

***“Reações adversas a medicamentos e abandono ao tratamento da tuberculose”***

*por*

***Glauciene Santana Damasceno***

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Epidemiologia em Saúde Pública.*

*Orientadora principal: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Suely Rozenfeld  
Segunda Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Lusiele Guaraldo*

*Rio de Janeiro, março de 2011.*

Catálogo na fonte  
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica  
Biblioteca de Saúde Pública

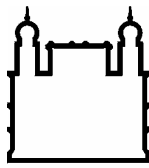
D155 Damasceno, Glauciene Santana  
Reações adversas a medicamentos e abandono ao tratamento da  
tuberculose. / Glauciene Santana Damasceno. Rio de Janeiro: s.n.,  
2011.  
xv, 94 f. : tab. ; graf.

Orientador: Rozenfeld, Suely  
Guaraldo, Lusiele

Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio  
Arouca, Rio de Janeiro, 2011

1. Tuberculose - quimioterapia. 2. Pacientes Desistentes do  
Tratamento. 3. Antituberculosos - efeitos adversos. 4. Fatores de  
Risco. I. Título.

CDD - 22.ed. – 616.995



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SERGIO AROUCA  
ENSP

*Esta dissertação, intitulada*

***“Reações adversas a medicamentos e abandono ao tratamento da tuberculose”***

*apresentada por*

***Glauciene Santana Damasceno***

*foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:*

Prof. Dr. Francisco Assis Acurcio

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria de Jesus Mendes Fonseca

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Suely Rozenfeld – Orientadora principal

*Dissertação defendida e aprovada em 11 de março de 2011.*

## FRASES

**“A construção da paz começa no coração das pessoas e tem seu fundamento no amor... A paz é uma conquista coletiva. Tem lugar quando encorajamos as pessoas, quando promovemos os valores culturais e éticos, as atitudes e práticas do bem comum”.**  
**Zilda Arns Neumann**

“... A FÉ que trago no peito  
É a minha garantia  
DEUS me livre das maldades  
Me guarde onde quer que eu vá  
Tô fazendo a minha parte  
Um dia eu chego lá...  
Quem sabe o que quer nunca  
perde a esperança, não.  
Por mais que a bonança demore a chegar  
A dificuldade também nos ensina  
A dar a volta por cima e jamais  
deixar de SONHAR...”

**Flavinho Silva e Gilson Bernini**

**“... Quero a essência, minha alma tem pressa... Quero viver ao lado de gente humana...muito humana...Que não foge de sua mortalidade. Caminhar perto de coisas e pessoas de verdade...”** Rubem Alves

**Dedico esse trabalho aos pacientes que estão tuberculosos e a todos os profissionais da área de saúde empenhados em aliviar o sofrimento humano.**

## AGRADECIMENTOS

Esta é uma parte difícil da dissertação, pois existe o receio de esquecer alguém que foi importante em todo esse processo. E foi somente com a participação de todos que consegui concluir esse trabalho. Afinal de contas “a gente encontra pessoas especiais pelo caminho...”.

Agradeço primeiramente à Deus “Luz que me ilumina o caminho e que me ajuda a seguir... Estrela que nos guia luz divina o seu amor nos conduz”. Obrigada por ter me dado força e serenidade.

Aos meus pais Itamar e Denair pelo amor incondicional, pelo incentivo e pelas orações durante todo o trabalho. A minha irmã pela paciência, pelo apoio, durante esse período e por participar ativamente do trabalho com suas críticas.

Às minhas avós Dagmar e Diolinda pelas orações, pelo carinho.

Aos meus afilhados João Pedro e Giuliano por me ensinar apenas com o olhar que é preciso sorrir nesses tempos difíceis.

A todos os meus amigos por fazerem parte da parte da minha vida que eu mais gosto, por tornarem a vida mais colorida e gostosa de viver! Será que o céu é o limite?

Aos amigos do mestrado: Robson, Davi, July, Dênis, Carla, Silvana, Renata, André, Pablo por tornarem os momentos difíceis mais leves.

À amiga Fabíola pelo incentivo, apoio, carinho e amizade. Obrigada por compartilhar bons momentos.

Às minhas amigas Ana Carolina, Larissa, Raquel por compartilhar as alegrias em todas as etapas desse processo. Obrigada pela paciência e por me ouvirem. Ohhh gente... muitas histórias rs.

Á Michelli pelas correções textuais.

Aos amigos do IPEC: Wagner, Renata e Grazielle. Ao José Liporage que me deu a oportunidade de chegar à Fiocruz.

Aos amigos de Barbacena pelos maravilhosos momentos que passamos juntos e pela amizade que permanece apesar da distância.

A tia Neuza e ao Pa. Magnon pelas orações.

Aos funcionários da secretaria do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos, Assis, Aline e Marcelo pela boa vontade e disposição em me ajudar com as encadernações, cópias e etc.

Aos professores da ENSP com os quais eu pude estudar e aprender. Obrigada!

A professora Lucia Vitagliano pelo incentivo.

Aos pesquisadores participantes do grupo de Pesquisa de Reações Adversas pelo aprendizado que tive durante os encontros ao longo desses dois anos.

A professora Ana Glória, Jurema e Raquel Vasconcelos pela gentileza em me ajudar nas análises.

Ao professor Reinaldo, Dra Mariza, e Dra Beatriz pela atenção, generosidade e ensinamentos durante esse trabalho. Muito obrigada!

À Dra Elyne coordenadora do Projeto “*Fatores associados aos desfechos do tratamento da tuberculose em um centro de atenção básica de saúde: uma análise sob a ótica antropológica e epidemiológica*” pertencente ao Fundo Global da Tuberculose por nos acolher no grupo de pesquisa e pelo apoio financeiro.

A Dra Celina Boga pelo carinho e exemplo profissional.

Aos profissionais do Sedis-CSEGSF, Renata, Carlos, Rosane e aos estagiários pela receptividade e boa vontade no fornecimento dos prontuários durante a coleta de dados.

Aos pacientes tuberculosos do CSEGSF pela inspiração para escrever esse trabalho.

A banca examinadora: Professor Francisco Acúrcio, Professora Maria de Jesus, Rosane Griep e Vera Pepe pelas contribuições, sugestões e correções. Muito obrigada.

Às minhas QUERIDAS orientadoras Dra Suely e Lusi pela amizade, generosidade, incentivo, confiança, paciência e presença ativa em todos os momentos da vida acadêmica fazendo com que eu tenha cada dia mais gosto pela nossa profissão de farmacêuticas né Dra Suely rs. Obrigada pelos ensinamentos, pelo convívio, caminhamos juntas. Não me esquecerei da “estratégia Jack” e “é preciso estar à vontade Glauci para aprender”. É grande o carinho, respeito e admiração que tenho por vocês. Obrigada por tudo!!!

## RESUMO

**Introdução:** A tuberculose é a doença que mais mata no mundo. No país, ela constitui a 4ª causa de mortalidade por doenças infecciosas, com cerca de 6 mil óbitos/ano. Esses óbitos são atribuídos principalmente ao uso irregular e ao abandono da farmacoterapia. No entanto, a tuberculose é curável em praticamente 100% dos casos, desde que o regime terapêutico, preconizado pelo MS, seja cumprido corretamente. Os medicamentos são eficazes, mas podem ocasionar reações adversas e aumentar a proporção de pacientes que abandonam o tratamento.

**Objetivos:** Caracterizar as reações adversas aos medicamentos (RAMs) antituberculose segundo a gravidade, causalidade e sistema-órgão afetado e analisar a sua relação com o abandono do tratamento da TB nos casos novos atendidos no Centro de Saúde Escola Germano SINVAL Faria, Rio de Janeiro.

**Metodologia:** Estudo de coorte retrospectivo, com revisão de prontuários de cento e setenta e seis pacientes considerados casos novos de tuberculose pulmonar, moradores do Complexo de Mangueiras, RJ, atendidos no Centro de Saúde Escola Germano SINVAL Faria (CSEGSF/ENSP/Fiocruz-RJ), no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008. Foram excluídos: os indivíduos não considerados casos novos de tuberculose pulmonar; acometidos por outros tipos de tuberculose. Foi realizada análise descritiva dos casos e análise estratificada, segundo o desfecho do tratamento.

**Resultados:** Dos 176 pacientes estudados, 73(41,5%) desenvolveram uma ou mais RAMs, totalizando 126 ocorrências. Apesar de haver predomínio do sexo masculino na amostra estudada, a proporção de RAMs foi maior entre as mulheres (RR=1,42; IC 95% 1,06- 1,92), aqueles com 50 anos de idade ou mais (RR=1,63; IC 95% 0,99- 2,67), aqueles com três ou mais co-morbidades (RR=3,96; IC 95% 1,43- 11,0) e os que utilizaram 5 ou mais medicamentos (RR=1,75; IC 95% 1,25- 2,47). Do total de reações, 71,5% são consideradas reações menores e 6,3% maiores segundo o Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde (GVE/MS). Os sistemas-órgãos mais afetados pelas RAMs foram: o gastrointestinal (29,4%), pele e anexos (21,4%), sistema nervoso central e periférico (14,3%) e sistema muscular-esquelético (10,3%). Houve predomínio



de reações prováveis (75%) em relação às possíveis (24%). A presença de 3 ou mais comorbidades registradas (RR= 0,70; IC95%, 0,53-0,93), o uso de 5 ou mais medicamentos prescritos (RR= 0,75; IC95%, 0,64-0,88), e a ocorrência de reações adversas (RR = 0,76; IC95%, 0,64-0,89) são fatores de proteção contra o abandono do tratamento para TB.

**Conclusões:** Os pacientes do Complexo de Manguinhos, RJ, atendidos no CSEGSF/ENSP/FIOCRUZ apresentaram frequência elevada de RAMs antituberculose. Ter apresentado reação adversa a medicamentos antituberculose conferiu efeito protetor para o abandono. A hipótese inicial de que desenvolver RAM seria fator de risco para o abandono não foi refutada pelo resultado, possível fruto de viés associado ao desenho do estudo.

## **ABSTRACT**

**Background:** Tuberculosis (TB) is the main cause of deaths worldwide. In Brazil, it is the fourth leading cause of mortality from infectious diseases, with about 6,000 deaths a year. These deaths are mainly attributed to irregular use and abandonment pharmacotherapy. However, tuberculosis is curable in almost 100% of cases, provided the regimen, as recommended by Ministry of Health of Brazil, is completed correctly. The drugs are effective but can cause adverse reactions (ADRs) and increase the proportion of patients who discontinue treatment.

**Objectives:** Characterize adverse reactions to antituberculosis drugs, according to the causality, seriousness, and system-organ affected and analyze its relationship with the abandonment of TB treatment in incident cases seen at the Health Center Germano Sinval Faria, Rio de Janeiro.

**Methods:** Retrospective cohort study with chart review of one hundred seventy-six patients considered incident cases of pulmonary tuberculosis, residents of the Complexo de Manginhos, RJ, attended at the Health Center Germano Sinval Faria (CSEGSF / ENSP / Fiocruz-RJ) in the period from January 2004 to December 2008. We excluded: individuals not considered incident cases of pulmonary tuberculosis and affected by other types of tuberculosis. A descriptive analysis of cases and stratified analysis according to treatment outcome was carried out.

**Results:** Of 176 patients, 73 (41.5%) developed one or more ADRs, totalizing 126 occurrences. Although there is a predominance of males in our sample, the proportion of ADRs was higher among women (RR=1,42; CI 95% 1,06- 1,92), those with 50 years of age or older (RR=1,63; CI 95% 0,99- 2,67), those with three or more comorbidities (RR=3,96; CI 95% 1,43- 11,0), and those who had used five or more drugs (RR=1,75; CI 95% 1,25- 2,47). Of the total responses, 71.5% are considered to be minor reactions, 6.3% major according to the Guide of Epidemiology Vigilance, Ministry of Health of Brazil and the others make up 22.2%. The organ-systems most affected by ADRs were: gastrointestinal (29.4%), skin and attached (21.4%), the central and peripheral nervous system (14.3%) and musculoskeletal system (10.3%). Probable reactions predominated (75%) compared to the possible (24%). The presence of three or more comorbidities

recorded (RR= 0,70; IC95%, 0,53 to 0,93), the use of five or more prescribed drugs (RR= 0.75; 95% CI, 0.64 to 0.88) and the occurrence of adverse reactions (RR = 0.76; 95% CI, 0.64 to 0.89) are protective factors against the abandonment of treatment for initial hypothesis TB.

**Conclusions:** Patients in the Complex of Manginhos, RJ seen at CSEGSF / ENSP / FIOCRUZ showed a high frequency of ADRs antituberculosis. Adverse reaction was protective of abandonment to TB treatment. The initial hypothesis that to develop ADRs would be a risk factor for the abandonment was not refuted, as the results may be interpreted as caused by bias associated with study design.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1. Tuberculose: agente transmissor e aspectos da doença.....	17
1.2. Perspectiva histórica e política.....	18
1.3. Distribuição da doença no mundo e no Brasil.....	19
1.4. Tratamento preconizado pela Organização Mundial da Saúde.....	22
1.5. Tratamento da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde.....	23
1.6. Reações adversas aos medicamentos (RAMs) antituberculose.....	27
1.6.1 Conceito, fatores associados, classificação e frequência.....	27
1.6.2 Principais tipos de RAMs.....	30
1.6.3 Tratamento das Reações Adversas.....	32
1.7. Adesão ao tratamento.....	33
1.8. A tuberculose em Manguinhos, RJ.....	35
2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE.....	39
3. OBJETIVOS.....	42
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	44
4.1. O contexto.....	45
4.2. Abordagem.....	45
4.3. População e seleção de casos.....	45
4.4. Fonte de dados e registro das informações.....	46
4.5. Coleta de dados.....	47
4.6. Variáveis estudadas.....	47
4.7. Análise de dados.....	50
4.8. Aspectos éticos.....	52
5. RESULTADOS .....	53
5.1. Artigo “Reações Adversas e Abandono ao Tratamento .....	54
da Tuberculose, Manguinhos/ RJ”	
5.2. Resultados adicionais.....	76
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	80
7. BIBLIOGRAFIA.....	82
8. ANEXOS.....	88
8.1 Anexo 1 Terminologia WHO-ART.....	89
8.2 Anexo 2 Algoritmo de Naranjo.....	92
8.3 Anexo 3 Formulário de coleta de dados do Prontuário.....	93
8.4 Anexo 4 Distribuição dos casos de TB, Centro de Saúde Escola Germano.....	94
Sinval Faria/ENSP/FIOCRUZ-RJ, 2004-2008	

## ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1: Doses recomendadas de medicamentos antituberculose de primeira linha para adultos segundo a OMS, 2010	.....23
Quadro 2: Esquema I (esquema básico) 2RHZ/4RH. Indicado nos casos de todas as formas de tuberculose pulmonar e extra-pulmonar	.....25
Quadro 3: Esquema I R (esquema básico reforçado com etambutol) 2RHZE/4RHE. Indicado nos casos de recidiva após cura ou retorno após abandono do Esquema I	.....25
Quadro 4: Esquema III 3SZEet/9EEt. Esquema indicado nos casos de falência de tratamento com os Esquemas I e I R	.....26
Quadro 5: Reações adversas ocasionadas pelo uso de medicamentos antituberculose, classificadas de acordo com a gravidade	.....29
Quadro 6: Teste de susceptibilidade em cepas de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> isoladas de pacientes com tuberculose (casos novos e casos com tratamento anterior) moradores do Complexo de Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil, entre Outubro de 2000 e Dezembro de 2002.	.....37
Quadro 7: Autovalores, percentual de variância por cada dimensão e percentual cumulativo.	.....76
Quadro 8: Distribuição da contribuição absoluta e relativa da análise de correspondência para os dois primeiros eixos segundo as variáveis estudadas.	.....77

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Características da população de casos novos de tuberculose, Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria/ENSP/FIOCRUZ-RJ, 2004-2008.	.....72
Tabela 2: Frequência de Reações Adversas aos Medicamentos (RAMs) Antituberculose, por tipo e por gravidade CSEGSF/ENSP/FIOCRUZ-RJ, 2004-2008	.....73
Tabela 3: Reações Adversas aos Medicamentos (RAMs) Antituberculose por gravidade e por medicamentos envolvidos, segundo o período do tratamento, CSEGSF/ENSP/FIOCRUZ-RJ, 2004-2008	.....74
Tabela 4: Características da população de casos novos de tuberculose segundo o encerramento, Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria/ENSP/FIOCRUZ-RJ, 2004-2008.	.....75

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Incidência anual de tuberculose em comunidades do Complexo de Manguinhos (MC), Rio de Janeiro city, Brazil, 2000-2002. Conjunto Habitacional Programado 2 (CHP2), Vila Turismo (VT), Parque Oswaldo Cruz (POC), Parque João Goulart (PJG), Nelson Mandela (NM), Parque Carlos Chagas (PCC), Mandela de Pedra (MP), Samora Machel (SM), Vila União (VU), Vila São Pedro (VSP), Ex-combatentes (ExCom), Conj. Agr. Higienópolis (CAH).	.....36
Figura 2: Visualização gráfica das características dos pacientes segundo a ocorrência de Reações Adversas aos Medicamentos (RAMs) Antituberculose, Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria/ENSP/FIOCRUZ-RJ, 2004-2008 através das duas dimensões da análise de correspondência.	.....78
Figura 3: Dendograma das coordenadas da análise de correspondência.	.....79

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

TB	Tuberculose
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
PPD	Prova tuberculínica cutânea
MS	Ministério da Saúde
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
DOTS	Estratégia de Tratamento Diretamente Observado
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TBMR	Tuberculose Multirresistente
CM	Complexo de Manguinhos
CSEGSF	Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria
R	Rifampicina
H	Isoniazida
Z	Pirazinamida
E	Etambutol
ET	Etionamida
S	Streptomomicina
GVE	Guia de Vigilância Epidemiológica
ATS	American Thoracic Society
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública
PSF	Programa Saúde da Família
SEDIS	Serviço de Estatística, Documentação e Informação em Saúde
RJ	Rio de Janeiro
SMS	Secretaria Municipal de Saúde



## **1. INTRODUÇÃO**

## 1.1 Tuberculose: agente transmissor e aspectos da doença

A tuberculose (TB) qualifica-se como doença infecciosa crônica, cujo agente etiológico é o bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, descoberto em 1882, por Robert Koch<sup>1</sup>. Entretanto, a doença afeta o homem há muito tempo, e existem registros da mesma há cerca de 4.000 anos<sup>2</sup>.

Caracteriza-se por possuir, como fonte de infecção, todo indivíduo com a forma pulmonar da doença, capaz de transmitir o bacilo da TB. O principal reservatório é o homem<sup>1</sup>.

A transmissão ocorre pela fala, espirro ou tosse. O doente lança no ar gotículas contaminadas que, ao serem inaladas por pessoas saudas, acarretam a infecção e o risco de desenvolver a doença<sup>3</sup>.

A infecciosidade depende (i) da fonte da disseminação ser o doente bacilífero; (ii) do tipo do ambiente em que a exposição ocorreu; (iii) e da duração da exposição<sup>4</sup>. É necessário um período de 2 a 10 semanas, após a infecção pelo bacilo, para a detecção de lesões primárias. Os novos casos de TB ocorrem, em sua maioria, nos primeiros 12 a 24 meses após a infecção inicial<sup>3</sup>.

No Brasil, a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* ocorre comumente na infância. A probabilidade de uma pessoa infectada tornar-se doente está relacionada, principalmente, com fatores socioeconômicos e com determinadas situações de saúde, tais como: infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), diabetes mellitus, neoplasias, desnutrição, silicose, gastrectomia ou *bypass* intestinal, uso prolongado de corticóides e outros imunossupressores, além do uso de drogas endovenosas ilícitas. A evolução clínica dependerá do fato de o indivíduo ter-se infectado pela primeira vez, chamada primo-infecção, ou de ser re-infecção (re-infecção exógena). Na primo-infecção, a possibilidade de adoecer está associada à virulência do bacilo, à fonte infectante e às características genéticas dos indivíduos infectados. Em um novo contato, a resistência será proveniente da resposta imunológica<sup>1</sup>.

O diagnóstico da TB é feito por avaliação clínica (presença de sintomas e sinais sugestivos como, tosse seca ou produtiva por mais de três semanas, febre vespertina, perda de peso, dor torácica, dispnéia) e por exames laboratoriais: baciloscopia, cultura, tomografia computadorizada do tórax, broncoscopia, prova tuberculínica cutânea (PPD), exame histológico, citológico, sorológico, bioquímico e por biologia molecular<sup>1</sup>.

O doente portador da forma clínica de TB pulmonar transmite a doença enquanto eliminar os bacilos e não iniciar o tratamento. A utilização de regime terapêutico preconizado pelo Ministério da Saúde (MS) reduz a transmissibilidade da TB<sup>1</sup>.

## 1.2 Perspectiva histórica e política

A TB é uma doença antiga, complexa e, portanto, muito estudada. No Brasil, Fernandes et al.<sup>5</sup>, 2001, analisaram aspectos históricos relevantes, apresentados, brevemente, a seguir.

No início do século XVIII, a TB foi definida como doença romântica presente nas obras literárias e artísticas da época, descrita como doença dos poetas e intelectuais. No final do século XIX, todavia, foi classificada como “mal social” e consolidou-se como tal no decorrer do século XX.

No Brasil, desde o início do século XX, percebe-se incidência maior da doença nas classes populares, conseqüência das precárias condições de vida, enfoque obscurecido na “tísica romântica”.

Embora a TB encontre-se associada às condições de vida do indivíduo, o fator biológico é o seu principal determinante.

Desde o século XIX, o tratamento da TB baseava-se na cura espontânea do doente, promovida por boa alimentação e repouso junto ao clima ameno das montanhas. Desse modo, os pacientes eram isolados mediante a criação de sanatórios e preventórios.

Ao longo do século XX, o Brasil desenvolveu políticas para controlar a doença, sendo estas adotadas por instituições estatais e filantrópicas.

No Rio de Janeiro, destacou-se a Liga Brasileira contra a Tuberculose, no ano de 1900, decorrente de um movimento de médicos e intelectuais preocupados em combater a doença que acarretava alta mortalidade. Em 1907, a Liga criou dois dispensários, e iniciou-se a divulgação da TB como meio de minimizá-la. Em 1913, a doença passou a ser propagada, com fins de prevenção, pelos meios de comunicação da época.

No ano de 1920, a *Reforma Carlos Chagas* originou o Departamento Nacional de Saúde Pública, com maior atuação do Estado no combate à TB, culminando na criação de uma Inspeção de Profilaxia da Tuberculose.

A intervenção estatal foi expandida com a criação do Ministério da Educação e de Saúde Pública, em 1930. Neste mesmo ano, foram consolidadas novas tecnologias como a abreugrafia, a vacina BCG, a baciloscopia, o pneumotórax e outras cirurgias

torácicas, e o início da especialização acadêmica em tisiologia, como a preparada por Clementino Fraga na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro.

A atuação estatal foi otimizada na década de 1940, com a fundação do Serviço Nacional de Tuberculose, em 1941, e com a Campanha Nacional contra a Tuberculose, em 1946. Ainda na década de 1940, com a descoberta da quimioterapia antibiótica específica, alterou-se internacionalmente o perfil epidemiológico, a ação institucional e o conhecimento científico a respeito da TB.

A constatação da eficácia dos fármacos antituberculose, nas décadas de 1950 e 1960, dispensou a internação do paciente e o tratamento passou a ser ambulatorial.

Em 1970, foi criado o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), que se consolidou, em 1999, pelo MS, como o Plano Nacional de Controle da Tuberculose, o qual definia a TB como prioridade entre as políticas governamentais de saúde. Ele vem atuando por meio de um programa unificado conjunto das esferas federal, estadual e municipal, garantindo a distribuição gratuita de medicamentos e a promoção de ações preventivas e de controle do agravo. Neste mesmo ano, o MS preconizou a implantação do *tratamento supervisionado (DOTS)*, cuja estratégia define-se como observação direta da tomada de fármacos antituberculose, três vezes por semana nos dois primeiros meses, seguido pelo acompanhamento uma vez por semana até o final do tratamento<sup>1</sup>. A partir de 2003, a doença entrou na lista das prioridades do MS, e a descentralização das ações de atenção ao paciente, juntamente com outras medidas como a expansão da cobertura do tratamento supervisionado, vem modificando o seu perfil de incidência<sup>6</sup>.

### **1.3 Distribuição da doença no mundo e no Brasil**

A TB é a doença infecciosa que mais mata no mundo. O agravamento da doença se dá principalmente pela desigualdade social, advento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), envelhecimento populacional, grandes movimentos migratórios<sup>7</sup>, cuidado inadequado da saúde<sup>8</sup> e, principalmente, a falta de informação sendo uma das principais barreiras para o seu controle<sup>9</sup>.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2009, estimou a ocorrência de 9,4 milhões de casos novos da doença e de cerca de 1,7 milhões de óbitos no mundo<sup>10</sup>. Essa estimativa pode ser muito maior considerando que nem todos os casos da doença são notificados para a OMS, havendo possivelmente sub-diagnóstico ou sub-notificação<sup>11</sup>.

Há estudos como o de Silva e Boéchat, realizado em 2004, que estimou a mortalidade pela doença, em cerca de 30 milhões de pessoas no mundo, até o ano de 2014<sup>2</sup>.

A doença atinge principalmente os países em desenvolvimento<sup>1</sup>.

No Brasil, a TB não é um problema de saúde pública re-emergente como em alguns países europeus, aqui ela é um problema presente e “ficante” há muito tempo<sup>7</sup>. O Brasil, e mais 21 países em desenvolvimento, concentram 80% dos casos mundiais de TB. São registrados no país, por ano, cerca de 4 a 5 mil mortes pela doença<sup>1</sup>.

As metas pactuadas pela Organização das Nações Unidas (ONU), nas quais o Brasil está inserido, têm por objetivo a redução das taxas de incidência e de mortalidade em 50% até 2015<sup>12</sup>. O País, através das ações de controle, visa alcançar o diagnóstico de, pelo menos, 90% dos casos esperados, e curar, pelo menos, 85% dos casos diagnosticados de TB<sup>13</sup>.

Estudo nacional<sup>14</sup> realizado com a base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) mostrou que, em 2004, o País alcançou 72,4% e 75,7% de cura para os casos novos e para os pacientes em tratamento supervisionado, respectivamente.

Nos últimos anos, foram diagnosticados entre 80 e 90 mil casos novos por ano, e notificados, aproximadamente, 15 mil casos de re-tratamento, por recidiva ou por abandono por ano<sup>11</sup>.

Desse modo, os pacientes com TB já foram responsáveis pela 9ª causa de internações por doenças infecciosas<sup>11</sup>, pelo 7º lugar em gastos com internação no Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>11</sup> e, por fim, a TB constitui a 4ª causa de mortalidade por doenças infecciosas no país<sup>11,6</sup> e a 1ª causa de mortes em pacientes com AIDS<sup>6</sup>.

Recentemente, um balanço realizado pelo MS mostrou redução significativa da incidência de casos novos da TB no País, que passou de 51,44/100.000 habitantes em 1999 para 37,12/100.000 habitantes em 2008<sup>6</sup>.

Em termos de distribuição geográfica, as regiões brasileiras que concentraram as maiores taxas de incidência de casos novos, no ano de 1999, foram: Norte (53,4/100.000 habitantes), Sudeste (51,4/100.000 habitantes) e o Nordeste (50,5/100.000 habitantes)<sup>15</sup>. Dados do MS, divulgados em março de 2010, mostraram que em 2008, o Sudeste reunia o maior número de casos da doença, sendo o Rio de Janeiro o Estado com a maior incidência de TB registrada no País, correspondendo a 68,64/100.000 habitantes<sup>16</sup> e em algumas localidades mais carentes, como o bairro de Manguinhos, a incidência anual já chegou a 145/100.000 habitantes<sup>17</sup>. Em segundo

lugar encontrava-se o Estado do Amazonas, com 67,88/100.000 habitantes. Os Estados com as menores incidências foram: Goiás (13,91/100.000 habitantes), Distrito Federal (13,73/100.000 habitantes) e Tocantins (13,67/100.000 habitantes)<sup>16</sup>.

A TB possui uma incidência duas vezes maior em homens comparada a das mulheres. O maior número de casos concentra-se na faixa etária de 20 a 49 anos<sup>16</sup>. As outras populações susceptíveis são os indígenas, com incidência de 146,3/100.000 habitantes, os moradores de rua e de albergues, e os presidiários, com coeficientes acima de 3000/100.000 habitantes<sup>11</sup>.

Estudo realizado sobre a vigilância epidemiológica e o sistema de informação da TB no Brasil, no período de 2001 a 2003 observou baixa capacidade de vigilância da TB nos municípios brasileiros, além da baixa capacidade de acompanhamento dos pacientes em tratamento nas unidades de saúde, representado pela falta de registro das condições de encerramento dos casos, com proporções maiores que 35%, em 2003. Os Estados da Região Norte apresentaram as piores condições de controle da doença comparado aos Estados das outras regiões brasileiras, com apenas 53% dos municípios em 2003 delineando boa qualidade da vigilância e situação epidemiológica regular da TB. No Nordeste, a incidência da doença foi maior nos Estados que apresentaram menor nível de qualidade da vigilância (Pernambuco, Ceará, Maranhão, Rio Grande do Norte e Bahia). Já na Região Sudeste, o Rio de Janeiro apresentou elevadas taxas de incidência da doença, baixa capacidade de captação de casos, e baixa qualidade dos dados de notificação e acompanhamento dos casos notificados. Desse modo, as regiões com mais casos da doença tiveram muitos municípios com ações de controle aparentemente insuficientes, denotando a existência de áreas de sub-notificação da TB, e funcionamento precário dos programas Estaduais de controle<sup>18</sup>.

A presença da infecção pelo HIV contribui para o aumento do número de casos de TB, e está diretamente ligada ao aumento da mortalidade entre os pacientes co-infectados. A TB é a segunda doença oportunista mais freqüente em pacientes infectados pelo HIV, sendo uma das principais causas associadas ao óbito nessa população<sup>19</sup>.

Para controlar de maneira mais efetiva a TB em pacientes co-infectados, bem como aumentar as taxas de detecção dos casos e de cura, é necessário o diagnóstico em menor tempo possível, evitando assim a disseminação da doença, a evolução para formas

clínicas mais graves e, também, o óbito, que é o responsável pela alta taxa de letalidade na vigência do tratamento<sup>19</sup>.

Segundo a OMS, em 2009, ocorreram 400 mil mortes por TB em pacientes infectados com HIV<sup>10</sup>.

O Brasil notifica anualmente cerca de 85.000 casos de TB e 30.000 casos de AIDS. Estudo nacional mostrou que, entre os anos de 2000 e 2001, do total de casos notificados da doença 8,1% e 7,8%, respectivamente, eram também co-infectados pelo HIV<sup>18</sup>. Já em 2007, a presença da co-infecção caiu para 6,7%<sup>12</sup>. No entanto, esse percentual pode ser maior de acordo com a incidência local dessas infecções<sup>19</sup>.

Em 2006, o percentual de cura da TB foi de 57% para os casos HIV positivos, ao passo que para os casos novos foi de 73%<sup>12</sup>.

Determinantes como a desigualdade social, atrelada às limitações da organização do sistema de saúde e às deficiências da gestão, limitam a ação tecnológica e impedem a diminuição da TB. Ressalta-se que o agravamento da mesma no país vem ocorrendo, principalmente, pela epidemia da AIDS e pela multirresistência aos medicamentos<sup>4</sup>.

No Brasil, a resistência primária (presente em pacientes não tratados anteriormente, infectados por uma fonte doente com a forma resistente) a pelo menos um dos fármacos antituberculose foi de 15,2% em 1986 e de 11,5% em 1989. A maior taxa de resistência foi verificada na Região Norte, comparada às Regiões Sul e Sudeste. Por outro lado, no Inquérito Mundial da Resistência, coordenado pela OMS e pela União Internacional Contra a Tuberculose, entre 1995 e 1996, no qual o Brasil participou com amostra de 2.888 cepas originárias de pacientes atendidos ambulatorialmente, verificou-se 5,4% de multirresistência em pacientes já tratados, (resistência à rifampicina e à isoniazida e a mais um terceiro fármaco) e 0,9% de multirresistência em pacientes não tratados previamente<sup>20</sup>. Esses dados mostram que o esquema terapêutico preconizado pelo MS é eficaz, devido à baixa resistência primária aos medicamentos antituberculose, e reforça a idéia de que a não adesão ao tratamento é a causa da TB multirresistente (TBMR).

#### **1.4 Tratamento preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS)**

Segundo a OMS (WHO, 2010)<sup>21</sup>, cinco medicamentos são considerados essenciais para o tratamento da TB: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z),

estreptomicina (S) e etambutol (E). Atualmente, o esquema de tratamento, para os casos novos de TB, proposto pela OMS (Quadro1) inclui o regime contendo a rifampicina durante os seis meses de tratamento (2HRZE/4HR) e desconsidera o antigo regime, com duração de oito meses, onde a rifampicina era utilizada somente nos dois primeiros meses de tratamento (2HRZE/6HE). Com essa medida, reduz-se o número de recaídas e possível fracasso com o tratamento da TB.

A OMS recomenda a realização do teste de sensibilidade a fármacos no início do tratamento para todos os pacientes previamente tratados.

Pacientes que desenvolveram falência ao tratamento, recidivantes e pacientes com probabilidade de desenvolvimento de multirresistência (MDR) devem fazer uso de 2HRZES/1HRZE/5HRE totalizando oito meses de tratamento.

A tioacetazona, antigamente utilizada em alguns países em desenvolvimento para complementar a ação da isoniazida, não está mais incluída entre os medicamentos de primeira linha sendo suprimida a sua utilização.

Em caso de intolerância ao etambutol, a estreptomicina deverá ser acrescida nos dois primeiros meses. A estreptomicina é contra-indicada durante a gravidez, pois causa danos auditivos e vestibulares ao feto.

A administração dos medicamentos deve ser feita de acordo com o peso dos pacientes.

Quadro1: Doses recomendadas de medicamentos antituberculose de primeira linha para adultos segundo a OMS, 2010.

Doses Recomendadas				
Medicamentos	Diária		Três vezes por semana	
	Dose (mg/kg)	Máximo (mg)	Dose (mg/kg)	Máximo diária (mg)
Isoniazida (H)	de 4 a 6	300	de 8 a 12	900
Rifampicina (R)	de 8 a 12	600	de 8 a 12	600
Pirazinamida (Z)	de 20 a 30		de 30 a 40	-
Etambutol (E)	de 15 a 20		de 25 a 35	-
Estreptomicina <sup>a</sup> (S)	de 12 a 18		de 12 a 18	1000

<sup>a</sup> Pacientes acima de 60 anos podem não tolerar mais do que 500-750mg por dia, portanto recomenda-se a redução da dose para 10mg/kg/dia em pacientes nessa faixa etária. Pacientes com peso inferior a 50 kg pode não tolerar doses acima de 500-750mg por dia.

Fonte: WHO, treatment of Tuberculosis Guidelines<sup>21</sup>

## 1.5 Tratamento da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde (MS)



De acordo com o MS<sup>13</sup> obedecer aos esquemas terapêuticos adequados e recomendados torna a TB curável em sua totalidade. A utilização de esquemas medicamentosos apropriados, doses corretas e o seu uso por tempo suficiente, evitam a proliferação bacteriana e o desenvolvimento de resistência aos medicamentos, garantindo assim a cura do paciente.

Os esquemas terapêuticos preconizados podem ser utilizados para as diferentes situações de tratamento, tais como os casos novos, os de abandono ou os de falência.

São considerados **casos novos** todos os casos de doentes com TB que nunca se submeteram à farmacoterapia antituberculose, ou a fizeram por menos de 30 dias, ou ainda aqueles tratados para TB há mais de cinco anos. O **retratamento** é definido como um esquema de fármacos prescritos para o doente já tratado por mais de 30 dias, que necessita de nova terapia por recidiva após cura (RC), retorno após abandono (RA) ou falência do esquema básico. O **abandono** é caracterizado pelo não comparecimento do doente ao serviço de saúde por mais de trinta dias consecutivos, contados a partir da data prevista para o seu retorno, após ter iniciado o tratamento. A **recidiva** é determinada para o doente com TB em atividade, que já se tratou anteriormente e que tenha recebido alta por cura, desde que a data da cura e a do diagnóstico de recidiva não tenha ultrapassado cinco anos. Se o período exceder cinco anos, o caso é qualificado como “caso novo” e o tratamento recomendado é o esquema básico. A **falência** refere-se à persistência da positividade do exame de escarro ao final do 4º ou 5º meses de tratamento. Os doentes que no início do tratamento são intensamente positivos (+ + ou + + +), e mantêm essa condição até o 4º mês de tratamento, são classificados como casos de falência. O surgimento de poucos bacilos no exame direto do escarro, no 5º ou 6º mês de tratamento, isoladamente, não significa, necessariamente, a falência do tratamento. O paciente deverá ser acompanhado com exames bacteriológicos para melhor definição de acordo com o MS<sup>13</sup>.

O Brasil, na década 1970, foi o primeiro país a padronizar o esquema de curta duração, com seis meses de tratamento e com todos os fármacos administrados por via oral, nos serviços públicos de saúde. Esse esquema substituiu o até então adotado no país com duração de 12 meses. Além disso, foi garantida nesse mesmo período, a distribuição gratuita desses medicamentos em todos os serviços nacionais de saúde. Outro fato importante ocorrido nesta década consistiu na utilização dos fármacos isoniazida e rifampicina em uma única forma farmacêutica, a fim de evitar a resistência bacteriana adquirida<sup>22</sup>.

Quanto à composição, os esquemas adotados no país, desde 1979, pelo MS são<sup>13</sup>:

1. Esquema básico (E-I) composto por rifampicina, isoniazida e pirazinamida. Este esquema é indicado para os casos novos, de TB pulmonar e extrapulmonar. A primeira fase (fase de ataque) é composta pelos três medicamentos, com duração de dois meses. A dose dos medicamentos é calculada de acordo com o peso do paciente. A segunda fase tem duração de quatro meses e os fármacos utilizados são a rifampicina e a isoniazida (Quadro 2). Em 1997, após Inquérito Nacional de Resistência, o MS manteve este esquema, por verificar baixa resistência primária aos medicamentos antituberculose estudados.

Quadro 2: Esquema I (esquema básico) 2RHZ/4RH. Indicado nos casos de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar.

Fases do Tratamento	Medicamentos	Peso do doente			
		Até 20Kg mg/kg/dia	Mais de 20kg e até 35kg mg/dia	Mais de 35kg e até 45kg mg/dia	Mais de 45kg mg/dia
1ª fase (2 meses – RHZ)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
2ª fase (4meses – RH)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

R, H e Z representam respectivamente, os fármacos rifampicina, isoniazida e pirazinamida.

Fonte: Guia de Vigilância Epidemiológica (GVE, MS, 2005).

2. O esquema básico reforçado (esquema IR, Quadro 3) com etambutol é indicado para os casos de recidiva após cura ou retorno após abandono do Esquema I. Como descrito anteriormente, tanto a primeira como a segunda fase possuem a mesma duração de tratamento e os medicamentos utilizados em cada fase são os mesmos, com o acréscimo do etambutol em cada fase. A dose dos medicamentos é calculada de acordo com o peso do paciente.

Quadro 3: Esquema I R (esquema básico reforçado com etambutol) 2RHZE/4RHE. Indicado nos casos de recidiva após cura ou retorno após abandono do Esquema I.

Fases do Tratamento	Medicamentos	Peso do doente			
		Até 20Kg Mg/kg/dia	Mais de 20kg e até 35kg mg/dia	Mais de 35kg e até 45kg mg/dia	Mais de 45kg mg/dia
1ª fase (2 meses- RHZE)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	25	1000	1500	2000
	E	25	600	800	1200
2ª fase (4meses -RHE)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	E	25	600	800	1200

R, H, Z e E representam respectivamente, os fármacos: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Observações: a) Os casos de recidiva de esquemas alternativos por toxicidade ao Esquema I devem ser avaliados para prescrição de Esquemas Individualizados. b) O paciente que apresentar alteração da visão deverá ser encaminhado para uma unidade de referência, com o objetivo de avaliar o uso do etambutol.

Fonte: Guia de Vigilância Epidemiológica (GVE, MS, 2005).

3. O esquema II é utilizado para o tratamento da TB meningoencefálica sendo composto da utilização de rifampicina, isoniazida e pirazinamida durante dois meses (fase de ataque) e posteriormente, por sete meses usa-se a rifampicina e a isoniazida.
4. O esquema III é indicado para os casos de falência de tratamento com os esquemas I e IR (Quadro 4). A primeira fase do tratamento tem duração de três meses e os medicamentos utilizados são: estreptomicina (S), pirazinamida, etambutol e etionamida (Et). A segunda fase tem duração de nove meses e os medicamentos empregados são o etambutol e a etionamida. A dose dos medicamentos é calculada de acordo com o peso do paciente.

Quadro 4: Esquema III 3SZEet/9EEt. Esquema indicado nos casos de falência de tratamento com os Esquemas I e IR.

Fases do Tratamento	Medicamentos	Peso do doente			
		Até 20Kg mg/kg/dia	Mais de 20kg e até 35kg mg/dia	Mais de 35kg e até 45kg mg/dia	Mais de 45kg mg/dia
1ª fase (3 meses- SZEet)	S	20	500	1000	1000
	Z	35	1000	1500	2000
	E	25	600	800	1200
	Et	12	250	500	750
2ª fase (9 meses -EEt)	E	25	600	800	1200
	Et	12	250	500	750

S, Z, E, Et representam respectivamente, os fármacos: estreptomicina, pirazinamida, etambutol e etionamida (Guia de Vigilância Epidemiológica, 2005).

Observações: a) A estreptomicina deve ser usada por via intramuscular (IM). b) Em casos especiais com dificuldades de aceitação do medicamento injetável ou para facilitar seu uso supervisionado na Unidade de Saúde, o regime de uso da estreptomicina pode ser alterado para aplicações de 2ª a 6ª feira por dois meses e duas vezes por semana por mais de quatro meses. c) Em pessoas maiores de 60 anos, a estreptomicina deve ser administrada na dose de 500mg/dia.

Fonte: Guia de Vigilância Epidemiológica (GVE, MS, 2005).

Os fármacos rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol e estreptomicina são considerados fármacos de primeira linha no tratamento da TB pelo MS.

Os medicamentos descritos nos esquemas acima devem ser administrados em jejum, todos no mesmo momento ou, em caso de intolerância gástrica, junto com uma refeição. Os idosos, indivíduos em mal estado geral ou etilistas, devem ser monitorados durante todo o tratamento, pois possuem maior risco de intoxicação<sup>13</sup>.

O esquema I possui eficácia de 98% desconsiderando os óbitos, e de 89% com os mesmos incluídos. Já a efetividade é de 83%, considerando os óbitos e a taxa de abandono de 12%<sup>23</sup>.

A utilização de um esquema alternativo, em casos de falência, ou TBMR, deve ser precedida de teste de sensibilidade aos fármacos, a fim de estabelecer o sucesso terapêutico no início do tratamento ou a necessidade de mudança do esquema<sup>4</sup>. O esquema básico ainda é mantido quando há resistência a somente um fármaco, considerando a evolução clínica e laboratorial do paciente satisfatórias.

Os casos multirresistentes são os pacientes que não se curaram ao final do tratamento preconizado pelo MS, tendo bacilos resistentes a mais de dois medicamentos, dentre eles a rifampicina e isoniazida<sup>13</sup>.

Em 2000, foi proposto o esquema alternativo com a associação de amicacina, ofloxacina, terizidona, etambutol e clofazimina com duração de 18 meses para o tratamento da TBMR<sup>23</sup>.

A *American Thoracic Society* (ATS) recomenda o uso diário da associação de etionamida e pirazinamida (20mg/kg e 25mg/kg, respectivamente) durante seis meses, ou a combinação de pirazinamida e uma quinolona (ofloxacina ou levofloxacina), por seis meses para os casos de TBMR. Contudo, sérios problemas são notados quanto à adesão e ao custo deste tratamento. Após a alta do tratamento para TBMR, o paciente deve continuar sob avaliação a cada semestre pelos três anos subsequentes, devido ao risco de recidiva que, ainda, não está solucionado<sup>23</sup>.

No ano de 2010 o país adotou um novo esquema terapêutico contra a TB composto por quatro fármacos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), com dose fixa combinada em um comprimido, durante dois meses (fase intensiva), e dois fármacos (rifampicina e isoniazida) nos quatro meses seguintes (fase de manutenção). O propósito é aumentar a adesão ao tratamento e os índices de cura da doença e, também, reduzir a resistência desenvolvida aos medicamentos<sup>6</sup>.

Conforme foi visto acima, a eficácia da terapia medicamentosa pode não ser seguida pela efetividade da mesma. Dentre os empecilhos para a efetividade do tratamento encontram-se as reações adversas ocasionadas pelos fármacos antituberculose.

## **1.6. Reações Adversas aos medicamentos antituberculose (RAMs)**

### **1.6.1 Conceito, fatores associados, classificação e frequência**

A Reação Adversa a Medicamentos (RAM) é definida como qualquer efeito nocivo que se apresenta após a administração de doses de medicamentos normalmente utilizadas pelo homem para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença. A RAM exprime o risco próprio de se ter problemas com os medicamentos, mesmo quando usados corretamente<sup>24</sup>.

Apesar de eficazes no combate ao *Mycobacterium tuberculosis*, os medicamentos antituberculose podem causar reações adversas capazes de comprometer o tratamento da TB, constituindo um dos fatores importantes para não adesão ao mesmo<sup>25</sup>.

As reações adversas graves podem gerar custos suplementares, ocasionando um aumento de consultas, exames e hospitalizações, além de favorecer o desenvolvimento do abandono, o risco de falência e a utilização de esquemas alternativos que comprometem a adesão, e geram mais custos para o sistema de saúde<sup>11,26</sup>.

Esquemas alternativos podem aumentar a toxicidade do tratamento, incluindo fármacos menos eficientes, além de aumentar a duração do tratamento e o desenvolvimento da recorrência da doença<sup>27</sup>.

As reações adversas graves decorrentes do E-I podem levar a alterações no tratamento farmacológico da TB. Segundo estudo alemão, dos 519 pacientes hospitalizados por TB pulmonar, que utilizaram um dos principais fármacos antituberculose (rifampicina, isoniazida, pirazinamida), 23% (N=121) interromperam o tratamento devido às reações adversas graves apresentadas, ou à recorrência das mesmas após a re-exposição aos fármacos<sup>27</sup>. Dentre as reações adversas mais relacionadas à mudança de tratamento estão a hepatotoxicidade (11%) e o exantema (6%)<sup>27</sup>. Em estudo nacional realizado em São Paulo com 297 pacientes, 3,7% dos pacientes (n=11) tiveram que alterar o regime medicamentoso devido às reações adversas, sendo, a hepatotoxicidade responsável por 63,7% dos casos de mudança<sup>28</sup>. Portanto, faz-se necessário monitorar as reações adversas.

Os fatores de risco para o desenvolvimento das RAMs variam entre as diferentes populações<sup>29</sup> de acordo com a faixa etária, características étnicas e genéticas. Os principais determinantes das RAMs antituberculose são imputados à dose, aos horários de administração do medicamento, à idade, ao estado nutricional, ao alcoolismo, às condições da função hepática e renal e à co-infecção pelo HIV<sup>13</sup>. As reações adversas podem ser dose-dependente, onde os efeitos ocorrem em virtude da administração de doses maiores que as apropriadas, metabolização ou excreção do fármaco de forma mais

lenta que a usual que por sua vez, pode ser influenciada pelo estado clínico do paciente ou pela variabilidade individual nos processos farmacocinéticos<sup>29</sup>.

A ocorrência de reações adversas graves, verificada em alguns estudos, está associada, principalmente, à idade acima de 60 anos e ao sexo feminino<sup>25, 26, 30</sup>. Uma das possíveis explicações para a maior frequência de reações adversas ocorridas em mulheres é o fato de passarem por alterações hormonais que podem modificar a resposta ao medicamento<sup>25</sup>. Os idosos são mais susceptíveis ao desenvolvimento de RAM(s), pois os metabolismos hepático e renal ficam comprometidos com a idade propiciando o acúmulo de metabólitos e o desenvolvimento de RAM(s)<sup>31</sup>.

De acordo com o MS<sup>13</sup>, as reações adversas aos fármacos antituberculose são classificadas, de acordo com a gravidade, em menores e maiores, e estão detalhadas no Quadro 5.

Quadro 5: Reações adversas ocasionadas pelo uso de medicamentos antituberculose, classificadas de acordo com a gravidade.

<b>Efeitos menores</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Conduta</b>
Irritação gástrica (náuseas, vômitos) Epigastria e dor abdominal	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida	Reformular os horários de administração da medicação Avaliar a função hepática
Artralgia ou Artrite	Pirazinamida Isoniazida	Medicar com ácido acetilsalicílico
Neuropatia periférica (queimação das extremidades)	Isoniazida Etambutol	Medicar com piridoxina (vit.B6)
Cefaléia e mudança de comportamento (euforia, insônia, ansiedade e sonolência)	Isoniazida	Orientar
Suor e urina de cor laranja	Rifampicina	Orientar
Prurido cutâneo	Isoniazida Rifampicina	Medicar com anti-histamínico
Hiperuricemia (com ou sem sintomas)	Pirazinamida Etambutol	Orientar (dieta hipopurínica)
Febre	Rifampicina Isoniazida	Orientar
<b>Efeitos maiores</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Conduta</b>
Exantema	Estreptomicina Rifampicina	Suspender o tratamento Reintroduzir o tratamento medicamento a medicamento após resolução. Substituir o esquema nos casos graves ou reincidentes
Hipoacusia	Estreptomicina	Suspender o medicamento e substituí-lo pela melhor opção.
Vertigem e nistagmo	Estreptomicina	Suspender o medicamento e substituí-lo pela melhor opção.
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica e coma	Isoniazida	Substituir por estreptomicina+etambutol.
Neurite óptica	Etambutol Isoniazida	Substituir
Hepatotoxicidade (vômitos, alteração das provas de função hepática, hepatite)	Todos os medicamentos	Suspender o tratamento temporariamente até resolução.
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica,	Rifampicina Isoniazida	Dependendo da gravidade, suspender o tratamento e reavaliar o esquema de

agranulocitose, vasculite		tratamento.
Nefrite intersticial	Rifampicina Principalmente Intermitente	Suspender o tratamento.
Rabdomiólise com mioglobínúria e insuficiência renal	Pirazinamida	Suspender o tratamento.

Fonte: GVE, MS, 2005

Segundo o MS, os efeitos menores ou leves incidem entre 5% e 20% dos pacientes tratados, e não demandam modificação imediata do esquema padronizado. Estes efeitos são rapidamente controlados com medicamentos sintomáticos, ou com a mudança na forma e/ou horário da administração dos fármacos antituberculose. Já os efeitos maiores ou graves são menos freqüentes; sua ocorrência nacional encontra-se em torno de 2%, podendo chegar a 8%, e ocasiona interrupção da administração do medicamento e tratamento específico<sup>13</sup>. Entretanto, há estudos mostrando cifras maiores. Estudo nacional retrospectivo, em instituição acadêmica apresentou freqüência para efeitos menores de 41,1% e para maiores ou graves de 12,8%<sup>28</sup> dos pacientes com RAMs. Outros estudos apresentaram freqüências semelhantes, como o de Kishore et al 2008<sup>25</sup>, realizado na Índia, com 47,5% de reações leves dos pacientes com RAMs.

A maioria das reações adversas observadas ocorre nos primeiros dois meses de tratamento<sup>25, 26, 28, 30</sup>. Entretanto, reações adversas graves, como a hepatite, podem ocorrer mesmo após o quinto mês de tratamento<sup>32</sup>.

### 1.6.2 Principais tipos de RAMs

Os medicamentos antituberculose podem ocasionar diferentes tipos de reações adversas, de acordo com o sistema-órgão acometido: manifestações cutâneas, intolerância gástrica e dores articulares são comumente relatadas durante o tratamento com o Esquema-I<sup>13</sup>.

As manifestações gastrointestinais (epigastralgia, náuseas, vômitos) são reações comuns durante o tratamento, podendo ser imputadas a qualquer medicamento antituberculose<sup>13</sup>. Em estudo nacional, realizado recentemente em São Paulo, foram observadas freqüências de 40,3% para distúrbios gastrointestinais e de 22,1% para manifestações cutâneas, tais como *rash* cutâneo em um total de 226 ocorrências de RAMs<sup>28</sup>. Nesses casos, é necessário mudar o horário de administração dos fármacos.

As dores articulares podem ser ocasionadas, principalmente, pela pirazinamida e, também, podem estar relacionadas à hiperuricemia<sup>4</sup>. Assim, um dos mecanismos de produção das artralguas ocorre pela inibição da secreção tubular renal do ácido úrico, promovendo o aumento de sua concentração plasmática pelo ácido pirazinóico, que é o principal metabólito da pirazinamida<sup>28</sup>.

Dentre as reações adversas acarretadas pelos fármacos antituberculose, a hepatotoxicidade é uma reação descrita em muitos estudos epidemiológicos<sup>25, 26, 27, 30, 32, 33, 34</sup> e merece atenção especial, pois pode levar à morte<sup>26</sup>. O desenvolvimento de hepatotoxicidade pode estar associado à idade avançada, ao sexo feminino, ao mal estado nutricional, à doença hepática pré-existente, ao uso inapropriado de medicamentos, às infecções crônicas, à hepatite B viral e ao consumo elevado de álcool<sup>33</sup>. Em 1996, o estudo de Pande et al<sup>32</sup> mostrou a ocorrência de 5 mortes (6%) por insuficiência hepática fulminante, entre os 86 pacientes com TB que desenvolveram hepatite ocasionada pelos medicamentos antituberculose. Não houve mortes no grupo controle.

Os fármacos antituberculose que compõe o esquema básico de tratamento apresentam interações entre si, aumentando o risco do desenvolvimento de hepatotoxicidade<sup>13</sup>. Dentre os fármacos antituberculose pertencentes ao esquema I, a pirazinamida é considerada o fármaco mais hepatotóxico<sup>35</sup>. Em estudo nacional<sup>36</sup> onde a hepatotoxicidade esteve presente em 8% dos pacientes tratados com o esquema I (N=210), a pirazinamida, rifampicina e isoniazida foram responsáveis por 76%, 18% e 6% dos casos de hepatotoxicidade, respectivamente.

Os sistemas ocular e vestibular também podem ser acometidos pelo uso dos medicamentos antituberculose.

O uso de etambutol tem sido relacionado a alterações na acuidade visual como a neurite óptica<sup>26</sup>. O risco de toxicidade óptica é maior com doses mais elevadas e em pacientes com insuficiência renal<sup>13</sup>.

A estreptomicina afeta predominantemente o sistema vestibular. Estudo nacional mostrou que a freqüência de danos vestibulares chegou a 23,1% com a utilização do medicamento<sup>37</sup>. A estreptomicina é contra-indicada durante a gravidez, pois causa danos auditivos e vestibulares ao feto<sup>21</sup>.

A citação dos estudos epidemiológicos, acima, teve por objetivo mostrar um panorama das reações adversas aos medicamentos antituberculose mais evidenciadas, as suas características quanto ao período de ocorrência, à gravidade e ao sistema-órgão



afetado. No entanto, é pertinente considerar que outras reações, não citadas, podem ocorrer, sendo necessário aprofundar a literatura.

Vale lembrar ainda que o uso irregular de fármacos antituberculose pode ocasionar reações adversas, como acontece com a rifampicina, fármaco utilizado durante os seis meses de tratamento. Síndrome do tipo gripal (*flu-like syndrome*) caracterizada por febre, calafrios, dor nos ossos, choque, cefaléia, mialgia e tontura<sup>1, 38</sup> foi descrita com o uso irregular deste fármaco.

### **1.6.3 Tratamento das Reações Adversas**

Para se fazer o tratamento da RAM é imprescindível saber qual o fármaco do esquema que a ocasionou.

O procedimento de tratamento recomendado pelo MS<sup>4</sup> consiste em: orientação, uso de sintomáticos, mudança no horário de administração dos fármacos e, de acordo com a gravidade, suspensão do fármaco suspeito por até 72 horas. Se houver persistência dos sintomas, suspendem-se todos os fármacos por mais 24 horas. Em seguida, reinicia-se o tratamento, fármaco a fármaco a cada 48 horas, primeiramente, com a pirazinamida, isoniazida e, por fim, a rifampicina.

Se após essas medidas os sintomas não forem controlados é necessário mudar o esquema terapêutico. Em casos de confirmação de intolerância à pirazinamida, é feita a substituição pelo etambutol durante os dois primeiros meses de tratamento (2RHE/4RH). Comprovada a intolerância à isoniazida, o novo esquema é constituído pelo etambutol e a estreptomicina na fase inicial (2RESZ/4RE). E, em casos de intolerância à rifampicina, o tratamento se estende para 12 meses (2SEHZ/10HE).

Durante os dois primeiros meses, pode ocorrer elevação assintomática dos níveis séricos das enzimas hepáticas, sendo desnecessário suspender o tratamento. A necessidade de mudança do esquema ocorre somente quando as enzimas hepáticas atingirem três vezes o seu valor normal, com o aparecimento de sintomas ou de icterícia.

Em casos de dores articulares, o MS<sup>4</sup> recomenda o uso de antiinflamatórios não esteroidais. Em casos de hiperuricemia, apenas dieta para reduzir os níveis séricos de ácido úrico.

As manifestações neurológicas que podem ser causadas pelos fármacos antituberculose, como a neuropatia periférica, são controladas pelo uso da piridoxina (vitamina B6).

Exames laboratoriais como hemograma, hepatograma, exame do sedimento sérico, bioquímico sérico, auxiliam o diagnóstico das RAMs.

Desse modo, é necessário conhecer os fármacos do tratamento da TB, bem como as RAMs que podem ser ocasionadas pelos mesmos. Isso porque o desconhecimento das RAMs, do regime terapêutico preconizado, ou do modo de controle, pode acarretar a retirada indevida dos fármacos ou a prescrição de esquemas alternativos menos eficazes, mais longos, impedindo o paciente de fazer o tratamento correto, essencial para a cura da doença<sup>27</sup>.

### **1.7. Adesão ao tratamento**

A adesão à terapêutica pode ser definida como o grau de concordância entre as recomendações médicas e o comportamento do paciente perante o regime terapêutico. Consiste no cumprimento, pelo paciente, do tratamento prescrito e dos procedimentos, como exames ou dietas em, pelo menos, 80% do total do recomendado pelo médico<sup>40</sup>. O descumprimento, ou não adesão, significa o uso incorreto do medicamento, sua interrupção, abandono ou esquecimento. As RAMs podem ser um fator potencial para a não adesão ao tratamento<sup>25</sup>.

Os empecilhos para a adesão consistem, principalmente, na complexidade do regime de tratamento (número de medicamentos e frequência da administração), e na dificuldade do paciente de compreender a importância da adesão, resultante, em parte, da comunicação precária com o médico<sup>41</sup>.

Em países como Nepal, muitas das mortes por TB (5000-7000 no período de 2002/2003) foram devidas a não adesão ao tratamento da doença (Van der Werf et al., 1990 apud Kishore et al., 2008)<sup>25</sup>.

No Brasil, os óbitos por TB, são atribuídos, principalmente ao uso irregular e ao abandono da farmacoterapia<sup>42</sup>.

O abandono do tratamento, como um dos níveis da não adesão, tem múltiplos fatores predisponentes, como a pobreza, o sexo masculino, o baixo grau de escolaridade, a desinformação, o desemprego, a irregularidade do tratamento, a falta de acesso e, também, a RAM<sup>8,41,42</sup>. Há, porém, outros fatores envolvidos, entre eles, a auto-

percepção do estado de saúde, a relação médico-paciente, o reconhecimento da importância do tratamento e a própria valorização da vida. No entanto há que se considerar ainda que, a adesão do paciente ao tratamento também depende dos serviços prestados nos Centros de Saúde. Estudos como o de Natal et al<sup>42</sup>, 1999, chamam a atenção para a necessidade de rediscutir a inclusão dos casos de abandono entre os considerados casos encerrados nos serviços de saúde.

Os regimes de tratamento da TB, sendo diários e utilizados durante um longo período, (de 6 a 12 meses) contribuem para o abandono. Além disso, pacientes que não aderem ao tratamento permanecem doentes, sendo fonte de contágio. Em relação à efetividade do tratamento, sabe-se que, tratamentos irregulares, além de não curarem os doentes, podem transformar-se em casos resistentes aos medicamentos usuais, dificultando o processo de cura e aumentando o tempo e o custo do tratamento<sup>8</sup>.

Estudo sugere que apenas 20% dos pacientes tomam medicamentos de forma adequada e obedecem ao tempo de tratamento<sup>40</sup>.

No Brasil, existem poucos estudos acerca das causas do abandono ao tratamento da TB, e das características dos doentes que pertençam a este grupo. No entanto, Natal<sup>42</sup> (1999) verificou 48 ocorrências de abandono com momento crítico no segundo mês e no terceiro mês do tratamento (61,5%).

O tratamento supervisionado (DOTs) é estratégia recomendada para aumentar a adesão ao tratamento, reduzir o abandono, elevar as taxas de cura e, conseqüentemente, interferir na transmissão e no risco de desenvolvimento de resistência aos medicamentos antituberculose<sup>1</sup>. A implementação desta medida é considerada viável nas diferentes regiões brasileiras, respeitadas as particularidades locais.

Uma revisão sistemática da literatura, de 1998, sugere que a completude do tratamento, ao se instituir o DOTs, esteve entre 86 e 96,5%, com taxa de recaída de 0% a 11,5%. Quando a estratégia não estava presente, a taxa de tratamentos completados variava de 85% a 87,6%, com taxa de recaída entre 0,8% e 4,9%. Vale lembrar ainda, que a implementação da estratégia DOTs possui custo elevado<sup>23</sup>. Desse modo, deve-se avaliar como o tratamento supervisionado pode ser utilizado com o objetivo de assegurar a adesão. É importante a construção de uma boa relação médico-paciente, da informação prestada, do cuidado em si, da atenção médica oferecida ao paciente. Um serviço com atendimento de qualidade garante um bom tratamento. O DOTs pode não garantir completamente a cura; a estratégia tem que ser usada em conjunto e não como medida isolada.

Dentro da complexidade da não adesão, destacam-se as reações adversas causadas pelo tratamento. Mendes<sup>8</sup> (2004) descreve a preocupação dos pacientes diante dos efeitos colaterais que os fármacos antituberculose podem causar. Os pacientes consideram os medicamentos “fortes, capazes de afetar negativamente outras partes do corpo sentindo reações desagradáveis”. Muitos possuem a preocupação com o possível desenvolvimento de hepatite<sup>8</sup>. Assim sendo, as reações aos fármacos antituberculose podem contribuir para o abandono do tratamento.

### **1.8 A tuberculose em Manguinhos, RJ**

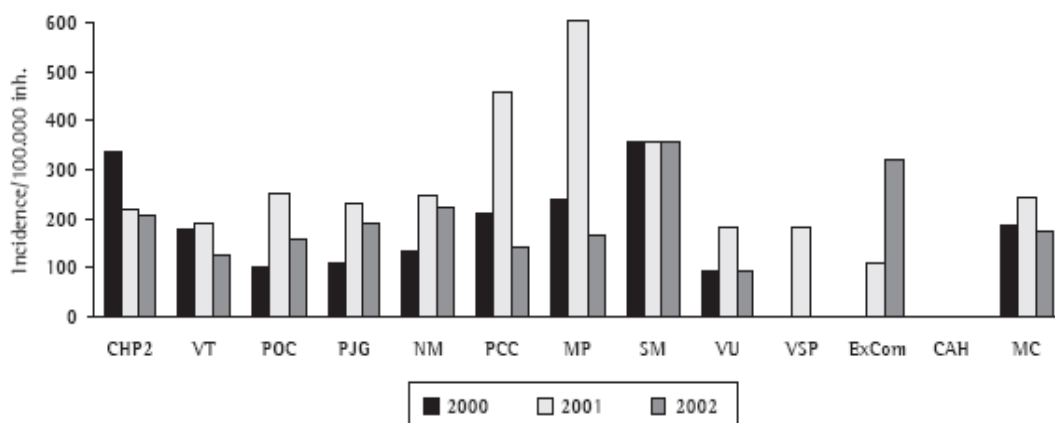
O Complexo de Manguinhos (CM), bairro do Rio de Janeiro, possui aproximadamente 43.500 habitantes residentes, em 8.000 domicílios, com média de 5 habitantes por domicílio. Ele concentra 12 comunidades chamadas de Conjuntos Habitacionais, 10 delas classificadas como favelas. O CM localiza-se na zona de serviço de saúde ZS 3.1, atendida pelo Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria, da Escola Nacional de Saúde Pública/Fundação Oswaldo Cruz (CSEGSF/ENSP/FIOCRUZ)<sup>17</sup>.

Segundo estudo retrospectivo realizado na comunidade do CM por Mendes et.al.<sup>17</sup>, entre 2000 a 2002, as taxas de incidência anual de TB no CM foram: 157/100.000 habitantes, 205/100.000 habitantes e 145/100.000 habitantes. O estudo mostrou que embora o CSEGSF tenha um Programa de Controle da Tuberculose (PCT) inaugurado em 1980, a média da taxa de incidência de TB manteve-se estável no CM, acima de 100/100.000 durante o período de estudo. Pesquisa prévia havia mostrado que a incidência de TB variou de 275 a 235/100.000 habitantes, entre 1997 e 1999<sup>43</sup>. Observa-se que a incidência, embora com tendência declinante, foi 4 vezes superior à média nacional, segundo dados oficiais do MS.

Aproximadamente metade dos pacientes acometidos por TB, no período de 2000 a 2002, pertencia à faixa etária de 18 a 39 anos. A doença acometia predominantemente o sexo masculino, embora tenha havido aumento de 3,2% no sexo feminino. O percentual de pacientes que necessitaram de re-tratamento subiu 7,5% ao longo do período do estudo. O percentual de cura aumentou 6,7% e a não adesão ao tratamento diminuiu 10,9%<sup>17</sup>.

O gráfico abaixo mostra que a maioria das comunidades apresentou incidência de TB superior a 100/100.000 habitantes, tendo atingido, em uma delas incidência de 601/100.000 habitantes<sup>17</sup>.

Figura 1: Incidência anual de tuberculose em comunidades do Complexo de Manguinhos (MC), Rio de Janeiro city, Brazil, 2000-2002. Conjunto Habitacional Programado 2 (CHP2), Vila Turismo (VT), Parque Oswaldo Cruz (POC), Parque João Goulart (PJJ), Nelson Mandela (NM), Parque Carlos Chagas (PCC), Mandela de Pedra (MP), Samora Machel (SM), Vila União (VU), Vila São Pedro (VSP), Ex-combatentes (ExCom), Conj. Agr. Higienópolis (CAH)



**Figure 1** - Annual incidence rate of tuberculosis in the slum-communities of the Complexo de Manguinhos (MC), Rio de Janeiro city, Brazil, 2000-2002. Conjunto Habitacional Programado 2 (CHP2), Vila Turismo (VT), Parque Oswaldo Cruz (POC), Parque João Goulart (PJJ), Nelson Mandela (NM), Parque Carlos Chagas (PCC), Mandela de Pedra (MP), Samora Machel (SM), Vila União (VU), Vila São Pedro (VSP), Ex-combatentes (ExCom), Conj. Agr. Higienópolis (CAH).

Fonte: Mendes JM, Fonseca LS, Lourenço MC, Ferreira RMC, Saad MHF. J Bras Pneumol. 2007;33(4):443-447.

No CM, em amostras de escarros de pacientes suspeitos de TB (n=75), a taxa total de resistência a qualquer um dos medicamentos analisados (H, R, S e E) foi 21,3%, sendo a maior parte em pacientes que fizeram tratamento anterior (66,7%) (tabela 1). Tal percentual de resistência é semelhante ao encontrado em países africanos, e a resistência no CM está relacionada, principalmente, a não adesão ao tratamento<sup>43</sup>.

Quadro 6: Teste de susceptibilidade em cepas de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas de pacientes com tuberculose (casos novos e casos com tratamento anterior) moradores do Complexo de Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil, entre Outubro de 2000 e Dezembro de 2002.

	N (%)		
	Casos novos	Casos com tratamento anterior	Todos os casos
Pacientes	63 (84)	12 (16)	75 (100)
Susceptibilidade a todas as drogas testadas	55 (73,3)	4 (5,3)	59 (78,7)
Resistência a uma ou mais drogas	8 (10,6)	8 (10,6)	16 (21,3)
A uma droga			
H	2 (2,6)	2 (2,6)	4 (5,3)
S	3 (4,0)	0 (0,0)	3 (4,0)
A duas drogas		0 (0,0)	
H + S	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (1,3)
Multiresistência	2 (2,6)	6 (8,0)	8 (10,6)
H + R	0 (0,0)	4 (5,3)	4 (5,3)
H + R + S	1 (1,3)	2 (2,6)	3 (4,0)
H + R + E	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (1,3)

H: isoniazida; R: rifampicina; E: etambutol; S: estreptomicina

Fonte: Mendes JM, Lourenço MC, Ferreira RMC, Fonseca LS, Saad MHF. J Bras Pneumol 2007;33(5):579-82.

Os elevados índices de TB no CM demonstram que o PCT apresenta falhas. Não obstante, há que se considerar ainda a violência que interfere, em muito, na ação do serviço de saúde local (CSEGSF)<sup>17</sup>.

O bairro de Manguinhos apresenta o terceiro menor Índice de Desenvolvimento Humano do Rio de Janeiro e é considerado o pior em saneamento básico. Com alta população carcerária, possui um perfil de dependentes químicos e alcoolismo, com grande número de moradores de rua, caracterizado pela pobreza extrema e baixa educação. Tais problemas acentuam as dificuldades no controle da TB e também na diminuição do abandono. A área de abrangência do CSEGSF apresenta perfil sócio-econômico dos mais precários do Município do Rio de Janeiro, com características predisponentes à tuberculose, desse modo acredita-se que nesta região a doença não esteja controlada, com possibilidade de alto índice de abandono do tratamento<sup>44</sup>.

A introdução teve por objetivo mostrar que a tuberculose é um problema mundial, portanto, prioridade em saúde pública. Dentre os contribuintes para o agravamento da doença estão as reações adversas aos medicamentos e o abandono do tratamento. Assim foi pertinente mostrar um panorama das reações adversas e do abandono, enfatizando que estamos falando de uma doença que é curável em sua totalidade, desde que seja

feita a utilização correta dos esquemas medicamentosos recomendados pelo Ministério da Saúde<sup>13</sup> e que o tratamento seja cumprido pelo tempo necessário. Desse modo, os medicamentos utilizados para o tratamento da TB são eficazes, mas podem ocasionar reações adversas e corroborar para o abandono ao tratamento. Destaca-se o caso do Complexo de Manguinhos que, a exemplo de muitas outras comunidades situadas nos grandes centros urbanos, apresenta incidência muito acima da média nacional e regional, e por isso merece estudo detalhado.

## **2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE**



O presente estudo se insere no Projeto Fundo Global Tuberculose Brasil, “*Fatores associados aos desfechos do tratamento da tuberculose em um Centro de Atenção Básica de saúde: uma análise sob a ótica antropológica e epidemiológica*”<sup>45</sup>, e foi desenvolvido no Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria (CSEGSF).

O Fundo Global, sediado em Genebra, na Suíça, consiste numa parceria público-privada que visa captar e desembolsar recursos adicionais para a prevenção da TB, do HIV/AIDS e da malária. Nessa parceria, estão envolvidos governos, sociedade civil, setor privado e comunidades afetadas. O Fundo foi criado em 2002 e movimenta recursos em torno de US\$ 18,5 bilhões, para financiar mais de 600 programas em 144 países<sup>46</sup>.

A participação do Brasil no Projeto Fundo Global Tuberculose foi formalizada em 2005, abrangendo áreas que concentram 45% dos casos de TB no Brasil, dentre elas o município do Rio de Janeiro. O Projeto visa acelerar o alcance das metas definidas para o PNCT/MS, contribuindo também para a melhoria da cobertura do tratamento supervisionado, com conseqüente redução de incidência, prevalência e mortalidade pela doença. O Projeto, no país, foi aprovado em maio de 2007, com subsídio de US\$ 27 milhões em recursos para o período de 2007 a 2012<sup>47</sup>.

O Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria (CSEGSF) é um Centro de Atenção Básica vinculado à Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/Fiocruz/RJ). Foi criado em 1967 para atender, particularmente, à população do CM, sendo um campo de ensino e pesquisa para a ENSP/Fiocruz/RJ<sup>48</sup>. O Centro de Saúde conta com oito equipes do Programa de Saúde da Família (PSF) compreendendo profissionais médicos, enfermeiros, odontologistas, auxiliares de enfermagem, agentes de saúde e agentes de dependência química e agentes redutores de violência<sup>44</sup>. Realiza, por ano, aproximadamente, 78 mil visitas domiciliares pela Equipe do Programa de Saúde da Família (PSF) e pelas visitadoras sanitárias; 64 mil exames laboratoriais; 33 mil atendimentos na farmácia; 14 mil imunizações; 25 mil atendimentos médicos e 15 mil atendimentos feitos por outros profissionais de nível superior<sup>49</sup>.

O Programa Saúde da Família (PSF) é a estratégia adotada pelo Ministério da Saúde, desde 1994, para reorientar o modelo de assistência do Sistema Único de Saúde (SUS) a partir da atenção básica. As atividades estão centradas na atenção primária, dentre elas o controle da tuberculose buscando o envolvimento da comunidade de forma integral e contínua<sup>50</sup>. No ano de 2000 foi implantado o Programa de Saúde da Família em Manguinhos com apenas duas Equipes de Saúde da Família (ESF) e ainda não era

uma política da Secretaria e nem do Governo Federal. As duas primeiras equipes foram formadas por 1 médico, 1 enfermeiro, 1 auxiliar de enfermagem, 6 agentes de saúde e 1 agente de dependência química. Estes profissionais eram contratados ou provenientes da Secretaria Municipal de Saúde. Em 2004 foi proposta a ampliação das equipes do PSF no CSEGSF, para oito equipes<sup>44</sup>.

O Centro atende 50 mil pessoas e a partir de 2005 as novas equipes do PSF começaram atuar com a participação de mais profissionais: um auxiliar de enfermagem, um odontologista para cada duas equipes e um agente redutor da violência cobrindo 90% da região. O trabalho desses profissionais foi dificultado pelo estrangulamento da rede de referência e contra-referência que não se ajustou para dar conta da demanda do PSF; pela rotatividade dos profissionais contratados e cedidos da SMS; e pela impossibilidade, até hoje, do desenvolvimento dos módulos nas comunidades pela exigência da Secretaria de Habitação e Prefeitura de alvará, planta baixa do local e uma estrutura que inviabiliza a implantação desta base. Não se tem nenhum estudo sobre os resultados da implantação do PSF na abrangência do CSEGSF, no entanto nota-se que houve melhora significativa no acesso à saúde, não podendo ser afirmado se houve melhora na resolutividade. Com relação ao controle da TB, antes da implantação do PSF, os agentes de saúde do CSEGSF já realizavam visitas domiciliares, sendo estas mantidas pelas equipes do Programa Saúde da Família<sup>44</sup>.

O treinamento e a sensibilização das equipes de PSF contribuem para o aumento da detecção de casos de TB em áreas de baixa renda. Assim, a manutenção das equipes treinadas, o estímulo para a detecção precoce dos casos, e o acompanhamento dos mesmos, pode contribuir para o controle da doença<sup>51</sup>.

A TB é considerada emergência global e reúne esforços como o do Projeto<sup>45</sup> que visa o controle e a erradicação da doença. A preocupação do Projeto<sup>45</sup> com os fatores associados aos desfechos do tratamento antituberculose impôs, aqui, o estudo detalhado dos medicamentos, dado que são eficazes, mas suas reações adversas podem comprometer a efetividade do tratamento, ocasionar o abandono do tratamento, e gerar conseqüências danosas (aumento do tempo de terapia; do número de consultas e de hospitalizações; resistência aos fármacos; gastos extraordinários para o SUS; prejuízos sociais e econômicos para os pacientes e as suas famílias).

### **3. OBJETIVOS**

### **3.1 Geral**

Caracterizar as reações adversas aos medicamentos antituberculose e analisar a sua relação com o abandono do tratamento da TB, entre os casos novos atendidos no Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria (CSEGSF), situado em Manginhos, cidade do Rio de Janeiro.

### **3.2 Específicos**

- ✓ Estudar retrospectivamente os casos novos de TB notificados no CSEGSF, com base nos dados notificados pelo SINAN e nos prontuários.
- ✓ Estimar a frequência e caracterizar as RAMs antituberculose na população atendida, analisando sua influência no abandono ao tratamento.
- ✓ Avaliar, com instrumento apropriado, a probabilidade de as reações adversas registradas serem resultado do uso de cada fármaco antituberculose.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **4.1 O contexto**

O Projeto “*Fatores associados aos desfechos do tratamento da tuberculose em um centro de atenção básica de saúde: uma análise sob a ótica antropológica e epidemiológica*”<sup>45</sup> compreende duas etapas correlacionadas e complementares, uma quantitativa e a outra qualitativa.

As informações foram obtidas no SINAN/SMS RJ, no prontuário, no livro preto de acompanhamento dos casos, e no cadastro informatizado dos pacientes do CSEGSF. Essas fontes serviram de base para que os pesquisadores do Projeto pudessem definir os “casos”, a partir do qual o estudo das reações adversas foi realizado.

#### **4.2 Abordagem**

Trata-se de um estudo coorte retrospectivo, com revisão de dados de prontuário, cujo foco é a análise das RAMs e sua correlação com o abandono ao tratamento da tuberculose.

As RAMs foram caracterizadas quanto à gravidade, segundo o MS<sup>13</sup>, e quanto ao sistema-órgão afetado, segundo o WHO-ART, Upsala Monitoring Centre, 2005<sup>52</sup> (Anexo 1).

A probabilidade de as reações adversas registradas serem causadas pelos medicamentos foi especificada a partir da aplicação do algoritmo de Naranjo (Anexo 2). Ele é caracterizado pela verificação da compatibilidade de tempo entre o aparecimento da reação e o uso do medicamento; da natureza da reação e das características farmacológicas do medicamento, ou ainda de possíveis causas alternativas (quadro clínico do paciente ou outras terapias). De acordo com essa análise, as RAMs foram classificadas como de causa: definida, provável, possível ou duvidosa<sup>53</sup>.

#### **4.3 População e seleção de casos**

A população de referência foi constituída pelos pacientes diagnosticados como casos novos de TB pulmonar, atendidos no ambulatório do CSEGSF. É considerado caso de tuberculose segundo o MS<sup>13</sup>, *todo indivíduo com diagnóstico confirmado por baciloscopia ou cultura e aquele em que o médico, com base nos dados clínico-epidemiológicos e nos resultados de exames complementares, firma o diagnóstico de tuberculose*. “Caso novo” é o doente com tuberculose que nunca se submeteu à

farmacoterapia antituberculose, ou a fez por menos de 30 dias, ou ainda foi tratado para tuberculose há mais de cinco anos.

Foram incluídos na pesquisa crianças, adultos e idosos de ambos os sexos, moradores do CM, bairro do RJ, com diagnóstico confirmado de TB pulmonar, considerados casos novos entre o período de janeiro de 2004 e dezembro de 2008. Os critérios de exclusão incluem: indivíduos: não considerados casos novos de TB pulmonar; moradores de outros bairros do RJ; pacientes acometidos por outros tipos de TB.

O presente estudo abordou os cento e setenta e seis pacientes selecionados para o Projeto e que foram acompanhados até o encerramento<sup>45</sup>.

#### **4.4 Fonte de dados e registro das informações**

A fonte de informação foi o prontuário do paciente, arquivado no setor de prontuários do CSEGSF, cujo acesso se fez mediante agendamento, e que pôde ser consultado na sala de pesquisa, localizada no próprio setor. Informações complementares foram obtidas a partir dos dados coletados para o Projeto<sup>45</sup>.

As informações foram coletadas em formulário padronizado, com os seguintes conteúdos:

**Dados gerais** (nome do paciente, número do prontuário, sexo, data de nascimento, escolaridade, data do diagnóstico, data do encerramento, situação de encerramento e data da coleta);

**Co-morbidades associadas** (CIDs, co-morbidades, e respectivas datas de ocorrência do primeiro registro);

**Medicamentos utilizados** (nomes dos fármacos, e respectivas datas de prescrição/utilização);

**Descrição da reação adversa a medicamentos** (descrição da RAM, data de início e observações sobre a(s) RAM(s));

**Observações gerais.**

Parte das informações sobre os *dados gerais* (nome do paciente, número do prontuário, sexo, data de nascimento) foi obtida no prontuário, e parte (escolaridade, data do diagnóstico, data de encerramento, situação de encerramento) dos dados coletados para o Projeto<sup>45</sup>.

## **4.5 Coleta de dados**

Foram disponibilizados, em média, 10 a 20 prontuários por dia. Nos casos onde houve dificuldade para localizar o prontuário do paciente, pelo mesmo não ter sido devolvido ao SEDIS (Serviço de Estatística, Documentação e Informação em Saúde) ou por estar em uso por pesquisadores, profissionais de saúde ou mesmo por estudantes no CSEGSF, nova busca foi realizada.

Inicialmente, foram elaboradas quatro versões do formulário impresso, aplicadas em onze prontuários, com o propósito de identificar os possíveis problemas de formato e funcionalidade, e de ajuste das informações aos objetivos do estudo. As informações de cada prontuário foram coletadas três vezes, de maneira independente, pelas pesquisadoras, com a finalidade de aperfeiçoar o formulário, o manual e de verificar a compatibilidade das informações extraídas. Após, o formulário foi preparado em versão eletrônica e testado.

As informações foram coletadas em formulário eletrônico (Anexo 3), com o software Access (versão 2.0, 2003). Foi elaborado Manual de Instruções de Preenchimento, visando padronizar os procedimentos de coleta e de registro.

A coleta foi realizada pela mestrandia e supervisionada pelas orientadoras, durante o período de dois meses, Junho/Julho de 2010. Realizou-se a replicação da coleta em 10% dos prontuários analisados, como medida de controle da qualidade. As divergências foram discutidas e resolvidas consensualmente.

## **4.6 Variáveis estudadas**

### **Variável resposta**

#### **Situação de encerramento dos casos**

A variável resposta utilizada foi a situação de encerramento (cura, abandono).

Essa informação foi proveniente dos dados coletados para o Projeto<sup>45</sup>. As categorias da variável são: alta por abandono, alta por cura, óbito por tuberculose, óbito por outras causas e falência/tuberculose multirresistente.

As definições de abandono, falência/TBMR e óbito empregadas provêm do livro de “Registro de pacientes e acompanhamento de tratamento dos casos de tuberculose”, criado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose, MS<sup>54</sup>, e são as seguintes:



Abandono: “Será dado ao doente que deixou de comparecer à unidade por mais de 30 dias consecutivos, após a data prevista para seu retorno. Nos casos de tratamento supervisionado, o prazo de 30 dias é contado a partir da data da última tomada da droga<sup>54</sup>.”

Falência/TBMR: “Será dada quando houver persistência da positividade do escarro ao final do tratamento. São também classificados como falência, os doentes que no início do tratamento são fortemente positivos (++ ou +++) e mantêm essa situação até o quarto mês, ou aqueles com positividade inicial seguida de negatificação e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do 4º mês de tratamento<sup>54</sup>.”

Óbito: “Será dado por ocasião do conhecimento da morte do paciente durante o tratamento”. A classificação é feita em óbito por TB ou por outras causas<sup>54</sup>.

Cura: “Para fins deste estudo, foram considerados como cura todos os casos que receberam alta médica do tratamento de TB e, ainda, aqueles que fizeram o tratamento até o final do 5º mês e receberam os medicamentos para o último mês, mesmo que não tenham retornado para receber alta.”

A comprovação de cura, segundo os dados provenientes do Projeto, foi considerada a partir de<sup>45</sup>:

- (1) Baciloscopia Negativa: quando os pacientes pulmonares inicialmente positivos apresentarem, durante o tratamento, pelo menos duas baciloscopias negativas: uma na fase de acompanhamento e outra no final do tratamento.
- (2) Melhora Clínico-Radiológica: após completar o tratamento com base em critérios clínicos e radiológicos. Tem que haver o registro de alta médica com relato de melhora radiológica.
- (3) Sem exames complementares: será considerada quando o paciente recebe alta médica do tratamento de tuberculose por ter completado o tratamento, porém não há registro dos critérios de cura utilizados.
- (4) Sem consulta de alta: será considerada quando o paciente receber os medicamentos para o último mês de tratamento, e não comparecer à consulta de alta.

## **Variável explicativa**

### **Reação Adversa a Medicamentos (RAM)**

As informações foram extraídas dos registros nas folhas de evolução do paciente, onde constam as doenças ou os sintomas descritos e os códigos da Classificação

Internacional das Doenças, com as respectivas datas. Todas as co-morbidades foram registradas. Foi considerado o primeiro registro da RAM descrita no prontuário, bem como a sua data de ocorrência. Caso houvesse repetição da RAM no mesmo paciente, a data de repetição era registrada, no entanto, a RAM era considerada apenas uma vez. As RAMs foram registradas em campos fechados, considerando a lista disponibilizada pelo MS<sup>13</sup>, e incluída no formulário eletrônico. Outras possíveis RAMs não descritas pelo MS e presentes na literatura, e que constavam no prontuário, foram registradas em campos abertos.

### **Outras co-variáveis**

*Co-morbidades associadas:* todas as co-morbidades foram registradas para a posterior análise de probabilidade de as reações adversas registradas serem causadas pelos medicamentos segundo o algoritmo de Naranjo<sup>53</sup>. Foi considerada a data de ocorrência do primeiro registro de todas as co-morbidades descritas no prontuário durante todo o período de tratamento do paciente. O Código Internacional de Doenças (CID-10) foi anexado ao formulário eletrônico, possibilitando identificar o(s) CID(s) descrito(s) no(s) prontuário(s). Foram, ainda, registrados sintomas ou sinais que poderiam ser RAMs.

Os códigos que não expressam sintomas e sinais desenvolvidos pelos pacientes durante o tratamento foram excluídos, a saber: Z01, Z02, Z03, Z11, Z12, Z20, Z30, Z34, Z53, Z59, Z60, Z70, Z71, Z76 que correspondem, respectivamente, a: *Outros exames e investigações especiais de pessoas sem queixa ou diagnóstico relatado; Exame médico e consulta com finalidades administrativas; Observação e avaliação médica por doenças e afecções suspeitas; Exame especial de rastreamento (“screening”) de doenças infecciosas e parasitárias; Exame especial de rastreamento (“screening”) de neoplasias; Contato com e exposição a doenças transmissíveis; Anticoncepção; Supervisão de gravidez normal; Pessoas em contato com serviços de saúde para procedimentos específicos não realizados; Problemas relacionados com a habitação e com as condições econômicas; Problemas relacionados como meio social; Aconselhamento relativo às atitudes, comportamento e orientação em matéria de sexualidade; Pessoas em contato com os serviços de saúde para outros aconselhamentos e conselho médico, não classificados em outra parte; Pessoas em contato com os serviços de saúde em outras circunstâncias.*

*Sexo e idade:* informações obtidas nos prontuários. A idade foi extraída como variável contínua e posteriormente categorizada nas seguintes faixas etárias: 0 a 19 anos, 20 a 49 anos e 50 ou mais.

*Escolaridade:* foi obtida a partir dos dados coletados para o Projeto<sup>45</sup> e categorizada em: até o ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, médio e superior e sem informação.

*Medicamentos usados:* informação foi proveniente das folhas de evolução dos prontuários, com as datas das prescrições. As categorias consideradas foram: prescrito (P), suspenso pelo paciente (SP), suspenso pelo médico (SM), abandono (A), fim da terapia (F) e doses fora do protocolo (P\*). Para a análise, foram criadas as categorias “até 4” e “5 ou mais”. A contagem dos fármacos utilizados durante o tratamento foi feita desconsiderando prescrições repetidas.

*Observações gerais:* o espaço reservado para as observações reuniu informações relevantes sobre o histórico dos pacientes.

#### **4.7 Análise de dados**

Foi realizada análise descritiva dos dados, das informações sobre os pacientes, os medicamentos e as RAMs, em valores absolutos e como proporções.

Para comparar os grupos de pacientes conforme a situação de encerramento (cura, abandono), estimou-se o risco relativo (RR), com intervalo de confiança de 95%, as diferenças entre as proporções foram testadas com o Qui quadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson. Verificou-se também, o comportamento das médias e das medianas das variáveis contínuas.

As reações adversas a medicamentos foram descritas quanto à probabilidade de ocorrência pelos fármacos antituberculose, período de ocorrência (até 2º mês/após 3º mês) e frequência.

A classificação da gravidade das RAMs foi feita de acordo com a classificação adotada pelo MS<sup>13</sup>, em dois tipos: efeitos menores, onde não há modificação imediata do esquema padronizado, e efeitos maiores, que podem implicar na interrupção ou na alteração do tratamento. As outras RAMs não descritas pelo MS e que constavam no prontuário médico foram consideradas com base na literatura científica<sup>38, 53, 55, 56</sup> e descritos no item 1.6.

A probabilidade de associar o uso de medicamentos com a reação adversa foi analisada com o auxílio do algoritmo de Naranjo, que contém dez perguntas com atribuição de pontos para cada uma delas, entre as quais destacam-se: verificação da compatibilidade do tempo entre o aparecimento da reação e o uso do medicamento; natureza da reação; características farmacológicas do medicamento; causas alternativas<sup>53</sup>.

A probabilidade de associar o uso de medicamentos com a reação adversa pode ser classificada em<sup>53</sup>:

*Definida* – a reação apresenta seqüência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção dos níveis séricos, seguindo uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, confirmada pela melhora ao suspender o medicamento e pelo reaparecimento da reação ao se repetir a exposição.

*Provável* – a reação apresenta seqüência cronológica razoável, seguindo uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, confirmada pela retirada, mas não pela exposição ao medicamento e, também, não poderia ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas do estado clínico do paciente.

*Possível* – a reação apresenta seqüência cronológica razoável, seguindo uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, podendo ter sido produzida pelo estado clínico do paciente ou por outras terapias concomitantes.

*Duvidosa* – qualquer reação que não siga os critérios anteriores.

Nessa análise foram consideradas: a data do primeiro registro das RAMs, as datas dos fármacos registrados até o momento do aparecimento das RAMs e as datas do primeiro registro dos CIDs. Assim, foi possível verificar a força da associação, os aspectos de temporalidade, a consistência das informações, a plausibilidade, a especificidade, a coerência das informações permitindo a análise das RAMs nesse contexto.

As RAMs foram classificadas também quanto ao sistema-órgão afetado de acordo com a terminologia da OMS (WHO-ART, Upsala Monitoring Centre, 2005)<sup>52</sup> (Anexo 2).

Os dados foram analisados considerando-se três unidades: os pacientes, os medicamentos e as RAMs.

As análises foram realizadas com o *Statistical Package for the Social Science (SPSS)* versão 17.0.

#### **4.8 Aspectos éticos**

O Projeto<sup>45</sup> foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Fundação Oswaldo Cruz - CEP/ENSP/Fiocruz, com o número 0038.0.031.000-09.

## **5. RESULTADOS**

## 5.1 Artigo

### Reações adversas a medicamentos e abandono ao tratamento da tuberculose, Manguinhos, RJ

### Adverse drug reactions and abandonment the treatment of tuberculosis, Manguinhos, RJ

#### Resumo

**Objetivos:** Caracterizar as reações adversas aos medicamentos antituberculose (RAMs) segundo a gravidade, causalidade e sistema-órgão afetado e analisar a sua relação com o abandono do tratamento da TB nos casos novos atendidos no Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria, Rio de Janeiro.

**Metodologia:** Estudo de coorte retrospectivo, com revisão de prontuários de cento e setenta e seis pacientes considerados casos novos de tuberculose pulmonar, moradores do Complexo de Manguinhos, RJ, atendidos no Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria (CSEGSF/ENSP/Fiocruz-RJ), no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008. Foram excluídos: os indivíduos não considerados casos novos de tuberculose pulmonar; acometidos por outros tipos de tuberculose. Foi realizada análise descritiva dos casos e análise estratificada, segundo o desfecho do tratamento.

**Resultados:** Dos 176 pacientes estudados, 73(41,5%) desenvolveram uma ou mais RAMs, totalizando 126 ocorrências. Apesar de haver predomínio do sexo masculino na amostra estudada, a proporção de RAMs foi maior entre as mulheres (RR=1,42 IC 95% 1,06- 1,92), aqueles com 50 anos de idade ou mais (RR=1,63 IC 95% 0,99- 2,67), aqueles com três ou mais co-morbidades (RR=3,96 IC 95% 1,43- 11,0) e os que utilizaram 5 ou mais medicamentos (RR=1,75 IC 95% 1,25- 2,47). Do total de reações, 71,5% são consideradas reações menores e 6,3% maiores segundo o Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde (GVE/MS). Os sistemas-órgãos mais afetados pelas RAMs foram: o gastrointestinal (29,4%), pele e anexos (21,4%), sistema nervoso central e periférico (14,3%) e sistema muscular-esquelético (10,3%). Houve predomínio de reações prováveis (75%) em relação às possíveis (24%). A presença de 3 ou mais co-morbidades registradas (RR 0,70; IC95%, 0,53-0,93), o uso de 5 ou mais medicamentos prescritos (RR 0,75; IC95%, 0,64-0,88), e a ocorrência de reações adversas (RR = 0,76; IC95%, 0,64-0,89) são fatores de proteção contra o abandono do tratamento para TB.

**Conclusões:** Os pacientes do Complexo de Manguinhos, RJ, atendidos no CSEGSF/ENSP/FIOCRUZ apresentaram frequência elevada de RAMs antituberculose. Ter apresentado reação adversa a medicamentos antituberculose conferiu efeito protetor para o abandono. A hipótese inicial de que desenvolver RAM seria fator de risco para o abandono não foi refutada pelo resultado, possível fruto de viés associado ao desenho do estudo.

**Descritores:** Tuberculose; Toxicidade de Drogas ; Recusa do Paciente ao Tratamento; Atenção Primária a Saúde

#### Abstract

**Objectives:** Characterize adverse reactions to antituberculosis drugs, according to the causality, seriousness, and system-organ affected and analyze its relationship with the abandonment of TB

treatment in incident cases seen at the Health Center Germano Sinval Faria, Rio de Janeiro. **Methods:** Retrospective cohort study with chart review of one hundred seventy-six patients considered incident cases of pulmonary tuberculosis, residents of the Complexo de Manguinhos, RJ, attended at the Health Center Germano Sinval Faria (CSEGSF / ENSP / Fiocruz-RJ) in the period from January 2004 to December 2008. We excluded: individuals not considered incident cases of pulmonary tuberculosis and affected by other types of tuberculosis. A descriptive analysis of cases and stratified analysis according to treatment outcome was carried out. **Results:** Of 176 patients, 73 (41.5%) developed one or more ADRs, totaling 126 occurrences. Although there is a predominance of males in our sample, the proportion of ADRs was higher among women (RR=1,42; CI 95% 1,06- 1,92), those with 50 years of age or older (RR=1,63; CI 95% 0,99- 2,67), those with three or more comorbidities (RR=3,96; CI 95% 1,43- 11,0), and those who had used five or more drugs (RR=1,75; CI 95% 1,25- 2,47). Of the total responses, 71.5% are considered to be minor reactions, 6.3% major according to the Guide of Epidemiology Vigilance, Ministry of Health of Brazil and the others make up 22.2%. The organ-systems most affected by ADRs were: gastrointestinal (29.4%), skin and attached (21.4%), the central and peripheral nervous system (14.3%) and musculoskeletal system (10.3%). Probable reactions predominated (75%) compared to the possible (24%). The presence of three or more comorbidities recorded (RR= 0,70; IC95%, 0,53 to 0,93), the use of five or more prescribed drugs (RR= 0.75; 95% CI, 0.64 to 0.88) and the occurrence of adverse reactions (RR = 0.76; 95% CI, 0.64 to 0.89) are protective factors against the abandonment of treatment for initial hypothesis TB. **Conclusions:** Patients in the Complex of Manguinhos, RJ seen at CSEGSF / ENSP / FIOCRUZ showed a high frequency of ADRs antituberculosis. Adverse reaction was protective of abandonment to TB treatment. The initial hypothesis that to develop ADRs would be a risk factor for the abandonment was not refuted, as the results may be interpreted as caused by bias associated with study design.

**Keywords:** Tuberculosis ; Drug Toxicity; Treatment Refusal; primary health care

## Introdução

A tuberculose é a doença infecciosa crônica que mais mata no mundo. Desde 1993, foi considerada emergência global pela Organização Mundial de Saúde<sup>1,2</sup>. Em 2005, foram estimados cerca de oito milhões de casos novos da doença no mundo e, aproximadamente, dois milhões de óbitos ao ano, sendo apenas a metade dos casos estimada notificada ao órgão<sup>1</sup>. Os principais fatores contribuintes para o agravamento da doença no mundo são: a desigualdade social, o advento da Aids, o envelhecimento populacional, os grandes movimentos migratórios<sup>3</sup>, o cuidado inadequado da saúde<sup>4</sup> e, associado a estes, a falta de informação, como um dos maiores obstáculos para o seu controle<sup>2</sup>.



No Brasil, a tuberculose não é um problema de saúde pública re-emergente como em alguns países europeus, aqui ela é um problema presente e “ficante” há muito tempo<sup>3</sup>. O país ocupa, hoje, o 18º lugar entre os países com os maiores números de casos no mundo<sup>2</sup>. São registrados nacionalmente, por ano, cerca de 5 a 6 mil mortes pela doença<sup>5</sup>. Recentemente, constatou-se, uma redução significativa da incidência de casos novos no país, que passou de 51,44/100.000 habitantes em 1999 para 37,12/100.000 habitantes, em 2008<sup>6</sup>. Entretanto, no Rio de Janeiro, em 2008, a incidência foi a maior do país, com 68,64/100.000 habitantes<sup>7</sup> e, em algumas localidades mais carentes, como o Complexo de Manguinhos, a incidência anual já atingiu 145/100.000 habitantes<sup>8</sup>.

O bairro de Manguinhos apresenta o terceiro menor Índice de Desenvolvimento Humano do Rio de Janeiro e é considerado o pior em saneamento básico, com alta população carcerária. Possui um perfil de dependentes químicos e alcoolismo, com grande número de moradores de rua, caracterizado pela pobreza extrema e baixa educação. Tais problemas acentuam as dificuldades no controle da TB<sup>9</sup>.

Segundo o Ministério da Saúde, obedecer aos esquemas terapêuticos adequados e recomendados torna a tuberculose curável em praticamente 100% dos casos. Utilizar corretamente os medicamentos, por tempo suficiente, garante a cura do paciente<sup>5</sup>.

Apesar de eficazes no combate ao *Mycobacterium tuberculosis*, os medicamentos para tuberculose podem causar reações adversas capazes de comprometer o tratamento, contribuindo para a não adesão ao mesmo<sup>10</sup>.

A Reação Adversa a Medicamentos (RAM) consiste em qualquer efeito nocivo, involuntário, apresentado após a administração de doses de medicamentos normalmente utilizadas pelo homem para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença<sup>11</sup>.

O abandono do tratamento compromete o controle da doença, dificulta a cura, aumenta o tempo e o custo do tratamento<sup>4</sup>.

Dentre os contribuintes para o agravamento da doença estão as reações adversas aos medicamentos e o abandono do tratamento. Destaca-se o caso do Complexo de Manguinhos que, a exemplo de muitas outras comunidades situadas nos grandes centros urbanos, apresenta incidência muito acima da média nacional e regional, e por isso merece estudo detalhado.

O presente estudo teve por objetivo estimar a frequência e caracterizar as reações adversas a medicamentos antituberculose na população atendida no Centro de Saúde

Escola Germano Sinval Faria (CSEGSF), situado em Manguinhos, cidade do Rio de Janeiro, assim como verificar a sua influência no abandono ao tratamento.

## **Métodos**

Este estudo é parte do Projeto “*Fatores associados aos desfechos do tratamento da tuberculose em um centro de atenção básica de saúde: uma análise sob a ótica antropológica e epidemiológica*”<sup>13</sup> pertencente ao Fundo Global da Tuberculose desenvolvido no CSEGSF, Fiocruz/RJ.

As informações necessárias para o estudo foram obtidas no SINAN/SMS RJ, no prontuário, no livro preto de acompanhamento dos casos, e no cadastro informatizado dos pacientes do CSEGSF. Essas fontes serviram de base para que os pesquisadores do Projeto<sup>13</sup> pudessem definir os “casos”, a partir do qual o estudo das reações adversas foi realizado.

### Delineamento e população de estudo

O presente estudo é do tipo coorte retrospectivo, com revisão de prontuários.

A população de referência foi constituída pelos casos novos de tuberculose pulmonar atendidos no ambulatório do CSEGSF. Segundo o Manual Técnico para o Controle da Tuberculose, é considerado caso de tuberculose, *todo indivíduo com diagnóstico confirmado por baciloscopia ou cultura e aquele em que o médico, com base nos dados clínico-epidemiológicos e nos resultados de exames complementares, firma o diagnóstico de tuberculose*. Caso novo é o doente com tuberculose que nunca se submeteu à quimioterapia antituberculosa, ou o fez por menos de 30 dias, ou ainda foi tratado para tuberculose há mais de cinco anos<sup>12</sup>.

Foram incluídos na pesquisa crianças, adultos e idosos de ambos os sexos, moradores do Complexo de Manguinhos, bairro do RJ, com diagnóstico confirmado de tuberculose pulmonar, considerados casos novos entre de janeiro de 2004 a dezembro de 2008. Os casos elegíveis para o estudo totalizaram cento e setenta e seis pacientes. Os critérios de exclusão foram: indivíduos não considerados casos novos de TB tuberculose pulmonar; moradores de outros bairros do RJ; acometidos por outros tipos de TB tuberculose; e pacientes que possuíam como situação de encerramento “alta por mudança de diagnóstico” ou “transferência para outro serviço de saúde”.

Os cento e setenta e seis pacientes selecionados pelo o Projeto<sup>13</sup> foram acompanhados até o encerramento do tratamento.

### Fontes de informação, coleta de dados e variáveis do estudo

Para a coleta de informações foram elaborados o Formulário de Coleta de Dados do Prontuário, em versão eletrônica, utilizando o programa *Access* (Versão 2.0, 2003), e o Manual de Instruções de Preenchimento. Os dois instrumentos foram padronizados e testados.

As informações extraídas dos prontuários foram complementadas com as do Projeto<sup>13</sup>.

A coleta de dados foi efetuada pela pesquisadora principal, entre Junho/Julho de 2010. Para garantir a qualidade dessa etapa, e aprimorar a padronização dos procedimentos, os dados foram novamente extraídos em 10% dos prontuários por outras duas autoras (LG, SR), e as divergências discutidas e resolvidas consensualmente.

As variáveis consideradas foram:

*Reação Adversa a Medicamentos (RAM)*: informação extraída das folhas de evolução dos prontuários dos pacientes, com as respectivas datas. Todas as comorbidades foram registradas.

*Situação de encerramento dos casos*: Essa informação foi proveniente dos dados coletados para o Projeto<sup>13</sup>. As categorias da variável são: alta por abandono, alta por cura, óbito por tuberculose, óbito por outras causas e falência/tuberculose multirresistente.

As definições de abandono, falência/TBMR e óbito empregadas provêm do livro de “Registro de pacientes e acompanhamento de tratamento dos casos de tuberculose”, criado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose, MS<sup>14</sup>, e são as seguintes:

Abandono: “Será dado ao doente que deixou de comparecer à unidade por mais de 30 dias consecutivos, após a data prevista para seu retorno. Nos casos de tratamento supervisionado, o prazo de 30 dias é contado a partir da data da última tomada da droga.<sup>14</sup>”

Falência/TBMR: “Será dada quando houver persistência da positividade do escarro ao final do tratamento. São também classificados como falência, os doentes que no início do tratamento são fortemente positivos (++ ou +++) e mantêm essa situação até o quarto mês, ou aqueles com positividade inicial seguida de negatificação e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do 4º mês de tratamento.<sup>14</sup>”

Óbito: “Será dado por ocasião do conhecimento da morte do paciente durante o tratamento. A classificação é feita em óbito por TB ou por outras causas<sup>14</sup>.”

Cura: “Para fins deste estudo, foram considerados como cura todos os casos que receberam alta médica do tratamento de TB e, ainda, aqueles que fizeram o tratamento

até o final do 5º mês e receberam os medicamentos para o último mês, mesmo que não tenham retornado para receber alta.”

A comprovação de cura, segundo os dados provenientes do Projeto<sup>13</sup>, foi considerada a partir de:

(5) Baciloscopia Negativa: quando os pacientes pulmonares inicialmente positivos apresentarem, durante o tratamento, pelo menos duas baciloscopias negativas: uma na fase de acompanhamento e outra no final do tratamento.

(6) Melhora Clínico-Radiológica: após completar o tratamento com base em critérios clínicos e radiológicos. Tem que haver o registro de alta médica com relato de melhora radiológica.

(7) Sem exames complementares: será considerada quando o paciente recebe alta médica do tratamento de tuberculose por ter completado o tratamento, porém não há registro dos critérios de cura utilizados.

(8) Sem consulta de alta: será considerada quando o paciente receber os medicamentos para o último mês de tratamento, e não comparecer à consulta de alta.

*Co-morbidades associadas:* todas as co-morbidades foram registradas para a posterior análise do algoritmo de Naranjo<sup>15</sup>. Foi considerada a data de ocorrência do primeiro registro das mesmas durante o período de tratamento do paciente. O Código Internacional de Doenças (CID-10) foi anexado ao formulário eletrônico, possibilitando identificar o(s) CID(s) descrito(s) no(s) prontuário(s). Foram, ainda, registrados sintomas ou sinais que poderiam ser RAMs.

*Sexo e idade:* informações obtidas nos prontuários. A idade foi extraída como variável contínua e posteriormente categorizada nas seguintes faixas etárias: 0 a 19 anos, 20 a 49 anos e 50 ou mais.

*Escolaridade:* foi obtida a partir dos dados coletados para o Projeto<sup>13</sup> e categorizada em: até o ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, médio e superior e sem informação.

*Medicamentos usados:* informação foi proveniente das folhas de evolução dos prontuários, com as datas das prescrições. As categorias consideradas foram: prescrito (P), suspenso pelo paciente (SP), suspenso pelo médico (SM), abandono (A), fim da terapia (F) e doses fora do protocolo (P\*). Para a análise, foram criadas as categorias “até 4” e “5 ou mais”. A contagem dos fármacos utilizados durante o tratamento foi feita desconsiderando prescrições repetidas.

## Análise de Dados

Foi realizada análise descritiva dos dados, das informações sobre os pacientes, os medicamentos e as RAMs, em valores absolutos e como proporções.

Para comparar os grupos de pacientes conforme a situação de encerramento (cura, abandono), estimou-se o risco relativo (RR), com intervalo de confiança de 95%, as diferenças entre as proporções foram testadas com o Qui quadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson. Verificou-se também, o comportamento das médias e das medianas das variáveis contínuas.

As reações adversas a medicamentos foram descritas quanto à probabilidade de ocorrência pelos fármacos antituberculose, período de ocorrência (até 2º mês/após 3º mês) e frequência.

A classificação da gravidade das RAMs foi feita de acordo com a classificação adotada pelo MS<sup>14</sup>, em dois tipos: efeitos menores, onde não há modificação imediata do esquema padronizado, e efeitos maiores, que podem implicar na interrupção ou na alteração do tratamento. As outras RAMs não descritas pelo MS e que constavam no prontuário médico foram consideradas com base na literatura científica<sup>16,17,18,19</sup>.

A probabilidade de associar o uso de medicamentos com a reação adversa foi analisada com o auxílio do algoritmo de Naranjo, que contém dez perguntas com atribuição de pontos para cada uma delas, entre as quais destacam-se: verificação da compatibilidade do tempo entre o aparecimento da reação e o uso do medicamento; natureza da reação; características farmacológicas do medicamento; causas alternativas<sup>15</sup>. O algoritmo permite classificar a RAM como definida, provável, possível ou duvidosa.

Nessa análise foram consideradas: a data do primeiro registro das RAMs, as datas dos fármacos registrados até o momento do aparecimento das RAMs e as datas do primeiro registro dos CIDs. Assim, foi possível verificar a força da associação, os aspectos de temporalidade, a consistência das informações, a plausibilidade, a especificidade, a coerência das informações permitindo a análise das RAMs nesse contexto.

As RAMs foram classificadas também quanto ao sistema-órgão afetado de acordo com a terminologia da OMS (WHO-ART, Upsala Monitoring Centre, 2005)<sup>20</sup>.

Os dados foram analisados considerando-se três unidades: os pacientes, os medicamentos e as RAMs.

As análises foram realizadas com o *Statistical Package for the Social Science (SPSS)* versão 17.0.

#### Aspectos Éticos

O Projeto<sup>13</sup> foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Fundação Oswaldo Cruz - CEP/ENSP/Fiocruz, com o número 0038.0.031.000-09.

#### **Resultados**

Os 176 pacientes selecionados foram incluídos nas análises. A idade variou de 1 a 85 anos (média= 32,4 anos; mediana= 29,0 anos). Do total, 64,2% (113) dos pacientes são do sexo masculino, 72,7% (128) têm entre 20 e 49 anos de idade, 71,6% (126) sem informação sobre escolaridade, 91,5% (161) tiveram até 3 co-morbidades registradas durante o tratamento, 66,5% (117) usam até 4 medicamentos, 58,5% (103) não tiveram reação adversa e 71,6% (126) foram curados.

A média de medicamentos utilizados foi de 4,46 fármacos e a mediana de 3 fármacos.

Dos 176 pacientes estudados, 73(41,5%) desenvolveram uma ou mais RAMs, num total de 126 ocorrências (Tabela 1 e 2).

Apesar de a doença incidir mais no sexo masculino, na amostra estudada a proporção de RAMs entre as mulheres é maior (54,0% e 34,5%). (Tabela 2). As RAMs são positivamente associadas, e apresentam significância estatística, com o sexo feminino (RR=1,42; IC95% 1,06-1,92), entre adultos de 20 a 49 anos de idade (RR=1,38; IC95% 1,07-1,78) e 50 ou mais (RR=1,63; IC95% 0,99-2,67). Pacientes em uso de 5 ou mais medicamentos apresentaram probabilidade 75% maior de sofrer RAMs, em relação àqueles em uso de 4 ou menos. A relação entre ter co-morbidades registradas e apresentar RAMs é direta e crescente. Em relação aos pacientes sem co-morbidades registradas, aqueles com 1 a 3 co-morbidades, ou acima de 3, apresentaram probabilidade 56% e quase quatro vezes maior de sofrer RAMs, respectivamente.

Das 126 ocorrências de reações adversas, 77,8% (98) estão descritas no Guia de Vigilância Epidemiológica, do MS. Do total, 71,4% são consideradas reações menores, 6,4% maiores e as outras perfazem 22,2%. Entre essas últimas, a mais freqüente é a tontura com 32,1% (Tabela 2). Não foi observado nenhum óbito devido às RAMs antituberculose.

Os sistemas-órgãos mais afetados por RAMs foram o gastrointestinal (29,4%), a pele e os anexos (21,4%), o sistema nervoso central e periférico (14,3%) e sistema músculo-esquelético (10,3%). Também foram encontrados distúrbios do sistema urinário, do fígado e da vesícula biliar, do aparelho reprodutor feminino, das células brancas e sistema reticulo endotelial, das células sanguíneas vermelhas, do metabolismo e da nutrição, do estado geral e psiquiátricos, que compreenderam, cada um, de 0,8 a 5,5% dos casos analisados.

A Tabela 3 descreve o período de ocorrência das RAMs segundo a gravidade, bem como segundo os medicamentos associados. As RAMs podem estar associadas a mais de um fármaco, já que eles compartilham um elenco de efeitos indesejáveis, parte deles atribuível a processos farmacocinéticos comuns aos mesmos. Na amostra estudada, 64,3% (81) das reações ocorreram nos dois primeiros meses de tratamento sendo a combinação rifampicina + isoniazida + pirazinamida (Esquema I) a mais imputada às reações. Outras combinações de fármacos estão associadas a 4% das RAMs estudadas.

A análise da probabilidade das reações adversas serem causadas pelos medicamentos, realizada com o auxílio do algoritmo de Naranjo, mostrou predomínio de reações prováveis (75%) seguido de reações possíveis (24%) e definida (1%).

A Tabela 4 mostra que o uso de 5 ou mais medicamentos e de apresentar 1 a 3 comorbidades conferiram proteção de 25% para o abandono sendo a diferença estatisticamente significativa na análise univariada (RR= 0,75; IC95% 0,64-0,88 e RR= 0,75; IC95% 0,60-0,93). Ter reação adversa conferiu proteção de 24% para o abandono (RR= 0,76; IC95% 0,64-0,89).

## **Discussão**

As características dos casos de tuberculose atendidos no CSEGSF mostraram que houve predomínio de homens, adultos, sem informação sobre escolaridade, com até 3 co-morbidades, que utilizaram até quatro medicamentos, sem RAMs e de pacientes curados.

Um dos principais achados desse estudo é que 42% dos pacientes do Complexo de Manguinhos/RJ, atendidos no CSEGSF/Ensp/Fiocruz, apresentaram RAMs antituberculose, sendo  $\frac{3}{4}$  delas prováveis. Do total de RAMs, 78% estão descritas no Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde e 71,4% são consideradas de menor gravidade. Um terço das reações atingiu o sistema gastrointestinal, embora

praticamente todos os sistemas tenham sido afetados. Os pacientes mais velhos, do sexo feminino, curados, com número mais elevado de co-morbidades e de fármacos usados, apresentaram maior probabilidade de sofrer reações adversas aos medicamentos ao longo do tratamento. O resultado é surpreendente, uma vez que era de se supor que os pacientes que evoluíram para a cura teriam probabilidade menor de ter apresentado RAMs, comparados aos que abandonaram o tratamento, já que a hipótese inicial era que os efeitos indesejáveis do tratamento seriam fator de risco para o abandono. Como se verá adiante, a hipótese não parece ter sido refutada pelo resultado, possível fruto de viés associado ao desenho do estudo.

O estudo mostrou elevada frequência de RAMs, que é semelhante à encontrada em estudo realizado na cidade de São Paulo<sup>21</sup>, em 2008, que estimou em 49,1% a proporção dos pacientes, atendidos em um ambulatório de hospital escola, que apresentaram uma ou mais RAMs antituberculose. Estudo retrospectivo realizado no Canadá, 2007, com 1061 pacientes, verificou a ocorrência de 30% de reações adversas aos medicamentos antituberculose<sup>22</sup>. No entanto, há estudos prospectivos como o realizado recentemente no Brasil mostrando que os problemas com os fármacos antituberculose podem chegar a 83,5%<sup>23</sup>. No presente estudo, aparentemente, parcela dos pacientes apresentou múltiplos problemas de saúde, como doenças crônicas, que fizeram com que os mesmos retornassem com maior assiduidade ao CSEGSF, possibilitando identificar as RAMs.

Observou-se, também, frequência elevada de abandono do tratamento (24,4%). A média nacional de abandono está em torno de 12%<sup>24</sup> podendo chegar a 27,3% em algumas capitais<sup>25</sup> e a OMS tem como meta reduzir para 5%<sup>1</sup>. A elevada frequência de abandono encontrada é o reflexo do cenário da tuberculose em muitas localidades do país, onde os problemas sociais, tais como fome, miséria, ausência de trabalho fixo, por si só, são fatores de risco para o abandono do tratamento<sup>26</sup>. Assim sendo, nota-se que esses pacientes possuem necessidades mais urgentes e a tuberculose pode ser um problema secundário para tal população. Verificou-se ainda uma frequência maior de abandono nos homens comparada às mulheres (29,4% vs 18,3%) e na faixa etária de 0 a 19 anos (37%), comparada às demais (20 a 49, 50 ou mais, com 23,6% e 21,1%, respectivamente) embora sem significância estatística, essas estimativas são condizentes com outro estudo retrospectivo, realizado em Cuiabá (MT) que verificou, também uma maior frequência de abandono nos homens comparada a das mulheres e entre os mais jovens comparado aos idosos<sup>25</sup>.

Com relação a esses dados, deve-se ressaltar que o perfil dos pacientes que evoluem



para a cura, contrastado com o dos pacientes que abandonam o tratamento, sugere a ocorrência de viés de perdas, comum em estudos de coorte. É possível conjecturar que houve perdas seletivas, no sentido de que mulheres, mais velhas, com mais comorbidades, que evoluíram para a cura, freqüentaram com mais assiduidade o Centro de Saúde, de forma a permitir que as reações adversas fossem identificadas e registradas. Por outro lado, homens, jovens, com menos co-morbidades, abandonaram o tratamento, e por isso o registro das reações adversas é menor. Esse último grupo pode ter feito o tratamento de forma irregular (deixar de tomar os fármacos durante alguns dias ou ainda não comparecer às consultas), ter apresentado reações adversas menores, mais incidentes nos dois primeiros meses, e não ter retornado ao Centro de Saúde para as consultas subsequentes.

As variáveis sexo feminino e idade avançada foram fatores de risco para a ocorrência de RAM antituberculose segundo análise estratificada o que está de acordo com o encontrado em outros estudos<sup>10, 27, 28</sup>. Estudo retrospectivo, realizado em hospital universitário na Índia, mostrou que as RAMs ocorreram em 60% no sexo feminino. O mecanismo não é conhecido, e há várias interpretações, entre elas, o fato de as mulheres passarem por oscilações hormonais em várias fases da vida, o que pode modificar a resposta aos medicamentos<sup>10</sup>; ademais, a interação dos fármacos antituberculose com anticoncepcionais pode favorecer o aparecimento das RAMs<sup>16, 18</sup>, ou, ainda, são elas quem mais comparecem aos serviços de saúde, facilitando a detecção das RAMs. Quanto à faixa etária, a população mais idosa ( $\geq 50$  anos) é a mais susceptível ao desenvolvimento de RAMs, principalmente as mais graves<sup>10, 27, 28</sup>, pois respondem aos fármacos de maneira diferente. Observou-se o mesmo em estudos no Reino Unido<sup>28</sup> e Canadá<sup>22</sup>. Já Kishore et al<sup>10</sup>, encontraram 50% das RAMs em adultos (21-50 anos). Os pacientes com mais de 60 anos são susceptíveis a intoxicações<sup>12</sup>, pois o metabolismo hepático, bem como o renal, ficam comprometidos com a idade, favorecendo o acúmulo de metabólitos e o surgimento de RAMs<sup>29</sup>.

A magnitude da tuberculose é agravada por outras co-morbidades que afligem os pacientes tuberculosos. Assim, o número de fármacos a ser utilizado tende a ser maior e pode predispor ao surgimento de reações adversas. Na amostra estudada, os pacientes que utilizaram mais de cinco fármacos ao longo do tratamento desenvolveram mais RAMs. Estudo nacional<sup>21</sup> e a maioria dos estudos internacionais não avaliaram a utilização de 5 ou mais medicamentos em relação ao aparecimento das RAMs<sup>27, 28, 31</sup>. Entretanto, Kishore et.al, 2008<sup>10</sup>, na Índia, observou que quase metade dos pacientes

que desenvolveram RAMs receberam prescrição de mais de cinco medicamentos. Dada a duração do tratamento da tuberculose é comum observar uso concomitante de outros medicamentos para tratamento de co-morbidades.

No que diz respeito à gravidade, verificou-se frequência mais elevada de reações menores, comparada a das maiores e a de outras, o que também foi observado em estudo nacional realizado na cidade de São Paulo, onde 81% das RAMs foram consideradas menores<sup>21</sup>. O critério de classificação da gravidade utilizado, baseado no do MS<sup>5</sup>, é diferente do adotado em outros países que, por sua vez, modifica-se entre os diferentes estudos, tornando a comparabilidade dos resultados restrita. Distúrbios gastrointestinais, afecções cutâneas e dores articulares foram os problemas mais identificados. Os distúrbios gastrointestinais, caracterizados por irritação gástrica, náuseas, vômitos, epigastria e dor abdominal, estiveram presentes na maioria dos estudos epidemiológicos analisados<sup>10, 21, 22, 27, 28, 30</sup> com frequências variando de 0,9%<sup>30</sup> a 29,7%<sup>21</sup>. Hepatototoxicidade, exantema e trombocitopenia tiveram uma frequência semelhante ao estudo de Omerod & Horsfield<sup>28</sup>, 1996, realizado no Reino Unido (5% de RAMs graves). Em estudo nacional realizado em São Paulo com 297 pacientes, 3,7% dos pacientes (n=11) tiveram que alterar o regime medicamentoso devido às reações adversas, sendo, a hepatotoxicidade responsável por 63,7% dos casos de mudança<sup>21</sup>. Comparado a outros estudos<sup>10, 21, 22, 27</sup>, a nossa amostra apresentou baixo percentual de hepatotoxicidade (2,4%) ocasionada pelos fármacos antituberculose, o que pode ser explicado, em parte, pelo fato de muitos pacientes não retornarem ao CSEGSF para realização de exames complementares que evidenciariam possíveis alterações hepáticas atribuídas às RAMs.

Observamos que os fármacos do esquema I de tratamento estiveram associados à maioria das reações desenvolvidas (42,9%). Outros estudos<sup>10, 21, 27, 28, 30</sup>, ainda que com desenhos diferentes chegaram à mesma conclusão. Em nossa amostra, rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamida (Z) podem estar associados à hepatotoxicidade, às artralgias e aos distúrbios gastrointestinais, fato este explicado por seus mecanismos comuns de produção de reações adversas<sup>18,19</sup>.

Sabe-se que grande parte das RAMs ocorre nos primeiros meses de tratamento da tuberculose<sup>21, 27, 28, 30</sup>, embora manifestações graves, como a hepatotoxicidade, possam acontecer até após o quinto mês de tratamento<sup>31</sup>. Da mesma forma em nosso estudo, a maioria (64,3%) das RAMs também ocorreu nos dois primeiros meses de tratamento, fato que talvez possa ser explicado pelo uso simultâneo, no período, dos três fármacos

imputados à maioria das RAMs observadas.

Em relação ao manejo das RAMs, do total de pacientes com RAMs, 22(30,1%) fizeram tratamento das reações adversas com fármacos sintomáticos, 48(65,8%) não receberam tratamento medicamentoso para as RAMs e 3(4,1%) tiveram um dos medicamentos antituberculose suspensos devido a reações adversas. Assim, é necessário o acompanhamento e a avaliação médica nas primeiras semanas de tratamento, a fim de contribuir para prevenção e detecção das RAMs, e evitar interrupções do tratamento. Uma das medidas já adotadas no país é a utilização da piridoxina associada ao tratamento antituberculose, para evitar a neuropatia periférica.

A análise do gradiente de probabilidade da relação fármaco *versus* RAM ser causal depende, em grande parte, das informações obtidas, principalmente quanto às causas alternativas, como outras doenças e uso de outros fármacos. Nossos achados permitiram caracterizar a maioria (75%) das reações adversas como provavelmente ocasionadas pelos fármacos suspeitos. Estudo retrospectivo realizado na Índia com 326 pacientes encontrou causalidade semelhante à nossa, de 72,5%<sup>10</sup> de RAMs provavelmente ocasionadas pelos medicamentos antituberculose. Já estudo retrospectivo, realizado no Canadá, com 1061 pacientes durante cinco anos, encontrou proporção de 51,7%, além de 20,9% consideradas como definitivamente causadas pelos mesmos<sup>22</sup>. A literatura<sup>32, 33</sup> descreve vários instrumentos para a análise do grau de probabilidade das RAMs serem causadas pelos medicamentos. Todos os instrumentos baseiam-se na análise de quesitos básicos para a relação medicamento vs RAM, que são temporalidade, plausibilidade farmacológica e causas alternativas. A escala de probabilidades de Naranjo<sup>15</sup>, utilizada neste estudo, é um método validado e amplamente utilizado há várias décadas, aplicado em estudos prospectivos e retrospectivos. Contudo, observam-se variações entre os graus de probabilidade obtidos nos diferentes estudos. A qualidade da informação obtida em cada estudo, assim como a fonte de evidências considerada na literatura, podem ser fontes desta variação.

Segundo o MS<sup>5</sup>, adesão ao tratamento é consequência do modo como o paciente é atendido no serviço de saúde. De um modo geral, os profissionais do CSEGSF registraram um percentual elevado de RAMs, demonstrando conscientização sobre a situação clínica do paciente, o que é de se esperar, já que o Centro de Saúde é campo de ensino e pesquisa. Embora de modo subjetivo, e sujeito a confirmação em outros estudos, foi possível observar, pelos registros nos prontuários que, nos casos de confiança estabelecida entre o paciente e o médico, o retorno às consultas agendadas e o

cumprimento do tratamento no período inicialmente estabelecido pelo médico era obedecido pelo paciente. Todavia, faz-se necessário traçar um plano de tratamento das RAMs, já que na maioria dos casos (65,8%) não houve tratamento algum. Vale lembrar, também, que os pacientes atendidos no CSEGSF refletem o cenário da tuberculose em muitos locais do país, caracterizado pela fome, subnutrição, presença de doenças crônicas, HIV, e etilismo, que contribuem para o desenvolvimento das RAMs.

Quanto às limitações do estudo, é preciso considerar que, face ao desenho retrospectivo, não há garantia de que todos os medicamentos prescritos ao longo do tratamento foram utilizados pelos pacientes. Além disso, o modo como foram consumidos pode ter sido diferente do prescrito em termos de dose e frequência de utilização. O não comparecimento dos pacientes às consultas, conduta observada freqüentemente ao longo do tratamento, impossibilitou a obtenção de maiores informações. Como o registro em prontuário não é padronizado, em alguns deles havia falta de informação relevante sobre a evolução do paciente, e isso possivelmente foi fator limitante. Considerando as deficiências na qualidade dos registros em prontuário, incluindo as do nosso país, no qual há lacunas nas informações requeridas para a pesquisa em saúde, o registro nos prontuários do CSEGSF mostrou-se suficiente para o estudo das reações adversas a medicamentos. Na evolução dos pacientes, constavam, além da descrição da situação clínica, informações sobre os fármacos e as respectivas datas de prescrição. O fato de o CSEGSF desenvolver tecnologia, pesquisa e ensino na área da saúde pública certamente contribuiu para a obtenção de informações em qualidade e quantidade razoáveis. Possivelmente, aprimoramentos no registro de dados dos pacientes poderiam ser introduzidos. Todavia, não estava entre os objetivos do estudo, a análise profunda da qualidade dos prontuários como fonte de investigação. Além do prontuário, as informações sobre a tuberculose no CSEGSF são geradas por meio do sistema de Gerenciamento de Informações Locais (GIL) e pelo Gerenciamento de Saúde Básica (GSB). O GIL está instalado no Serviço de Documentação e Informação de Saúde (SEDIS) e foi criado pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), com o objetivo de integrar e interagir os sistemas utilizados nas Unidades Básicas de Saúde (UBS)<sup>9</sup>. No GIL consta a entrada de dados de produção das equipes, levantamentos realizados nas áreas, gerando relatórios mensais para encaminhamentos a SMS. Segundo Santos, 2009<sup>9</sup> há falta de informação sobre a forma como os dados são coletados na área, além da desinformação sobre as atualizações dos dados e levantamentos, bem como ausência de um setor de referência

para se trabalhar e tratar as questões relacionadas aos sistemas de informações utilizados no CSEGSF.

Para efeito de análise, as informações sobre co-morbidades foram consideradas uma única vez, na data do primeiro registro em prontuário. E estabeleceu-se o pressuposto da concomitância entre as co-morbidades e as RAMs, independente da data de ocorrência da mesma. Isso porque o desenho retrospectivo e a frequência, até certo ponto, irregular às consultas não permitiriam assegurar se um quadro agudo registrado em período diferente (anterior ou posterior) àquele de ocorrência da RAM, se apresentou, ou não, quando da ocorrência da RAM. Para condições crônicas, tais como a hipertensão ou o diabetes, o pressuposto não traz erros. Entretanto, para condições agudas, sintomáticas, pode ter havido superestimação das co-morbidades e sub-estimação das RAMs.

O elevado percentual de abandono verificado nessa população pode ser fruto da mobilidade populacional presente nessa área.

Ainda considerando os aspectos metodológicos, é preciso ressaltar que as diferenças encontradas nos desenhos dos estudos dificultaram a comparabilidade dos resultados. Além disso, vale lembrar que muitos países possuem o etambutol no esquema principal de tratamento da tuberculose (só agora adotado no Brasil), além da estreptomicina que são classificados como fármacos de primeira linha de tratamento.

Concluindo, o estudo sugere elevada ocorrência de reações adversas a medicamentos, detectada, sobretudo, em um sub-grupo de pacientes. Várias medidas podem ser tomadas em relação à diminuição desses valores, em particular, aquelas relacionadas ao aumento da consciência dos pacientes e dos profissionais. Em relação aos últimos, seria necessário proceder a mudanças no processo de trabalho e na organização da produção, visando difundir conhecimento técnico sobre a ocorrência das reações adversas a medicamentos, e criar mecanismos para desencadear ações de registro, tratamento e controle das mesmas. Do ponto de vista da investigação, estudos com desenho prospectivo, na população do Complexo de Manguinhos e em outras com perfil social e econômico semelhante, poderão, no futuro, trazer novas informações que possam controlar as reações adversas e aumentar a adesão ao tratamento da tuberculose.

## **Referências bibliográficas**

1. Hijjar MA, Procópio MJ, Freitas LMR, Guedes R, Bethem EP. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. *Pulmão RJ* 2005; 14:310-14.

2. Fundo Global da Tuberculose. Falta de informação ainda é o maior desafio. [http://www.fundoglobaltb.org.br/download/Pesquisa\\_FG-DATAUFF\\_tuberculose\\_jan-2010.PDF](http://www.fundoglobaltb.org.br/download/Pesquisa_FG-DATAUFF_tuberculose_jan-2010.PDF) (Acessado em: 29/Jul/2010).
3. Ruffino-Netto A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2002; 35: 51-8.
4. Mendes AM, Fensterseifer LM. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento? Bol Pneumol Sanit 2004; 12:25-36.
5. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
6. Ministério da Saúde. Incidência de tuberculose cai 27,58% em 10 anos. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. [http://www.infectologia.org.br/default.asp?site\\_Acao=&paginaId=134&mNotiAcao=mostraNoticia&noticiaId=10014](http://www.infectologia.org.br/default.asp?site_Acao=&paginaId=134&mNotiAcao=mostraNoticia&noticiaId=10014) (Acessado em: 28/ Nov/2009).
7. Ministério da Saúde .Rio é o estado com maior incidência de tuberculose, diz ministério. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. <http://g1.globo.com/Noticias/Brasil/0,,MUL1542625-5598,00-RIO+E+O+ESTADO+COM+MAIOR+INCIDENCIA+DE+TUBERCULOSE+DIZ+MINISTERIO.html> (Acessado em: 25/Mar/ 2010).
8. Mendes JM, Fonseca LS, Lourenço MC, Ferreira RMC, Saad MHF. Um estudo retrospectivo dos aspectos epidemiológicos da tuberculose na comunidade do Complexo de Manguinhos localizado em área urbana do Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2002. J Bras Pneumol 2007; 33: 443-7.
9. Santos AL. Diagnóstico do abandono do tratamento da tuberculose na área de abrangência do Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria. [dissertação de mestrado profissionalizante em Saúde da Família ]. [Rio de Janeiro]: Universidade Estácio de Sá; 2009. 94p.
10. Kishore PV, Subish P, Pradip O, Shankar PR. Pattern of Adverse Drug Reactions Experienced by Tuberculosis Patients in a Tertiary Care Teaching Hospital in Western Nepal. Pak. J. Pharm. Sci 2008; 21: 51-6.
11. Rosa MB, Perini E. Erros de medicação: quem foi? Revista. Assoc. Med. Bras. 2003; 49: 335-41.
12. Ministério da Saúde. Manual técnico para o controle da tuberculose: caderno de atenção básica – nº6. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
13. Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – FIOCRUZ-RJ. Fatores associados aos desfechos do tratamento da tuberculose em um centro de atenção básica de saúde: uma análise sob a ótica antropológica e epidemiológica. Projeto de pesquisa aprovado pelo

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Fundação Oswaldo Cruz com o número 0038.0.031.000-09.

14. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Registro de pacientes e acompanhamento de tratamento dos casos de tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde.
15. Naranjo, CA, Busto, U, Seliers, EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
16. Drugdex Evaluations. Micromedex 2.0 Health Care Series. Thomson Reuters. <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian>. (Acessado em: 16/Ago/2010).
17. Kasper DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
18. Goodman & Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. Section IX, Chemotherapy of microbial diseases ; 1027-224 pg.
19. Dukes MNG, Aronson JK. *Meyler's side effects of Drugs*. 14th ed. New York: Elsevier; 2000. 1780p.
20. Uppsala Monitoring Centre(UMC). The WHO Adverse Reaction Terminology – WHO-ART. Terminology for coding clinical information in relation to drug therapy. <http://www.umc-products.com/graphics/3149.pdf>. (Acessado em: 26/Nov/2009).
21. Viera 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: 1049-55.
22. Marra F, Marra C A, Bruchet N, Richardson K, Moadebi S, Elwood R K, FitzGerald J M. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 868-75.
23. Maciel ELN, Guidoni LM, Favero JL, Hadad DJ, Molino LP, Dietze R. Efeitos adversos causados pelo novo esquema de tratamento da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. *J Bras Pneumol* 2010; 36:232-38.
24. Ruffino-Netto A. Programa de Controle da Tuberculose no Brasil: situação atual e novas perspectivas. *Informe Epidemiológico do SUS*, 2001; 10: 129-38.
25. Ferreira SMB, Silva AM, Botelho C. Abandono do tratamento da tuberculose pulmonar em Cuiabá – MT- Brasil. *J Bras Pneumol*. 2005; 31: 427-35.
26. Natal S, Valente J, Gerhardt, G, Penna, M L. Modelo de predição para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar. *Boletim de Pneumologia Sanitária* 1999; 7: 65-77.

27. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from firstline anti-tuberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1472–7.
28. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to anti-tuberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 37-42.
29. Rozenfeld S. Prevalência, fatores associados e mau uso de medicamentos entre idosos: uma revisão. *Cad. Saúde Pública*, 2003; 19: 717-24.
30. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pirazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 2026-30.
31. Pande JN, Singh SP, Khilnani GC, Khilnani S, Tandon RK. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax* 1996 Feb; 51(2): 132–6.
32. Karch H & Lasagna L. Adverse drug Reactions. A critical review. *JAMA* 1975; 234:1236-41.
33. WHO, The Uppsala Monitoring Centre (UMC). Causality Assessment of Suspected Adverse Reactions. <http://www.who-umc.org>. (Acessado em: 11/Jan/2011).



Tabela 1

Características da população de casos novos de tuberculose segundo a ocorrência de Reações Adversas aos Medicamentos Antituberculose (RAMs), Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria/ENSP/FIOCRUZ-RJ, 2004-2008.

Características dos pacientes	Sem RAMs N(%)	Com RAMs N(%)	Total N(%)	RR (IC95%)
Sexo				
Masculino	74(65,5)	39(34,5)	113(64,2)	1,0
Feminino	29(46,0)	34(54,0)	63(35,8)	1,42(1,06-1,92)*
Faixa etária				
0 a 19 anos	21(77,8)	6(22,2)	27(15,3)	1,0
20 a 49 anos	72(56,2)	56(43,8)	128(72,7)	1,38(1,07-1,78)*
50 ou mais	10(47,6)	11(52,4)	21(12,0)	1,63(0,99-2,67)*
Escolaridade§				
Até o ensino fundamental incompleto	14(63,6)	8(36,4)	22(44,0)	1,0
Ensino fundamental completo, médio e superior	16(57,1)	12(42,9)	28(56,0)	1,11(0,71-1,74)
Co-morbidades (nº CIDS)				
Nenhuma	50(79,4)	13(20,6)	63(35,8)	1,0
1 a 3	50(51,0)	48(49,0)	98(55,7)	1,56(1,23-1,96)**
mais de 3	3(20,0)	12(80,0)	15(8,5)	3,96(1,43-11,0)**
Número de Medicamentos				
Até 4	80(68,4)	37(31,6)	117(66,5)	1,0
5 ou mais	23(39,0)	36(61,0)	59(33,5)	1,75(1,25-2,47)**
<b>Total</b>	103(58,5)	73(41,5)	176(100,0)	

Tabela 2

Frequência de Reações Adversas aos Medicamentos Antituberculose (RAMs), por tipo e por gravidade CSEGSF/ENSP/FIOCRUZ-RJ, 2004-2008.

<b>Descrição das Reações Adversas</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
<b>Reações Adversas Menores</b>	90	71,4
Irritação gástrica ( náuseas, vômitos), epigastralgia, dor abdominal	37	29,3
Prurido cutâneo	20	15,9
Artralgia ou artrite	13	10,3
Cefaléia	6	4,8
Suor e urina de cor laranja	6	4,8
Mudança de comportamento (euforia, insônia, ansiedade e sonolência)	4	3,1
Neuropatia periférica (queimação das extremidades)	3	2,4
Febre	1	0,8
<b>Reações Adversas Maiores</b>	8	6,4
Exantema	3	2,4
Hepatotoxicidade (vômitos, hepatite, alteração das provas de função hepática)	3	2,4
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite	2	1,6
<b>Outras§</b>	28	22,2
<b>Total</b>	126	100,0

§ Refere-se às RAMs não descritas no Guia de Vigilância Epidemiológica e são: adenomegalia, alucinações, amenorréia, anemia, aumento do ácido úrico, aumento do fluxo menstrual, disúria, erupção cutânea, fraqueza, icterícia, lesões descamativas nos joelhos, lesões urticariformes, mal estar (indisposição), outros transtornos psicóticos, reação alérgica e tontura.

Tabela 3

Reações Adversas aos Medicamentos Antituberculose (RAMs) por gravidade e por medicamentos envolvidos, segundo o período do tratamento, CSEGSF/ENSP/FIOCRUZ-RJ, 2004-2008.

	Até o 2º mês N (%)	3º mês em diante N(%)	Total de RAMS N (%)
<b>Tipo de RAM</b>			
Menor	64(71,1)	26(28,9)	90(71,4)
Maior	3(37,5)	5(62,5)	8(6,4)
Outras	14(50,0)	14(50,0)	28(22,2)
<b>Fármacos</b>			
R+H+Z	50(92,6)	4(0,8)	54 (42,9)
R+H	16(42,1)	22(57,9)	38(30,2)
R	7(50,0)	7(50,0)	14(11,1)
H	3(33,3)	6(66,7)	9(7,1)
R+Z	2(100,0)	-	2(1,59)
Z	-	1(100,0)	1(0,8)
R+E	1(100,0)	-	1(0,8)
R+H+E	-	1(100,0)	1(0,8)
R+H+Z+E	-	1(100,0)	1(0,8)
Outras combinações §	2(40,0)	3(60,0)	5(4,0)
<b>Total</b>	<b>81(64,3)</b>	<b>45(35,7)</b>	<b>126(100,0)</b>

R = rifampicina; H = isoniazida; Z = pirazinamida; E = etambutol.

§ Outras combinações incluem: rifampicina+etinilestradiol; rifampicina+isoniazida+paracetamol+sulfadiazina+sulfametoxazol+omeprazol; rifampicina+efavirenz+metronidazol+sulfametoxazol; rifampicina + isoniazida+efavirenz+ sulfadiazina+sulfametoxazol+pirimetamina;isoniazida e etilismo.

Tabela 4

Características da população de casos novos de tuberculose segundo o encerramento, Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria/ENSP/FIOCRUZ-RJ, 2004-2008.

Características dos pacientes	Cura N(%)	Abandono N(%)	Total N(%)	RR (IC95%)	p-valor
Sexo					0,115
Masculino	77(70,6)	32(29,4)	109(64,5)	1,0	
Feminino	49(81,7)	11(18,3)	60(35,5)	0,86(0,73-1,02)	
Faixa etária					
0 a 19 anos	17(63,0)	10(37,0)	27(16,0)	1,0	
20 a 49 anos	94(76,4)	29(23,6)	123(72,8)	0,82(0,60-1,11)	0,149
50 ou mais	15(78,9)	4(21,1)	19(11,2)	0,79(0,55-1,15)	0,246
Comorbidades					
Nenhuma	38(61,3)	24(38,7)	62(36,7)	1,0	
1 a 3	75(81,5)	17(18,5)	92(54,4)	0,75(0,60-0,93)	0,005
3 ou mais	13(86,7)	2(13,3)	15(8,9)	0,70(0,53-0,93)	0,062
Número de Medicamentos					
Até 4	76(67,3)	37(32,7)	113(66,9)	1,0	0,002
5 ou mais	50(89,3)	6(10,7)	56(33,1)	0,75 (0,64-0,88)	
Reação Adversa					0,002
Não	66(66,0)	34(34,0)	100(59,2)	1,0	
Sim	60(87,0)	9(13,0)	69(40,8)	0,76 (0,64-0,89)	
<b>Total</b>	<b>126(74,6)</b>	<b>43(25,4)</b>	<b>169(100)</b>		

# Outras situações de encerramento observadas foram: óbito por tuberculose=5; óbito por outras causas=1; tuberculose multirresistente=1.

## 5.1 Resultados Adicionais

A fim de avaliar os fatores associados a cura e ao abandono na população estudada utilizamos uma técnica de análise exploratória de dados, a Análise de Correspondência Múltipla (ACM), adequada para analisar a tabela de contingência apresentada anteriormente (Tabela 4). Esta técnica permite estudar as relações e semelhanças existentes entre as categorias dispostas em linhas e colunas da tabela de contingência. Por ser de natureza descritiva, exploratória, caracteriza-se pela ausência de pressupostos e não permite fazer inferências para outras amostras. Segundo Sá Carvalho e Struchiner (1992) essa técnica permite a visualização gráfica das relações mais importantes das variáveis em estudo. Para essa análise os testes estatísticos não são utilizados.

A tabela abaixo mostra os autovalores e o percentual acumulado da variabilidade explicada por cada eixo de dimensão. Observa-se que as duas primeiras dimensões explicam 41,3% da variabilidade total dos dados, a primeira dimensão colaborando com 26,6%.

Quadro 7: Autovalores , percentual de variância por cada dimensão e percentual cumulativo.

Autovalores	Dimensões		
	1	2	3
Valores	0,355	0,196	0,172
% inércia parcial	26,630	14,664	12,873
% inércia total	26,630	41,294	54,167

A seguir, temos as contribuições absolutas e relativas de cada variável, observa-se que as variáveis que mais contribuíram no primeiro eixo foram: F2 (utilizar cinco ou mais fármacos), C1(nenhuma comorbidade), S (ter RAM) e C3 (3 ou mais comorbidades). No segundo eixo, essas contribuições foram ainda maiores sendo as variáveis F (sexo feminino); I3 (faixa etária 50 ou mais), I1( faixa etária de 0 a 19 anos) e M (sexo masculino) foram as variáveis que mais contribuíram.

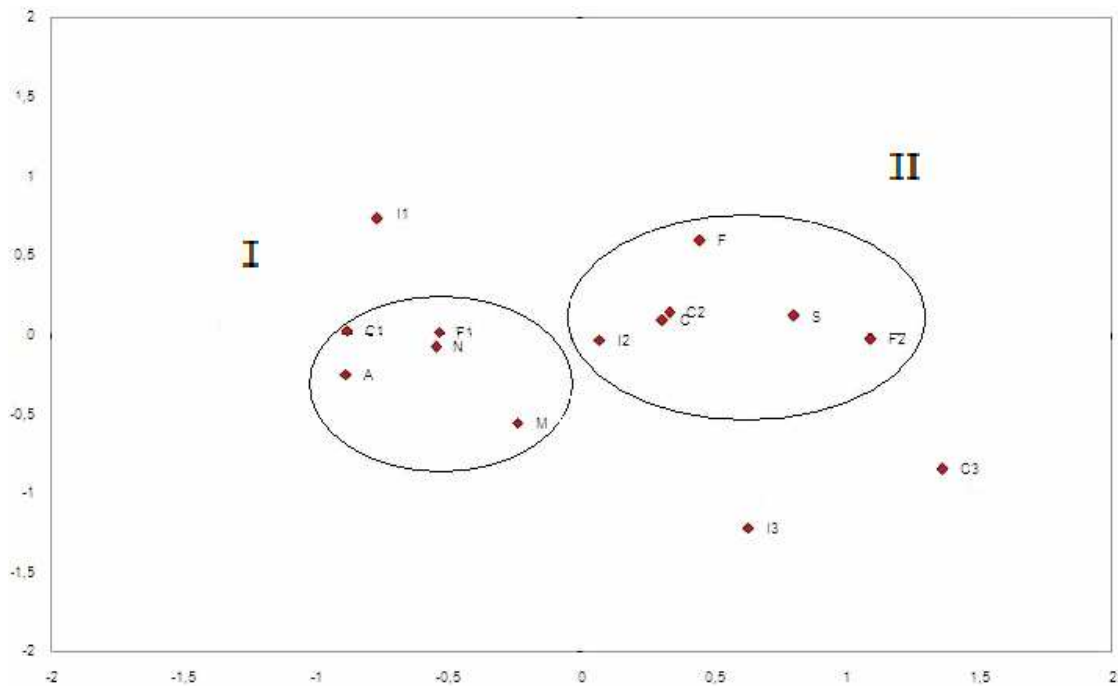
Quadro 8: Distribuição da contribuição absoluta e relativa da análise de correspondência para os dois primeiros eixos segundo as variáveis estudadas.

Variáveis	Contribuição			
	Eixo 1		Eixo 2	
	Absoluta	Relativa	Absoluta	Relativa
N	8,423	0,439	0,314	0,009
S	12,207	0,439	0,454	0,009
F	3,266	0,108	31,326	0,570
M	1,798	0,108	17,244	0,570
A	9,478	0,271	1,397	0,022
C	3,235	0,271	0,477	0,022
F1	9,147	0,588	0,012	0,000
F2	18,458	0,588	0,025	0,000
I1	4,162	0,106	19,960	0,279
I2	0,150	0,012	0,087	0,004
I3	2,089	0,050	20,947	0,277
C1	13,512	0,455	0,016	0,000
C2	2,752	0,129	0,906	0,023
C3	11,324	0,265	6,836	0,088

N – ausência de RAM; S – presença de RAM; F – sexo feminino; M – sexo masculino; A – abandono; C – cura; F1 – até 4 fármacos; F2 – 5 ou mais fármacos; I1 – faixa etária de 0 a 19 anos; I2 – faixa etária de 20 a 49 anos; I3 – faixa etária 50 ou mais; C1 – nenhuma comorbidade; C2 – 1 a 3 comorbidades; C3 – mais de 3 comorbidades.

Pela análise gráfica, parece existir dois grupos: No primeiro estão presentes os indivíduos que abandonaram o tratamento, do sexo masculino, que utilizaram até quatro fármacos, que não apresentaram co-morbidades e que não desenvolveram RAMs (A, M, F1, C1 e N); no outro grupo estão os indivíduos que foram curados, com idade de 20 a 49 anos, que utilizaram mais de cinco fármacos, que apresentaram de 1 a 3 comorbidades e que desenvolveram RAMs (C, I2, F2, C2 e S).

Figura 2: Visualização gráfica das características dos pacientes segundo a ocorrência de Reações Adversas aos Medicamentos Antituberculose (RAMs), Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria/ENSP/FIOCRUZ-RJ, 2004-2008 através das duas dimensões da análise de correspondência.

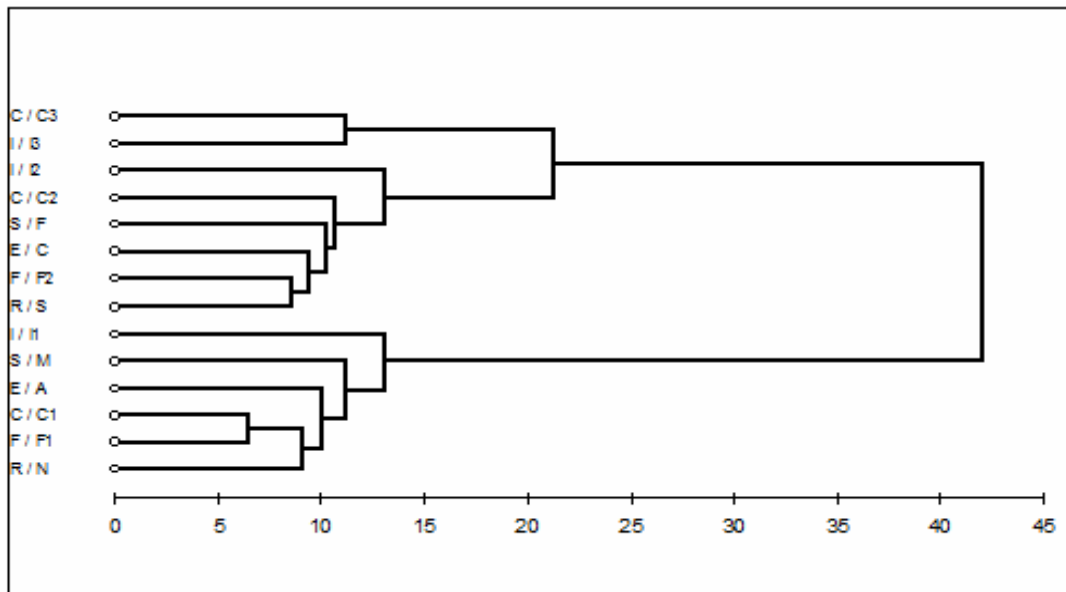


A – abandono; C – cura; N – ausência de RAM; S – presença de RAM; F – sexo feminino; M – sexo masculino; I1 – faixa etária de 0 a 19 anos; I2 – faixa etária de 20 a 49 anos; I3 – faixa etária 50 ou mais; F1 – até 4 fármacos; F2 – 5 ou mais fármacos; C1 – nenhuma comorbidade; C2 – 1 a 3 comorbidades; C3 – mais de 3 comorbidades.

Com o intuito de auxiliar na interpretação dos resultados da Análise de Correspondência recorremos à técnica de Análise de Agrupamento, através do dendograma que permite uma melhor visualização das variáveis associadas através da disposição das coordenadas das colunas das variáveis em cada dimensão.

O dendograma confirma os grupos observados na análise de correspondência múltipla; percebe-se claramente a formação de dois grupos observados anteriormente. As variáveis I3 e C3 parecem se aproximar mais do segundo grupo (II) e I1 mais do primeiro grupo (I) mostrados no gráfico da análise de correspondência múltipla.

Figura 3: Dendograma das coordenadas da análise de correspondência



R/N – ausência de RAM; R/S – presença de RAM; E/A – abandono; E/C – cura; I/I1 – faixa etária de 0 a 19 anos; I/I2 – faixa etária de 20 a 49 anos; I/I3 – faixa etária 50 ou mais; F/F1 – até 4 fármacos; F/F2 – 5 ou mais fármacos; C/C1 – nenhuma comorbidade; C/C2 – 1 a 3 comorbidades; C/C3 – 3 ou mais comorbidades.

Análises posteriores ainda serão feitas com relação à Análise de Correspondência Múltipla (ACM) para avaliar uma terceira dimensão com o objetivo de explicar a variabilidade da análise.

#### Referência:

Carvalho, MS, Strunchiner, CJ. Análise de Correspondência: uma aplicação do método à avaliação de serviços de vacinação. Cad. Saúde Pública. 1992; 8: 287-301.





## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão do perfil das reações adversas ocasionadas pelos fármacos antituberculose, assim como as características dos pacientes acometidos pelas RAMs, pode auxiliar prescritores e gestores na implantação de medidas que previnam a ocorrência de RAMs e a TB multirresistente. As reações adversas podem ser desencadeadas não apenas com o uso correto dos medicamentos, mas também com o uso incorreto e com o uso irregular, e contribuir para a não adesão ao tratamento. Por isso, é importante conhecer os fármacos, bem como as interações entre eles, além de esquemas específicos de tratamento da doença e das RAMs, caso seja necessário intervir e modificar os esquemas de tratamento.

Outra medida que precisa ser considerada pelos serviços de saúde refere-se à condição de abandono ser considerada como caso encerrado<sup>42</sup>, já que esse paciente representará mais gastos para o SUS, além de aumentar o tempo de tratamento, o número de fármacos, o sofrimento das famílias com a possibilidade de desenvolver TB multirresistente.

O percentual de cura do Programa de Controle da Tuberculose local foi de 71,6% e o percentual preconizado pelo Ministério da Saúde é curar pelo menos 85% dos casos diagnosticados de TB.

Os casos de TB diagnosticados sofreram um aumento ao longo do estudo que, embora pequeno em números absolutos, representou o dobro em termos relativos (23 vs 52, casos novos) (Anexo 4).

Os prontuários, de um modo geral, foram relativamente legíveis e completos do ponto de vista do tratamento dos pacientes. O registro sobre a evolução clínica do paciente foi bem descrita pelos profissionais de saúde demonstrando a conscientização dos mesmos, muitas vezes, quanto aos problemas ocasionados pelos fármacos antituberculose sendo possível, até, identificar um caso onde houve registro de efeito adverso a medicamentos, acompanhado do número da Classificação Internacional de Doenças. No entanto, algumas vezes, os profissionais não suspeitavam que o quadro clínico apresentado pelo paciente pudesse ser RAM. Por isso, seria recomendável aprofundar o estudo dos fármacos e dos problemas que eles podem ocasionar.

Finalmente, seria recomendável padronizar as informações do prontuário e garantir espaços de treinamento dos profissionais para captar RAMs, a partir das informações dos pacientes, de forma a lidar com elas de maneira a garantir a completude do

tratamento. Para melhorar a qualidade do registro seria aconselhável a criação do prontuário eletrônico no CSEGSF.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica 7 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
2. Silva JRL, Boechat N. O ressurgimento da tuberculose e o impacto do estudo da imunopatogenia pulmonar. J Bras Pneumol 2004 Jul/Ago; 30(4): 478-84.
3. Organización Panamericana de La Salud. Manual para el control de las enfermedades transmisibles 19ed. Washington: Organización Panamericana de La Salud; 2005.
4. Ministério da Saúde. Manual técnico para o controle da tuberculose: caderno de atenção básica – n°6. Brasília; 2002.
5. Fernandes, TMD, Almeida ABS, Nascimento DR. Memória da tuberculose [internet]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2001. [Acesso em: 20 fev.2009]. Disponível em: <http://www.cocsite.coc.fiocruz.br/tuberculose/index.htm>.
6. Ministério da Saúde. Incidência de tuberculose cai 27,58% em 10 anos.[internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. [Acesso em: 28 nov.2009]. Disponível em: [http://www.infectologia.org.br/default.asp?site\\_Acao=&paginaId=134&mNoti\\_Acao=mostraNoticia&noticiaId=10014](http://www.infectologia.org.br/default.asp?site_Acao=&paginaId=134&mNoti_Acao=mostraNoticia&noticiaId=10014).
7. Ruffino-Netto A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2002; 35: 51-8.
8. Mendes AM, Fensterseifer LM. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento? Bol Pneumol Sanit 2004; 12:25-36.
9. Fundo Global da Tuberculose. Falta de informação ainda é o maior desafio. [http://www.fundoglobaltb.org.br/download/Pesquisa\\_FG-DATAUFF\\_tuberculose\\_jan-2010.PDF](http://www.fundoglobaltb.org.br/download/Pesquisa_FG-DATAUFF_tuberculose_jan-2010.PDF) (Acessado em: 29/Jul/2010).
10. World Health Organization. Global Tuberculosis Control – WHO REPORT 2010. [ Acesso em 14 jan.2010]. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf).
11. Hijjar MA, Procópio MJ, Freitas LMR, Guedes R, Bethem EP. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. Pulmão RJ 2005 Dez; 14(4):310-314.
12. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes de Tuberculose. Versão 2009 (preliminar)[internet]. Brasília: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes de Tuberculose; 2009. [Acesso em: 26 nov.2009]. Disponível em: [http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/COM\\_TB/1\\_Epidemiologia\\_TB.pdf](http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/COM_TB/1_Epidemiologia_TB.pdf).

13. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
14. Bierrenbach AL, Gomes ABF, Noronha EF, Souza MFM. Incidência de tuberculose e taxa de cura, Brasil, 2000 a 2004. Rev Saúde Pública 2007 Mar; 41( Supl.1): 24-33.
15. Ruffino-Netto A. Programa de controle da tuberculose no Brasil: Situação atual e novas perspectivas. Informe Epidemiológico do SUS 2001 Jul/Set; 10(3): 129-138.
16. Ministério da Saúde .Rio é o estado com maior incidência de tuberculose, diz ministério. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. <http://g1.globo.com/Noticias/Brasil/0,,MUL1542625-5598,00-RIO+E+O+ESTADO+COM+MAIOR+INCIDENCIA+DE+TUBERCULOSE+DIZ+MINISTERIO.html> (Acessado em: 25/Mar/ 2010).
17. Mendes JM, Fonseca LS, Lourenço MC, Ferreira RMC, Saad MHF. Um estudo retrospectivo dos aspectos epidemiológicos da tuberculose na comunidade do Complexo de Mangueiros localizado em área urbana do Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2002. J Bras Pneumol 2007 Jul/Ago; 33(4):443-47.
18. Braga JU. Vigilância epidemiológica e o sistema de informação da tuberculose no Brasil, 2001-2003. Rev Saúde Pública 2007 Mar; 41( Supl.1): 77-88.
19. Jamal LF, Moherdau F. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. Ver Saúde Pública 2007; 41 ( Supl.1): 104-110.
20. Dalcolmo MP, Andrade MKN, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. Rev Saúde Pública 2007 Mar;41(Supl.1): 34-42.
21. World Health Organization.Treatment of Tuberculosis Guidelines. 4th ed, 2010. . [Acesso em: 13 jan.2010]. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf)
22. Hijjar MA, Gerhardt G, Teixeira GM, Procópio MJ. Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil. Rev Saúde Pública 2007; 41(supl.1): 50-58.
23. Castelo Filho A. Kritski AL, Barreto AW, et al. II Consenso Brasileiro de Tuberculose. Diretrizes Brasileira para Tuberculose 2004. Jornal Brasileiro de Pneumologia 2004; 30 ( supl1): 1-55.
24. Rosa MB, Perini E. Erros de medicação: quem foi? Revista. Assoc. Med. Bras. 2003; 49: 335-41.
25. Kishore PV, Subish P, Pradip O, Shankar PR. Pattern of Adverse Drug Reactions Experienced by Tuberculosis Patients in a Tertiary Care Teaching Hospital in Western Nepal. Pak. J. Pharm. Sci 2008; 21: 51-6.

26. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from firstline anti-tuberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1472–7.
27. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pirazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 2026-30.
28. Viera 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: 1049-55.
29. Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. *Cad Saúde Pública* 1998; 14: 237-63.
30. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to anti-tuberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 37-42.
31. Rozenfeld S. Prevalência, fatores associados e mau uso de medicamentos entre idosos: uma revisão. *Cad. Saúde Pública*, 2003; 19: 717-24.
32. Pande JN, Singh SP, Khilnani GC, Khilnani S, Tandon RK. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax* 1996 Feb; 51(2): 132–6.
33. Steele MA, Burk RF, Desprez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* 1991 Feb; 99 (2):465–71.
34. Tahaoglu K, Atac G, Sevim T, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001 Jan; 5 (1): 65–9.
35. Arbex MA, Varella MCL, Siqueira HR, Mello FAF. Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: Fármacos de primeira linha\*. *J Bras Pneumol.* 2010;36:626-40.
36. Gomes M., Hirata F. A hepatotoxicidade das drogas Antituberculosas. *J Pneumol.* 2004; 30(Suppl 3).
37. Picon PD, Giustina MLD, Rizzon CFCR, Bassanesi SL, Zanardo AP, Michalczur MT, Ricardi LR. Resultado do tratamento da tuberculose com estreptomicina, isoniazida e etambutol (esquema SHM). *J Pneumol.* 2002; 28:187-92.
38. Dukes MNG, Aronson JK. *Meyler's side effects of Drugs.* 14th ed. New York: Elsevier; 2000. 1780p.

39. Leite SN, Vasconcellos MPC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciência & Saúde Coletiva* 2003; 8(3):775-782.
40. Aronson JK. Compliance, concordance, adherence. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63:4: 383-384.
41. Oliveira HB, Moreira Filho DC. Abandono de tratamento e recidiva da tuberculose: aspectos de episódios prévios, Campinas, SP, 1993-1994. *Rev Saúde Pública* 2000; 34:437-43.
42. Natal S, Valente J, Gerhardt, G, Penna, M L. Modelo de predição para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar. *Boletim de Pneumologia Sanitária* 1999; 7: 65-77.
43. Mendes JM, Lourenço MC, Ferreira RMC, Fonseca LS, Saad MHF. Resistência a drogas em cepas de *Mycobacterium tuberculosis* isoladas de amostras de escarro de pacientes ambulatoriais sintomáticos – Complexo de Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil. *J Bras Pneumol* 2007;33(5):579-82.
44. Santos AL. Diagnóstico do abandono do tratamento da tuberculose na área de abrangência do Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria. [dissertação de mestrado profissionalizante em Saúde da Família ]. [Rio de Janeiro]: Universidade Estácio de Sá; 2009. 94p.
45. Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – FIOCRUZ-RJ. Projeto Fundo Global Tuberculose Brasil - Fatores associados aos desfechos do tratamento da tuberculose em um centro de atenção básica de saúde: uma análise sob a ótica antropológica e epidemiológica. Projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Fundação Oswaldo Cruz com o número 0038.0.031.000-09.
46. Fundo Global da tuberculose. The Global Fund. Tho fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Fundo Global Tuberculose - Brasil.  
[http://www.fundoglobaltb.org.br/site/fundo\\_global/apresentacao.php?Section=2&SubSection=1](http://www.fundoglobaltb.org.br/site/fundo_global/apresentacao.php?Section=2&SubSection=1) (Acessado em: 12/ Nov/2010).
47. Fundo Global da tuberculose. Apresentação do Fundo Global no Brasil. Fundo Global Tuberculose - Brasil.  
[http://www.fundoglobaltb.org.br/site/projeto\\_brasileiro/apresentacao.php?Section=1&SubSection=1](http://www.fundoglobaltb.org.br/site/projeto_brasileiro/apresentacao.php?Section=1&SubSection=1) (Acessado em: 12/Nov/2010).
48. Portal Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria. Apresentação.  
<http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/departamentos/apresentacao.mais.php?id=27> (Acessado em: 12/jan/2010).

49. Portal Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Centro de Saúde discute PSF com comunidades de Manguinhos.  
<http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/informe/materia/index.php?matid=1056&saibamais=17940> (Acessado em: 23/ fev/2010).
50. BRASIL, M. S.. Programa Saúde da Família. **Programa Saúde da Família: PSF**. Brasília, 2001. 36p.
51. Façanha MC, Melo MA, Vasconcelos FF, Souza JRP, Pinheiro AS, Porto IA, Parente JM. Treinamento da equipe de saúde e busca ativa na comunidade: estratégias para detecção de casos de TB. J Bras Pneumol 2009; 35:449-54.
52. World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre/(WHO/UMC), 2005. [ Acesso em 26 nov.2009]. Disponível em: <http://www.umc-products.com/graphics/3149.pdf>.
53. Naranjo, CA, Busto, U, Seliers, EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin. Pharmacol Ther 1981; 30(2): 239-45.
54. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Registro de pacientes e acompanhamento de tratamento dos casos de tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde.
55. Drugdex Evaluations. Micromedex 2.0 Health Care Series. Thomson Reuters. <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian>. (Acessado em: 16/Ago/2010).
56. Goodman & Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. Section IX, Chemotherapy of microbial diseases ; 1027-224 pg;
57. Kasper DL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.





## 8.1 Anexo 1

## Translations

The Adverse Reaction Terminology is developed in English. Translations exist into French, German, Spanish, Italian and Portuguese. As the WHO Centre relies on external sources for translations, there may be a delay in updating the terminology with translations into other languages. Translations missing are seen as blanks on files.

Some Included terms may not be translatable into other languages and will always show up as blanks.

Printed versions of the terminology exist in all six languages separately.

Computer files of the terminology contain all six current languages.

## The complete list of system-organ classes and codes:

<i>Skin and appendages disorders</i>	0100
<i>Musculo-skeletal system disorders</i>	0200
<i>Collagen disorders</i>	0300
<i>Central &amp; peripheral nervous system disorders</i>	0410
<i>Autonomic nervous system disorders</i>	0420
<i>Vision disorders</i>	0431
<i>Hearing and vestibular disorders</i>	0432
<i>Special senses other, disorders</i>	0433
<i>Psychiatric disorders</i>	0500
<i>Gastro-intestinal system disorders</i>	0600
<i>Liver and biliary system disorders</i>	0700
<i>Metabolic and nutritional disorders</i>	0800
<i>Endocrine disorders</i>	0900
<i>Cardiovascular disorders, general</i>	1010
<i>Myo-, endo-, pericardial &amp; valve disorders</i>	1020
<i>Heart rate and rhythm disorders</i>	1030
<i>Vascular (extracardiac) disorders</i>	1040
<i>Respiratory system disorders</i>	1100
<i>Red blood cell disorders</i>	1210
<i>White cell and RES* disorders</i>	1220
<i>Platelet, bleeding &amp; clotting disorders</i>	1230
<i>Urinary system disorders</i>	1300
<i>Reproductive disorders, male</i>	1410
<i>Reproductive disorders, female</i>	1420
<i>Foetal disorders</i>	1500
<i>Neonatal and infancy disorders</i>	1600
<i>Neoplasms</i>	1700
<i>Body as a whole - general disorders</i>	1810
<i>Application site disorders</i>	1820
<i>Resistance mechanism disorders</i>	1830
<i>Secondary terms - events</i>	2000
<i>Poison specific terms</i>	2100

\* RES - Reticuloendothelial system

## Versions

WHO-ART is available in paper print or computer files as a copy of the data base.

The printed version presently in use contains all terms existing in the data base in December 2005. Printed versions of the terminology exist in all six languages separately. The computerized version always contains a copy of the full data base, in all six current languages, which is updated every three months.

### 1. WHO Adverse Reaction Terminology - paper print

The WHO Adverse Reaction Terminology paper print version is presented in two lists:

#### I. Preferred terms - system-organ class version

The system-organ part of the WHO-ART is arranged in system organ code order.

For each system-organ class the listing starts with the high level terms (first column) in alphabetical order, each term being repeated for every Preferred and Included term belonging to it. This is followed by a listing, also in alphabetical order, of the Preferred terms (second column) for which there is no high level term, with the corresponding Included terms in the third column. The printed version does not contain the full adverse reaction record number, down to identifying each Included term.

If a preferred term is allocated to more than one system-organ class the term is listed in each class, and the other class(es) to which it belongs is indicated by the code number in the column headed "System-organ no. 2 and No. 3".

Example:

#### WHO ADVERSE REACTION TERMINOLOGY - SYSTEM ORGAN CLASS VERSION

##### System Organ Class: 0300 -Collagen Disorders

High level terms	RECNO	Preferred Term	Included terms	System Organs NO2 NO3
ALVEOLITIS	1560	ALVEOLITIS		1100 1810
ALVEOLITIS	1019	ALVEOLITIS ALLERGIC	PNEUMONITIS HYPERSENSITIVITY	1100 1810
ALVEOLITIS	1017	ALVEOLITIS FIBROSING		1100 1810
VASCULITIS	0078	ARTERITIS	ENDARTERITIS	1040
VASCULITIS	0078	ARTERITIS	PANARTERITIS	1040
VASCULITIS	0078	ARTERITIS	CRANIAL ARTERITIS	1040
VASCULITIS	0085	VASCULITIS	VASCULITIS PULMONARY	1040
VASCULITIS	0085	VASCULITIS	RENAL VASCULITIS	1040
VASCULITIS	0085	VASCULITIS	SKIN VASCULITIS NOS	1040
VASCULITIS	0085	VASCULITIS	IDIOPATHIC CAPILLARITIS	1040
VASCULITIS	0085	VASCULITIS	VASCULITIS NODULAR	1040
VASCULITIS	0085	VASCULITIS	VASCULITIS NEUTROPHILIC	1040
VASCULITIS	0085	VASCULITIS	VASCULITIS CEREBRAL	1040
VASCULITIS	0085	VASCULITIS	VASCULITIS AGGRAVATED	1040

## II. All terms - alphabetical version

The 'all terms' column contains, in alphabetical order, all Included (I), Preferred (P) and High level terms (H). Corresponding Preferred terms are repeated in the next column, e.g. for ACHLORHYDRIA the corresponding Preferred term HYPOCHLORHYDRIA is listed. For a Preferred term e.g. ACIDOSIS LACTIC the same Preferred term is listed in both columns.

By looking up an Included term in the "ALL TERMS" column the relevant Preferred term can be found.

A high level term may be repeated several times in the "ALL TERMS" column, once for each Preferred term belonging to the same high level term. In this way all Preferred terms having the same high level term are easily found. For example, ACIDOSIS appears three times in the "ALL TERMS" column designated as high level indicating that three Preferred terms have this same high level term. Note that all high level terms are also in themselves Preferred terms.

Under the heading HIGH LEVEL TERMS, the group terms for similar Preferred terms are listed. There are, however, many Preferred terms which have not been grouped under a high level term. In such cases the corresponding space in the high level term column is left blank.

### ADVERSE REACTION TERMINOLOGY - ALPHABETICAL VERSION

Type	ARECNO	All Terms	Preferred Term	High Level Term	System Organs
P	1152	<i>Achalasia cardiae</i>	<i>Achalasia cardiae</i>	<i>Diseases of oesophagus</i>	0600
I	0799	<i>Achlorhydria</i>	<i>Hypochlorhydria</i>		0600 0420
I	0799	<i>Achylia gastrica</i>	<i>Hypochlorhydria</i>		0600 0420
I	0279	<i>Acid indigestion</i>	<i>Dyspepsia</i>		0600
I	0992	<i>Acid phosphatase serum</i>	<i>Phosphatase acid increased</i>	<i>Enzyme abnormality</i>	0800
H	0364	<i>Acidosis</i>	<i>Acidosis lactic</i>	<i>Acidosis</i>	0800
H	0363	<i>Acidosis</i>	<i>Acidosis</i>	<i>Acidosis</i>	0800
P	0363	<i>Acidosis</i>	<i>Acidosis</i>	<i>Acidosis</i>	0800
H	0393	<i>Acidosis</i>	<i>Ketosis</i>	<i>Acidosis</i>	0800
P	0364	<i>Acidosis lactic</i>	<i>Acidosis lactic</i>	<i>Acidosis</i>	0800
I	0363	<i>Acidosis metabolic</i>	<i>Acidosis</i>	<i>Acidosis</i>	0800
P	0001	<i>Acne</i>	<i>Acne</i>	<i>Dermatitis</i>	0100
I	0005	<i>Acne bromata</i>	<i>Bromoderma</i>		0100
I	0001	<i>Acneiform dermatitis</i>	<i>Acne</i>	<i>Dermatitis</i>	0100
I	0114	<i>Activity motor exaggerated</i>	<i>Hyperkinesia</i>	<i>Dyskinesia</i>	0410

## 8.2 Anexo 2

**Table I. ADR probability scale**

To assess the adverse drug reaction, please answer the following questionnaire and give the pertinent score.

	Yes	No	Do not know	Score
1. Are there previous <i>conclusive</i> reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a <i>specific</i> antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in <i>any</i> previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	
			Total score	

The total score calculated from this table defines the category an adverse reaction belongs to. The categories are defined as follows:

Definite	> 8
Probable	5-8
Possible	1-4
Doubtful	<1

### 8.3 Anexo 3

Formulário de coleta de dados de Prontuário  
Reações Adversas a Medicamentos Antituberculose  
Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria (CSEGSF)- FIOCRUZ –RJ

Nº Prontuário: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_

Data da coleta: / /

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: / /

Data do diagnóstico: / /      Data de encerramento: / /      Encerramento: \_\_\_\_\_

#### Comorbidades Associadas

Prontuário	CID	Data do primeiro registro
		/ /

#### Medicamentos utilizados

Prontuário	Data	Fármaco	Intercorrência	Indicação	OBS medicamentos

#### Descrição da Reação Adversa

Prontuário	Descrição	Data início	OBS

#### Observações Gerais

------------------------------------------

## 8.4 Anexo 4

Distribuição dos casos de TB, Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria/ENSP/FIOCRUZ-RJ, 2004-2008.					
	2004*	2005**	2006***	2007**	2008**
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
<b>Sexo</b>					
Masculino	13(56,5)	19(65,6)	20(66,7)	26(74,3)	31(59,6)
Feminino	10(43,5)	10(34,4)	10(33,3)	9(25,7)	21(40,4)
<b>Faixa etária</b>					
0 a 19 anos	3(13,0)	5(17,2)	7(23,3)	4(11,4)	8(15,4)
20 a 49 anos	20(87,0)	19(65,6)	21(70,0)	25(71,5)	38(73,1)
50 ou mais	-	5(17,2)	2(6,7)	6(17,1)	6(11,5)
<b>Encerramento</b>					
Cura	14(60,87)	26(89,7)	23(76,7)	25(71,4)	38(73,1)
Abandono	9(39,13)	3(10,3)	7(23,3)	10(28,6)	14(26,9)
<b>RAM</b>					
Não	13(56,5)	17(58,6)	22(73,3)	20(57,1)	29(55,8)
Sim	10(43,5)	12(41,4)	8(26,7)	15(42,9)	24(46,2)
<b>Total de Casos Novos de TB</b>	<b>23(13,6)</b>	<b>29(17,0)</b>	<b>30(17,6)</b>	<b>35(20,5)</b>	<b>52(31,3)</b>

\* óbito por outras causas; \*\*óbito por TB(1),(1),(3); \*\*\* TB multirresistente