

EFEITOS ADVERSOS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Livia de Souza Gonçalves^{1,2}

Luciano Garcia Lourenção³

Margaret Ártico Baptista¹

Jacqueline Flores de Oliveira³

Francisco Rosemiro Guimarães Ximenes Neto⁴

Claudia Eli Gazetta¹

<https://orcid.org/0000-0001-8744-6985>

<https://orcid.org/0000-0002-1240-4702>

<https://orcid.org/0000-0002-6125-8158>

<https://orcid.org/0000-0002-0598-3881>

<https://orcid.org/0000-0002-7905-9990>

<https://orcid.org/0000-0002-2603-8803>

Objetivo: Analisar ocorrências de efeitos adversos relacionados a medicamentos no tratamento de tuberculose e sua associação com variáveis clínicas e desfecho. **Método:** Estudo transversal com 63 casos de tuberculose tratados no Ambulatório de Tuberculose e Hanseníase de São José do Rio Preto, São Paulo, no período de 2010 a 2015. Utilizou-se análise de frequência e teste qui-quadrado com correção de Monte Carlo. **Resultados:** Os efeitos adversos iniciaram-se antes do terceiro mês de tratamento; efeitos menores foram mais frequentes, com predomínio de irritação gástrica. Houve associação entre conduta médica e efeitos adversos ($p = 0,009$). **Conclusão:** Efeitos adversos causados pelos medicamentos podem prejudicar o desfecho clínico devido ao risco de abandono do tratamento. Profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas relacionados aos efeitos adversos, implementando condutas necessárias para neutralizar ou diminuir as queixas, visando adesão ao tratamento e cura da doença.

Descritores: Tuberculose; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Terapia Combinada; Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos; Tuberculose Pulmonar.

ADVERSE EFFECTS IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS

Objective: To analyze occurrences of drug-related adverse effects in treatment of tuberculosis and its association with clinical variables and outcome. **Method:** Cross-sectional study with 63 cases of tuberculosis treated at Tuberculosis and Leprosy Outpatient Clinic of São José do Rio Preto, São Paulo, from 2010 to 2015. We used frequency analysis and chi-square test with Monte Carlo correction. **Results:** Adverse effects started before the third month of treatment; effects were more frequent, with predominance of gastric irritation. There was association between medical conduct and adverse effects ($p=0.009$). **Conclusion:** Adverse effects caused by medications may impair the clinical outcome due to risk of treatment withdrawal. Health professionals should be alert to signs and symptoms related to adverse effects, implementing the necessary behaviors to neutralize or reduce complaints, aiming adherence to treatment and cure of the disease.

Descriptors: Tuberculosis; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Combined Modality Therapy; Tuberculosis, Multi-drug-Resistant; Tuberculosis, Pulmonary.

EFEITOS ADVERSOS EN EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS

Objetivo: Analizar los efectos adversos relacionados con medicamentos en tratamiento de la tuberculosis y su asociación con variables clínicas y desenlace. **Método:** Estudio transversal con 63 casos de tuberculosis tratados en Ambulatorio de Tuberculosis y Hanseniasis de São José Rio Preto, São Paulo, en período de 2010 a 2015. Se utilizó análisis de frecuencia y prueba chi-cuadrado con corrección de Monte Carlo. Los efectos adversos se iniciaron antes del tercer mes de tratamiento; los efectos menores fueron más frecuentes, con predominio de irritación gástrica. Se observó asociación entre conducta médica y efectos adversos ($p=0,009$). **Resultados:** Los efectos adversos causados por medicamentos pueden perjudicar el resultado clínico debido al riesgo de abandono del tratamiento. **Conclusiones:** Los profesionales de salud deben estar atentos a los signos y síntomas relacionados con efectos adversos, implementando conductas necesarias para neutralizar o disminuir las quejas, visando adhesión al tratamiento y cura de la enfermedad.

Descriptores: Tuberculosis; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Terapia Combinada; Tuberculosis Resistente a Múltiples Medicamentos; Tuberculosis Pulmonar.

¹Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), SP, Brasil.

²Prefeitura Municipal de Votuporanga, SP, Brasil.

³Universidade Federal do Rio Grande (FURG), RS, Brasil.

⁴Universidade Estadual Vale do Acaraú (UVA), Sobral, CE, Brasil.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) constitui uma doença infecciosa milenar que tem como agente causal o *Mycobacterium tuberculosis*. Apesar de haver recursos tecnológicos suficientes para tratar e promover seu controle, sua erradicação ainda é um objetivo difícil de ser alcançado. A doença permanece como um dos principais agravos à saúde devido à sua relação com as desigualdades sociais, migração da população, multirresistência aos fármacos, deficiência dos sistemas de saúde e a coinfeção com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)¹⁻³.

De acordo com a nova classificação dos países prioritários, realizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), considerando o período de 2016 a 2020, o Brasil ocupa a 20ª posição entre aqueles que mais apresentam carga de TB e 19º lugar quando relacionado à coinfeção com HIV⁴⁻⁵, colocando a doença como prioridade entre as políticas governamentais da saúde.

Em 2013 o indicador de cura da tuberculose no Brasil foi de 72,5%, com percentual um pouco maior em alguns estados, como São Paulo, que apresentou 82,3%. Em relação ao abandono do tratamento, algumas regiões apresentam um percentual superior aos 5% desejados, como Amazonas (15,9%), Rio Grande do Sul (15,1%) e Rondônia (14%)⁶⁻⁷.

No ano de 2010 o país adotou um novo esquema terapêutico contra a tuberculose, composto por quatro fármacos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), com dose fixa combinada em um comprimido, durante dois meses (fase intensiva), e nos quatro meses seguintes (fase de manutenção), com dois fármacos (rifampicina e isoniazida).

Isto ocorreu devido à constatação do aumento da resistência primária à isoniazida de 3,5% para 6,0% e também à rifampicina de 0,2% para 1,5%. O propósito foi aumentar a adesão ao tratamento, os índices de cura da doença e reduzir a resistência desenvolvida aos medicamentos⁸⁻⁹. Em casos de cepas multirresistentes são utilizados outros esquemas de tratamento, com a presença de medicamentos de segunda escolha. Os medicamentos de primeira escolha possuem um custo bem mais baixo do que os de segunda escolha e apresentam menor probabilidade de efeitos adversos¹⁰.

Apesar de o tratamento da tuberculose combater o microrganismo, os medicamentos podem ocasionar efeitos adversos indesejáveis, seja pelo princípio ativo ou pelos seus metabólitos¹¹⁻¹². De acordo com a OMS, os efeitos adversos relacionados a medicamentos compreendem respostas prejudiciais ou indesejáveis, não intencionais, relacionadas a medicamentos em doses utilizadas para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou modificação de funções fisiológicas¹³⁻¹⁶.

O Ministério da Saúde do Brasil classifica os efeitos adversos aos medicamentos antitubercúlicos em efeitos menores (5 a 20% dos casos), que não exigem alteração do esquema medica-

mentos e, em geral, podem ser atendidos nas Unidades Básicas de Saúde (UBS); e efeitos maiores (três a oito por cento dos casos), que necessitam suspensão ou modificação do tratamento e demandam atendimento especializado^{8,12}.

Estudo brasileiro realizado em hospital universitário de Vitória, Espírito Santo, com casos tratados entre 2003 e 2006, encontrou incidência geral de efeitos adversos de 83,5%, com maior frequência de envolvimento articular/ósseo/muscular (24,9%) e envolvimento cutâneo (22,1%)¹¹. Os fatores relacionados aos efeitos adversos são diversos e, dentre os descritos na literatura, os maiores determinantes desses efeitos são: dose e horários de administração de medicamentos, idade, estado nutricional, alcoolismo, gravidez, condições da função hepática e renal e coinfeção pelo HIV⁸.

Os efeitos adversos relacionados aos medicamentos antitubercúlicos podem levar ao aumento dos custos do tratamento, devido ao maior número de visitas do cliente ao serviço de saúde, realização de exames complementares para chegar ao diagnóstico do efeito adverso e até pela necessidade de hospitalização, em situações mais graves¹¹. Além disso, estão relacionados a uma maior taxa de abandono do tratamento¹¹⁻¹², o que justifica a realização de estudos sobre o tema.

Ante o exposto, este estudo objetivou analisar ocorrências de efeitos adversos relacionados a medicamentos no tratamento de tuberculose e sua associação com variáveis clínicas e desfecho.

MÉTODO

Tipo de Estudo

Estudo transversal dos casos novos de tuberculose notificados durante o período de 2010 a 2015.

Participantes da Pesquisa

A população do estudo foi constituída por todos os casos novos de tuberculose, com tratamento concluído, notificados no período de corte do estudo. Considerou-se caso novo o doente com tuberculose que nunca se submeteu a farmacoterapia antituberculose, ou a fez por menos de 30 dias, ou ainda foi tratado há mais de cinco anos⁸.

Foram incluídos no estudo os casos que apresentaram reações adversas ao tratamento. Foram excluídos aqueles casos com situação de encerramento "alta por mudança de diagnóstico", diagnosticados em outro período de referência, moradores de outros municípios e aqueles que possuíam coinfeção tuberculose-HIV, pois há estudos que demonstram fator de risco importante para o desenvolvimento de reações adversas a medicamentos graves¹³⁻¹⁴.

Local do Estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Tuberculose e Hanseníase (ATH) de São José do Rio Preto, São Paulo, serviço res-

ponsável pela alimentação do Sistema de Notificação e Acompanhamento dos Casos de Tuberculose do município (TB-WEB) e oferece suporte para a Atenção Primária à Saúde (APS), por meio de discussão de casos (contato telefônico e visitas institucionais), disponibiliza medicações, capacita os profissionais da saúde e supervisiona o trabalho destes no desenvolvimento das ações de controle.

Instrumento e Procedimento de Coleta dos Dados

A coleta dos dados ocorreu no ano de 2018, utilizando um instrumento elaborado pelos pesquisadores, contendo variáveis sociodemográficas, dados clínicos, características dos efeitos adversos e classificação dos efeitos em maiores ou menores. Inicialmente foram levantadas informações no sistema TBWEB e, para levantamento dos efeitos adversos, realizou-se busca nos prontuários.

Foram considerados efeitos adversos menores: náusea, vômito, dor abdominal; suor e/ou urina de cor avermelhada; prurido ou exantema leve; dor articular; hiperuricemia sem sintomas; hiperuricemia com artralgia; cefaleia, ansiedade, euforia, insônia; acne na face e tronco; elevação transitória e assintomática das enzimas hepáticas AST e ALT. E efeitos adversos maiores: exantema ou hipersensibilidade moderada a grave; psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica ou coma; neurite óptica; hepatotoxicidade; hipoacusia, vertigem, nistagmo; trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite; rabdomiólise com mioglobulinúria e insuficiência renal; neuropatia periférica.⁸

Procedimentos de Análise dos Dados

Os dados foram tabulados e agrupados em categorias, de acordo com as respostas. Os dados sociodemográficos foram utilizados para caracterizar a população do estudo. Para análise da associação dos efeitos adversos com desfechos clínicos foram utilizados os testes qui-quadrado e Monte Carlo, considerando significativo valor-p menor ou igual a 0,05.

Procedimentos Éticos

Antecedendo a coleta dos dados, o estudo recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, atendendo aos princípios da Resolução nº. 466/12, do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Os 63 casos incluídos no estudo apresentaram, durante o período do tratamento, 132 ocorrências de efeitos adversos aos medicamentos, sendo 48 (76,2%) efeitos menores e 15 (23,8%) efeitos maiores; 56 (88,9%) apresentaram efeitos adversos nos primeiros três meses de tratamento e sete (11,1%), após o terceiro mês de tratamento. Em relação ao perfil sociodemográfico, foram predominantemente pessoas de cor/raça branca (79,3%),

na faixa etária de 30 a 59 anos (61,9%), do sexo masculino (58,7%) e escolaridade de um a 12 anos de estudo (91,4%).

Conforme mostra a Tabela 1, houve prevalência de tuberculose extrapulmonar (52,4%). O esquema medicamentoso utilizado na maioria dos casos (93,7%) foi o básico (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), como dose de ataque (dois primeiros meses), e rifampicina e isoniazida como manutenção (quatro meses). Quarenta pacientes (63,5%) apresentaram alguma doença associada, sendo os problemas gastrointestinais os mais recorrentes (9,5%). A cura ocorreu em 93,7% dos casos.

Tabela 1 - Características clínicas dos casos de tuberculose que apresentaram efeitos adversos ao tratamento.

Variável	n	%
Forma Clínica		
Extrapulmonar	33	52,4
Pulmonar	30	47,6
Esquema Medicamentoso Inicial		
Básico	59	93,7
Diferenciado	4	6,3
Condições de Saúde Associadas		
Gastrointestinais	6	9,5
Hipertensão Arterial	4	6,3
Renal Crônico	4	6,3
Diabetes <i>mellitus</i> (DM) + Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	3	4,8
Hipotireoidismo	3	4,8
Problemas cardíacos	2	3,2
Artrose	2	3,2
DPOC	2	3,2
Doença de Crohn	2	3,2
Drogadição	2	3,2
Depressão	2	3,2
Reumatismo	2	3,2
Diabetes <i>mellitus</i>	1	1,6
Hepatite C	1	1,6
Osteomielite	1	1,6
Cirrose	1	1,6
Lúpus	1	1,6
Câncer	1	1,6
Nenhuma	23	36,5
Encerramento		
Cura	59	93,7
Abandono	1	1,6
Outros	3	4,8

Na Tabela 2, a seguir, podem ser visualizados que os efeitos adversos tiveram duração de duas semanas a menos de um mês em 77,8% dos casos. A irritação gástrica (22,0%) foi

o efeito mais frequente, seguido por prurido cutâneo (17,4%). A conduta mais frequente frente aos efeitos adversos foi a prescrição de antiemético (26,5%).

Tabela 2 - Distribuição dos efeitos adversos, segundo duração, tipo de reação e conduta clínica.

Variáveis	n	%
Efeitos Adversos		
Irritação gástrica	29	22,0
Prurido cutâneo	23	17,4
Dor articular	12	9,1
Muscular (mialgia) e câimbras	12	9,1
Epigastralgia e dor abdominal	11	8,3
Exantema/ rash cutâneo	11	8,3
Vertigem	8	6,1
Edema	7	5,3
Alterações comportamentais*	5	3,8
Neuropatia periférica	3	2,3
Cefaleia	3	2,3
Manifestações bucais (lesões na mucosa oral, dormência)	2	1,5
Alteração renal	2	1,5
Hepatotoxicidade	1	0,8
Perturbação visual	1	0,8
Alopecia	1	0,8
Anafilaxia	1	0,8
Duração		
Até 1 semana	5	3,8
De 2 semanas a 1 mês	30	22,7
Mais de 1 mês	97	73,5
Conduta Médica		
Prescrição de antiemético (para epigastralgia)	35	26,5
Orientações gerais	22	16,7
Prescrição de anti-histamínico	20	15,2
Prescrição de vitamina B	11	8,3
Reintroduzir um a um ou ingerir separadamente	11	8,3
Suspender rifampicina	10	7,6
Orientações alimentares/hídricas	5	3,8
Uso de antibióticos e medicamentos para restauração da flora intestinal	4	3,0
Prescrição de analgésico/anti-inflamatório	4	3,0
Suspender medicação por poucos dias	3	2,3
Reformular horário da administração da medicação	2	1,5
Prescrição de sulfato ferroso	2	1,5
Redução da concentração da medicação	2	1,5
Suspender etambutol	1	0,8

*Insônia, ansiedade, diminuição da libido, euforia, angústia, descontrole emocional, irritabilidade e sonolência.

A análise da associação entre os efeitos adversos com desfechos clínicos evidenciou dependência entre o manejo clínico e os efeitos adversos ($p = 0,009$), conforme mostra a Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição dos efeitos adversos, segundo variáveis clínicas e desfecho.

Variáveis Clínicas e Desfecho	Efeitos Adversos														Total	p-va- lor*
	Irritação Gástrica		Prurido pele		Dor arti- cular		Edema		Dor Epigástrica		Exantema		Outras			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Encerramento																
Cura	27	20,5	21	15,9	12	9,1	7	5,3	10	7,6	9	6,8	37	28,0	123	0,69
Abandono	1	0,8	1	0,8	-	-	-	-	-	-	1	0,8	-	-		
Outros	1	0,8	1	0,8	-	-	-	-	1	0,8	1	0,8	2	1,5	6	
Mês de início dos efeitos adversos																
Até terceiro mês	23	17,4	21	15,9	10	7,6	6	4,6	8	6,1	8	6,1	35	26,5	111	0,83
Após três meses	6	4,6	2	1,52	2	1,5	1	0,8	3	2,3	3	2,3	4	3,0	21	
Duração dos efeitos adversos																
Até uma semana	2	1,52	3	2,3	-	-	-	-	1	0,8	1	0,8	3	2,27	10	0,36
De duas semanas a um mês	23	17,4	15	11,4	8	6,1	6	4,6	9	6,8	7	5,3	25	18,9	93	
Mais de um mês	3	2,3	5	3,8	3	2,3	-	-	-	-	3	2,3	7	5,31	21	
Sem registro	1	0,8	-	-	1	0,8	1	0,8	1	0,8	-	-	4	3,03	8	
Esquema Medicamentoso																
Básico	28	21,2	21	15,9	12	9,1	6	4,6	10	7,6	10	7,6	35	26,5	122	0,67
Diferenciado	1	0,8	2	1,52	-	-	1	0,8	01	0,8	1	0,8	4	3,03	10	
Classificação dos efeitos adversos																
Menores	24	18,2	14	10,6	12	9,1	6	4,6	10	7,6	6	4,6	27	20,5	99	0,09
Maiores	5	3,8	9	6,8	-	-	1	0,8	1	0,8	5	3,8	12	9,1	33	
Duração do Tratamento																
Menos 6 meses	1	0,8	-	-	-	-	-	-	2	1,5	-	-	1	0,8	4	0,45
6 meses	21	15,9	11	8,3	10	7,6	5	3,8	6	4,6	4	3,0	26	19,7	83	
Mais 6 meses	7	5,3	12	9,1	-	-	1,5	2	1,5	3	2,3	7	5,3	12	9,1	
Conduta médica para efeitos adversos																
Antiemético	14	10,6	1	0,8	1	0,8	-	-	9	6,8	-	-	10	7,6	35	0,009
Orientações ge- rais	4	3,0	2	1,5	3	2,3	4	3,0	1	0,8	1	0,8	7	5,3	22	
Anti-histamínico	1	0,8	12	9,1	-	-	1	0,8	-	-	6	4,6	-	-	20	
Vitamina B	-	-	-	-	4	3,0	-	-	-	-	-	-	7	5,3	11	
Uma a uma ou se- parada**	3	2,3	3	2,3	-	-	1	0,8	-	-	2	1,5	2	1,5	11	
Suspender rifam- picina	-	-	4	3,0	-	-	1	0,8	-	-	2	1,5	3	2,3	10	
Orientação ali- mentar	4	3,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,8	5	
Antibióticos / medicamentos para flora intes- tinal	1	0,8	-	-	1	0,8	-	-	-	-	-	-	2	1,5	4	
Analgésico/anti- -inflamatório	-	-	-	-	1	0,8	-	-	1	0,8	-	-	2	1,5	4	
Suspender e reto- mar***	-	-	1	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,5	3	
Reformular horá- rio	2	1,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	
Sulfato ferroso	-	-	-	-	2	1,5	-	-	-	-	-	-	-	-	2	
Reduzir concen- tração	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,5	2	
Suspender etam- butol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,8	1	

Doenças Associadas/Comorbidades																
Nenhuma	12	9,1	7	5,3	6	4,6	3	2,3	5	3,8	2	1,5	15	11,4	50	0,11
Gastrointestinal	4	3,0	2	1,5	2	1,5	1	0,8	1	0,8	1	0,8	4	3,0	15	
Hipertensão	3	2,3	1	0,8	-	-	1	0,8	-	-	1	0,8	4	3,0	10	
Renal crônico	2	1,5	1	0,8	-	-	1	0,8	1	0,8	-	-	3	2,3	8	
DM [#] e HAS ^{##}	1	0,8	2	1,5	-	-	-	-	-	-	2	1,5	1	0,8	6	
Cardiopatias	1	0,8	1	0,8	1	0,8	-	-	-	-	1	0,8	2	1,5	6	
Drogadição	-	-	1	0,8	-	-	-	-	1	0,8	-	-	2	1,5	4	
Reumatismo	-	-	2	1,5	-	-	1	0,8	-	-	1	0,8	-	-	4	
DM	1	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,5	3	
Hepatite C	-	-	1	0,8	1	0,8	-	-	1	0,8	-	-	-	-	3	
Hipotireoidismo	1	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,5	3	
Artrose	2	1,5	-	-	1	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	3	
DPOC	-	-	1	0,8	-	-	-	-	1	0,8	1	0,8	-	-	3	
Doença de Crohn	-	-	1	0,8	1	0,8	-	-	-	-	1	0,8	-	-	3	
Depressão	2	1,5	1	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	
Osteomielite	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,5	2	
Cirrose	-	-	1	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,8	2	
Lúpus	-	-	1	0,8	-	-	-	-	-	-	1	0,8	-	-	2	
Câncer	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,8	-	-	1	0,8	2	

***Teste** qui-quadrado com correção do teste de Monte Carlo. **Suspender medicamento e inserir novamente uma a uma ou separadamente. ***Suspender medicamento por um pequeno período e retomar o mesmo medicamento em seguida. #Diabetes Mellitus (DM). ##Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

DISCUSSÃO

Embora as medicações utilizadas no tratamento da tuberculose atuem de forma eficiente no combate ao bacilo, os clientes em tratamento podem apresentar efeitos adversos¹². No Brasil, a incidência de efeitos adversos nos casos em tratamento à base de rifampicina, isoniazida e pirazinamida variam de 5 a 20% para efeitos menores e 2 a 8% para efeitos maiores⁹.

Mesmo que não estejam presentes em todos os casos, os efeitos adversos precisam ser considerados e avaliados durante o tratamento da tuberculose, uma vez que representam um dos principais motivos de interrupção e, em muitos casos, de abandono do tratamento¹⁵.

Os resultados deste estudo evidenciaram que mais da metade dos casos de tuberculose apresentaram efeitos adversos às medicações. Em contrapartida, estudo realizado em Portugal verificou a incidência de efeitos adversos em 12,5% dos casos¹⁶.

Na China, estudo demonstrou que os casos com efeitos

adversos no início do tratamento, tiveram maior chance de encerrar a fase intensiva do tratamento com o exame de escarro positivo¹⁷. Todavia, no estudo atual, 93,7% dos casos foram curados.

Estudo realizado na Clínica da Família Rinaldo de Lamare, na Rocinha (RJ), sobre estratégias educativas com pacientes com tuberculose e seus familiares evidenciou que o baixo conhecimento dos pacientes e seus familiares sobre a doença e o seu tratamento podem favorecer o abandono do tratamento¹⁶, sendo necessário que os profissionais das unidades de APS realizem ações educativas já na primeira consulta, com informações sobre a doença e o tratamento, incluindo a possibilidade de ocorrência dos efeitos adversos, a fim de favorecer a adesão ao tratamento. No entanto, essa abordagem exige preparo dos profissionais para que toda a equipe esteja integrada e articulada, para garantir o tratamento e acompanhamento adequados dos doentes de TB¹⁸⁻¹⁹.

As comorbidades também estão associadas a mortalidade por tuberculose, sendo o HIV e a DM as doenças mais

relacionadas ao óbito²⁰⁻²¹. Por esse motivo, foi realizado levantamento das comorbidades apresentadas pelos casos deste estudo, sendo mais frequentes os problemas gastrointestinais prévios. Esta informação deve ser levantada no início do tratamento, pois algumas doenças podem precisar de esquema medicamentoso diferenciado e, além disso, podem predispor à ocorrência de efeitos adversos mais intensos. No caso de hepatopatias prévias, por exemplo, a medicação utilizada pode agravar o quadro clínico⁸.

Neste estudo, a maioria dos casos foi tratada com o esquema medicamentoso básico, conforme o preconizado pelo Ministério da Saúde. De acordo com a literatura, o sucesso do tratamento da tuberculose com encerramento de cura está muito associado ao uso da rifampicina durante o tratamento, por esta medicação estar menos associada a resultados negativos como falência do tratamento, mortalidade e recidiva da doença²².

Os efeitos adversos mais frequentes neste estudo foram classificados como menores, corroborando a literatura¹². Houve predomínio da irritação gástrica, ratificando resultados de estudo realizado na cidade de São Paulo, em 2008²³. Esses sintomas são frequentemente causados pela isoniazida, rifampicina e pirazinamida, sendo menos frequente com o uso do etambutol. Em geral, são mais leves e não exigem suspensão do tratamento. Embora, habitualmente seja indicada a tomada da medicação em jejum, nestas situações pode-se orientar o cliente a tomar a medicação duas horas após a ingestão da primeira alimentação, para reduzir os sintomas de irritação gástrica²⁴.

O prurido e *rash* cutâneo, também observados neste estudo, estão relacionados aos quatro fármacos e são, geralmente, efeitos mais leves, que podem ser sanados com anti-histamínicos. Todavia, efeitos mais graves podem ocorrer com menor frequência. Nesses casos, recomenda-se a suspensão do tratamento, com reintrodução dos fármacos um a um, com intervalos semanais, para identificar qual medicamento está causando a reação adversa²⁵.

A dor articular está frequentemente relacionada a pirazinamida e, eventualmente, ao etambutol, devido à diminuição da excreção do ácido úrico pelos rins. Na maioria dos casos, este problema é resolvido por meio da utilização de anti-inflamatórios não hormonais²⁵.

O uso da isoniazida pode causar dor neuropatia periférica, sendo mais frequente na presença de comorbidades como DM, alcoolismo e insuficiência renal. Esta reação pode ser reduzida com o uso de piridoxina²⁴. Neste estudo foram encontradas três ocorrências de neuropatia periférica, sendo que um caso apresentava DM e os outros dois, problemas gastrointestinais.

A cefaleia está mais associada a isoniazida, rifampicina e etambutol²². Neste estudo, na maioria dos casos, o manejo foi a orientação e, em casos mais intensos, o uso de analgésicos.

Os efeitos agrupados em comportamentais (insônia, ansiedade, diminuição da libido, euforia, angústia, descontrole emocional e sonolência) foram apresentados por 3,8% dos casos. Estes efeitos apresentam estreita relação com a isoniazida, sendo encontrado na literatura relatos sobre tentativa de suicídio relacionada ao uso deste medicamento^{24,26}.

Outra reação importante encontrada neste estudo foi a perturbação visual, cientificamente conhecida como neurite retrobulbar, que ocorre quando fibras dos nervos centrais são prejudicadas e causam sintomas visuais como borrões e escotomas, entre outros. Esse efeito colateral está relacionado a algumas doses do etambutol, sendo recomendada a substituição imediata do medicamento, para reversão do quadro clínico²⁴.

Os principais manejos clínicos observados neste estudo foram a prescrição de antiemético, orientações alimentares e reformular horário da administração das medicações.

Habitualmente os efeitos adversos iniciam-se nos três primeiros meses do tratamento¹⁰, conforme observado neste estudo. Estudo realizado em Buenos Aires, na Argentina, apontou a alteração da enzima do fígado (Transaminase Glutâmica Pirúvica - TGP) como reação adversa mais prevalente, ocorrida no primeiro mês de tratamento²⁶.

A maior parte dos efeitos adversos observados neste estudo duraram, em média, um mês, não sendo encontrado na literatura relatos sobre a duração destas. No entanto, destaca-se que a presença destes efeitos está relacionada ao aumento do tempo de tratamento da tuberculose, preconizado em seis meses para os casos novos de todas as formas da doença (pulmonar e extrapulmonar), exceto em meningoencefalite tuberculosa¹².

Neste estudo, um terço dos casos teve o tratamento prolongado, evidenciando que os efeitos adversos contribuem com o aumento do tempo de tratamento, devido a interrupções para readequação de dose ou medicamento e hospitalizações. Este fato é preocupante, pois quanto maior a duração, menor é a adesão ao tratamento, que pode culminar com abandono²⁷. Assim, torna-se importante e necessária a realização de ações de educação permanente dos profissionais da saúde, a fim de identificar os efeitos adversos com agilidade, garantir a adesão ao tratamento e a cura da doença¹¹⁸⁻¹⁹.

Fatores como o consumo de álcool e drogas ilícitas, associado às medicações antituberculose, aumentam os riscos de intolerância medicamentosa, potencializando a ocorrência de efeitos adversos²⁸⁻²⁹. Neste estudo, apenas dois casos apresentaram drogadição durante o tratamento, porém am-

bos encerraram o tratamento apresentando alta por cura. O caso de abandono do tratamento registrado não relatou uso de drogas ou álcool.

Outro aspecto que pode potencializar a ocorrência de efeitos adversos relacionados a medicamentos é a presença de comorbidades, sendo importante sua identificação antes do início do tratamento, para avaliar a necessidade de adequação do esquema medicamentoso, evitando-se efeitos adversos intensos²⁵. Além das doenças preexistentes, é importante verificar quais medicações o cliente faz uso, para identificar possíveis interações medicamentosas, reduzindo risco de efeitos adversos e toxicidade³⁰.

Enquanto aguardamos por medicamentos potencialmente eficazes, em um tempo mais curto de tratamento e com menores riscos de efeitos adversos, é fundamental que os profissionais da saúde, especialmente a equipe de Enfermagem que tem acompanhamento efetivo dos casos na APS, façam o registro adequado dos efeitos adversos relacionados no prontuário, contribuindo para o manejo destes doentes. Além disso, identificar doenças associadas preexistentes e uso de outras medicações pelo doente pode auxiliar na orientação para controle ou prevenção dos efeitos adversos e agilizar a conduta adequada, favorecendo o tratamento e aumentando a probabilidade de cura da doença.

Limitações do Estudo

A principal limitação do estudo foi a falta de registro de informações na ficha de notificação da tuberculose e nos prontuários, comprometendo o aprofundamento da análise sobre a temática. A amostra de doentes de um único município representa outra limitação e ressalta a necessidade de ampliação de pesquisas científicas sobre as reações adversas a medicamentos, envolvendo casos de diferentes regiões do país, a fim de garantir a identificação e o entendimento de di-

ferenças étnico-culturais.

Contribuições para a Prática

O estudo é importante para a prática dos profissionais da saúde envolvidos no tratamento e controle da tuberculose. Ao refletir sobre a ocorrência de efeitos adversos relacionados a medicamentos no tratamento, sua associação com variáveis clínicas e desfecho, o estudo contribui com o conhecimento acerca desta problemática, evidenciando a importância da identificação precoce de sinais e sintomas pelos profissionais responsáveis pelo acompanhamento do doente durante o tratamento da doença, especialmente os profissionais de Enfermagem. Ao trazer estas reflexões, favorece a implementação de manejos que reduzam as queixas e favoreçam a adesão ao tratamento e à cura da doença.

CONCLUSÃO

O estudo analisou as ocorrências de efeitos adversos relacionados a medicamentos no tratamento de tuberculose e sua associação com variáveis clínicas e desfecho, sendo mais comuns os efeitos menores, como irritação gástrica, prurido e dor articular. Embora menos frequentes, foram observados efeitos maiores, como neuropatia periférica, alteração renal e hepatotoxicidade, evidenciando que é importante que os profissionais da saúde estejam atentos aos sinais e sintomas relacionados aos efeitos adversos relacionados a medicamentos, implementando manejos necessários para neutralizar ou diminuir as queixas, visando maior adesão ao tratamento e aumento da cura da doença.

Contribuições dos autores: LSG e CEG participaram da concepção e delineamento do estudo, redação e revisão do conteúdo intelectual até a versão final do manuscrito. LGL, MAB, JFO, FRGXN participaram da revisão do conteúdo intelectual até a versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Pereira AA, Pereira CM, Silva FO, Rodrigues ILA, Boulhosa MF, Távora MM. Gestão e gerenciamento dos níveis hierárquicos do programa nacional de controle da tuberculose. *IJHE [Internet]*. 2016 [cited 2018 Jan 23];1(1):68-71. Available from: <http://doi.editoracubo.com.br/10.4322/ijhe.2016.002>.
2. Santos NSGM, Santos MSLG, Vendramini SHF, Villa TCS, Ruffino-Netto A, Chiaravalloti Neto F et al. Tuberculose e análise espacial: revisão da literatura. *Cienc Enferm. [Internet]*. 2014 [citado 20 dez. 2019];20(2):117-129. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95532014000200012>.
3. Quintero MCF, Vendramini SHF, Santos MLS, Santos MR, Gazetta CE, Lourenção LG. Acesso ao diagnóstico da tuberculose em município brasileiro de médio porte. *Rev. salud pública [Internet]*. 2018 [citado 20 dez. 2019];20(1):103-109. Available from: <https://doi.org/10.15446/rsap.V20n1.64177>.
4. Ministério da Saúde (BR). Plano Nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Available from: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/brasil_livre_tuberculose_plano_nacional.pdf.
5. Linhares SRS, Paz EPA. Tratamento da Tuberculose na Estratégia Saúde da Família: olhar dos profissionais. *Enferm. Foco [Internet]*. 2019 [citado 10 mar. 2020]; 10(5): 179-184. Available from: <https://doi.org/10.21675/2357-707X.2019.v10.n5.2407>.
6. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. *Bol Epidemiol [Internet]*. 2015 [cited 2018 Jan 23];46(9):1-19. Available from: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/25/Boletim-tuberculose-2015.pdf>.

7. Santos MBF, Lourenção LG, Baptista MA, Gazetta CE. Perfil da população notificada por tuberculose em um hospital escola do interior paulista de 2010 a 2014. *Enferm. Brasil*. [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 10]; 17(1):18-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.33233/eb.v17i1.1230>.
8. Ministério da Saúde (BR). Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf.
9. Ferreira GAC, Junior JLRS, Conde MB, Rabahi MF. Clinical treatment outcomes of tuberculosis treated with the basic regimen recommended by the Brazilian National Ministry of Health using fixed-dose combination tablets in the greater metropolitan area of Goiânia, Brazil. *J Bras Pneumol*. [Internet]. 2013 [cited 2018 Jan 23]; 39(1):76-83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000100011>.
10. Nogueira AF, Facchinetti V, Souza MVN, Vasconcelos TRA. Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos. *Rev Bras Farm*. [Internet]. 2012 [cited 2018 Jan 23]; 93(1):3-9. Available from: <http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-1-1.pdf>.
11. Maciel ELN, Guidoni LM, Favero, JL, Hadad DJ, Molino LP, Johnson JL, et al. Adverse effects of the new tuberculosis treatment regimen recommended by the Brazilian National Ministry of Health. *J Bras Pneumol*. [Internet]. 2010 [cited 2018 Jan 23]; 36(2):232-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000200012>.
12. Resende LSO, Santos-Neto ET. Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. *J Bras Pneumol*. [Internet]. 2015 [cited 2018 Jan 23]; 41(1):77-89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000100010>.
13. Mouton JP, Njuguna C, Kramer N, Stewart A, Mehta U, Blockman M, et al. Adverse drug reactions causing admission to medical wards. *Medicine (Baltimore)*. [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 23]; 95(19):e3437. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27175644>.
14. Chunpongthong P, KoKo ZZW, Yeekian C, Luvira V, Pitisuttithum P. Outcomes of Antituberculosis Treatments at 18 Months Follow-Up in TB-HIV Co-Infected Patients on ART: A Retrospective Review of 166 Cases. *J Med Assoc Thai*. [Internet]. 2011 [cited 2018 Jan 23]; 94(6):664-70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696073>.
15. Rocha DS, Adorno, RCF. Drop outsordis continuity of the treatment of tuberculosis in Rio Branco, Acre. *Saúde Soc*. [Internet]. 2012 [cited 2018 Jan 23]; 21(1):232-45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-12902012000100022>.
16. Oliveira LMPO. Estratégias educativas para a redução do abandono do tratamento da tuberculose em ambiente não formal de ensino. [Tese]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2017. [cited 2020 Apr 26]. Available from: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/iciet/26657/2/lucia_oliveira_ioc_dout_2017.pdf.
17. Lv X, Tang S, Xia Y, Wang X, Yuan Y, Hu D, et al. Adverse Reactions Due to directly observed treatment strategy therapy in Chinese tuberculosis patients: a prospective study. *PLOS One*. [Internet]. 2013 [cited 2018 Jan 23]; 8(6):e65037. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065037>.
18. Melo LSO, Oliveira EM, Ximenes Neto FRG, Viana LS, Prado FA, Costa JBC. Passos e descompassos no processo de cuidado aos portadores de tuberculose na atenção primária. *Enferm. Foco* [Internet]. 2020 [citado 10 mar. 2020]; 11(2): no prelo.
19. Bertoque AC, Sasaki NSGMS, Santos MLSG, Machado CS, Pancote CG, Lourenção LG. Vulnerabilidade de estudantes de Medicina relacionada ao conhecimento sobre tuberculose. *Enferm. Foco* [Internet]. 2019 [citado 10 mar. 2020]; 10(6): 149-156. Available from: <https://doi.org/10.21675/2357-707X.2019.v10.n6.3016>.
20. Medina A, López L, Martínez C, Aguirre S, Alarcón E. Factores asociados a la mortalidad por tuberculosis en Paraguay, 2015-2016. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 26]; 43:e102. Available from: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.102>.
21. Silva DR, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J. bras. pneumol*. [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 26]; 44(2):145-152. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132018000200145&lng=en.
22. Orofino RL, Brasil PEA, Trajman A, Schmalz CAS, Dalcomo M, Rolla VC. Predictors of tuberculosis treatment outcomes. *J Bras Pneumol*. [Internet]. 2012 [cited 2018 Jan 23]; 38(1):88-97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000100013>.
23. 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*. [Internet] 2008 [cited 2018 Nov 22]; 34(12):1049-55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001200010>.
24. Arbex MA, Varella MCL, Siqueira HR, Mello FAF. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: First-line drugs. *J Bras Pneumol*. [Internet] 2010 [cited 2018 Jan 23]; 36(5):626-40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000500016>.
25. Conde MB, Melo FAF, Marques AMC, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin PRT, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on Tuberculosis. *J Bras Pneumol*. [Internet]. 2009 [cited 2018 Jan 23]; 35(10):1018-48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009001000011>.
26. Procópio, MJ. Controle da Tuberculose: uma proposta de integração ensino serviço. 7 ed. Rio de Janeiro: ENSP; 2014.
27. Sivaraj R, Umarani S, Parasuraman S, Muralidhar P. Author's reply. *Perspect Clin Res* [Internet] 2014 [cited 2018 Jan 23]; 5:141-2. Available from: <http://www.piconline.org/text.asp?2014/5/3/141/134327>.
28. Couto DS, Carvalho RN, Azevedo EB, Moraes MN, Pinheiro PGOD, Faustino EB. Determinant factors for tuberculosis treatment dropout: representations of patients at a public hospital. *Saúde Debate*. [Internet]. 2014 [cited 2018 Jan 23]; 38(102):572-81. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-1104.20140053>.
29. Justo MT, Lourenção LGL, Sasaki NSGMS, Vendramini SHF, Souza NG, Santos MLSG. Associação entre tuberculose e consumo de drogas lícitas e ilícitas. *Enferm. Brasil*. [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 10]; 17(5):460-470. Available from: <http://www.portalatlanticaeditora.com.br/index.php/enfermagembrasil/article/view/1313/4131>.
30. Miranda SS. Tratamento da tuberculose em situações especiais. *Pulmão RJ*. [Internet]. 2012 [cited 2018 Jan 23]; 1(1):68-71. Available from: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2012/n_01/16.pdf.