F.; GORSUCH, T.; SMITH, C. J.; SCHWENK, A.; HOLMES, W.; BALLINGER, J.; SWADEN, L.; JOHNSON, M. A.; CROPLEY, I.; LIPMAN, M. C. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. **Thorax**, Londres, v. 61, n. 9, p. 791-794, set. 2006.

CADA, D. J. **Drug: facts and comparisons**. 61. ed. St. Louis: Wolters Kluwer, 2007. 3129 p.

COCA, M. N. S. S. M. **Hepatotoxicidade ao esquema rifampicina, isoniazida e pirazinamida no tratamento da tuberculose em pacientes com e sem a síndrome da imunodeficiência humana adquirida**. 2009. 90 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, 2009.

COÊLHO, H. L.; ARRAIS, P. S. D.; GOMES, A. P. Sistema de Farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p.631-640, jul.-set. 1999.

DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. R. J. **Medicina ambulatorial: consultas de atenção primária baseada em evidências**. 3. ed. Porto Alegre/RS: Artmed, 2004. 1600 p.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet**, Londres, v. 356, p. 1255-1259, 7 out. 2000.

FERREIRA, A. B. de H. **Novo dicionário da língua portuguesa**. 2. ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 2004. 1838 p.

FERREIRA, S. M. B.; SILVA, A. M. C.; BOTELHO, C. Abandono do tratamento da tuberculose pulmonar em Cuiabá – MT, Brasil. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 427-435, set./out. 2005.

FERREIRA, F. G.; POLLI, M. C.; OSHIMA FRANCO, Y.; FRACETO, L. F. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 6, n. 1, p. 14-24, 2009.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 678 p.

GHOSH, S.; MALIK, S. K.; GUPTA, A.; CHAUDHARY, R. A prospective, observational cohort study to elicit adverse effects of anti-tuberculosis drugs among patient treated for active tuberculosis. **Pharma Research**, [S.l.], v. 3, n. 1, p. 10-16, 15 jun. 2010.

HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **Am J Hosp Pharm.**, Bethesda, v. 47, n. 1, p. 533-543, mar. 1990.

HERZOG, B. H. History of tuberculosis. **Respiration**, Nova York, v. 65, n. 1, p. 5-15, 1998.

KARCH, F. E.; LASAGNA, L. Toward the operational identification of adverse reactions. **Clin. Pharmacol. Ther.**, St. Louis, v. 21, n. 3, p. 247-254, mar. 1977.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. Tradução de Carlos Henrique Cosendey et al. 10. ed. Porto Alegre/RS: AMGH, 2010. 1060 p.

KLASCO, R. K. **Drugdex Evaluations** [Database on the internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX. c1974-2012. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/BAB6CF/DUPLICATIONSHIELDSYNC/B80A93/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/3/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0028/ContentSetId/31/SearchTerm/isoniazid%20/SearchOption/BeginWith>. Acesso em: 09 jul. 2012.

LAPORTE, J. R.; CAPELLÀ, D. Mecanismo de produção e diagnóstico clínico dos efeitos indesejáveis produzidos por medicamentos. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo - Rio de Janeiro: Hucitec-Abrasco, 1989, p. 115-124.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B. H.; COREY, P. N. Incidence of Adverse Drug Reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **JAMA**, Chicago, v. 279, n. 15, p. 1000–1005, 15 abr. 1998.

MACIEL, E. L. N.; GUIDONI, L. M.; FAVERO, J. L.; HADAD, D. J.; MOLINO, L. P.; JONHSON, J. L.; DIETZE, R. Efeitos adversos causados pelo novo esquema de tratamento da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. **J. bras. Pneumol**, São Paulo, v. 36, n. 2, p. 232-238, abr. 2010.

MAGALHÃES, S. M. S.; CARVALHO, W. S. C. Reações adversas a medicamentos. In: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2001, cap.7, p.125-146.

MAHMUD, S. D. P. **Farmacovigilância na prática clínica: impacto sobre reações adversas e custos hospitalares**. 2006. 98 f. Dissertação (Mestrado em

Epidemiologia) – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

MANGTANI, P.; JOLLEY, D. J.; WATSON, J. M.; RODRIGUES, L. C. Socioeconomic deprivation and notification rates for tuberculosis in London during 1982–1991. **BMJ**, Londres, v. 310, n. 6985, p. 963-6, abr. 1995.

MATOS, L. C.; MARTINS, B. Hepatites tóxicas: revisão da literatura. **Medicina Interna**, Lisboa, v. 12, n. 4, p. 239-258, out.-dez. 2005.

MEDRONHO, R. A. **Epidemiologia**. 2. ed. São Paulo, Rio de Janeiro: Atheneu, 2009. 685 p.

MEYBOOM, R. H.; LINDQUIST, M.; EGBERTS, A. C. An ABC of drug-related problems. **Drug Saf**, Mairangi Bay, v. 22, n. 6, p. 415-423, jun. 2000.

NARANJO, C. A.; BUSTO, U.; SELERS, E. M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E. A.; JANECEK, E.; DOMECCQ, C.; GREENBLATT, D. J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin. Pharmacol. Ther.**, St. Louis, v. 30, n. 2, p. 239-245, ago. 1981.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OPAS/OMS). **Consenso brasileiro de atenção farmacêutica**: proposta: atenção farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos. Brasília/DF: OPAS, 2002.

PAIXÃO, L. M. M.; GONTIJO, E. D. Perfil dos casos de tuberculose notificados e fatores associados ao abandono, Belo Horizonte, MG. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 205-13, abr. 2007.

PEREIRA, G. J. Reações adversas a medicamentos. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2010**: Rename 2010. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 1135 p. Série B: Textos Básicos de Saúde.

PFÄFFENBACH, G.; CARVALHO, O. M.; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 237-241, jul.-set. 2002.

PIRMOHAMED, M.; PARK, B. K. Adverse drug reactions: back to the future. **Br J Clin Pharmacol**, Londres, v. 55, n. 1, p. 486-492, mai. 2003.

POSSUELO, L. G. **Estudo de polimorfismo presente no gene que codifica N-acetiltransferase 2 e associação com hepatotoxicidade em pacientes com tuberculose tratados com RHZ**. 2008. 110 f. Tese (Doutorado em Bioquímica) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

RISSATO, M. de A. R.; ROMANO-LIEBER, N. S.; LIEBER, R. R. Terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 9, p. 1965-1975, set. 2008.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 237-263, abr.-jun. 1998.

RUFFINO-NETTO, A.; SOUZA, A. A. F. Reforma do setor saúde e controle da tuberculose no Brasil. **Inf. Epidemiol. Sus**, Brasília, v. 8, n. 4, p. 35-51, out.-dez. 1999.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Rev. bras. Fisioter.**, São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, jan./fev. 2007.

SAN PEDRO, A.; OLIVEIRA, R. M. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. **Rev Panam Salud Publica**, Washington, v. 33, n. 4, p. 294-301, abr. 2013.

SAUKKONEN, J. J.; COHN, D. L.; JASMER, R. M.; SCHENKER, S.; JEREB, J. A.; NOLAN, C. M.; PELOGUIN, C. A.; GORDIN, F. M.; NUNES, D.; STRADER, D. B.; BERNARDO, J.; VENKATARAMANAN, R.; STERLING, T. R. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy subcommittee: an official ATS statement. **Am J Respir Crit Care Med.**, Nova York, v. 174, n. 8, p. 935-952, mar. 2006.

SEBASTIÃO, E. C. de O. **Intervenção farmacêutica na qualidade assistencial e nas reações adversas da amitriptilina prescrita para pacientes ambulatoriais do Sistema Único de Saúde de Ribeirão Preto (SP)**. 2005. 170 f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

SILVA JR., J. B. da. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. II Consenso Brasileiro de Tuberculose. Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. S57-S86, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). I Consenso Brasileiro de Tuberculose. Manual de normas para o controle da tuberculose. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 23, n. 6, p. 281-342, nov./dez. 1997.

_____. III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 35, n. 10, p. 1018-1048, 2009.

SOZA PINEDA, N. I.; PEREIRA, S. M.; BARRETO, M. L. Abandono del tratamiento de la tuberculosis en Nicaragua: resultados de un estudio comparativo. **Rev Panam Salud Publica**, Washington, v. 17, n. 4, p. 271-278, abr. 2005.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Medicina. Hospital das Clínicas. **Tuberculose: padronização de condutas: guia para o diagnóstico, tratamento e prevenção da tuberculose**. 3. ed. São Paulo: Hospital das Clínicas/FMUSP, 2009. 52 p.

VENDRAMINI, S. H. F.; VILLA, T. C. S.; SANTOS, M. L. S. G.; GAZETTA, C. E. Aspectos epidemiológicos atuais da tuberculose e o impacto da estratégia DOTS no controle da doença. **Rev Latino-am Enfermagem**, Ribeirão Preto/SP, v. 15, n. 1, jan./fev. 2007.

VIEIRA, A. A.; RIBEIRO, A. S. Adesão ao tratamento da tuberculose após a instituição da estratégia de tratamento supervisionado no município de Carapicuíba, Grande São Paulo. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 37, n. 2, p. 223-231, mar./abr. 2011.

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. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 34, n. 12, p. 1049-1055, dez. 2008.

VILLA, T. C. S.; BRUNELLO, M. E. F.; ARCÊNCIO, R. A.; SASSAKI, C. M.; ASSIS, E. G. de; GONZALEZ, R. I. C. Fatores preditivos aos resultados desfavoráveis no tratamento da tuberculose: revisão integrativa da literatura (2001-2005). **Online Brazilian Journal of Nursing**. Jan. 2008. Disponível em: <<http://www.uff.br/objnursing/index.php/nursing/index>>. Acesso em: 21 jul. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The importance of pharmacovilance: safety monitoring of medicinal products**. Geneva: WHO, 2002. 52p.

_____. **Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing**. WHO Report 2008. Geneva: World Health Organization, 2008. 304 p.

_____. The Uppsala Monitoring Centre. **Glossary of terms used in Pharmacovigilance**. 2011. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/graphics/25301.pdf>>. Acesso em: 12 ago. 2012.

_____. **A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient**. 2012a. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/pharmacovigilance_tb/en/index.html>. Acesso em: 01 jul. 2012.

_____. **Global tuberculosis report 2012**. Geneva: WHO. 2012b. 282 p.

_____. The Uppsala Monitoring Centre. **Programm of international drug monitoring**. 2013. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/>>. Acesso em: 07 jan. 2013.

BIBLIOGRAFIA UTILIZADA PARA REVISÃO E EXTRAÇÃO DOS DADOS

AI, X. et al. Factors associated with low cure rate of tuberculosis in remote poor areas of Shaanxi Province, China: a case control study. **BMC Public Health**, Londres, v. 10, n. 112, 2010.

BAGHAEI, P. et al. Incidence, Clinical and Epidemiological Risk Factors, and Outcome of Drug-Induced Hepatitis Due to Antituberculous Agents in New Tuberculosis Cases. **Am J Ther**, Nova York, v. 17, n. 1, p. 17-22, 2010.

BARNES, P. F. et al. The course of fever during treatment of pulmonary tuberculosis. **Tubercle**, Edimburgo, v. 68, n. 1, p. 255-260, 1987.

CANTALICE FILHO, J. P. et al. Análise do tratamento da tuberculose pulmonar em idosos de um hospital universitário do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. **J bras. pneumol**, São Paulo, v. 33, n. 6, p. 691-698, 2007.

HONG KONG CHEST SERVICE; BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL. Acceptability, compliance, and adverse reactions when isoniazid, rifampin and pyrazinamide are given as a combined formulation or separately during here-times-weekly antituberculosis chemotherapy. **Am Rev Respir Dis**, Baltimore, v. 140, n.1, p. 1618-1622, 1989.

HYUN-JUNG, C. et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis. **Tuberculosis.**, Edimburgo, v. 87, n. 1, p. 551-556, 2007.

KELLY, P. M. et al. HIV and tuberculosis in rural sub-Saharan Africa: a cohort study with two year follow-up. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg**, Londres, v. 93, n. 1, p. 287-293, 1999.

KHALILI, H. et al. Association of N-Acetyltransferase-2 Genotypes and Anti-Tuberculosis Induced Liver Injury: First Case-Controlled Study from Iran. **Curr Drug Saf**, São Francisco, v. 6, n. 1, p. 17-22, 2011.

LEE, A. M. et al. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection: experience from three public health tuberculosis clinics. **Int J Tuberc Lung Dis**, Paris, v. 6, n. 11, p. 995-1000, 2002.

NANASHIMA, K. et al. Genetic variants in antioxidant pathway: Risk factors for hepatotoxicity in tuberculosis patients. **Tuberculosis.**, Edimburgo, v. 92, p. 253-259, 2012.

SANCHIS, A. M. et al. Prevención primaria y tratamiento de la infección tuberculosa latente con isoniácida: eficacia de un programa de control, 1997-2002. **Arch Bronconeumol**, v. 41, n. 1, p. 27-33, 2005.

SHARMA, S. K. et al. Evaluation of Clinical and Immunogenetic Risk Factors for the Development of Hepatotoxicity during Antituberculosis Treatment. **Am J Respir Crit Care Med**, Madri, v. 166, n. 1, p. 916-919, 2002.

SIRINAK, C. et al. Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: Risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. **BMC Public Health**, Londres, v. 8, n. 245, 2008.

TEIXEIRA, R. L. de F. et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 106, n. 6, p. 716-724, Set. 2011.

TELEMAN, M. D. et al. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. **Int J Tuberc Lung Dis**, Paris, v. 6, n. 8, p. 699-705, 2010.

TUBERCULOSIS RESEARCH CENTRE; NATIONAL TUBERCULOSIS INSTITUTE. A controlled clinical trial of 3- and 5-month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. **Am Rev Respir Dis**, Baltimore, v. 134, n. 1, p. 27-33, 1986.

APÊNDICE A – Formulários de elegibilidade

TRIAGEM – Leitura do título e resumo:

Possui resumo? Sim Não

Publicado em inglês, espanhol ou português? Sim Não

Estudo original quantitativo (excluir revisão sistemática/metanálise/relatos de casos? Sim Não

Realizados somente em seres humanos? Sim Não

Somente pacientes com TB pulmonar não multirresistente, causado pelo *M. tuberculosis*? Sim Não

Pacientes maiores de 10 anos de idade? Sim Não

Envolvendo pelo menos um medicamento do esquema de tratamento preconizado (RHZE)? Sim Não

Descrição ou referência a estimadores que testam a associação RAM X fator de risco? Sim Não

Considerando o desenho do estudo, a intervenção e a população envolvida, o artigo deve ser incluído?

Sim, se o artigo apresenta apenas questões com “sim”

Não, se o artigo apresenta pelo menos um “não”

TRIAGEM – Leitura do texto completo:

Indivíduos maiores de 10 anos de idade? Sim Não

Utilizou um dos termos: RAM, efeito colateral, toxicidade ou efeito adverso? Sim Não

Perda amostral menor que 20%? Sim Não

Medidas de associação (ou possibilidade de se calcular) RAM x fator de risco? Sim Não

Incluir artigo?

Sim, se o artigo apresenta apenas questões com “sim”

Não, se o artigo apresenta pelo menos um “não”

APÊNDICE B – Artigo de Revisão

Fatores de risco associados às reações adversas a medicamentos antituberculose: uma revisão sistemática

Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs: a systematic review

Laíse Soares Oliveira Resende¹

Edson Theodoro dos Santos Neto²

¹ Farmacêutica, Mestre em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da UFES – Vitória (ES), Brasil.

² Doutor em Epidemiologia em Saúde Pública na Fundação Oswaldo Cruz – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Professor do Departamento de Medicina Social do Centro de Ciências da Saúde da UFES – Vitória (ES), Brasil.

Trabalho de dissertação de mestrado realizado no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) – Vitória (ES), Brasil, no ano de 2013.

Endereço para correspondência:

Laíse Soares Oliveira Resende

Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva/Centro de Ciências da Saúde/UFES
Avenida Marechal Campos, 1468, Maruípe, CEP 29040-091, Vitória, ES, Brasil

Telefone: 55 27 3335-7287

E-mail: laise.farma@gmail.com

RESUMO

Esta revisão busca identificar a evidência científica disponível sobre os fatores de risco associados às reações adversas a medicamentos (RAM) antituberculose. Uma revisão sistemática sobre fatores de risco associados às RAM foi conduzida nas bases *MEDLINE* e *LILACS* de 1965 a 2012. Localizaram-se 1.389 artigos que foram lidos seus resumos, sendo selecionados 85 estudos. Destes, 16 estudos tiveram seus dados extraídos para os cálculos de *Qui-quadrado*, *Mantel-haenszel*, *Odds ratio* simples (*OR*) e combinada (*ORc*). As análises identificaram alguns fatores de risco para o desenvolvimento de RAM: idade >60 anos, esquemas de tratamento, alcoolismo, anemia, coinfeção pelo HIV, deficiência de sódio, ferro e albumina. Enquanto as meta-análises evidenciaram que os fatores de proteção das RAM hepáticas são: sexo masculino (*ORc*=0,38; *IC95%*=0,20-0,72), idade ≥35 anos (*ORc*=0,38; *IC95%*=0,20-0,72), fenótipo acetilador rápido/intermediário da N-acetiltransferase 2 (*ORc*=0,41; *IC95%*=0,18-0,90). Há evidências para subsidiar o manejo de RAM antituberculose nos serviços de saúde pública.

DESCRITORES: tuberculose; toxicidade de drogas; antituberculosos; revisão.

ABSTRACT

This review seeks to identify the available scientific evidence on risk factors associated with adverse effects (AED) due to antituberculosis drugs. A systematic review of risk factors associated with AED was conducted in *MEDLINE* and *LILACS* from 1965 to 2012. Were located 1,389 articles that were read their abstracts and 85 studies were selected. Of these, 16 studies had their data extracted for calculation of *Chi-square*, *Mantel-Haenszel*, *Odds ratio* (OR) and combined *Odds ratio* (ORc). Statistical analysis identified some risk factors for AED development: age > 60 years old, treatment regimens, alcoholism, anemia, HIV co-infection, sodium, iron and albumin deficiency. While, meta-analysis showed that protective factors of liver AED are: male (ORc = 0.38, 95%CI= 0.20 to 0.72), age \geq 35 years (ORc=0.38, CI95%=0.20 to 0.72), acetylator phenotype fast / intermediate of N - acetyltransferase 2 (ORc=0.41, 95% I= 0.18 to 0.90). There is evidence to support the management of antituberculosis AED in public health services.

DESCRIPTORS: tuberculosis, drug toxicity, antitubercular agents, review.

INTRODUÇÃO

Por ser considerada uma doença negligenciada, o tratamento da tuberculose (TB), definido há mais de meio século, tem alcançado pouquíssimos progressos tecnológicos. Todavia, ainda é a principal estratégia terapêutica para o controle da doença, uma vez que apresenta eficácia superior a 95% para os doentes infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* suscetível aos medicamentos de primeira linha.¹

O regime de tratamento atualmente utilizado no Brasil consiste na associação de quatro medicamentos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol – RHZE) na apresentação de comprimido com dose fixa combinada, na fase intensiva do tratamento, com o objetivo de reduzir a resistência primária à associação de isoniazida e rifampicina, assim como melhorar a adesão ao tratamento.^{1,2}

No entanto, os problemas relacionados à interrupção e ao abandono do tratamento, especialmente nos países em desenvolvimento, onde a incidência de TB é muito maior, ainda persistem e culminam em aumento de morbidade e mortalidade por essa doença.^{3,4}

Os resultados negativos do tratamento da TB, além de causar danos individuais, põem em risco a saúde pública, uma vez que podem proporcionar um prolongamento da infecção, aumentando assim a possibilidade de transmissão de bacilos multirresistentes. Em virtude disso, tem-se discutido cada vez mais sobre os fatores associados ao insucesso do tratamento, sendo necessário conhecê-los para a identificação dos principais obstáculos ao sucesso do tratamento e permitir o aperfeiçoamento das terapias e a melhora do prognóstico.⁵

A reação adversa a medicamento (RAM) é definida pela OMS como “qualquer efeito nocivo ou inesperado que se apresente após a administração das doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade ou para modificação de função fisiológica”.⁶

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) divide as reações adversas aos medicamentos antituberculose (anti-TB) em dois grandes grupos, considerando a gravidade: Os efeitos menores, que ocorrem em 5 a 20% dos casos, são assim classificados porque não implicam em modificação imediata do esquema padronizado e, em sua maioria, requerem condutas que podem ser resolvidas em unidades básicas de saúde. Os efeitos maiores são menos frequentes (3% a 8%) e implicam na interrupção ou alteração do tratamento, demandando atendimento especializado.^{1,7}

Segundo as Diretrizes Brasileiras para Tuberculose, os fatores relacionados às eventos adversos aos medicamentos anti-TB são multifatoriais. Porém, os maiores determinantes

desses eventos referem-se à dose, aos horários de administração dos medicamentos, à idade (a partir da quarta década), ao estado nutricional (perda de mais de 15% do peso corporal), ao etilismo (ingestão diária de álcool > 101ml), às condições da função hepática e renal e à coinfeção pelo HIV.^{1,8,9}

Nesse sentido, nas últimas décadas, tem aumentado a preocupação com a adesão dos pacientes às terapias antituberculose¹⁰, justificando a realização de estudos nessa área, visto que o desenvolvimento de reações adversas durante o tratamento da TB é um dos principais fatores associados ao abandono.

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi identificar evidência científica disponível sobre os fatores de risco associados às reações adversas decorrentes do uso de medicamentos antituberculose.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática, em que se buscaram publicações científicas em bibliotecas eletrônicas sobre fatores de risco associados à ocorrência de reações adversas relacionadas ao uso de medicamentos antituberculose. Utilizou-se a base Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe (LILACS) para a consulta dos periódicos indexados no período entre janeiro de 1982 e abril de 2013 e a base, da área biomédica, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) no período de janeiro de 1965 a abril de 2013.

A estratégia de busca foi construída por meio de palavras-chave existentes no *Medical Subject Headings* (MeSH), para a base MEDLINE, e presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para a base LILACS, sendo combinadas com os operadores booleanos apropriados (OR, AND e NOT), de acordo com a Quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca por bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca
MEDLINE	((("tuberculosis, pulmonary"[MeSH Terms]) AND ((("rifampin"[MeSH Terms] OR "rifampin"[All Fields]) OR ("isoniazid"[MeSH Terms] OR "isoniazid"[All Fields]) OR ("pyrazinamide"[MeSH Terms] OR "pyrazinamide"[All Fields]) OR ("ethambutol"[MeSH Terms] OR "ethambutol"[All Fields]) OR ("antitubercular agents"[MeSH Terms] OR ("antitubercular"[All Fields]) AND drug[All Fields])) OR (RHZ[All Fields]) OR (RHZE[All Fields])) AND ((("toxicity"[Subheading] OR "toxicity"[All Fields]) OR ("chemically induced"[Subheading] OR "chemically induced"[All Fields]) OR ("contraindications"[Subheading] OR "contraindications"[All Fields]) OR ("complications"[Subheading] OR "complications"[All Fields]) OR "adverse effects"[Subheading] OR "adverse effects"[All Fields]) OR ("poisoning"[Subheading] OR "poisoning"[All Fields] OR "poisoning"[MeSH Terms])) AND (hasabstract[text] AND ("1982/01/01"[PDAT] : "2013/04/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms])
LILACS	"tuberculose pulmonar" [Descritor de assunto] and rifampicina or "isoniazida" or "pirazinamida" or "etambutol" or "drogas antituberculose" or "RHZ" or "RHZE" [Descritor de assunto] and "reacao adversa a medicamento" or "intoxicacao" or "toxicidade" or "/efeitos adversos" or efeito colateral [Palavras]

Considerando que a busca nas bases de dados contemplou um período bastante amplo, não houve a necessidade de se fazer nova busca por referência cruzada dos artigos incluídos na análise. A busca por teses e dissertações foi realizada de forma concomitante na base LILACS, sendo feita a escolha pelo artigo sempre que a publicação estivesse em duplicata.

As informações necessárias para o estudo que não estavam disponíveis no artigo, foram realizadas duas tentativas de contato com o autor (ou coautor) via correio eletrônico

para obtenção dos dados, quando possível. Para o gerenciamento das referências, foi utilizada a ferramenta *EndNote Web* 3.1.

Em grande parte dos artigos, as análises estatísticas que relacionavam a RAM e os seus respectivos fatores de risco não estavam calculados. Por isso, os dados foram processados no programa estatístico *Epi-info* versão 3.5.3, onde foram calculadas as razões de chance (OR) como medida de risco entre os diversos fatores e as RAM com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Além disso, foram aplicados os testes de Qui-quadrado de *Person* (χ^2), com correção de *Yates*, ou Teste Exato de *Fisher* bicaudal ($n < 5$). As metanálises foram realizadas a partir do teste de *Mantel-haenszel* e cálculos de *odds ratio* combinado. Em todas as análises, considerou-se o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A revisão sistemática localizou, na etapa de identificação, 1.389 artigos nas bases: LILACS (20) e MEDLINE (1.369). Foram encontrados dois estudos em duplicata, sendo excluídos dois da análise, totalizando 1.387 publicações avaliadas.

Na etapa de seleção, os artigos identificados foram submetidos a uma triagem inicial, considerando a leitura do título e do resumo. Os critérios de inclusão empregados foram: 1) ter resumo disponível; 2) ser publicado em idiomas inglês, espanhol ou português; 3) ser um estudo realizado somente em seres humanos; 4) ser um estudo original, quantitativo, sendo excluídos os estudos de revisão sistemática e/ou metanálise, além de relatos de casos; 5) ser realizado em indivíduos maiores de 10 anos, uma vez que o esquema de tratamento preconizado para crianças difere dos adultos; 6) ser realizado somente em indivíduos portadores de tuberculose pulmonar não multirresistente, causado pelo *Mycobacterium tuberculosis*; 7) ser um estudo envolvendo pelo menos um dos medicamentos do esquema de tratamento preconizado pela OMS e MS (isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida); e 8) apresentar descrição ou referência aos estimadores que testam a associação entre reação adversa e fator de risco.

Para cada critério, havia duas opções de resposta: sim ou não. O artigo foi incluído somente quando apresentou resposta positiva em todos os itens. Em caso de dúvida quanto ao atendimento dos critérios, os estudos foram selecionados para serem lidos na íntegra. Nesse sentido, foram selecionados 85 artigos, sendo dois oriundos da base LILACS e o restante da base MEDLINE. Apenas um artigo não foi localizado na íntegra.

No total, 84 artigos foram selecionados para a etapa de elegibilidade, que consistiu na leitura completa desses artigos, por dois avaliadores de forma independente, sendo considerados quatro critérios: 1) certificar que o estudo realmente foi realizado em indivíduos maiores de 10 anos de idade, uma vez que essa informação estava ausente em grande parte dos resumos; 2) ter análise de reação adversa a medicamentos antituberculose, utilizando um dos termos: RAM, efeito colateral, toxicidade ou efeito adverso; 3) perda amostral menor que 20%, nas análises de interesse; e 4) apresentar medidas de associação entre reação adversa a medicamentos e algum fator de risco ou permitir a possibilidade de se calcular. Da mesma maneira, somente os artigos que apresentaram resposta positiva em todos os itens foram incluídos na análise.

Foram excluídos 68 artigos, sendo que, desses, 21 foram excluídos por não contemplarem critérios ainda estabelecidos na etapa de seleção, visto que muitas informações estavam ocultas nos resumos, sendo esclarecidas somente com a leitura completa dos artigos. Outros 14 artigos foram excluídos por terem sido realizados em indivíduos menores de 10 anos de idade, seis artigos por não terem descrito qualquer reação adversa a medicamentos antituberculose, 21 por apresentarem perda amostral maior que 20% e seis por não possuírem medidas de associação entre reação adversa a medicamentos e fator de risco ou a inexistência de dados para realizar os cálculos. Isso resultou na inclusão de 16 artigos para a análise. Esse

processo de identificação, seleção e elegibilidade foram realizados com auxílio do programa *Microsoft Office Excel 2010*, estando ilustrado na Figura 1.

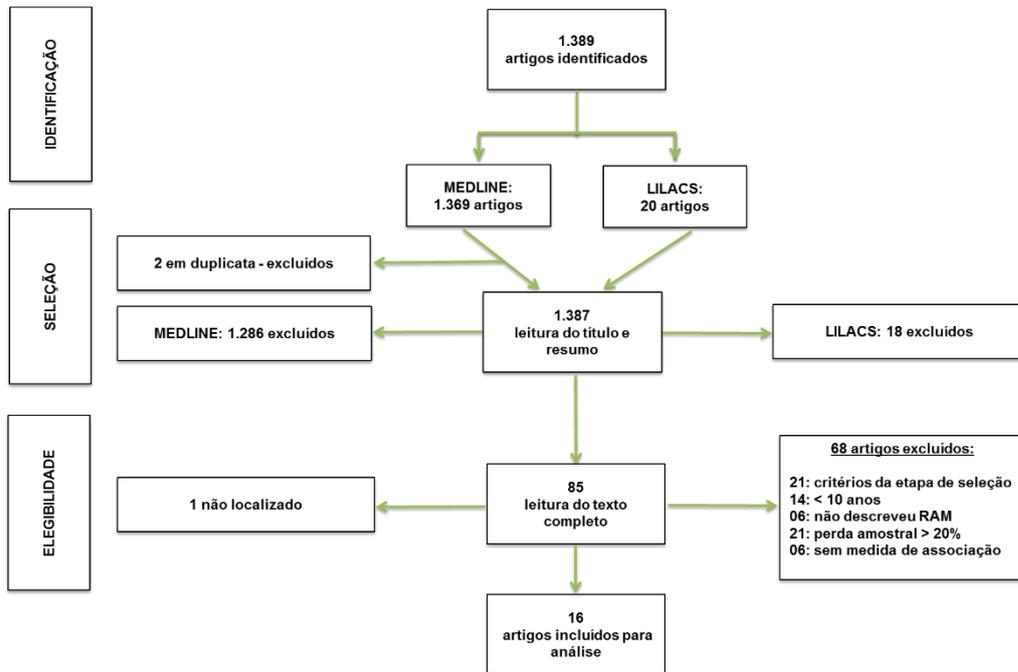


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos

Quanto à localização geográfica dos estudos, pode-se observar que a maioria (63%) foi conduzido no continente asiático, dois estudos foram realizados na América Latina, dois na América do Norte, um na Europa e um no continente africano. A Tabela 1 descreve as características gerais dos estudos incluídos na revisão.

Em relação ao período de realização das pesquisas, observaram-se que 56% dos estudos foram realizados nos últimos dez anos, sendo quatro estudos realizados nas décadas de 1990 e 1980. Todos estavam disponíveis no idioma inglês. Seguiram um desenho longitudinal 63%, dos estudos e, destes, apenas dois eram ensaios clínicos.

O tamanho das amostras foi mensurado para o delineamento proposto em cada estudo. A menor amostra considerou o número de indivíduos igual a 100^{11,12}, enquanto a maior amostra incluiu 908 participantes.¹³

Dois estudos envolveram indivíduos portadores de tuberculose latente em esquema de tratamento quimioprolático. Deve-se ressaltar que houve variação quanto ao tratamento empregado em indivíduos com a doença desenvolvida, seja pelos tipos de fármacos utilizados no esquema ou pela dose e frequência das tomadas e duração do tratamento.

Em relação à faixa etária dos indivíduos participantes dos estudos, grande parte apresentou uma alta variabilidade e pouca especificação. Também é importante ressaltar que cerca de 70% dos estudos foram realizados em indivíduos em regime de tratamento hospitalar.

Tabela 1. Demonstrativo dos estudos selecionados para revisão sistemática no período de busca entre 1965-2012.

Autor	Desenho do estudo	Faixa etária (anos)	Amostra (n)	Tipo de população	Período da pesqui-sa	Cidade/ País	Esquema de tratamento	Análise estatística
Ai et al. ¹⁴ (2010)	Caso-controle	≤ 60 - > 60	639	Ambulatorial	Jun 2006 - Mar 2007	China	2RHZE/4RH	Análises univariada e multivariada não especificadas
Baghaei et al. ¹⁵ (2010)	Coorte populacional	< 65 - ≥ 65	761	Hospitalar	Jan 2006 - Jan 2008	Irã	6 meses RHZE	χ^2 , Exato de Fisher, Mann-whitney e regressão logística
Barnes et al. ¹⁶ (1987)	Coorte	≥ 15 anos	161	Hospitalar	Jun 1984 - Mar 1985	Los Angeles/EUA	Não demonstrado	χ^2 e Exato de Fisher
Cantalice Filho et al. ¹⁷ (2007)	Caso-controle	15 - 49 / ≥ 60	581	Hospitalar	Jan 1980 - Dez 1996	Rio de Janeiro/Brasil	2 meses RHZ + 4 meses RH	χ^2 e Exato de Fisher
Hyun-Jung et al. ¹⁸ (2007)	Coorte	51.2±17.5 46.7±18.4	132	Hospitalar	Jun 2004 - Dez 2005	Coreia do Sul	2 meses RHZE + 4 meses HRE	Mann-whitney, χ^2 , Exato de Fisher
HKCS; BMRC ¹⁹ (1989)	Ensaio Clínico	≥ 15 anos	620	Não especificou	Out 1984 - Out 1986	China	R + H + Z + S (3x/semana por 6 meses)	Frequência relativa (%) e absoluta (n), análise univariada não especificada
Kelly et al. ²⁰ (1999)	Coorte	Média de 34.9 e 41.7	187	Hospitalar	Nov 1991 - Mai 1993	África	2SRHZ/6TH	Kaplan-Meier, análises univariada e multivariada não especificadas
Khalili et al. ¹¹ (2011)	Caso-controle	18 - 86	100	Hospitalar	Set 2006 - Mar 2009	Irã	2RHZE/4RH	χ^2
Lee et al. ²¹ (2002)	Coorte retrospectiva	18 - 84	148 (TB latente)	Ambulatorial/Hospitalar	Abr 1999 - Mar 2001	Estados Unidos	2 meses RZ	Frequência relativa (%) e absoluta (n), RR e análise multivariada

Nanashima et al. ¹² (2012)	Seccional (randomizado)	22 - 94	100	Hospitalar	Mai 2005 - Set 2006	Japão	H (400mg/dia) + R (450mg/dia)	Mann-whitney, χ^2 , Exato de Fisher e regressão logística
Sanchis et al. ²² (2005)	Coorte	11 - > 64	198 (TB latente)	Hospitalar	Dez 1996 - dez 2002	Espanha	H 300mg/dia (2 ou 6 meses)	χ^2 , Exato de Fisher e regressão logística
Sharma et al. ²³ (2002)	Coorte	16 - 80	346	Hospitalar	1996 - 2000	Índia	RHZE	χ^2 e regressão logística
Sirinak et al. ²⁴ (2008)	Coorte	≥ 18	769	Hospitalar	Mai 2005 - Set 2006	Bangkok/Tailândia	RHZE	Análise univariada não especificada e Regressão logística
Teixeira et al. ²⁵ (2007)	Caso-controle	> 18	167	Hospitalar	1998 - 2008	Rio de Janeiro/Brasil	Isoniazida (400mg/dia) + outros	Mann-whitney, χ^2 , Exato de Fisher, T Student, etc
Teleman et al. ²⁶ (2002)	Coorte retrospectiva	16 - 82	783	Ambulatorial	Jan 1998 - Dez 1998	Singapura	9 meses RHZ + E ou S	Mann-whitney, χ^2 , Exato de Fisher e regressão logística
TRC; NTI ¹³ (1986)	Ensaio Clínico	≥ 12	908	Ambulatorial	Não demonstrado	Madras ou Bangalore/Índia	R3/R5/Z5	Frequência relativa (%) e absoluta (n), análise univariada não especificada

Legenda: R3 = rifampicina + estreptomicina + isoniazida + pirazinamida (Diário); R5 = rifampicina + estreptomicina + isoniazida + pirazinamida (2x/semana); Z5 = estreptomicina + isoniazida + pirazinamida (2x/semana); R = rifampicina; H = isoniazida; Z = pirazinamida; E = etambutol; S = estreptomicina; TRC = Tuberculosis Research Centre; NTI = National Tuberculosis Institute; HKCS = Hong Kong Chest Service; BMRC = British Medical Research Council.

Os resultados da análise estatística permitiram identificar os possíveis fatores de risco associados às reações adversas decorrentes do uso de medicamentos antituberculose: sexo; raça/etnia; nacionalidade; idade; peso; estado civil; esquema de tratamento; fatores genéticos; anemia; coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou pelos vírus da hepatite; diabetes; doença hepática; hipoalbuminemia; hiponatremia; linfopenia; e uso de álcool, tabaco ou drogas ilícitas.

A Tabela 2 descreve todos os fatores de risco analisados. Já a Tabela 3 descreve os fatores, dentre os analisados, que apresentaram associação estatística significativa.

As reações adversas foram agrupadas por sistema anatômico humano: gastrointestinais, neurológicas, imunológicas, hepáticas e outras reações.

Em relação às reações gastrointestinais, foram estudadas náuseas, vômitos, indigestão, diarreia e outras não especificadas. Apenas a coinfeção pelo vírus HIV apresentou-se como um fator de risco, com significância estatística para o desenvolvimento de diarreia.²⁰

As reações neurológicas avaliadas nos estudos foram vertigem e outras não especificadas. No entanto, não houve associação com significância estatística.

Quanto às reações imunológicas, os estudos analisaram febre, Herpes Zoster, Sarcoma de Kaposi, Candidíase Oral, Síndrome Inflamatória Imune e outras não especificadas. A coinfeção pelo vírus HIV apresentou-se como um fator de risco para a ocorrência de Sarcoma de Kaposi e Candidíase oral.²⁰ A febre foi uma RAM comumente relatada nos estudos, apresentando os seguintes fatores de risco associados com significância estatística: a anemia, a hipoalbuminemia, a hiponatremia, o alcoolismo e a coinfeção pelo vírus HIV.¹⁶

As reações hepáticas foram as RAM mais pesquisadas nos estudos, incluindo icterícia, hepatite, hepatotoxicidade e hepatotoxicidade induzida por drogas. Os esquemas R3, R5 e Z5, quando comparados entre si, funcionaram como fatores de proteção estatisticamente significantes para o desenvolvimento de icterícia.¹³ Da mesma maneira, a quimioprofilaxia primária foi considerada um fator de proteção para a ocorrência de hepatotoxicidade, com significância estatística.²²

A associação dos fatores genéticos com as reações hepáticas foi avaliada em cinco estudos. A presença do fenótipo acetilador lento de N-acetiltransferase 2 (NAT2) apresentou-se como fator de risco estatisticamente significativo em relação à ocorrência de hepatite.²⁵ Já o acetilador rápido/intermediário de NAT2, demonstrou ser um fator de proteção para a hepatotoxicidade.^{11,18} Além disso, a presença dos genótipos e polimorfismos “C/C em rs2070401 em BACH1” e “G/A ou A/A em rs4720833 em MAFK” mostrou-se como um fator de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade induzida por drogas.¹²

Relacionando-se os fatores sociodemográficos com as reações hepáticas, apenas três estudos apresentaram associação estatística significativa. Analisando o fator idade, um estudo identificou que a idade menor que 65 anos representa fator de proteção para o desenvolvimento de hepatite¹⁵, ao mesmo tempo que, outro, demonstrou que a idade ≤ 60 anos ser um fator de proteção para a hepatotoxicidade induzida por drogas.²⁶ O sexo masculino foi um fator de proteção estatisticamente significativo contra o desenvolvimento da hepatotoxicidade.²¹

As outras reações incluíram artralgia/dor articular, exantema e reações não especificadas (desordens renais, icterícia, declínio da função auditiva, problemas hepáticos e erupção cutânea). Um estudo identificou que a idade (< 60 anos) representou um fator de proteção estatisticamente significativo para a ocorrência das reações não especificadas.¹⁴ Os esquemas R3 e R5, quando comparados entre si e com outros esquemas, funcionaram como fatores de proteção para o desenvolvimento de artralgia. Por outro lado, o esquema Z5 funcionou como fator de risco para o desenvolvimento de artralgia.¹³

Tabela 2 – Fatores de risco analisados associados a ocorrência de reações adversas

Fatores de Risco analisados	Reações Adversas																				
	Vertigem	Reação neurológica	Náuseas	Vômito	Indigestão	Diarreia	Reação GI	Febre	Herpes Zóster	Sarcoma de Kaposi	Candidíase oral	Síndrome Inflamatória Imune	Reação imunológica	Artralgia	Presença de RAMs	Exantema	Hepatite	Hepatotoxicidade	Hepatite induzida por drogas	Doença hepática	Icterícia
Esquema de tratamento	X		X	X	X									X*					X		X*
Idade		X					X					X			X*		X*	X	X*		
HIV						X*		X*	X	X*	X*										
Hepatites						X						X				X				X	
Gênero								X									X*	X*	X		
Alcoolismo								X*										X	X		
Anemia								X*													
Hiponatremia								X*													
Hipoalbuminemia								X*													
Linfopenia								X													
Diabetes																	X				
Infecção recente																		X*			
Doença hepática																				X	
Hepatopatia prévia																		X			
Tabaco																		X			
Ópio																		X			
Dose																			X*		
Tipo de quimioprofilaxia																			X*		
NAT 2																		X	X*	X*	
CYP2E1																		X	X		
Peso																					X
Estado civil																		X			
Nacionalidade																		X			
Raça/etnia																			X		
Raça/etnia																			X		

*Associações com significância estatística.

Tabela 3 – Fatores estatisticamente significantes associados às reações adversas aos medicamentos antituberculose, no período de busca entre 1965-2013

Autor/ ano	Fator de risco	RAM		OR	IC 95%	χ^2 (Yates) ou Fisher bicaudal	p-valor
Kelly et al. ¹⁸ (1999)	HIV	Diarreia +	Diarreia -	2.63	1.17 a 6.37	5.461	0.019
	Presente	42	83				
	Ausente	10	52				
Barnes et al. ⁵ (1987)	Hiponatremia	Febre+	Febre-	16.6	3.95 a 146.80	Fisher bicaudal	0.000
	Presente	9	22				
	Ausente	5	51				
Barnes et al. ⁵ (1987)	Hipoalbuminem ia	Febre+	Febre-	6.11	2.74 a 13.68	23.545	0.000
	Presente	88	24				
	Ausente	18	30				
Barnes et al. ⁵ (1987)	Alcoolismo	Febre < 7 dias	Febre > 7 dias	5.22	1.30 a 24.76	Fisher bicaudal	0.014
	Presente	10	23				
	Ausente	4	48				
Barnes et al. ⁵ (1987)	Anemia	Febre < 7 dias	Febre > 7 dias	∞	3.3804 a ∞	Fisher bicaudal	0.000
	Presente	14	54				
	Ausente	0	59				
Barnes et al. ⁵ (1987)	Hiponatremia	Febre < 7 dias	Febre > 7 dias	4.17	1.09 a 17.46	4.577	0.032
	Presente	9	22				
	Ausente	5	51				
Barnes et al. ⁵ (1987)	Hipoalbuminem ia	Febre < 7 dias	Febre > 7 dias	∞	1.03 a ∞	Fisher bicaudal	0.034
	Presente	14	54				
	Ausente	0	19				
Kelly et al. ¹⁸ (1999)	HIV	Febre +	Febre -	2.59	1.31 a 5.19	7.850	0.005
	Presente	69	56				
	Ausente	20	42				
Kelly et al. ¹⁸ (1999)	HIV	Candidíase oral +	Candidíase oral -	10.9 3	1.64 a 461.62	Fisher bicaudal	0.004
	Presente	19	106				
	Ausente	1	61				
Kelly et al. ¹⁸ (1999)	HIV	Sarcoma de Kaposi +	Sarcoma de Kaposi +	∞	1.15 a ∞	Fisher bicaudal	0.032
	Presente	10	115				
	Ausente	0	62				
Ai et al. ¹ (2010)	Idade	RAM +	RAM-	0,61	0.41 a 0.91	6,136	0.013
	< 60 anos	209	288				
	> 60 anos	77	65				
Lee et al. ²¹	Infecção recente	Hepatotoxicidade +	Hepatotoxicidade -	13.3 9	1.89 a 577.38	Fisher bicaudal	0.002

(2002)	Presente	13	66				
	Ausente	1	68				
TRC; NTI ³⁷ (1986)	Esquema R3	Icterícia+ 18	Icterícia- 279	0,06	0.03 a 0.09	190,15	0.000
	R5 e Z5	328	283				
TRC; NTI ³⁷ (1986)	Esquema R5	Icterícia+ 26	Icterícia- 281	0,08	0.05 a 0.13	170,83	0.000
	R3 e Z5	320	281				
TRC; NTI ³⁷ (1986)	Esquema Z5	Icterícia+ 2	Icterícia- 302	0,01	0.00 a 0.02	Fisher bicaudal	0.000
	R3 + R5	344	260				
Hyun- Jung et al. ¹⁶ (2007)	NAT 2 Acetilador rápido ou intermediário	Hepatotoxicidade +	Hepatotoxicidade -	0,18	0.05 a 0.68	7,977	0.005
	Acetilador lento	7	12				
Khalili et al. ¹⁹ (2011)	NAT 2 Acetilador rápido ou intermediário	Hepatotoxicidade +	Hepatotoxicidade -	0,09	0.02 a 0.46	10,322	0.001
	Acetilador lento	9	5				
Nanashim a et al. ²⁶ (2012)	Genótipo C/C no rs2070401 em BACH1	Hepatotoxicidade induzida por drogas +	Hepatotoxicidade induzida por drogas -	9.73	2.04 a 90.86	Fisher bicaudal	0.001
	Genótipo G/A ou A/A no rs4720833 em MAFK						
	Presente	16	37				
	Ausente	2	45				
Teixeira et al. ³⁵ (2011)	Genótipo NAT2 acetilador lento	Hepatite + 18	Hepatite - 64	2.71	1.03 a 7.65	4.084	0.043
	outros	8	77				
Baghaei et al. ⁴ (2010)	Idade < 65 anos	Hepatite+ 50	Hepatite- 416	0,6	0.39 a 0.94	5,013	0.025
	≥ 65 anos	49	246				
Teleman et al. ³⁶ (2002)	Idade ≤ 60 anos	Hepatotoxicidade induzida por drogas +	Hepatotoxicidade induzida por drogas -	0.04	0.00 a 0.17	37.264	0.000
	> 60 anos	26	613				
TRC; NTI ³⁷ (1986)	Esquema R3	Artralgia + 137	Artralgia - 160	0.66	0.49 a 0.88	8.164	0.004
	R5 e Z5	345	266				
TRC; NTI ³⁷ (1986)	Esquema R5	Artralgia + 133	Artralgia - 174	0.55	0.41 a 0.74	17.158	0.000
	R3 e Z5	349	252				
TRC;	Esquema	Artralgia +	Artralgia -	2,85	2.11 a	49,89	0.000

NTI ³⁷ (1986)	Z5 R3 + R5	212 270	92 334	3.87
-----------------------------	---------------	------------	-----------	------

Legenda: R3 = rifampicina + estreptomicina + isoniazida + pirazinamida (Diário); R5 = rifampicina + estreptomicina + isoniazida + pirazinamida (2x/semana); Z5 = estreptomicina + isoniazida + pirazinamida (2x/semana); R = rifampicina; H = isoniazida; Z = pirazinamida; E = etambutol; S = estreptomicina; TRC = Tuberculosis Research Centre; NTI = National Tuberculosis Institute; HKCS = Hong Kong Chest Service; BMRC = British Medical Research Council; NAT2 = N-acetiltransferase.

Os resultados das metanálises apresentados na Figura 2 evidenciam que são fatores de proteção aos usuários de medicamentos antituberculose para o desenvolvimento das RAM hepáticas: a presença do fenótipo acetilador (NAT2) rápido ou intermediário (ORc=0,41; IC95%=0,18-0,90), a idade maior ou igual a 35 anos (ORc=0,38; IC95%=0,20-0,72) e pertencer ao sexo masculino (ORc=0,38; IC95%=0,20-0,72).

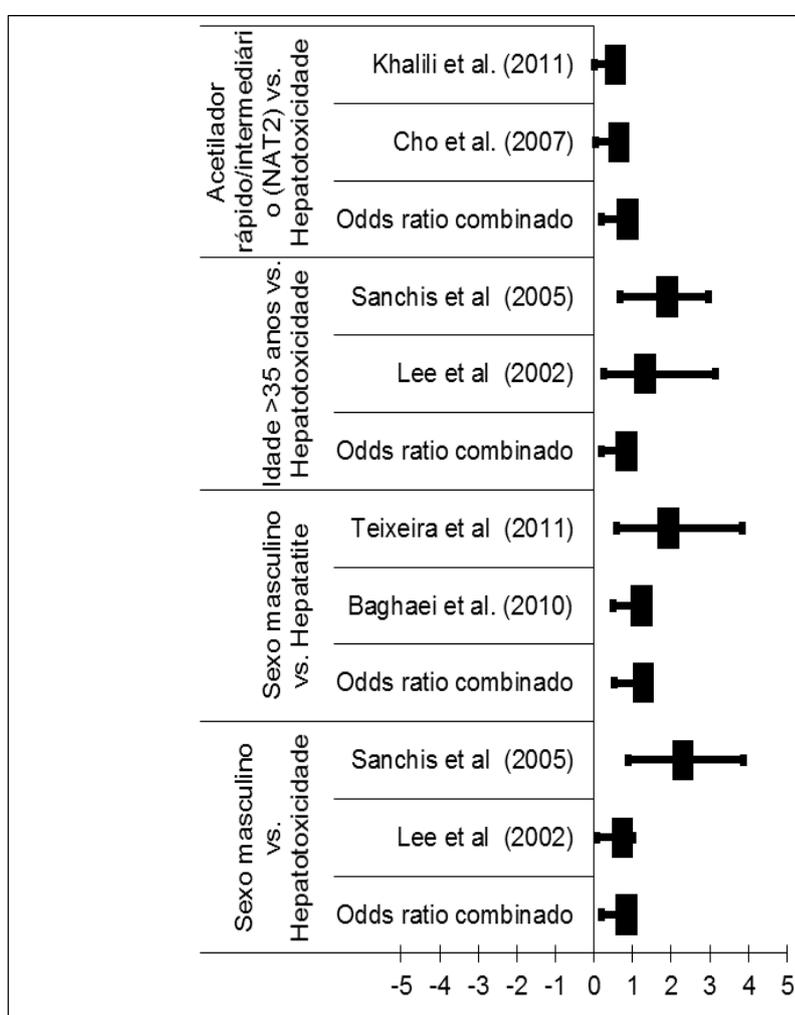


Figura 2. Metanálise dos fatores de proteção associados às reações adversas hepáticas a medicamentos antituberculose.

DISCUSSÃO

Nesta revisão, dezesseis artigos foram incluídos segundo os critérios determinados, sendo analisados quanto à associação estatística significativa entre RAM e fatores de risco. Quanto ao esquema de tratamento, um estudo¹³ apresentou associação estatística significativa, demonstrando que o esquema que não apresentava rifampicina apresentou-se como fator de

risco para a ocorrência de artralgia. Esses achados sugerem que a rifampicina pode estar associada de forma indireta como um fator de proteção ao desenvolvimento da artralgia.

Os sintomas de dores articulares são considerados efeitos menores e, quando não relacionadas à hiperuricemia, são frequentemente associadas ao uso da pirazinamida e menos com uso de isoniazida.⁸ O mecanismo provável se deve ao ácido pirazinóico, principal metabólito da pirazinamida, que inibe a secreção tubular renal do ácido úrico, causando aumento da sua concentração no soro e, conseqüentemente, dores articulares.⁷ Em um estudo multicêntrico, descrito por Klasco²⁷ (2012), a artralgia foi relatada em seis de 617 pacientes que receberam rifampicina, isoniazida e pirazinamida, mas em nenhum dos 445 pacientes que receberam rifampicina e isoniazida.

Entretanto, é válido considerar que todos os estudos incluídos nesta revisão apresentaram esquemas de tratamento diferentes, a maioria (87,5%), inclusive, diferente do esquema atual utilizado no Brasil (2RHZE/4RH). Portanto, a combinação de tais estudos poderia gerar resultados equivocados, o que limita esta análise.

Incluíram-se na análise dois artigos que tratavam de tuberculose latente e não da TB ativa. Em um deles²², foi demonstrado que a quimioprofilaxia primária, esquema composto por isoniazida 300mg e piridoxina 50mg com duração de dois meses, foi considerada um fator de proteção com significância estatística para a hepatotoxicidade quando comparada a quimioprofilaxia secundária, que teve uma duração de exposição muito maior – seis meses.

Pode-se considerar que a duração da exposição aos medicamentos pode ser um fator determinante para a ocorrência de reações hepáticas, uma vez que quanto mais tempo o organismo fica exposto aos metabólitos tóxicos maior a chance de lesões graves. Um estudo realizado no ano de 2000 em Barcelona-Espanha demonstrou que o tempo de duração do tratamento quimioprolático associou-se ao aparecimento de efeitos tóxicos, porém não foi possível relacionar ao tipo de fármaco utilizado.²⁸

Em relação à coinfeção pelo vírus HIV, existe divergência entre autores sobre a sua associação com a ocorrência de reação adversa durante o tratamento da TB.¹⁰ Tais reações, geralmente estão relacionadas com o próprio sistema imunológico²⁹, o que é explicado pela imunossupressão desses pacientes, bem como pelas vias de metabolização dos fármacos, que frequentemente geram compostos tóxicos. Assim, os achados de um estudo²⁰, que consideraram a coinfeção pelo vírus HIV um fator de risco para o desenvolvimento de diarreia, poderiam ser explicados.

Da mesma forma, entende-se que a própria interação entre os medicamentos anti-TB pode ser responsável pela potencialização dos efeitos tóxicos no sistema gastrointestinal e hepático.²² Avaliando grupos com e sem HIV, Breen³⁰ (2006) não observou diferença de incidência de hepatotoxicidade entre os dois grupos. Já em outro estudo²⁹, a coinfeção pelo HIV apresentou-se como um fator de risco apenas para a hepatotoxicidade I, diagnosticada pelo aumento de três vezes o valor inferior normal das transaminases.

Quanto ao fator uso de álcool, verifica-se que grande parte da ingestão por seres humanos é metabolizada no fígado pela ação da enzima álcool desidrogenase. Essa enzima converte o álcool em acetaldeído, que, mesmo em pequenas concentrações, é tóxico para o organismo.^{31,32} Há também evidências de que a indução da enzima citocromo 2E1 (CYP2E1) pelo etanol pode estar relacionada a patogênese da doença hepática alcoólica.³³ Nesse sentido, Coca²⁹ (2009) identificou que o alcoolismo é fator de risco para a hepatotoxicidade. Entretanto, dentre os estudos envolvidos nesta revisão que avaliaram o uso de álcool como fator de risco, nenhum apresentou associação estatística significativa com a hepatotoxicidade.

A variável “sexo masculino”, por outro lado, apresentou associação significativa com a hepatotoxicidade, sendo um fator de proteção e não de risco²¹. Esse fato pode ser explicado pela possível maior capacidade dos homens em metabolizar os fármacos, devido ao aumento (indução) da atividade microsomal de enzimas hepáticas, pela ação dos hormônios

androgênicos.^{31,34} Contudo, deve-se destacar que é necessária a realização de mais estudos sobre as variações dependentes do sexo no metabolismo dos fármacos para maiores conclusões.

Em relação aos fatores genéticos, observou-se significância estatística na associação entre o fenótipo de acetilação lenta da NAT2 (principal enzima responsável por metabolizar a isoniazida) e a hepatotoxicidade^{11,18}, já que a manifestação desse fenótipo pode originar mais metabólitos hepatotóxicos.^{31,35}

Cabe destacar que é possível que haja um viés de informação ao combinar resultados de estudos que avaliam a ocorrência de hepatotoxicidade durante o tratamento antituberculose, pois diversos estudos não utilizam critérios de diagnóstico de hepatotoxicidade já estabelecidos, que variam de acordo com os valores das transaminases (hepatotoxicidade em grau I, II, III e IV).²⁹ No entanto, a maioria dos estudos incluídos na revisão não fez referência aos critérios de diagnóstico utilizados para definir a hepatotoxicidade, o que se apresenta como uma limitação desta pesquisa.

As reações gastrintestinais são as mais frequentes durante o tratamento da TB.⁸ Sua causa pode estar associada ao próprio efeito químico dos antibacterianos, uma vez que podem agir sobre outras células humanas, além de atuar sobre as células bacterianas.^{31,36} Podem, assim, provocar lesões teciduais no sistema nervoso central e periférico, fígado e sistema hematopoiético.³⁷ Porém, nesta revisão, os fatores associados a essas RAM, na sua maioria não apresentaram significância estatística.

A idade dos indivíduos foi um fator avaliado em muitas publicações (37,5%), porém esteve categorizada de forma diferente, utilizando os extremos de faixa etária. Segundo informações presentes em dois estudos^{14,15}, os pacientes idosos (maiores de 60 ou 65 anos) possuem maior chance de ocorrência de RAM. Esse fato é explicado por idosos apresentarem um metabolismo mais lento, causado pela atividade enzimática reduzida, diminuição da depuração hepática e disponibilidade reduzida de cofatores endógenos essenciais.^{31,34} No entanto, cabe destacar que um dos estudos¹⁴ apresentou uma limitação para essa análise, pois não categorizou de forma separada as RAM apresentadas nos indivíduos participantes.

Em relação ao ano de realização das pesquisas, observou-se que os estudos incluídos nesta análise apresentaram-se em um período extenso (1986-2012). O principal ponto negativo detectado nas publicações muito antigas (década de 1980 e 1990) foi o menor rigor metodológico, visto que geralmente não havia especificação sobre o cálculo amostral, perdas de seguimento, descrição das variáveis independentes, técnica estatística empregada, aspectos éticos e características do grupo estudado.

Outro problema detectado é que o ano da publicação, em todos os estudos, não correspondia ao ano em que a investigação foi conduzida. Alguns autores que estudam viés de publicação consideram que o tempo em que se leva entre a condução e a publicação é um fator importante e está relacionado com resultados sem significância estatística da publicação¹⁰, uma vez que a medida que o tempo passa, o conhecimento sobre os métodos de investigação podem se desenvolver e aperfeiçoar.

Outro ponto analisado foi o delineamento dos estudos incluídos nesta revisão, que foram, em sua maioria, observacionais, apresentando-se apenas dois ensaios clínicos.^{13,19} Os estudos observacionais são importantes devido ao seu caráter exploratório que permite fazer inferências. Além disso, para algumas exposições apresentadas, devem ser consideradas apenas investigações com dados secundários, pois não são passíveis de experimentações, como o alcoolismo e o uso de drogas. No entanto, para se avaliar perfil de segurança de medicamentos, o tipo de estudo mais recomendado é o ensaio clínico randomizado.^{36,38}

Sendo considerada uma doença negligenciada^{8,39}, a TB ocorre com maior incidência em países pobres e, por isso, esperava-se encontrar dentre os estudos incluídos, algum que tivesse avaliado outros fatores socioeconômicos, como renda e ocupação. No entanto, nesta revisão não houve predominância de estudos realizados nesses países.

As maiores taxas de incidência de TB se concentram principalmente nos países africanos. No entanto, destaca-se a posição ocupada pela Índia, China e Indonésia, que, juntos, somam mais de 40% dos casos de TB em 2006.³⁵ Esses dados podem justificar o fato dos estudos incluídos na análise serem realizados principalmente nesses países (44%).

A relação existente entre tuberculose e indicadores socioeconômicos parece estar associada também ao nível de agregação espacial e pelas características particulares das áreas geográficas.⁴⁰ Em um estudo ecológico realizado em Londres entre 1982 e 1991 foi verificado que o aumento de 1% na proporção de domicílios com mais de uma pessoa por cômodo representou um aumento de 12% na taxa média de notificação de tuberculose.⁴¹ Mas, essa associação com os fatores socioeconômicos ainda não é confirmada para a ocorrência de RAM aos medicamentos antituberculose.

Por outro lado, pode-se considerar a associação do baixo poder aquisitivo com a desnutrição, que, por sua vez, está relacionada com alterações fisiológicas humanas. As dietas com baixo valor proteico (carência alimentar) estão relacionadas a alterações na função imunológica mediada por células T, tornando o organismo mais suscetível à infecção por *M. tuberculosis* e ao desenvolvimento de doenças.⁴⁰ Esse fato pode explicar os resultados encontrados em um estudo¹⁶, porque a deficiência de albumina, ferro e sódio mostraram-se um fator de risco ao desenvolvimento de febre, assim como o uso de álcool.

Quanto ao lugar de realização dos estudos, pode-se considerar que a reação adversa consegue ser mais bem acompanhada em ambiente hospitalar, uma vez que o paciente é monitorado continuamente quanto às queixas e sintomas apresentados. Além disso, permite aos estudos longitudinais poucas perdas de seguimento de pacientes e maior número de detalhes na coleta dos dados.¹³ Os dados encontrados em um estudo realizado no ambulatório do hospital-escola da cidade de São Paulo demonstraram uma frequência de 41,1% para as reações adversas menores e 12,8% para as maiores.⁷ O motivo mencionado no estudo para esta diferença observada em relação aos achados de outros estudos (menor incidência) talvez seja explicada pelo fato de que a rotina do ambulatório ligado à escola médica é de se fazer questionamento de todos os possíveis efeitos colaterais. Nesta revisão, a maioria das populações envolvidas nas investigações era do tipo hospitalar. No entanto, no Brasil e em diversos outros países, os principais regimes de tratamento são realizados em nível ambulatorial.⁸

Ao mesmo tempo, os estudos realizados nos Programas de Tuberculose das unidades básicas de saúde, costumam ser baseados em dados de prontuário, que podem não contemplar todas as queixas do paciente ou ainda não ser devidamente registrado pelos profissionais de saúde. Mesmo que os pacientes sejam orientados a procurar o serviço ao notarem algum sintoma diferente, isso raramente ocorre para um episódio de RAM menos grave. Além disso, as consultas médicas são espaçadas e esses eventos adversos costumam não ser notificados e tratados devidamente. É possível supor que haja subnotificação das reações adversas devido à dificuldade de identificação das RAM, bem como monitoramento dos pacientes em tratamento. Isso também limita o poder de generalização deste estudo.

Outra limitação observada nesta revisão refere-se à adoção de um maior rigor metodológico ao optar por excluir o artigo quando não apresentou todos os critérios de inclusão estabelecidos. Em outras revisões, pode-se observar a utilização de diferentes escalas de pontuação que auxiliam na avaliação dos estudos, tais como lista de Delphi, PEDro, OTSeeker, critérios de Maastricht e escala de Jadad, não sendo, portanto, o artigo excluído da análise por não apresentar critérios metodológicos e de análise estatística satisfatórios, mas apenas recebendo pontuação baixa nesses critérios.⁴²

É válido pontuar que, ao contrário do que se esperava, nenhum dos artigos apresentou classificação para as reações adversas, seja em relação ao mecanismo de ação, frequência, gravidade e causalidade ou que tenha sido empregado algum algoritmo de classificação. As

formas de classificação são importantes, pois permitem uma padronização, facilitando a análise conjunta dos dados e podendo sugerir conclusões mais aprofundadas, inclusive propor condutas clínicas de prevenção e intervenção. Mas, segundo alguns autores³⁶, essa medida ainda causa conflito quando aplicada por diferentes profissionais.

Apesar de alguns fatores analisados apresentarem significância estatística, a maioria desses resultados não permitiram a conjugação, visto que o desfecho e a exposição eram categorizados de modo diferente, sendo um obstáculo para realização da metanálise.

CONCLUSÃO

Nesta revisão, os fatores mais frequentemente avaliados pelos estudos e que apresentaram significância estatística na associação para o desenvolvimento de RAM foram: idade, sexo, esquema de tratamento, alcoolismo, coinfeções pelo vírus HIV, fatores genéticos e deficiências nutricionais. No entanto, é possível afirmar que fatores individuais tais como: a presença do fenótipo acetilador (NAT2) rápido ou intermediário, idade maior ou igual a 35 anos e sexo masculino são fatores de proteção contra o desenvolvimento das RAM hepáticas nos pacientes em tratamento antituberculose. Os demais resultados demonstrados devem ser interpretados de forma cautelosa, visto que grande parte dos dados encontrados não permitiram a realização de metanálise e, conseqüentemente a sua avaliação quanto à heterogeneidade e validade externa.

Assim, é recomendável que haja empenho nas investigações sobre essa temática e que sejam concentradas em coletas prospectivas de dados. Além disso, mais atenção deve ser dada quanto ao tratamento metodológico e estatístico dos dados para que os resultados possam, posteriormente, subsidiar a instituição de condutas clínicas mais eficazes para os pacientes com maior predisposição para o desenvolvimento de uma RAM.

Para tanto, é recomendável a organização do sistema de farmacovigilância nos Programas de Controle da Tuberculose no Brasil, a fim de se definir métodos de prevenção e intervenção no grupo mais susceptível às RAM, melhorando a adesão ao tratamento ofertado pelos serviços de saúde pública.

Esta revisão sistemática, ao agregar e sintetizar evidência científica sobre os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de RAM permite nortear os profissionais clínicos e pesquisadores o desenvolvimento de novos trabalhos e investigações com o objetivo de alcançar o controle da tuberculose em benefício da saúde coletiva.

REFERÊNCIAS

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 284p.
- 2 Maciel ELN, Guidoni LM, Favero JL, Hadad JD, Molino LP, Jonhson JL, et al. Efeitos adversos causados pelo novo esquema de tratamento da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. *J. bras. Pneumol.* 2010;36(2):232-238.
- 3 Awofeso N. Anti-tuberculosis medication side-effects constitute major factor poor adherence to tuberculosis treatment. *Bull World Health Organ.* 2008;86(3).
- 4 Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:533-543.
- 5 Villa TCS, Brunello MEF, Arcêncio RA, Sasaki CM, Assis EG, Gonzalez RIC. Fatores preditivos aos resultados desfavoráveis no tratamento da tuberculose: revisão integrativa

- da literatura (2001-2005). *Online Brazilian Journal of Nursing*. Jan. 2008. Disponível em: <http://www.uff.br/objnursing/index.php/nursing/index>.
- 6 World Health Organization. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO, 2002. 52p.
 - 7 Vieira DEO, Gomes M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo. *J. bras. pneumol.* 2008;34(12):1049-1055.
 - 8 Brasil. Ministério da Saúde. Manual técnico para o Controle da Tuberculose: cadernos de atenção básica. 6th ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 70p.
 - 9 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Pneumol.* 2009;35(10):1018-1048.
 - 10 Brasil PEAA, Braga JU. Fatores preditores de abandono de tratamento de tuberculose: uma metanálise. *Cad. Saúde Pública.* 2008;24:s485-s502.
 - 11 Khalili H, Fouladdel S, Sistanizad M, Hajiabdolbaghi M, Azizi E. Association of N-Acetyltransferase-2 Genotypes and Anti-Tuberculosis Induced Liver Injury: First Case-Controlled Study from Iran. *Current Drug Safety.* 2011;6(1):17-22.
 - 12 Nanashima K, Mawatari T, Tahara N, Higuchi N, Nakaura A, Inamine T, et al. Genetic variants in antioxidant pathway: Risk factors for hepatotoxicity in tuberculosis patients. *Tuberculosis.* 2012;92(1):253-259.
 - 13 Tuberculosis Research Centre, National Tuberculosis Institute. A controlled clinical trial of 3- and 5-month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134(1):27-33.
 - 14 Ai X, Men K, Guo L, Zhang T, Zhao Y, Sun X, et al. Factors associated with low cure rate of tuberculosis in remote poor areas of Shaanxi Province, China: a case control study. *BMC Public Health.* 2010;10(112).
 - 15 Baghaei P, Tabarsi P, Chitsaz E, Saleh M, Marjani M, Shemirani S, et al. Incidence, Clinical and Epidemiological Risk Factors, and Outcome of Drug-Induced Hepatitis Due to Antituberculous Agents in New Tuberculosis Cases. *American Journal of Therapeutics.* 2010;17(1):17-22.
 - 16 Barnes PF, Chan LS, Wong SF. The course of fever during treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle.* 1987;68(1):255-260.
 - 17 Cantalice Filho JP, Bóia MN, Sant`Anna CC. Análise do tratamento da tuberculose pulmonar em idosos de um hospital universitário do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(6):691-698.
 - 18 Hyun-Jung C, Won-Jung K, Yon-Ju R, Chang-Seok K, Myung-Hyun N, Jong-Won, et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis.* 2007;87(1):551-556.
 - 19 Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. Acceptability, compliance, and adverse reactions when isoniazid, rifampin and pyrazinamide are given as a combined formulation or separately during here-times-weekly antituberculosis chemotherapy. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(1):1618-1622.
 - 20 Kelly PM, Cumming RG, Kaldor JM. HIV and tuberculosis in rural sub-Saharan Africa: a cohort study with two year follow-up. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine And Hygiene.* 1999;93(1):287-293.
 - 21 Lee AM, Mennone JZ, Jones RC, Paul WS. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection: experience from three public health tuberculosis clinics. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(11):995-1000.

- 22 Sanchis MA, Calpe CJL, Ros LG, Muñoz EJ, Armero CA. Prevención primaria y tratamiento de la infección tuberculosa latente con isoniácida: eficacia de un programa de control, 1997-2002. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(1):27-33.
- 23 Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of Clinical and Immunogenetic Risk Factors for the Development of Hepatotoxicity during Antituberculosis Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):916-919.
- 24 Sirinak C, Kittikraisak W, Pinjeesekikul D, Charusuntornsri P, Luanloed P, Srisuwanvilai L, et al. Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: Risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. *BMC Public Health*. 2008;8(245).
- 25 Teixeira RLF, Morato RG, Cabello PH, Muniz LMK, Moreira AdaSR, Kritski AL, et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(6):716-724.
- 26 Teleman MD, Chee CBE, Earnest A, Wang YT. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;6(8):699-705.
- 27 Klasco RK. In: Drugdex Evaluations [Database on the internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX. c1974-2012. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/BAB6CF/DUPLICATIONSHIELDSYNC/B80A93/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/3/ND_P/Main/PFActIonId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0028/ContentSetId/31/SearchTerm/isoniazid%20/SearchOption/BeginWith.
- 28 Alfaro EM, Cuadra F, Solera J, Maciá MÁ, Geijo P, Martínez PAS, et al. Evaluación de dos pautas de quimioprofilaxis tuberculosa en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clín*. 2000;115:161-5.
- 29 Coca MNSSM. Hepatotoxicidade ao esquema rifampicina, isoniazida e pirazinamida no tratamento da tuberculose em pacientes com e sem a síndrome da imunodeficiência humana adquirida [Dissertação]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
- 30 Breen RAM, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Schwenk A, Holmes W, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection: *Thorax*. 2006;61:791-794.
- 31 Katzung BG. Farmacologia básica e clínica. 10th ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.
- 32 Mincis M, Mincis R. Doença Hepática alcoólica. *RBM*. 2010;67:21-31.
- 33 Guengerich FP. Role of cytochrome P450 enzymes in drug-drug interactions. *Adv Pharmacol*. 1997;43:7-35.
- 34 Matos LC, Martins B. Hepatites tóxicas: revisão da literatura. *Artigos de revisão Medicina Interna*. 2005;12(4):239-258.
- 35 Possuelo LG. Estudo de polimorfismo presente no gene que codifica N- acetiltransferase 2 e associação com hepatotoxicidade em paciente com tuberculose tratados com RHZ [Tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.
- 36 Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 678p.
- 37 Bisaglia JB, Santussi WM, Guedes AGM, Gomes AP, Oliveira PC, Siqueira-Batista R. Atualização terapêutica em tuberculose: principais efeitos adversos dos fármacos. *Bol. Pneumol. Sanit*. 2003;11(2):53-59.
- 38 Medronho RA. Epidemiologia. 2nd ed. São Paulo/ Rio de Janeiro: Atheneu, 2009.
- 39 World Health Organization. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient. Geneva: WHO, 2012. 124p.

- 40 San Pedro A, Oliveira RM. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(4):294-301.
- 41 Mangtani P, Jolley DJ, Watson JM, Rodrigues LC. Socioeconomic deprivation and notification rates for tuberculosis in London during 1982–1991. *BMJ*. 1995;310(6985):963–6.
- 42 Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev. bras. Fisioter*. 2007;11(1):83-89.