



Universidade Estadual de Maringá
Departamento de Farmácia
Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica - PROFAR



JULIANA ZANONI DOTTI

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E REAÇÕES ADVERSAS DE PACIENTES
EM TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

MARINGÁ
2019

JULIANA ZANONI DOTTI

Perfil epidemiológico e reações adversas de pacientes em
tratamento da tuberculose

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Estadual de Maringá, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Joice Mara Cruciol

MARINGÁ
2019

JULIANA ZANONI DOTTI

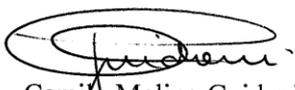
**ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E DAS REAÇÕES
ADVERSAS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Estadual de Maringá como requisito para obtenção do título de Mestre em Assistência Farmacêutica.

Aprovada em 06 de junho de 2019.

BANCA EXAMINADORA


Joice Mara Cruciol
Universidade Estadual de Londrina


Camilo Molino Guidoni
Universidade Estadual de Londrina


Ester Massae Okamoto Dalla-Costa
Universidade Estadual de Londrina

À minha mãe, Anna, pela dedicação, apoio e cuidado para com minha família. Ao meu esposo, Thiago, meu alicerce e cúmplice, e ao meu filho José Pedro, pelo amor e compreensão dos momentos que deixamos de partilhar em razão desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela força para continuar, graça e presença em minha vida;

Ao meu esposo Thiago, pelo incentivo, amor e pela compreensão em relação ao meu envolvimento com a causa da tuberculose e a pesquisa, apoiando-me para a sua realização;

Ao meu filho, José Pedro, razão do meu viver;

À minha mãe Anna, por suas orações, pela força e pelo zelo com minha família;

Aos meus familiares, especialmente minha irmã Adriana, pela torcida e pelo apoio;

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Joice Mara Cruciol, que com muita competência me ouviu, orientou, incentivou e respeitou meu ritmo;

Aos colegas de turma, pela amizade, presença constante, incentivo, pela convivência gratificante, pelas discussões e pela cooperação mútua;

Aos colegas do Centro de Referência para Tuberculose Dr. Bruno Piancastelli Filho, especialmente ao Dr. Francisco Eugenio Macuco Araujo, pelo apoio na definição do objetivo do estudo e a enfermeira Kelly Cristina de Medeiros Gomes, pela ajuda durante este trabalho;

Aos profissionais colegas de trabalho da 17^a Regional de Saúde, que apoiaram e contribuíram com a pesquisa, em especial ao colega William Herbert Noguti de Lima, pela disposição em ajudar na tabulação dos dados;

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

“Jesus olhou para eles e respondeu: Para o homem é impossível, mas para Deus todas as coisas são possíveis”.

Mateus 19:26

BIOGRAFIA

Juliana Zanoni Dotti nasceu em Toledo/PR em 20/04/1985. Possui graduação em Farmácia pela Universidade Norte do Paraná (2005), Bioquímica pela Universidade Estadual de Maringá (2007), Especialização em Análises Clínicas pela Universidade Estadual de Londrina (2010), Residência em Análises Clínicas pela Universidade Estadual de Londrina (2012). É servidora da Secretaria da Saúde de Estado do Paraná, na 17ª Regional de Saúde de Londrina. Atua como Farmacêutica-Bioquímica na área de Vigilância Epidemiológica. Desde 2017 realiza seu trabalho de Mestrado junto ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica.

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação é composta de uma parte introdutória ao tema, seguida de dois artigos científicos. O primeiro artigo é a descrição do perfil epidemiológico de pacientes em tratamento da tuberculose, com o título “Perfil epidemiológico das notificações de tuberculose de pacientes com residência na 17ª Regional de Saúde do Paraná entre 2010 e 2017”, aceito e publicado pela Revista de Saúde Pública do Estado do Paraná. O segundo artigo, com o título “Fatores associados às reações adversas em pacientes tratados com esquema básico para tuberculose: um estudo de coorte retrospectiva” foi desenvolvido com dados de prontuários de pacientes em tratamento da tuberculose em um centro de referência no Paraná e foi submetido ao Jornal Brasileiro de Pneumologia. Em consonância com as normas do Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica, os artigos foram redigidos e são aqui apresentados de acordo com as normas de publicação das respectivas revistas: Revista de Saúde Pública do Estado do Paraná e Jornal Brasileiro de Pneumologia.

Juliana Zanoni Dotti, Joice Mara Cruciol, Willian Herbert Noguti de Lima. Perfil epidemiológico das notificações de tuberculose de pacientes com residência na 17ª Regional de Saúde do Paraná entre 2010 e 2017.

Juliana Zanoni Dotti, Joice Mara Cruciol. Fatores associados às reações adversas em pacientes tratados com esquema básico para tuberculose: um estudo de coorte retrospectiva.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS NOTIFICAÇÕES DE TUBERCULOSE DE PACIENTES COM RESIDÊNCIA NA 17ª REGIONAL DE SAÚDE DO PARANÁ ENTRE 2010 E 2017

Juliana Zanoni Dotti, Joice Mara Cruciol, Willian Herbert Noguti de Lima

RESUMO

Mundialmente a tuberculose mata mais pessoas do que qualquer outra infecção. Obedecer aos esquemas terapêuticos torna a tuberculose curável. Este é um estudo transversal retrospectivo descritivo do perfil epidemiológico dos casos novos de tuberculose notificados na 17ª Regional de Saúde do Paraná no período de 2010 a 2017. A incidência variou entre 28,2 e 35,9 casos/100.000 habitantes. Dos 1.661 casos notificados, predominaram homens brancos com ensino fundamental, 21,5% populações especiais (privados de liberdade 15,8%). A baciloscopia se apresentou positiva no diagnóstico em 54,6% casos e 8,8% não realizaram teste para HIV. Alcoolismo foi o agravo associado mais prevalente (24,2%). Em 70,2% dos casos evoluíram para cura e 7,9% abandonaram o tratamento. Entre data de diagnóstico e a notificação houve diferença média de 10,3 dias em 51,8% das notificações. É necessário qualificar a assistência para alcançar a meta de cura de 85% dos casos proposta pela Organização Mundial da Saúde.

Palavras-chave: Tuberculose. Epidemiologia. Incidência. Notificação de Doenças.

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF NOTIFICATIONS OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS LIVING IN THE 17TH HEALTH CARE REGION OF THE STATE OF PARANÁ FROM 2010 TO 2017

Juliana Zanoni Dotti, Joice Mara Cruciol, Willian Herbert Noguti de Lima

ABSTRACT

Tuberculosis kills more people than any other infection worldwide. It may be curable if recommended therapeutic schemes are followed. This is a retrospective transversal descriptive study of the epidemiological profile of new cases of tuberculosis in the 17th Region of Health of Paraná from 2010 to 2017. In our sample the incidence varied between 28.2 and 35.9 cases per 100,000 inhabitants. Of the 1,661 reported new cases, white men who finished just primary education were predominant and 21.5% were special populations (prisoners 15.8%). In the exams, 54.6% of the patients had showed positive bacilloscopy and 8.8% of the sample have not tested for HIV. Alcoholism was the most prevalent associated disease (24.2%). 70.2% of the cases progressed to cure and 7.9% abandoned treatment. Between the date of diagnosis and notification there was an average difference of 10.3 days in 51.8% of the reports. It is necessary to qualify the assistance to reach the goal of cure of 85% of cases proposed by the World Health Organization.

Keywords: Tuberculosis. Epidemiology. Incidence. Disease Notification.

FATORES ASSOCIADOS ÀS REAÇÕES ADVERSAS EM PACIENTES TRATADOS COM ESQUEMA BÁSICO PARA TUBERCULOSE: UM ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVA

Juliana Zanoni Dotti, Joice Mara Cruciol

RESUMO

Objetivo: descrever a associação entre fatores epidemiológicos e a presença de reações adversas a medicamentos (RAMs) em pacientes submetidos ao esquema básico para tratamento da tuberculose em um centro de referência no Paraná. **Métodos:** estudo de coorte retrospectivo com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e dos prontuários de pacientes tratados em centro de referência localizado no município de Londrina, PR, entre 2010 e 2017. A análise estatística foi realizada utilizando-se o Microsoft Office Excel® 2007. A análise descritiva dos dados foi feita por meio de frequência para as variáveis qualitativas e por meio de medidas de tendência central (média e desvio padrão) para as variáveis quantitativas. Para a associação entre as variáveis categóricas com as RAMs foi utilizado o teste do qui-quadrado com cálculo do Risco Relativo (RR) e intervalo de confiança de 95%, sendo considerado $p < 0,05$ para significância. **Resultados:** na amostra estudada ($n=433$) predominaram os homens brancos com ensino fundamental. Os privados de liberdade (11,8%) e alcoolismo (13,6%) foram os agravos associados mais prevalentes na amostra. Uma boa parte dos casos (41,1%) apresentou uma ou mais RAMs durante o tratamento, totalizando 266 ocorrências, 36,7% classificadas como menores e 4,4% como maiores. A maioria das RAMs (64,7%) ocorreu no primeiro mês de tratamento. Alterações gastrointestinais (33,8%) e cutâneas (21,4%) foram as RAMs mais frequentes. Em decorrência das RAMs, 44 pacientes tiveram suspensão do tratamento e 9 pacientes substituição do tratamento. No estudo, o aparecimento de RAMs foi maior em mulheres (RR: 1,41; IC95%: 1,14-1,76; $p=0,0034$). **Conclusão:** o aparecimento de RAMs decorrentes do uso dos medicamentos pode acontecer especialmente em pacientes do sexo feminino, necessitando de uma monitorização mais rigorosa do tratamento. Nesse estudo, por volta da metade dos pacientes com TB desenvolveu um ou mais RAMs ao utilizar o tratamento padrão. Em decorrência disso, pode haver aumento na procura dos serviços de saúde e interferência na continuidade e no sucesso do tratamento. Assim, é considerável planejar estratégias de controle das RAMs para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e tratar a tuberculose com segurança.

Palavras-chave: Tuberculose.Epidemiologia.Notificação de doenças.Efeitos colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

FACTORS ASSOCIATED WITH ADVERSE REACTIONS IN PATIENTS TREATED WITH BASIC SCHEME FOR TUBERCULOSIS: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Juliana Zanoni Dotti, Joice Mara Cruciol

ABSTRACT

Objective: to describe the association between epidemiologic factors and the presence of adverse drug reactions (ADRs) among patients submitted to the basic scheme for the treatment of tuberculosis in a reference center in Paraná. **Methods:** retrospective cohort study with data from the Brazilian Notifiable Diseases Information System (called SINAN) and medical records of patients treated at a reference center located in the city

of Londrina, PR, between 2010 and 2017. The statistical analysis was performed using the Microsoft program Office Excel® 2007. The descriptive analysis of the data was done by frequency for the qualitative variables and by measures of central tendency (mean and standard deviation) for the quantitative variables. For the association between the categorical variables and the ADRs, the chi-square test with Relative Risk (RR) calculation and 95% confidence interval was used, considering $p < 0.05$ for significance. **Results:** in the study sample ($n=433$) white men with primary education predominated. Prisoners (11.8%) and alcoholism (13.6%) were the most prevalent associated diseases. A great amount of cases (41.1%) presented one or more ADRs during the treatment, totaling 266 occurrences, 36.7% of them were classified as lower and 4.4% as higher gravity. Most of the ADRs (64.7%) occurred in the first month of treatment. Gastrointestinal (33.8%) and cutaneous (21.4%) events were the most frequent ADRs. As a result of ADRs, the treatment was suspended in 44 patients and changed in 9 patients. In the study, ADRs had a higher incidence in women (RR: 1.41; IC95%: 1.14-1.76; $p=0.0034$). **Conclusion:** occurrence of ADRs due to the use of the drugs did happen especially in female patients, which may require a more rigorous treatment monitoring in these patients. In this study, about half of TB patients developed one or more ADRs when using the standard treatment. Nevertheless the great majority result resulted in success of treatment, but maybe that increased the demand for health services and may be interference in the continuity of treatment. Thus, it should be considerable to develop strategies to monitor ADRs in patients in order to improve the quality of life of them and treat tuberculosis safely.

Keywords: Tuberculosis.Epidemiology.Disease Notification.Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	ASPECTOS DA DOENÇA.....	13
1.2	CONTEXTOS EPIDEMIOLÓGICO E POLÍTICO.....	14
1.2.1	Global.....	14
1.2.2	Nacional.....	15
1.2.3	Estadual.....	17
1.3	TRATAMENTO DA TUBERCULOSE.....	17
1.3.1	Esquemas de tratamento no Brasil.....	17
1.3.2	Fármacos de primeira linha: definição, mecanismo de ação e farmacocinética.....	20
1.3.2.1	Rifampicina.....	20
1.3.2.2	Isoniazida.....	21
1.3.2.3	Pirazinamida.....	21
1.3.2.4	Etambutol.....	21
1.4	REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE.....	22
1.4.1	Conceito, classificação e frequência	22
1.4.2	Tipos de reações adversas.....	24
1.4.2.1	Alteração na coloração da urina.....	24
1.4.2.2	Intolerância gástrica, alterações cutâneas, dores articulares e hiperuricemia	24
1.4.2.3	Hepatotoxicidade.....	25
1.4.2.4	Nefrotoxicidade.....	25
1.4.2.5	Neuropatia periférica.....	26
1.4.2.6	Neurite óptica.....	26
2	JUSTIFICATIVA.....	27
3	OBJETIVOS.....	28
3.1	OBJETIVO GERAL.....	28
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
4	CAPÍTULO 1- Perfil epidemiológico das notificações de tuberculose de pacientes com residência na 17ª Regional de Saúde do Paraná entre 2010 e 2017.....	29
5	CAPÍTULO 2 - Fatores associados às reações adversas em pacientes tratados com esquema básico para tuberculose: um estudo de coorte retrospectiva.....	42
6	CONCLUSÃO.....	58
7	REFERÊNCIAS.....	59

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS GERAIS DA DOENÇA

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa crônica milenar que continua a ser um dos principais problemas de saúde global. O agente etiológico é o bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, descoberto em 1882 por Robert Koch. Pode apresentar-se clinicamente em sua forma típica, a TB pulmonar, mas também pode afetar outros locais, caracterizando a TB extrapulmonar.¹

A transmissão da TB é direta e aérea, quase exclusivamente por aerossóis de tosse, e a aglomeração de pessoas apresenta-se como principal fator de transmissão. A suscetibilidade à infecção é praticamente universal, no entanto a maioria dos infectados resiste ao adoecimento após a primo-infecção e desenvolve imunidade parcial à doença. Em adição, a evolução da doença depende de alguns fatores como virulência e patogenia do bacilo; proximidade e tempo de permanência no mesmo ambiente da fonte infectante.²

Subnutrição, tabagismo, alcoolismo, diabetes ou condições que levem ao comprometimento imunológico, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) favorece o estabelecimento da TB.³ Quando os indivíduos primariamente infectados adoecem após um período de tempo, a doença é chamada de TB pós-primária ou secundária, a qual pode ter ocorrido por reativação dos bacilos (reativação endógena) ou por exposição à nova fonte de infecção (reinfecção exógena).²

A investigação para o diagnóstico da TB é baseada na clínica através de sinais e sintomas sugestivos como: tosse seca ou produtiva por mais de três semanas, febre vespertina, perda de peso, dor torácica e dispneia. E na confirmação através de exames de imagem tais como: radiografia e tomografia computadorizada; e por exames laboratoriais: baciloscopia direta do escarro; cultura para micobactéria, identificação e teste de sensibilidade; prova tuberculínica cutânea (PPD); exame histopatológico; entre outros testes de imagem, fenotípicos, imunossorológicos ou moleculares.²

A cadeia de transmissibilidade se mantém enquanto o doente estiver eliminando bacilos e não tiver iniciado o tratamento.³ A principal forma de tratamento da TB é medicamentosa, sendo que o risco de mortalidade é elevado na ausência de tratamento. Estudos anteriores ao surgimento dos medicamentos contra a TB encontraram que 70% das pessoas com baciloscopia positiva, método mais comum

para diagnóstico da TB, morreram dentro de 10 anos.⁴ Em contrapartida, com a adesão do paciente ao esquema terapêutico recomendado, a transmissão é reduzida gradativamente a níveis insignificantes ao fim de poucos dias ou semanas.⁵

Os medicamentos de primeira linha recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) são uma combinação de rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z), etambutol (E), conhecido por esquema RHZE.¹ Apesar da grande eficácia dos esquemas terapêuticos, em torno de 95%, a efetividade do tratamento, ou seja, o número de pacientes que se curam ao final do tratamento, varia muito de acordo com o local. As causas associadas à baixa efetividade estão relacionadas a não adesão ao tratamento.⁶ Aliado a isso, estudos mostram que as reações adversas provocadas pelos fármacos também podem acarretar falha do tratamento com resistência aos medicamentos e prolongamento deste.⁷

É importante que os médicos avaliem a resposta do paciente ao tratamento para determinar a eficácia do tratamento e identificar quaisquer circunstâncias que interfiram na efetividade do mesmo, tais como as reações adversas aos medicamentos.¹

1.2 CONTEXTOS EPIDEMIOLÓGICO E POLÍTICO

1.2.1 Global

A OMS estima que, atualmente, existam no mundo 10,4 milhões de casos novos da doença. Desses casos incidentes em 2016, 90% correspondiam a adultos, 65% do sexo masculino e 10% de pessoas que viviam com o HIV. Mais da metade desses casos (56%) ocorreu em ordem decrescente nesses cinco países: Índia, Indonésia, China, Filipinas e Paquistão.¹

Apesar de haver recursos tecnológicos suficientes para promover seu controle, a TB continua sendo mundialmente um importante problema de saúde pública por ser uma das 10 principais causas de morte no mundo, estimadas em 1,3 milhão de pessoas HIV negativas e 380.000 em pessoas HIV positivas, sendo considerada a principal causa de morte por um único agente infeccioso, superando os casos de morte por HIV.¹

No ano de 1993, a TB foi considerada pela OMS uma emergência de saúde pública global, a qual lançou a estratégia *Directly Observed Treatment Strategy (DOTS)*, ou seja, Tratamento Diretamente Observado (TDO) para controle da doença. Essa estratégia se fundamenta na observação direta da tomada dos medicamentos,

três vezes por semana nos dois primeiros meses, seguido pelo acompanhamento uma vez por semana até o final do tratamento. Visa aumentar a adesão ao tratamento, reduzir o abandono, elevar as taxas de cura e, conseqüentemente, interferir na transmissão da doença e no risco de desenvolvimento de resistência aos medicamentos.⁸

No ano de 2000, a *Stop TB Partnership*, no Brasil conhecida por Parceria Stop TB, foi estabelecida com parcerias de organizações internacionais, não-governamentais, governamentais e grupos de pacientes para eliminar a TB como um problema de saúde pública. Essa parceria lançou em 2006 a estratégia global *Stop-TB* visando alcançar até o ano de 2015, com a incorporação do *DOTS*, a redução da incidência e da mortalidade por TB pela metade, em relação a 1990.⁵

Entre os anos de 2013 e 2014, o comitê executivo da OMS aprovou uma proposta pós-2015 conhecida por Estratégia do Fim da TB, na qual o Brasil foi proponente. As três principais metas foram: eliminação do impacto econômico para as famílias afetadas pela doença, redução da taxa de incidência e mortalidade para menos 90% e 95% respectivamente, até 2035, quando comparado com os dados de 2015.⁹ Paralelo a isso, em 2016 a Organização das Nações Unidas (ONU) incorporou nos Objetivos do Desenvolvimento do Milênio (ODM), os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) que incluem, dentre as suas metas, a redução de 80% na taxa de incidência e na redução de 90% das mortes por TB em comparação com as taxas de 2015, no período de 2016 a 2030.¹

Em 2017 ocorreu a união das metas traçadas pelas estratégias Fim da TB e ODS. Foi estabelecida a redução de 20% na taxa de incidência e 35% nas mortes por TB até 2020, com um declínio anual da taxa de incidência global da doença de 4 a 5% ao ano até 2020, e depois de 10% ao ano até 2025. Por conseguinte, depois de 2025 espera-se uma aceleração no declínio das taxas de incidência da doença para atingir a meta até 2035, o que vai depender de um avanço tecnológico capaz de reduzir o risco das pessoas infectadas com o *Mycobacterium tuberculosis* de desenvolver a doença.⁹

1.2.2 Nacional

No Brasil, um país em desenvolvimento, a TB continua sendo um problema de saúde pública quando comparado aos países desenvolvidos onde a TB ressurgiu como uma doença reemergente.¹⁰ Aqui, a TB é uma doença de notificação compulsória e a

responsabilidade do preenchimento da ficha é do profissional de saúde que firma o diagnóstico e prescreve a medicação.⁶

Em 1970 foi criado o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) que ganhou visibilidade com a implantação do Plano Nacional de Controle da Tuberculose pelo Ministério da Saúde (MS) no ano de 1999, onde a TB foi colocada como prioridade entre as políticas de saúde pública e a estratégica do tratamento supervisionado foi ratificada no país.¹¹ Hoje, o PNCT é de fundamental importância para a redução da morbidade e mortalidade provocada pela TB com base na vigilância epidemiológica, na prevenção e no controle de casos. O programa visa descobrir os pacientes pulmonares bacilíferos; aumentar a adesão dos pacientes ao tratamento através da distribuição gratuita de medicamentos; e alcançar a cura dos pacientes para reduzir o risco de transmissão da doença na comunidade.¹²

O Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública, tem como metas reduzir os coeficientes de incidência da doença para menos de 10 casos e de mortalidade para menos de 1 óbito a cada 100 mil habitantes até 2035.⁹⁻¹³ Para o alcance dessas metas, a estratégia prevê o estabelecimento de três pilares, sendo o primeiro voltado para a atenção ao paciente, o segundo para o componente social e o terceiro para a pesquisa e inovação.²

O Brasil está na lista dos 20 países com alta carga de TB, ou seja, na lista dos países que concentram 90% dos casos de TB no mundo.¹ O número de casos novos de TB no Brasil em 2017 foi de aproximadamente 69.000. A incidência de casos reduziu 10,7%, passando de 37,5 casos/100 mil habitantes em 2010 para 33,5 casos/100 mil habitantes em 2017. De 2010 a 2017, a queda média anual na taxa de mortalidade foi de aproximadamente 2%, passando de 2,4/100 mil habitantes em 2010 para 2,1/100 mil habitantes registrados em 2016. O percentual de cura de casos novos de TB confirmados laboratorialmente foi de 73% em 2017, valor esse inferior ao valor mínimo nacional de 85% da meta recomendada pela OMS. Em contrapartida, alguns estados alcançaram valores acima do observado para o Brasil, com destaque para o Acre (84,2%), Amapá (81,7%) e São Paulo (81,6%), demonstrando a não homogeneidade da taxa de cura de TB entre os estados, o que demanda o desenvolvimento de ações específicas, considerando-se as particularidades de cada local. Em relação ao abandono, em 2016, no país, o percentual foi 10,3%, duas vezes acima da meta preconizada pela OMS que deve ser menor que 5%.¹³

1.2.3 Estadual

O estado do Paraná conta com 22 Regionais de Saúde, onde cada uma das regionais tem gerenciamento próprio a nível estadual de um conjunto de municípios. Dentre elas está a 17^a Regional de Saúde (RS). Tem sua sede na cidade de Londrina e contempla 21 municípios: Alvorada do Sul, Assaí, Bela Vista do Paraíso, Cafeara, Cambé, Centenário do Sul, Florestópolis, Guaraci, Ibiporã, Jaguapitã, Jataizinho, Londrina, Lupionópolis, Miraselva, Pitangueiras, Porecatu, Prado Ferreira, Primeiro de Maio, Rolândia, Sertanópolis e Tamarana. No município de Londrina está o Centro de Referência Dr. Bruno Piancastelli Filho, que atende e acompanha pacientes com TB provenientes da 17^a RS e de outras regionais do norte do Paraná.

Há grande preocupação no estado com a temática da TB, pois apesar dos seus indicadores demonstrarem bons resultados quando comparado a outras regiões brasileiras, o Paraná ainda não atingiu as metas preconizadas pela OMS: cura de 85% dos casos, investigação de 1% da população com exame de escarro e redução da taxa de abandono para menos de 5%. No Estado, o percentual de cura em 2017 foi de 75,8% e a taxa de abandono ficou em 5,7%.¹³⁻¹⁴

Entre 2010 e 2017, no Paraná, a incidência foi de 22,5 casos/100 mil habitantes para 17,2 casos/100 mil habitantes. A taxa de mortalidade subiu para 1,3 óbitos/100 mil habitantes em 2016 contra 1,1 registrados em 2010.¹³⁻¹⁴

Na 17^a RS, a incidência no ano de 2010 foi de 23,1 casos/100 mil habitantes e de 27,7 casos/100 mil habitantes no ano de 2017. A taxa de mortalidade foi de 1,1 óbitos/100 mil habitantes em 2010 para 0,2 óbitos/100 mil habitantes no ano de 2017. A porcentagem de cura foi de 72% em 2010 para 64% em 2017 e a de abandono 12% em 2010 para 5,8% em 2017.¹³

1.3 TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

1.3.1 Esquemas de tratamento no Brasil

Na década de 40, foi iniciada a Campanha Nacional Contra a Tuberculose e, naquele período, dois medicamentos eram utilizados: a estreptomicina e o ácido para-aminossalicílico. Em 1950, o Brasil optou por utilizar o esquema isoniazida e estreptomicina, duas vezes por semana. No ano de 1960, diante da resistência bacteriana e da piora da mortalidade por TB, foi padronizado o tratamento terapêutico

por 18 meses, conhecido por esquema HSZ: isoniazida (H), estreptomicina (S) e pirazinamida (Z).¹⁵⁻¹⁶ Em 1979, o MS preconizou o tratamento de curta duração por 6 meses, o esquema RHZ: rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamida (Z). Sendo que, o Brasil foi o primeiro país do mundo a padronizar esse esquema na rede pública de saúde, com todos os medicamentos administrados via oral e distribuídos gratuitamente.⁵

Durante os anos 80, as cápsulas com a combinação RH: rifampicina (R) e isoniazida (H) foram implementadas, com o objetivo de evitar a resistência bacteriana adquirida. Os esquemas que eram utilizados estão descritos abaixo:

- Esquema I (2RHZ/4RH) para os casos novos de TB pulmonar e extrapulmonar. Primeira fase (fase de ataque) com duração de dois meses composta por três medicamentos: rifampicina, isoniazida e pirazinamida. Segunda fase (fase de manutenção) com duração de quatro meses composta por rifampicina e isoniazida;
- Esquema I reforçado (2RHZE/4RHE) para retratamentos (recidiva após cura (RC) ou retorno após abandono (RA) do Esquema I): tanto a primeira como a segunda fase com a mesma duração de tratamento e os mesmos medicamentos utilizados no Esquema I, com o acréscimo do etambutol em cada fase;
- Esquema II (2RHZ/7RH) para a forma meningoencefálica: rifampicina, isoniazida e pirazinamida durante dois meses e posteriormente com rifampicina e isoniazida por sete meses;
- Esquema III (3SZEet/9EEt) para falência de tratamento com o Esquema I e Esquema I reforçado. Primeira fase com duração de três meses composta por estreptomicina, pirazinamida, etambutol e etionamida (Et). Segunda fase com duração de nove meses com os medicamentos etambutol e etionamida.⁵⁻¹⁵

Em outubro de 2009, o PNCT reconsiderou o sistema de tratamento da TB no Brasil introduzindo o etambutol como quarto fármaco na primeira fase do tratamento, ou seja, nos dois primeiros meses do Esquema I, o qual recebeu a denominação de Esquema Básico (EB). O objetivo foi eliminar o risco de falência e de recidiva nos pacientes com resistência primária isolada à isoniazida ou à rifampicina.⁵

Atualmente a apresentação farmacológica do EB consiste em comprimidos de dose fixa combinada dos quatro medicamentos, e o número de comprimidos varia de acordo com o peso do paciente.¹⁷ Na fase intensiva, conhecida por RHZE, a duração é de 2 meses e os medicamentos com suas respectivas dosagens são: 150 mg de

rifampicina, 75 mg de isoniazida, 400 mg de pirazinamida e 275 mg de etambutol. Na sequência, a fase de manutenção, denominada RH, a duração é de 4 meses e os medicamentos com as suas respectivas dosagens são: 150 mg de rifampicina e 75 mg de isoniazida. O EB é utilizado para todos os casos novos de TB pulmonar e extrapulmonar, assim como para todos os casos de retratamento. A exceção é nos casos de pacientes com meningite por TB onde é utilizado o Esquema para TB meningoencefálica. Nesses casos, a fase de manutenção dura 7 meses com associação de um corticosteróide oral ou endovenoso.⁵⁻¹⁸

O esquema terapêutico preconizado atende as distintas situações de tratamento. Tais como as de casos novos, as de retratamento e as de falência. Caso novo ou virgens de tratamento (VT) se referem aqueles pacientes que nunca fizeram o tratamento com medicamentos para tratamento da TB ou o fizeram por até 30 dias. Retratamento ou com tratamento anterior (TA) são aqueles casos de indivíduos tratados para TB por mais de 30 dias que por recidiva após cura ou retorno após abandono que necessitem de um novo tratamento. Falência é a situação em que há persistência da positividade do escarro ao final do tratamento; ou que no início do tratamento são fortemente positivos, com duas ou três cruzes (++ ou +++) no exame de baciloscopia de escarro e mantém essa situação até o quarto mês; ou aqueles com positividade inicial seguida por resultado negativo e nova positividade por dois meses consecutivos a partir do quarto mês de tratamento.⁵

Essa apresentação farmacológica é a preconizada pela OMS e utilizada na maioria dos países para adultos e adolescentes. Para as crianças abaixo de 10 anos permanece a recomendação do Esquema RHZ: rifampicina (10 mg/kg), isoniazida (10 mg/kg) e pirazinamida (35 mg/kg), devido ao menor risco de resistência à isoniazida na TB infantil, e ao risco de alterações visuais causadas pelo uso do etambutol, cujo diagnóstico pode ser difícil em crianças.⁶⁻¹⁹

Deste modo, foram extintos o Esquema I reforçado antes indicado para casos de retratamento e o Esquema III que era usado para os casos de falência. Hoje, os casos de falência do tratamento recebem o EB até o resultado dos exames de cultura e teste de sensibilidade aos medicamentos. Esses casos requerem avaliação meticulosa quanto ao histórico terapêutico e história de adesão para definição do esquema a ser empregado individualmente utilizando os medicamentos do Esquema Padronizado para Multirresistência ou Esquema Especial (EE). Além dos casos de falência, o EE também

pode ser utilizado nos casos de hepatopatias, reações adversas maiores e para alguns casos de pacientes HIV.⁵⁻⁶

Quadro 1 – Esquemas de tratamento da tuberculose

Situação	Esquema indicado		
		Adolescentes e adultos	Crianças (< 10 anos)
Caso Novo	Esquema Básico	Fase intensiva 2 meses RHZE* 150mg/75mg/400mg/275mg	Fase intensiva 2 meses RHZ
		Fase de manutenção 4 meses RH-150mg/75mg	Fase de manutenção 4 meses RH
Tuberculose meningoencefálica	Esquema para Meningoencefalite	Fase intensiva 2 meses RHZE* 150mg/75mg/400mg/275mg	Utiliza-se o Esquema Básico para crianças prolongando a fase de manutenção
		Fase de manutenção 7 meses RH - 150mg/75mg	
Tratamento anterior Recidiva após cura Retorno após abandono	Esquema Básico		
Tratamentos especiais: hepatopatias, reações adversas maiores, HIV	Esquema Especial		
Falência por resistência	Esquema Especial Multirresistência		

Fonte: Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil, 2011⁵

* Rifampicina (R), Isoniazida (H), Pirazinamida (Z), Etambutol (E)

1.3.2 Fármacos de primeira linha: definição, mecanismo de ação e farmacocinética

1.3.2.1 Rifampicina

A rifampicina é uma rifamicina com potente atuação bactericida contra o *Mycobacterium tuberculosis*, penetra rapidamente na maioria dos tecidos, atingindo microorganismos presentes em abscessos, cavidades pulmonares e até mesmo intracelulares.²⁰ Seu mecanismo de ação se baseia na ligação irreversível à RNA polimerase dependente do DNA bacteriano, impedindo assim a produção de RNA e a síntese de proteínas. A biodisponibilidade após administração oral é próxima a 100%, mantendo concentrações séricas terapeuticamente ativas por até 12 a 16 horas. A metabolização é feita parcialmente por via hepática, através da desacetilação por ação do citocromo P450. Não há acúmulo nos pacientes com insuficiência renal, podendo ser administrada nas doses habituais para esses pacientes. A rifampicina deve ser evitada nos pacientes com insuficiência hepática, uma vez que há retenção de metabólitos ativos no organismo, potencializando os efeitos adversos.²¹

1.3.2.2 Isoniazida

A isoniazida é utilizada tanto para o tratamento como para a profilaxia da TB. Além do *Mycobacterium tuberculosis*, possui ação também sobre o *Mycobacterium kansasii*. Seu mecanismo de ação se baseia na quelatação de íons cobre essenciais para a célula bacteriana e interfere também na enzima micolase-sintetase, importante na síntese de ácido micólico, constituinte básico da parede celular das micobactérias. É administrada por via oral, atingindo concentração plasmática máxima uma a duas horas após a administração. A meia-vida encontra-se em torno de uma hora e trinta minutos a cinco horas. Os metabólitos da isoniazida são excretados pelos rins, mas não necessita de ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal.²⁰⁻²¹

1.3.2.3 Pirazinamida

A pirazinamida é usada apenas para o tratamento da TB. Possui potente ação bactericida para bacilos intracelulares em pH ácido, mas se utilizada isoladamente, leva ao rápido desenvolvimento de resistência. Possui mecanismo de ação não completamente esclarecido parecendo similar ao da isoniazida. O ácido pirazinóico, forma ativa do fármaco, parece agir sobre o potencial de membrana da micobactéria abalando sua função de transporte o que induz a morte do bacilo. É de administração oral, sendo bem absorvida pelo trato gastrointestinal. O composto original é metabolizado pelo fígado, mas a excreção é por via renal e necessita de ajuste de dose se administrado a pacientes com insuficiência renal.²¹

1.3.2.4 Etambutol

O etambutol é um composto sintético que possui excelente ação contra quase todas as cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, pois inibe o crescimento da maioria dos bacilos da TB resistente e dificilmente leva à resistência bacteriana.²⁰ Seu mecanismo de ação se baseia na inibição da síntese de ácidos nucléicos da parede celular micobacteriana. Sua administração é feita por via oral, e a absorção se dá pelo trato gastrointestinal, com biodisponibilidade de aproximadamente 75 a 80% da dose administrada. Sua meia vida varia de três a quatro horas. Cerca de 20% do etambutol é excretado nas fezes e 50% na urina na maior parte de forma inalterada. Possui poucos

efeitos colaterais, mas pacientes com a função renal comprometida devem ter a dose ajustada.²¹

1.4 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

1.4.1 Conceito, classificação e frequência

A Reação Adversa a Medicamentos (RAM) é definida pela OMS 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.²² Uma RAM é uma ocorrência possivelmente relacionada a um tratamento através do relato do paciente ou pelo julgamento do profissional de saúde. Os fatores de risco para o desenvolvimento de RAM variam entre as diferentes populações de acordo com a faixa etária, características étnicas e genéticas.²³

A farmacovigilância é a ciência responsável pela detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos.⁹ A detecção e prevenção de RAM e outros eventos adversos relacionados à prescrição, dispensação e uso de medicamentos são ações para garantir a segurança do paciente em serviços de saúde. Através da notificação desses eventos, os órgãos regulatórios como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, podem tomar decisões para minimizar os riscos relacionados às medicações.¹⁸

Os medicamentos de primeira linha para o tratamento da TB são eficazes no combate ao *Mycobacterium tuberculosis*, mas podem ocasionar reações adversas em diferentes graus de severidade.⁷ O tempo de exposição à medicação aumenta o risco de reações adversas e de toxicidade.²⁴ Assim, a eficácia da terapia medicamentosa pode não ser seguida pela efetividade da mesma devido às reações adversas.⁵⁻⁷ Elas podem variar de leves a graves, sendo que os medicamentos do regime de tratamento da TB podem causar reações adversas como artralgia, distúrbios neurológicos, distúrbios gastrointestinais, hepatotoxicidade e reações alérgicas.²⁵

As condições relacionadas à RAM no tratamento da TB são variadas, estando relacionados, sobretudo à dose, aos horários de administração da medicação, à idade do paciente e ao seu estado nutricional. Somado a esses fatores, a presença de doenças ou disfunções pré-existentes, tais como alcoolismo, comprometimento da

função hepática ou renal e coinfeção pelo HIV também influenciam no surgimento de reações adversas no tratamento da TB.⁷

De acordo com o MS as reações adversas decorrentes do tratamento da TB são classificadas por sua gravidade, em menores ou leves e maiores ou graves. Elas podem ser causadas por um ou mais medicamentos e para cada reação adversa é realizada uma conduta detalhada no Quadro 2.⁵

Quadro 2 – Frequência das reações adversas ocasionadas pelo uso de medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose e classificação de acordo com a gravidade

Efeitos menores	Medicamento	Frequência	Conduta
Sudorese e alteração na cor da urina	Rifampicina	Não definida	Orientar
Distúrbios digestivos (náuseas, vômitos, epigastralgia)	Rifampicina	1-2 %	Reformular os horários de administração da medicação Avaliar função hepática
	Isoniazida	> 10 %	
	Pirazinamida	1-10 %	
Prurido cutâneo	Isoniazida	Não definida	Medicar com anti-histamínico
	Rifampicina	1-5 %	
Icterícia	Rifampicina	14%	Monitorar enzimas hepáticas
Dores articulares (artralgia e artrite)	Pirazinamida	1-10 %	Tratamento sintomático
	Isoniazida	Não definida	
Neuropatia periférica	Isoniazida	10-20 %	Medicar com piridoxina
	Etambutol	Não definida	
Hiperuricemia	Pirazinamida	<1 %	Orientar dieta hipopurínica
Cefaléia e mudança de comportamento	Isoniazida	1-10%	Orientar
Efeitos maiores	Medicamento	Frequência	Conduta
Exantema cutâneo moderado a grave	Rifampicina	Não definida	Suspender o tratamento Substituir o esquema nos casos graves ou reincidentes
Distúrbios neurológicos	Isoniazida	Não definida	Substituir
Hepatotoxicidade	Rifampicina	1-10 %	Suspender o tratamento temporariamente até a resolução
	Isoniazida	1-10 %	
	Pirazinamida	<1 %	
	Etambutol	Não definida	
Neurite óptica	Etambutol	Não definida	Substituir
Distúrbios hematológicos	Rifampicina	Não definida	Suspender e reavaliar o esquema de tratamento
	Isoniazida	<1 %	
Nefrite intersticial	Rifampicina	Não definida	Suspender o tratamento
	Pirazinamida	<1 %	
Rabdomiólise e insuficiência renal	Pirazinamida	Não definida	Suspender o tratamento

Fonte: Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil, 2011⁵; Medscape, 2018²⁶

As reações menores incidem entre 5% e 20% dos pacientes tratados, e não demandam modificação imediata do esquema padronizado. Essas reações são manejadas pela atenção básica e rapidamente controladas com medicamentos

sintomáticos, ou com a mudança na forma e/ou horário da administração dos medicamentos.¹⁴

Os efeitos maiores ou graves são menos frequentes, sua ocorrência nacional encontra-se em torno de 2%, podendo chegar a 8%.⁵ Apesar disso, quando ocorrem, essas reações devem ser avaliadas em um centro de referência secundária e normalmente causam a suspensão e até mesmo o abandono do tratamento.¹⁴ Em consequência disso, podem acarretar: aumento da resistência adquirida, diminuição da adesão com falência do tratamento, aumento do número de casos de TB e, ainda que raramente do número de óbitos quando ocorrem.²⁷ Ademais, as mudanças no esquema terapêutico para o uso de medicamentos com menor atividade e eventualmente mais tóxicos podem elevar os custos do tratamento, assim como o número de consultas domiciliares, ambulatoriais e hospitalizações.⁷

1.4.2 Tipos de reações adversas

1.4.2.1 Alteração na coloração da urina

Aparece no início do tratamento em grande parte dos pacientes e está relacionada ao uso da rifampicina.⁵

1.4.2.2 Intolerância gástrica, alterações cutâneas, dores articulares e hiperuricemia

Os medicamentos usados no tratamento da TB podem ocasionar diferentes tipos de reações adversas, de acordo com o sistema-órgão acometido: intolerância gástrica, alterações cutâneas e dores articulares são comumente relatadas durante o tratamento. Náuseas, vômitos e dor abdominal são reações adversas menores comuns e derivadas da ação irritativa cáustica dos fármacos, podendo ser imputadas a qualquer um dos medicamentos, merecendo ênfase a associação de isoniazida com rifampicina e pirazinamida. A conduta para os casos de distúrbios gastrointestinais é mudar o horário de administração dos medicamentos.²

Alterações cutâneas estão relacionadas ao uso da rifampicina e isoniazida. A primeira causa prurido e dermatite esfoliativa, a isoniazida produz lesões do tipo acneiformes.²¹

As dores articulares são principalmente associadas ao uso da pirazinamida e podem estar relacionadas à hiperuricemia. O ácido pirazínico, principal metabólito da

pirazinamida, inibe a secreção tubular renal de ácido úrico, promovendo o aumento de sua concentração plasmática, assim seu acúmulo nas articulações pode resultar em artralguas. A hiperuricemia também aparece em menor frequência com o uso do etambutol.⁵⁻²¹ No pacientes com insuficiência renal, a hiperuricemia pode ser observada em 40 a 50% dos pacientes em tratamento. A gota pode ocorrer, mas não há risco de nefropatia aguda por ácido úrico, uma vez que a excreção de ácido úrico não é aumentada.²⁸

1.4.2.3 Hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade é uma reação adversa que merece atenção especial devido a grande variabilidade de manifestações. Pode aparecer como discreta elevação das transaminases e evoluir até hepatite franca podendo levar à morte do paciente. 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.⁸

O risco de hepatite induzida pelos medicamentos usados no tratamento da TB é maior nos hepatopatas com doença hepática avançada, transplante hepático ou hepatite C. Nesses pacientes é necessário a monitorização da transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e da transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), e das bilirrubinas a cada semana nos primeiros três meses de tratamento. Nos hepatopatas crônicos assintomáticos não cirróticos, e com níveis de TGP ≤ 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN), pode-se usar o EB sem alterações. Caso o paciente evoluir com anorexia, mal-estar, vômitos e nível de TGP > 3 vezes o LSN, mesmo assintomático, porém icterico, e casos de TGP > 5 vezes o LSN, mesmo sem sintomas, o tratamento deve ser suspenso.²⁹

Além disso, os medicamentos que compõe o EB de tratamento da TB apresentam interações entre si, aumentando o risco do desenvolvimento de hepatotoxicidade.²

1.4.2.4 Nefrotoxicidade

A rifampicina pode induzir lesão tubular e intersticial e, mais raramente, glomerulonefrite. Os pacientes afetados geralmente se apresentam com insuficiência renal aguda e nefrite intersticial.²¹⁻²⁸

A rabdomiólise com mioglobínúria observada como complicação ao uso da pirazinamida é causa de insuficiência renal aguda, identificada por oligúria, exantema e febre.²⁸

Os pacientes com TB e insuficiência renal devem ser frequentemente avaliados. O uso da pirazinamida e do etambutol necessita de ajuste de dose para esses pacientes, pois podem causar uma diminuição seletiva na excreção de ácido úrico ou sua maior reabsorção. Apesar de a pirazinamida ser metabolizada no fígado seu metabólito é eliminado pelos rins e pode se acumular nos portadores de insuficiência renal. Assim como o etambutol que tem 80% de seu metabolismo a nível renal.³⁰

1.4.2.5 Neuropatia periférica

Decorre da deficiência relativa de piridoxina provocada pela sua excreção com o uso da isoniazida. A neuropatia acontece com maior frequência quando a isoniazida é utilizada em dosagens maiores que a padronizada para adultos e em pacientes com condições predisponentes tais como: desnutrição, diabetes, alcoolismo, síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) e uremia. Essa condição é reversível através da administração de piridoxina na dosagem de 25 a 50 mg/dia. Menos comum, a deficiência de piridoxina pode levar a danos no sistema nervoso resultando em perda de memória, psicose e convulsões.²¹

1.4.2.6 Neurite óptica

O uso de etambutol tem sido relacionado à neurite óptica que leva a alterações na acuidade visual e cegueira para as cores vermelha e verde.² O risco de toxicidade óptica é maior com doses mais elevadas e em uso prolongado.²¹

2 JUSTIFICATIVA

Considerada uma emergência global, a TB é um agravo priorizado em saúde pública e merece atenção dos profissionais de saúde e da sociedade como um todo. Seu controle ainda é um desafio apesar dos recursos tecnológicos existentes, pois se trata de uma doença de grande magnitude e vulnerabilidade.²

As principais medidas para o controle da doença são diagnosticar e tratar corretamente os casos de TB. Para diagnosticar, é fundamental a descoberta de pessoas com tosse prolongada consideradas com suspeita de TB pulmonar, conhecidas por sintomáticos respiratórios (SR). O objetivo da busca ativa dos SR é identificar precocemente os casos bacilíferos, interromper a cadeia de transmissão e reduzir a incidência em longo prazo.⁵

A terapia medicamentosa é eficaz, mas suas reações adversas podem comprometer a efetividade do tratamento. É importante fazer o monitoramento do paciente portador de TB, pois aquele que não adere à terapêutica continua doente, e permanece como fonte de contágio, podendo levar à irregularidade, ao abandono do tratamento, à resistência medicamentosa e à recidiva da doença, impondo dificuldade no processo de cura e aumentando o tempo e o custo do tratamento.⁸

No Brasil, existem desafios para a redução do número de casos da doença, visto que o país ainda registra cerca de 70 mil casos novos por ano. Sendo assim, para garantir a investigação e a prevenção da TB é necessário contínuo aperfeiçoamento dos profissionais da área com o apoio dos órgãos competentes.³¹

Para o controle da TB no Paraná, o Plano Estadual de Saúde do estado para os anos de 2016 a 2019 estabeleceu na diretriz de fortalecimento da vigilância em saúde a meta de aumentar a proporção de cura dos casos novos de TB pulmonar com confirmação laboratorial em 85% dos casos. O alcance dessa meta depende de algumas ações e dentre elas destaca-se o fortalecimento do TDO junto aos serviços de saúde para o aumento de cura dos casos novos e busca dos SR; e o monitoramento dos bancos de informação, com oficinas de qualificação dos dados.³²

A preocupação com os casos novos de TB e com as reações adversas durante o tratamento impôs, aqui, o estudo do perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com a doença em uma RS e a descrição do surgimento de reações adversas decorrentes do uso dos medicamentos durante o tratamento da TB em um centro de referência.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o perfil epidemiológico e as reações adversas de pacientes em tratamento com Esquema Básico para tuberculose.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever o perfil epidemiológico presente nas notificações dos casos novos de tuberculose de pacientes com residência em uma Regional de Saúde do Paraná.

Descrever a associação entre fatores epidemiológicos dos casos novos de tuberculose e a ocorrência e gravidade de reações adversas a medicamentos relatadas nos prontuários médicos de um centro de referência, localizado no município de Londrina, Paraná.

Verificar a interferência das reações adversas no cumprimento do Esquema Básico de tratamento da tuberculose entre pacientes atendidos pelo centro de referência.

4 CAPÍTULO 1

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS NOTIFICAÇÕES DE TUBERCULOSE DE
PACIENTES COM RESIDÊNCIA NA 17ª REGIONAL DE SAÚDE DO PARANÁ
ENTRE 2010 E 2017**

RESUMO

Mundialmente a tuberculose mata mais pessoas do que qualquer outra infecção. Obedecer aos esquemas terapêuticos torna a tuberculose curável. Este é um estudo transversal retrospectivo descritivo do perfil epidemiológico dos casos novos de tuberculose notificados na 17ª Regional de Saúde do Paraná no período de 2010 a 2017. A incidência variou entre 28,2 e 35,9 casos/100.000 habitantes. Dos 1.661 casos notificados, predominaram homens brancos com ensino fundamental, 21,5% populações especiais (privados de liberdade 15,8%). A baciloscopia se apresentou positiva no diagnóstico em 54,6% casos e 8,8% não realizaram teste para HIV. Alcoolismo foi o agravo associado mais prevalente (24,2%). Em 70,2% dos casos evoluíram para cura e 7,9% abandonaram o tratamento. Entre data de diagnóstico e a notificação houve diferença média de 10,3 dias em 51,8% das notificações. É necessário qualificar a assistência para alcançar a meta de cura de 85% dos casos proposta pela Organização Mundial da Saúde.

Palavras-chave: Tuberculose. Epidemiologia. Incidência. Notificação de Doenças.

**EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF NOTIFICATIONS OF TUBERCULOSIS IN
PATIENTS LIVING IN THE 17TH HEALTH CARE REGION OF THE STATE OF
PARANÁ FROM 2010 TO 2017**

ABSTRACT

Tuberculosis kills more people than any other infection worldwide. It may be curable if recommended therapeutic schemes are followed. This is a retrospective transversal descriptive study of the epidemiological profile of new cases of tuberculosis in the 17th Region of Health of Paraná from 2010 to 2017. In our sample the incidence varied between 28.2 and 35.9 cases per 100,000 inhabitants. Of the 1,661 reported new cases, white men who finished just primary education were predominant and 21,5% were special populations (prisoners 15,8%). In the exams, 54.6% of the patients had showed positive bacilloscopy and 8.8% of the sample have not tested for HIV. Alcoholism was the most prevalent associated disease (24.2%). 70.2% of the cases progressed to cure and 7.9% abandoned treatment. Between the date of diagnosis and notification there was an average difference of 10.3 days in 51.8% of the reports. It is necessary to qualify the assistance to reach the goal of cure of 85% of cases proposed by the World Health Organization.

Keywords: Tuberculosis. Epidemiology. Incidence. Disease Notification.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa mundialmente preocupante e conhecida desde a antiguidade.¹⁻² O agente etiológico é o bacilo *Mycobacterium*

tuberculosis, descoberto em 1882 por Robert Koch. Ela afeta tipicamente os pulmões (TB pulmonar), entre outros locais (TB extrapulmonar).²

A transmissão da TB é direta, pela tosse, e a aglomeração de pessoas é o principal fator de transmissão.³ Subnutrição, tabagismo, alcoolismo, diabetes, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) favorecem o estabelecimento da TB.⁴

O diagnóstico da TB é baseado em sinais e sintomas clínicos e a confirmação ocorre por baciloscopia e cultura do escarro, além de outros exames auxiliares, como a prova tuberculínica cutânea (PPD) e o exame histopatológico.²

O Esquema Básico (EB) para tratamento da TB consiste em comprimidos de dose fixa combinada dos quatro medicamentos: 150 mg de rifampicina (R), 75 mg de isoniazida (H), 400 mg de pirazinamida (Z) e 275 mg de etambutol (E) conhecida por fase intensiva (RHZE) com duração de 2 meses. Seguido por uma fase de manutenção (RH) de 4 meses para todos os casos, com exceção dos casos de meningite por TB, onde é utilizado outro esquema.⁵⁻⁶

Os casos de retratamento e de falência do tratamento recebem o EB até o resultado dos exames de cultura e teste de sensibilidade aos medicamentos para definição do esquema a ser empregado individualmente, conhecido Esquema Especial (EE) e Esquema padronizado para Multirresistência.⁵⁻⁷ Os esquemas fazem parte do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT), que, aliado a estratégia do Tratamento Diretamente Observado (TDO), são de fundamental importância para a redução da morbidade e mortalidade provocada pela TB.⁸

Assim, o objetivo deste estudo foi descrever o perfil epidemiológico presente nas notificações dos casos novos de TB de pacientes com residência em uma Regional de Saúde (RS) a fim de contribuir e subsidiar discussões para condutas clínicas mais eficientes diante dos casos suspeitos.

MÉTODOS

Estudo de eixo transversal, e retrospectivo descritivo do perfil epidemiológico dos casos novos de TB em pacientes residentes e notificados em uma RS do Paraná no período 2010 a 2017, que foram acompanhados até julho de 2018.

O estado do Paraná conta com 22 RS, onde cada uma das regionais tem gerenciamento próprio de um conjunto de municípios. A 17ª RS tem sede na cidade de Londrina e atende outros vinte municípios e é a segunda maior regional do estado

considerando o número de habitantes.⁹ A TB é uma doença de notificação compulsória no Brasil e a responsabilidade do preenchimento da ficha de notificação é do profissional de saúde.⁷ A fonte dos dados de TB foi o banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)¹⁰, e a de populações foi o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).¹¹

Foram selecionados os casos novos de TB, de ambos os sexos com 18 anos ou mais. Os critérios de exclusão foram: casos de recidiva e reingresso após abandono do tratamento, casos de transferência do paciente para outras localidades, casos notificados após a morte do paciente e casos com história prévia desconhecida.

Para caracterização foram utilizadas as seguintes variáveis:

- Características sociodemográficas: sexo (masculino e feminino); idade (em anos, categorizada nas faixas etárias: 18 a 29; 30 a 39; 40 a 49; 50 a 59; 60 ou mais); raça/cor (branca, preta, amarela, indígena, parda); escolaridade (analfabeto, ensino fundamental, médio, superior); populações especiais (privada de liberdade, profissional de saúde, morador de rua e imigrante);

- Características clínicas: forma da TB (pulmonar, extrapulmonar, pulmonar+extrapulmonar); agravos associados (síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), alcoolismo, diabetes *melittus*, doença mental, uso de drogas ilícitas, tabagismo e outras comorbidades); baciloscopia de escarro (positiva, negativa), cultura do escarro (positiva, negativa), perfil de sensibilidade aos medicamentos do EB (sensível, resistente).

- Características do tratamento: TDO (sim, não); situação no encerramento do caso (cura, abandono, óbito por TB, óbito por outras causas, transferência, mudança de diagnóstico, Tuberculose Droga Resistente (TB-DR), entre outras situações de encerramento).

A análise descritiva dos dados foi feita por meio de frequência para as variáveis qualitativas e dos cálculos de média, desvio padrão, moda e mediana para as variáveis quantitativas. A análise estatística dos dados e gráficos foi realizada no programa Microsoft Office Excel® 2007.

A seleção dos casos preservou o sigilo de identificação dos pacientes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Londrina CAAE Nº 84145318.0.0000.5321, CEP Nº 2.642.138. Não houve conflito de interesse no estudo e o suporte financeiro foi próprio.

RESULTADOS

O total de notificações de casos de TB no período de 2010 a 2017 foi de 2.062, e o número de casos novos com 18 anos ou mais, considerando os critérios de exclusão do estudo, foi de 1.661. A taxa de incidência de TB variou entre 28,2 e 35,9/100 mil habitantes ao ano, a média foi de $32,3 \pm 2,3$ /100 mil habitantes ao ano (Figura 1).

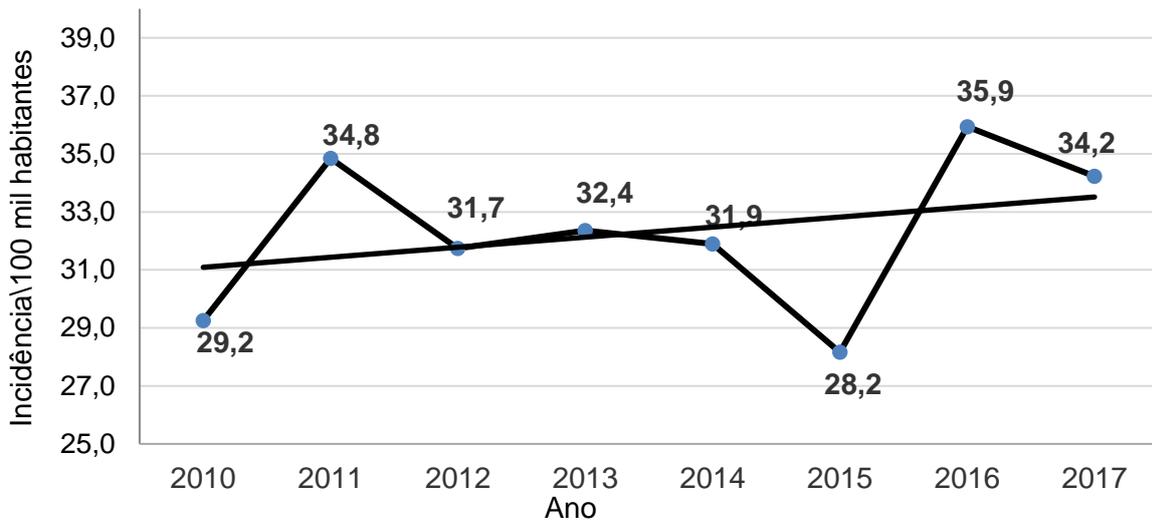


Figura 1. Incidência de tuberculose dos casos novos com 18 anos ou mais em Regional de Saúde do Paraná, 2010-2017
Fonte: Elaborado pelos autores (2018)

Houve predominância de notificações de pacientes do sexo masculino (1.234; 74,3%), brancos (1.097; 66%) e alfabetizados no ensino fundamental (936; 56,4%). A idade variou entre 18 e 91 anos, com média de $30,5 \pm 14$ anos, com maior número de casos na faixa etária de 18 a 29 anos (451; 27,2%). As características sociodemográficas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características sociodemográficas dos casos novos de tuberculose com 18 anos ou mais em Regional de Saúde do Paraná, 2010-2017

Variável	n	%
Sexo		
Masculino	1234	74,3
Feminino	427	25,7
Faixa Etária		
18 – 29	451	27,2
30 – 39	327	19,7
40 – 49	334	20,1

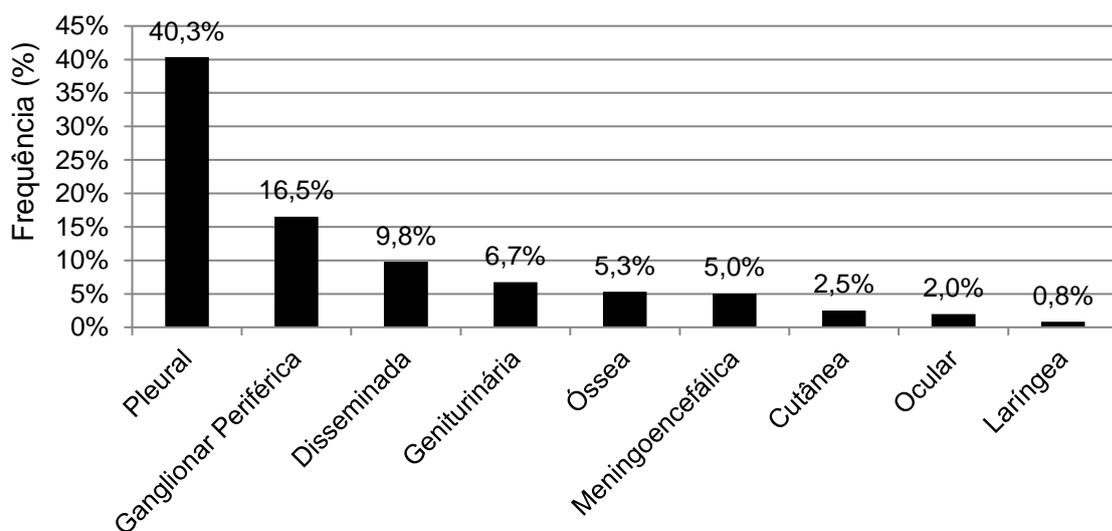
50 – 59	263	15,8
≥60	286	17,2
Raça/Cor		
Branca	1097	66,0
Preta	151	9,1
Amarela	31	1,9
Indígena	7	0,4
Parda	351	21,1
Ignorado	24	1,5
Escolaridade		
Analfabeto	66	4,0
Fundamental	936	56,4
Médio	312	18,8
Superior	107	6,4
Ignorado	240	14,4

Fonte: Elaborado pelos autores (2018)

Da amostra selecionada (N=1.661), 167 (21,5%) faziam parte de populações especiais, 15,8% privados de liberdade e 4,0% moradores de rua, entre outros.

Quanto à presença de agravos associados: 24,2% alcoolismo, 19,6% outras comorbidades, 15,1% tabagismo, 10% aids, 8,5% diabetes, 8,4% uso de drogas ilícitas, 2,8 % doenças mentais.

A forma pulmonar foi diagnosticada em 1.304 (78,5%) casos, a extrapulmonar em 295 (17,8%) e a combinação delas em 62 (3,7%) casos. Os tipos e frequência das formas extrapulmonares estão dispostos na Figura 2.



Formas extrapulmonares da tuberculose

Figura 2. Frequência das formas extrapulmonares dos casos novos de tuberculose com 18 anos ou mais em Regional de Saúde do Paraná, 2010-2017

Fonte: Elaborado pelos autores (2018)

No momento do diagnóstico, os exames realizados apresentaram-se de acordo com a Tabela 2. A baciloscopia do escarro não é realizada nos casos extrapulmonares da doença. Os exames de cultura e teste de sensibilidade não são feitos para todos os casos, existem critérios para realização desses. Para cultura os eleitos são: paciente com suspeita clínica ou radiológica de TB com baciloscopia repetidamente negativa, indivíduos que tem dificuldade em obtenção de amostra (crianças), pacientes com TB extrapulmonar, suspeitos de TB com amostras paucibacilares e suspeitos de infecções causadas por micobactérias não tuberculosas. E o teste de sensibilidade é realizado nos seguintes casos: contato de caso de TB resistente, falência do tratamento, antecedente de tratamento prévio para TB, paciente imunodeprimido, paciente com baciloscopia positiva no segundo mês de tratamento e populações com maior risco de albergar cepas resistentes do bacilo (profissional de saúde, morador de rua, privado de liberdade, entre outros).

Tabela 2 – Exames realizados dos casos novos de tuberculose com 18 anos ou mais em Regional de Saúde do Paraná, 2010-2017

Variável	n	%
Baciloscopia		
Positiva	907	54,6
Negativa	398	24,0
Não realizada	356	21,4
Cultura		
Positiva	441	26,6
Negativa	209	12,6
Em andamento	52	3,1
Não realizada	959	57,7
Teste de sensibilidade		
Sensível	229	13,8
Resistente	33	2,0
Em andamento	9	0,5
Não realizado	110	6,6
Não informado	1.280	77,1
HIV		
Negativo	1.326	79,8
Positivo	177	10,7
Em andamento	12	0,7
Não realizado	146	8,8

Fonte: Elaborado pelos autores (2018)

Quanto ao tratamento, 891 (53,6%) fizeram o TDO, 102 (6,1%) não fizeram, 1 (0,1%) caso era ignorado e para 667 (40,2%) casos não havia essa informação. Mais da metade dos casos receberam os medicamentos por TDO e tiveram percentual de cura de 74% (660/891) e de abandono 9,8% (88/891). Para os que não receberam TDO (6%; 102/1.661), o encerramento de caso foi de cura para 75,5% (77/102) e de abandono para 10,8% (11/102) dos casos. A duração média de tratamento dos casos notificados foi de $6,06 \pm 3,5$ meses, moda 6,1 e mediana 6,3. As frequências das situações de encerramento foram dispostas na Tabela 3.

O tempo oportuno entre a notificação e o registro no sistema SINAN é de 7 dias. Houve uma diferença entre a data do diagnóstico e a data de notificação em 51,8% dos casos, com média de $10,3 \pm 24,0$ dias. E uma diferença entre a data do diagnóstico e a data de início do tratamento em 688 (41,4%) casos, com média de $2,9 \pm 13,6$ dias.

Tabela 3 – Frequência das situações de encerramento da ficha de notificação dos casos novos de tuberculose com 18 anos ou mais em Regional de Saúde do Paraná, 2010-2017

Variável	n	%
Cura	1.165	70,2
Abandono	132	7,9
Óbito por outras causas	98	5,9
Transferência	69	4,2
Óbito por tuberculose	55	3,3
Mudança de diagnóstico	52	3,1
Outras situações de encerramento	50	3,0
Tuberculose Droga resistente	40	2,4
Total	1.661	100

Fonte: Elaborado pelos autores (2018)

DISCUSSÃO

O Brasil está na lista dos 20 países que concentram 90% dos casos de TB no mundo.² Neste estudo verificou-se que a incidência de TB registrada na RS avaliada apresentou aumento de 29,2 para 34,2 casos/100 mil habitantes. Com o intuito de reduzir a incidência da TB em 90% até 2035, no ano de 2015 foi firmada uma proposta do Brasil para o comitê executivo da Organização Mundial da Saúde (OMS) e que ficou conhecida por Estratégia do Fim da TB.¹²

Dados semelhantes de aumento na incidência da TB na 17ª RS haviam sido publicados, porém considerando a população geral, independente da idade e que indicavam que no ano de 2010 a incidência foi de 25,6 casos e de $32,5 \pm 2,6$ casos/100

mil habitantes no ano de 2017.¹⁰ O relatório do Ministério da Saúde (MS) mostrou que no Paraná houve redução da incidência entre 2010 e 2017, de 22,5 casos para 17,2 casos/100 mil habitantes.¹³

Os dados deste estudo mostram predominância em homens brancos com ensino fundamental. Um trabalho similar avaliou 1.418 casos de TB na cidade de Londrina no período de 2001 a 2008 evidenciou 68,1% dos casos em homens, 46,5% na raça branca, 63% em indivíduos no ensino fundamental, com idade média de 39,8 anos.¹⁴ Observa-se que a TB acomete mais homens.¹⁵ As distinções comportamentais e culturais entre homens e mulheres podem estar relacionadas a esses dados.¹⁶ A faixa etária mais prevalente do estudo foi de adultos jovens, estando de acordo com estudos epidemiológicos publicados no Brasil.¹⁵

No que se refere a populações especiais, mais da metade (884; 53,3%) das fichas de notificação não tinham sido preenchidas para a variável em questão. Das fichas com informação (777; 46,7%), em (167; 21,5%) delas, os pacientes relataram ser pertencentes a alguma população especial. Estudo semelhante desenvolvido no período de 2001 a 2014 também evidenciou que 93 a 99,4% dos registros dessas variáveis encontravam-se como dado ignorado ou não preenchido.¹⁷ Dentre as fichas preenchidas, destacaram-se como população especial, os privados de liberdade. Estudo recente demonstrou que dos detentos avaliados, 14% foram diagnosticados com TB ativa.¹⁸ Estar preso por período maior que seis meses é um fator de risco ao adoecimento por TB, e o doente de TB pode vir a transmitir a doença a outros detentos, aos profissionais que trabalham no sistema prisional, aos visitantes e a indivíduos na comunidade.¹⁹⁻²⁰

A TB é geralmente resultado da debilidade do sistema imunológico do paciente causada por doenças, comorbidades e hábitos.²¹ Foi observado que dentre as doenças e agravos associados à TB, destacaram-se o alcoolismo (402; 24,2%) e o tabagismo (250; 15,1%). Estudo realizado em Taiwan encontrou aumento de duas vezes no risco de TB ativa em fumantes comparados a não fumantes, e 17% dos casos de TB naquela população estudada eram atribuídos ao tabagismo.²² Estudo realizado em Carapicuíba, São Paulo, constatou o alcoolismo como maior fator de risco para não adesão ao tratamento nos casos de TB e o associou com mau prognóstico e desfecho da doença.¹⁹

Neste estudo 78,5% dos casos foram diagnosticados com a forma pulmonar da doença. Segundo dados da OMS, a forma mais comum da TB é a pulmonar, com uma

frequência de 85%, e devido aos sintomas clínicos apresentados serem gerais, os pacientes costumam buscar serviços de atenção primária.¹²

Dados do MS sobre o estado do Paraná mostrou que em 2017, o teste para HIV entre os casos novos de TB foi de 84,4%.¹³ No presente trabalho, 91,2% (1.515) foram testados para HIV, valor próximo aos números do estado. A oferta do teste para HIV, quando feita de forma adequada, pode representar mudança em termos de redução de mortalidade por co-infecção HIV/TB, pois contribui para o planejamento de assistência ao portador.²³ Vale ressaltar que um terço das mortes relacionadas ao HIV são decorrentes de TB.⁸

A estratégia TDO se fundamenta na observação direta da tomada do medicamento, três vezes por semana nos dois primeiros meses, seguido por uma vez por semana até o final do tratamento. Apesar de favorecer a adesão ao tratamento, revisões sistemáticas não conseguiram demonstrar maior efetividade do TDO em comparação ao tratamento auto-administrado, provavelmente porque a efetividade do tratamento é dependente de vários fatores e não apenas da tomada do medicamento.²⁴ Dados desse estudo não encontraram diferença no desfecho dos casos para cura ou abandono entre os pacientes que fizeram TDO quando comparados aos que não fizeram. Todavia, nos Estados Unidos e Europa o TDO é recomendado por estar associado à negativação da baciloscopia durante o tratamento.²⁵ E, no Brasil, a estratégia operacional do TDO é utilizada e considerada um elemento-chave pois visa o fortalecimento da adesão do paciente ao tratamento e à prevenção de cepas do bacilo resistentes aos medicamentos, reduzindo os casos de abandono e aumentando a probabilidade de cura.⁵

O tratamento da TB é complexo, com duração média de seis meses, e deve ser mantido mesmo após a remissão dos sinais e sintomas, que ocorre em média inferior a sessenta dias pós-início do tratamento. Em razão disso, após esse período, verifica-se uma diminuição na adesão ao tratamento.¹⁵ Neste estudo, a duração média foi condizente com o preconizado pelo MS, contudo não foi investigada a associação entre abandono e o TDO.

Considerando as metas de cura (>85%) e abandono (<5%) preconizadas pela OMS⁶, tanto a regional estudada, quanto o estado do Paraná e o Brasil como um todo, têm apresentado taxas de cura abaixo da meta (57,2%, 75,8% e 73%, respectivamente).¹³ O acompanhamento dos casos de TB estudados se deu até julho de 2018 e o fechamento do banco de dados do SINAN é feito em setembro do ano

seguinte ao ano avaliado. Assim, o valor real da taxa de cura da regional no ano de 2017 pode ter sido subestimado, pois 13,6% dos casos avaliados estavam sem desfecho de encerramento do caso. A taxa de abandono da regional e do estado do Paraná têm se mostrado próximas da meta e bem distantes dos dados do Brasil como um todo (5,5%; 5,7% e 10,3% respectivamente).¹³

Avaliação do programa de controle da TB em Divinópolis, Minas Gerais, observou falhas na distribuição de medicamentos e sugeriram que a descentralização da medicação para as unidades de atenção primária à saúde pode melhorar o desempenho do programa.²³ No presente estudo houve uma pequena diferença entre a data do diagnóstico e a data do início do tratamento, podendo influenciar na eficiência do tratamento.

Deficiências em municípios brasileiros nas ações de vigilância epidemiológica e na inadequação do processo de notificação são comuns.²³ Na regional estudada, em mais de 50% dos casos houve diferença média maior que uma semana entre a data de diagnóstico e data da notificação, evidenciando a necessidade de treinamento das equipes em saúde sobre a importância da notificação em até sete dias após o diagnóstico da doença.⁵

A maior limitação do estudo é a falta de dados completos, decorrente do não preenchimento dos campos presentes na ficha de notificação. Essa inconsistência pode ter subestimado as prevalências reais das variáveis.

Ao descrever o perfil epidemiológico presente nas notificações de TB da 17ª RS, evidenciou-se através dos indicadores usados para monitoramento e avaliação das ações de controle da TB, que a taxa de cura e de abandono precisam melhorar. As estratégias para o alcance dessas metas podem se amparar no aumento da qualidade na cobertura do TDO e na intensificação da busca ativa de sintomáticos respiratórios. Além disso, para o fortalecimento da política de vigilância em saúde é preciso melhorar o preenchimento das fichas de notificação de TB para que sejam úteis na avaliação da situação de saúde da população. Por fim, a qualidade da assistência prestada pelos profissionais da área necessita de contínuo aperfeiçoamento a fim de reduzir a transmissão da doença e melhorar o prognóstico do tratamento dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1 Maciel MS, Mendes PD, Gomes AP, Siqueira-Batista R. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. Rev Bras Clin Méd [revista em Internet]. 2012 [citado em 13 jun. 2018]; 10(3): 226-30. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n3/a2886.pdf>
- 2 World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva, 2017.
- 3 Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil livre da Tuberculose: Plano Nacional para o Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- 4 Shete PB, Haguma P, Miller CR, Ochom E, Ayakaka I, Davis JL, et al. Pathways and costs of care for patients with tuberculosis symptoms in rural Uganda. Int J Lung Dis [jornal em Internet]. 2015 [citado em 13 ago. 2018]; 19(8): 912-7. Disponível em: <http://www.ingentaconnect.com/content/iatid/ijltd/2015/00000019/00000008/ara00009;jsessionid=130rbko68ktr.x-ic-live-02>
- 5 Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- 6 Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- 7 Rabahi MF, Junior JLRS, Ferreira ACG, Tannus-Silva DGS, Conde MB. Tratamento da tuberculose. J Bras Pneumol. 2017; 43(5): 472-86. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000388>
- 8 Barreira D. Os desafios para a eliminação da tuberculose no Brasil. Epidemiol Serv Saude. 2018; 27(1):e00100009. <http://dx.doi:10.5123/S1679-49742018000100009>
- 9 Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (PR). Plano Estadual de Saúde do Paraná 2016-2019. Paraná: Secretaria de Estado da Saúde, 2016.
- 10 Ministério da Saúde (BR). Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- 11 Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão (BR). Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasília: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, 2010.
- 12 World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Strategic and technical advisory group for tuberculosis (STAG-TB). Geneva, 2013.
- 13 Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. Boletim Epidemiológico 11. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

- 14 Liuti W. Avaliação dos casos de tuberculose notificados no município de Londrina no período de 2001 a 2008 [dissertação]. Londrina: Universidade Estadual de Londrina – UEL; 2011.
- 15 Setolim MA, Andreoni S, Vieira AA. Aspectos epidemiológicos e adesão ao tratamento de tuberculose segundo coinfeção do HIV em pacientes do programa de controle da tuberculose de município prioritário do estado de São Paulo. *Rev Bras Pesq Saúde*. 2015; 17(1): 38-47. <https://doi.org/10.21722/rbps.v17i1.12448>
- 16 Lemos LA, Feijão AR, Gir E, Galvão, MTG. Aspectos da qualidade de vida de pacientes com coinfeção HIV/tuberculose. *Acta Paul Enferm*. 2012; 25(1):41-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-21002012000800007>
- 17 Soares MLM, Amaral NAC, Zacarias ACP, Ribeiro LKNP. Aspectos sociodemográficos e clínico-epidemiológicos de abandono do tratamento de tuberculose em Pernambuco, Brasil, 2001-2014. *Epidemiol Serv Saúde*. 2017; 26(2): 369-78. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742017000200014>
- 18 Zanini RJ, Valença MS, Carrion LL, Silva LV, Von Groll A, Silva PA. Respiratory symptoms and active tuberculosis in a prison in Southern Brazil: Associated epidemiologic variables. *Rev Epidemiol Control Infect [revista em Internet]*. 2013 [citado em 16 ago. 2018]; 3(4):128-33. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/viewFile/3963/3256>
- 19 Vieira AA, Ribeiro SA, Siqueira AM, Galesi VNM, Santos LAR, Golub JE. Prevalence of patients with respiratory symptoms through active case finding and diagnosis of pulmonary tuberculosis among prisoners and related predictors in a jail in the city of Carapicuíba, Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2010; 13(4):641-50. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2010000400009>
- 20 Nogueira PA, Abrahão RMCM. A infecção tuberculosa e o tempo de prisão da população carcerária dos Distritos Policiais da zona oeste da cidade de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol*. 2009; 12(1): 30-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2009000100004>
- 21 Arbex M A, Varella MCL, Siqueira LR, Mello FAF. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: fármacos de primeira linha. *J Bras Pneumol [jornal em Internet]*. 2010 [citado em 01 ago. 2018]; 36(5): 626-40. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v36n5/en_v36n5a16.pdf
- 22 Chi-Pang W, Ta-Chien C, Hui-Ting C, Min-Kuang T, Ting-Yuang C, Shan-Pou T. The reduction of tuberculosis risks by smoking cessation. *BMC Infect Dis*. 2010; (10):156-65. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-156>
- 23 Andrade HL, Oliveira VC, Gontijo TL, Pessoa MTC, Guimarães, EAA. Avaliação do Programa de Controle de Qualidade da Tuberculose: um estudo de caso. *Saúde Debate*. 2017; (41): 242-58. <http://dx.doi.org/10.1590/0103-11042017s18>

24 Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. The Cochrane Database Syst Rev. 2015; (5): CD003343.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003343.pub4>

25 Seaworth BJ, Armitage LY, Griffith DE. First do no harm-adverse events, drug intolerance, and hepatotoxicity: how can we not justify directly observed therapy for treating tuberculosis? Clin Infect Dis. 2013; 57(7): 1063-64.
<https://doi.org/10.1093/cid/cit432>

5 CAPÍTULO 2

FATORES ASSOCIADOS ÀS REAÇÕES ADVERSAS EM PACIENTES TRATADOS COM ESQUEMA BÁSICO PARA TUBERCULOSE: UM ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVA

RESUMO

Objetivo: descrever a associação entre fatores epidemiológicos e a presença de reações adversas a medicamentos (RAMs) em pacientes submetidos ao esquema básico para tratamento da tuberculose em um centro de referência no Paraná. **Métodos:** estudo de coorte retrospectivo com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e dos prontuários de pacientes tratados em centro de referência localizado no município de Londrina, PR, entre 2010 e 2017. A análise estatística foi realizada utilizando-se o Microsoft Office Excel® 2007. A análise descritiva dos dados foi feita por meio de frequência para as variáveis qualitativas e por meio de medidas de tendência central (média e desvio padrão) para as variáveis quantitativas. Para a associação entre as variáveis categóricas com as RAMs foi utilizado o teste do qui-quadrado com cálculo do Risco Relativo (RR) e intervalo de confiança de 95%, sendo considerado $p < 0,05$ para significância. **Resultados:** na amostra estudada ($n=433$) predominaram os homens brancos com ensino fundamental. Os privados de liberdade (11,8%) e alcoolismo (13,6%) foram os agravos associados mais prevalentes na amostra. Uma boa parte dos casos (41,1%) apresentou uma ou mais RAMs durante o tratamento, totalizando 266 ocorrências, 36,7% classificadas como menores e 4,4% como maiores. A maioria das RAMs (64,7%) ocorreu no primeiro mês de tratamento. Alterações gastrointestinais (33,8%) e cutâneas (21,4%) foram as RAMs mais frequentes. Em decorrência das RAMs, 44 pacientes tiveram suspensão do tratamento e 9 pacientes substituição do tratamento. No estudo, o aparecimento de RAMs foi maior em mulheres (RR: 1,41; IC95%: 1,14-1,76; $p=0,0034$). **Conclusão:** o aparecimento de RAMs decorrentes do uso dos medicamentos pode acontecer especialmente em pacientes do sexo feminino, necessitando de uma monitorização mais rigorosa do tratamento. Nesse estudo, por volta da metade dos pacientes com TB desenvolveu um ou mais RAMs ao utilizar o tratamento padrão. Em decorrência disso, pode haver aumento na procura dos serviços de saúde e interferência na continuidade e no sucesso do tratamento. Assim, é considerável planejar estratégias de controle das RAMs para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e tratar a tuberculose com segurança.

Palavras-chave: Tuberculose. Epidemiologia. Notificação de doenças. Efeitos colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

FACTORS ASSOCIATED WITH ADVERSE REACTIONS IN PATIENTS TREATED WITH BASIC SCHEME FOR TUBERCULOSIS: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

ABSTRACT

Objective: to describe the association between epidemiologic factors and the presence of adverse drug reactions (ADRs) among patients submitted to the basic scheme for the treatment of tuberculosis in a reference center in Paraná. **Methods:** retrospective

cohort study with data from the Brazilian Notifiable Diseases Information System (called SINAN) and medical records of patients treated at a reference center located in the city of Londrina, PR, between 2010 and 2017. The statistical analysis was performed using the Microsoft program Office Excel® 2007. The descriptive analysis of the data was done by frequency for the qualitative variables and by measures of central tendency (mean and standard deviation) for the quantitative variables. For the association between the categorical variables and the ADRs, the chi-square test with Relative Risk (RR) calculation and 95% confidence interval was used, considering $p < 0.05$ for significance. **Results:** in the study sample ($n=433$) white men with primary education predominated. Prisoners (11.8%) and alcoholism (13.6%) were the most prevalent associated diseases. A great amount of cases (41.1%) presented one or more ADRs during the treatment, totaling 266 occurrences, 36.7% of them were classified as lower and 4.4% as higher gravity. Most of the ADRs (64.7%) occurred in the first month of treatment. Gastrointestinal (33.8%) and cutaneous (21.4%) events were the most frequent ADRs. As a result of ADRs, the treatment was suspended in 44 patients and changed in 9 patients. In the study, ADRs had a higher incidence in women (RR: 1.41; IC95%: 1.14-1.76; $p=0.0034$). **Conclusion:** occurrence of ADRs due to the use of the drugs did happen especially in female patients, which may require a more rigorous treatment monitoring in these patients. In this study, about half of TB patients developed one or more ADRs when using the standard treatment. Nevertheless the great majority result resulted in success of treatment, but maybe that increased the demand for health services and may be interference in the continuity of treatment. Thus, it should be considerable to develop strategies to monitor ADRs in patients in order to improve the quality of life of them and treat tuberculosis safely.

Keywords: *Tuberculosis. Epidemiology. Disease Notification. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.*

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa crônica milenar que continua a ser mundialmente um importante problema de saúde pública, com aproximadamente 10,4 milhões de casos novos da doença.¹⁻² Pode apresentar-se clinicamente em sua forma típica, a TB pulmonar, mas também pode afetar outros locais, caracterizando a TB extrapulmonar.² A transmissão é direta e ocorre por via aérea por meio de contato com aerossóis de tosse. Em adição, a evolução da doença depende de alguns fatores como a virulência e patogenia do bacilo; proximidade e tempo de permanência no mesmo ambiente da fonte infectante.³⁻⁴

A aglomeração de pessoas apresenta-se como o principal fator de transmissão e a suscetibilidade à infecção é praticamente universal, no entanto a maioria dos infectados resiste ao adoecimento após a primoinfecção e desenvolve imunidade parcial à doença. Na primoinfecção, a evolução da doença depende de múltiplos fatores: subnutrição, tabagismo, alcoolismo, diabetes ou condições que levem ao

comprometimento imunológico, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).⁴ Os casos recorrentes da doença após tratamento completo estão associados à reativação endógena da mesma cepa ou à reinfeção exógena com uma nova cepa do bacilo.⁵

A principal forma de tratamento da TB é medicamentosa, sendo que na ausência de tratamento o risco de mortalidade é elevada.⁴ Em contrapartida, com a adesão do paciente ao esquema terapêutico, a transmissão é reduzida gradativamente em poucos dias ou semanas.⁶ O Esquema Básico (EB) para o tratamento da TB consiste em comprimidos de dose fixa combinada. A primeira fase, conhecida por fase intensiva, tem duração de dois meses com quatro medicamentos: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Posteriormente, por quatro meses, na fase de manutenção utiliza-se rifampicina e isoniazida para todos os casos, com exceção dos casos de meningite por TB.⁶⁻⁷⁻⁸

Os medicamentos são eficazes no combate ao *Mycobacterium tuberculosis*, mas podem ocasionar reações adversas em diferentes graus de severidade capazes de interferir na efetividade do tratamento.⁶⁻⁹ Reação Adversa a Medicamentos (RAM) é qualquer efeito nocivo que se apresenta após a administração de doses de medicamentos normalmente utilizadas pelo homem.¹⁰ As condições para o desenvolvimento das RAMs decorrentes do uso dos medicamentos para o tratamento da TB são: dose, horário de administração da medicação, idade, estado nutricional, alcoolismo, comprometimento da função hepática ou renal e coinfeção com HIV.⁹⁻¹¹

A frequência, a gravidade e a natureza das RAMs induzidas pelos medicamentos usados no tratamento da TB são uma constante preocupação, pois podem aumentar o desconforto do paciente e causar custos adicionais ao tratamento, bem como aumentar a morbidade e a mortalidade da doença.¹² A realização de um estudo de coorte retrospectiva sobre o tema pode contribuir com informações para melhorar a condução dos casos de TB que apresentam RAMs decorrentes do tratamento, visto que o aparecimento das reações adversas são um dos fatores associados ao abandono do tratamento. O surgimento de RAMs pode também interferir negativamente na adesão ao tratamento, influenciando em mudanças no esquema terapêutico para o uso de drogas menos ativas e eventualmente mais tóxicas, podendo reduzir a efetividade do tratamento. E, dependendo do tipo e da gravidade das reações adversas, pode haver indicação de ajustes na administração, suspensão temporária ou mesmo definitiva de um ou mais medicamentos, tal como ocorre na hepatotoxicidade.

Assim, em alguns casos, como por exemplo, na hepatite medicamentosa e na insuficiência renal aguda, levar a necessidade de internação hospitalar.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi descrever a associação entre fatores epidemiológicos dos casos novos de TB e a ocorrência e gravidade das RAMs relatadas nos prontuários, além da interferência delas no cumprimento do EB entre pacientes atendidos por um centro de referência localizado no município de Londrina, Paraná.

MÉTODOS

Este foi um estudo de coorte retrospectivo, de descrição da associação entre fatores epidemiológicos dos casos novos de TB e a presença de RAMs entre pacientes submetidos ao EB para tratamento da TB em um centro de referência no município de Londrina, PR, no período de 2010 a 2017 que foram acompanhados até julho de 2018. O Centro de Referência Dr. Bruno Piancastelli Filho atende e acompanha o tratamento de pacientes com TB de Londrina e região, bem como de outras localidades do estado do Paraná.

Foram incluídos no estudo os casos novos de TB de ambos os sexos, com 18 anos ou mais em EB de tratamento. Os critérios de exclusão foram casos de recidiva, reingresso após abandono do tratamento, transferência do paciente para outras localidades, casos notificados após o óbito e com história prévia desconhecida.

O perfil epidemiológico foi avaliado a partir dos dados das fichas de notificação de TB do banco do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).¹³

Foram obtidas as seguintes variáveis:

- sexo (masculino e feminino);
- faixa etária (18-49 anos e \geq 50 anos);
- raça/cor (branca e não branca);
- escolaridade (< 8 anos e \geq 8 anos de estudo);
- populações especiais (privada de liberdade, profissional de saúde, em situação de rua e imigrante);
- forma da TB (pulmonar, extrapulmonar e a combinação da pulmonar com extrapulmonar);

-agravos associados (presença ou não de síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), alcoolismo, diabetes *melittus*, doença mental, uso de drogas ilícitas, tabagismo e outras comorbidades);

- tratamento diretamente observado (TDO) (sim e não);

- encerramento do caso (cura, abandono e outras situações de encerramento).

As reações adversas decorrentes do tratamento da TB foram classificadas quanto à sua gravidade em menores e maiores. As menores não demandam modificação imediata do esquema padronizado, pois podem ser controladas com medicamentos sintomáticos, ou com a mudança na forma e/ou horário da administração. As maiores podem resultar em substituição, interrupção ou abandono do tratamento, aumento do risco de resistência adquirida, falência do tratamento e aumento do número de casos de TB.⁶⁻¹⁴

A ocorrência, o período (mês) de aparecimento durante o tratamento e a frequência de RAMs foi obtida mediante avaliação dos prontuários dos pacientes a partir do número da ficha de notificação. Foram identificadas como RAMs qualquer reação adversa associada a um dos medicamentos do EB anotada no prontuário pelo médico que atendeu o paciente. Foram considerados como sinais e sintomas indicativos de RAMs os relatos ao longo do tratamento que fossem diferentes daqueles constantes no prontuário na avaliação inicial do paciente. A frequência das RAMs foi obtida através do cálculo do número de pacientes que tiveram RAMs, dividido pelo número de pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão, e as RAMs foram caracterizadas quanto ao tipo e gravidade segundo a definição do Ministério da Saúde (MS).

A suspensão do tratamento foi definida como situação onde um ou mais medicamentos do EB foi suspenso por alguns dias e no máximo uma semana e/ou foi feito ajuste na administração (dose/horário) para avaliar a remissão das RAMs. E a substituição do tratamento foi considerada quando um ou mais medicamentos do EB foi trocado por outros medicamentos usados no tratamento da TB em decorrência de RAMs.

Na verificação de associações, as notificações (n=62) que apresentaram campo marcado como “ignorado”, “não sabe”, “não se aplica”, “não realizado”, “em andamento” e os campos sem preenchimento para a variável em estudo foram retiradas da análise estatística. Portanto, para as associações com as RAMs foram eleitas as seguintes variáveis:

- sexo (masculino e feminino);
- faixa etária (18-49 anos e ≥ 50 anos);
- raça/cor (branca e não branca), onde em “não branca” se enquadraram os pacientes que se declararam como preta, parda, amarela e indígena;
- escolaridade (< 8 anos e ≥ 8 anos de estudo), onde pacientes registrados como analfabeto, primeira a quarta série do ensino fundamental incompleto e completo, quinta a oitava série incompletos foram classificados como “menor que oito anos de estudo”; e os que apresentavam o registro de primeiro grau completo, ensino médio incompleto e completo, superior incompleto e completo como “maior ou igual a oito anos de estudo”. Considerou-se oito anos de estudo no ensino fundamental, pois a ficha de notificação não havia sido atualizada para nove anos até o momento da coleta de dados;
- forma da TB (pulmonar e extrapulmonar), onde os pacientes que apresentavam a combinação de TB pulmonar e extrapulmonar foram classificados juntos com a forma “extrapulmonar” da doença;
- HIV (positivo e negativo);
- alcoolismo (sim e não);
- TDO (sim e não).

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa Microsoft Office Excel® 2007. A análise descritiva dos dados foi feita por meio de frequência para as variáveis qualitativas e por meio de medidas de tendência central (média e desvio padrão) para as variáveis quantitativas. Para a associação entre as variáveis categóricas com as RAMs foi utilizado o teste do qui-quadrado com cálculo do Risco Relativo (RR) e intervalo de confiança de 95%, sendo considerado $p < 0,05$ para significância estatística.

A tabulação dos dados dos prontuários garantiu o sigilo de identificação dos pacientes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Londrina CAAE Nº 84145318.0.0000.5321, CEP Nº 2.642.138. Não houve conflito de interesse no estudo e o suporte financeiro foi próprio das pesquisadoras.

RESULTADOS

Considerando os critérios de exclusão, a amostra que preencheu os critérios para seleção foi de 433 notificações/prontuários conforme a Figura 1.

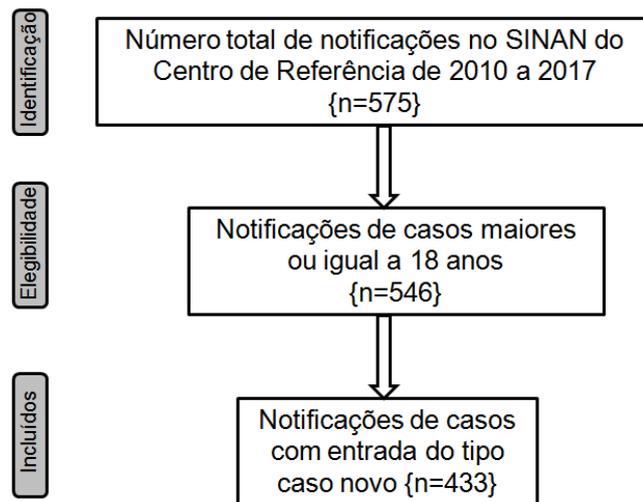


Figura 1. Diagrama de fluxo para a identificação e seleção da amostra do estudo.
Fonte: Elaborado pelos autores (2018)

Houve predominância do sexo masculino (72,3%), da raça branca (73,2%) e com menos de oito anos de estudo (51,5%). A idade variou entre 18 e 91 anos, média 24 ± 14 anos, com maior frequência na faixa etária de 18 a 49 anos. As distribuições das características sociodemográficas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características sociodemográficas dos casos novos de tuberculose em um centro de referência, Londrina, Paraná, 2010-2017

Variável	n	%
Sexo		
Masculino	313	72,3
Feminino	120	27,7
Faixa Etária		
18 – 49	290	67,0
≥ 50	143	33,0
Raça/Cor		
Branca	317	73,2
Não Branca	116	26,8
Escolaridade		
<8 anos de estudo	223	51,5
≥8 anos de estudo	210	48,5

Fonte: Elaborado pelos autores (2018)

Em relação a populações especiais, 51 (11,8%) eram privados de liberdade, cinco eram profissionais de saúde e quatro viviam em situação de rua. A presença de

agravos associados nos pacientes do estudo foi: alcoolismo (59; 13,6%), tabagismo (54; 12,5%), aids (43; 9,9%), diabetes (40; 9,2%), uso de drogas ilícitas (31; 7,2%), doenças mentais (8; 1,8%) e outras comorbidades (78; 18,0%).

A forma pulmonar foi diagnosticada em 287 (66,3%), a extrapulmonar em 121 (27,9%), e sua combinação em 25 (5,8%) casos. A forma pleural foi a extrapulmonar predominante, com 52 (35,6%) casos, seguida da forma ganglionar periférica, com 32 (21,9%) casos.

Um total de 363 (83,8%) casos fizeram TDO, 65 (15%) não fizeram e 5 (1,2%) não tinham informação.

Na amostra estudada, 178 (41,1%) pacientes apresentaram uma ou mais RAMs durante o tratamento, totalizando 266 ocorrências durante os seis meses de tratamento: 246 (92,4%) classificadas como RAMs menores e 20 (7,6%) como maiores. As frequências das RAMs menores e maiores, em relação ao total de pacientes, foram de 36,7% e 4,4% respectivamente. Distúrbios digestivos estiveram entre as RAMs mais encontradas nos prontuários, com uma ocorrência em (n=90; 33,8%) casos, seguido de manifestações cutâneas (n=57; 21,4%). Dentre as RAMs maiores, a hepatotoxicidade foi encontrada em oito casos.

Tabela 2 – Frequência e classificação das reações adversas a medicamentos relatadas durante o tratamento com Esquema Básico para tuberculose nos prontuários de pacientes atendidos em um centro de referência, Londrina, Paraná, 2010-2017

Reações adversas	n	%
Reações adversas menores		
Distúrbios digestivos	90	33,8
Manifestações cutâneas	57	21,4
Cefaléia e mudança de comportamento	25	9,4
Hiperuricemia (com ou sem sintomas)	25	9,4
Sudorese e alteração na cor da urina	17	6,4
Neuropatia periférica	16	6,0
Dores articulares	12	4,5
Icterícia	4	1,5
Total das reações adversas menores	246	92,4
Reações adversas maiores		
Hepatotoxicidade	8	3,0
Exantema cutâneo	3	1,1
Neurite óptica	3	1,1
Distúrbios neurológicos	2	0,8
Distúrbios hematológicos	2	0,8
Nefrite intersticial	2	0,8
Total das reações adversas maiores	20	7,6
Total das reações adversas	266	100

Fonte: Elaborado pelos autores (2018)

A maior frequência de RAMs ocorreu no primeiro (n=172; 64,7%) mês de tratamento (Figura 2).

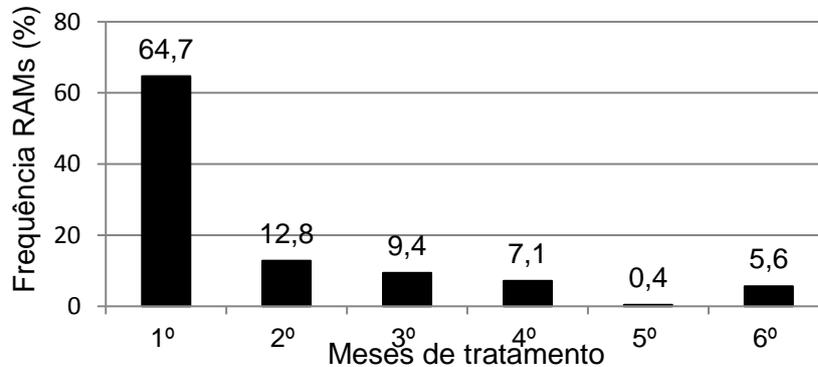


Figura 2. Frequência de reações adversas distribuídas nos meses de tratamento
Fonte: Elaborado pelos autores (2018)

Dos pacientes que tiveram RAMs, 53 (29,8%) casos tiveram alteração no tratamento: em 44 (24,7%) casos houve suspensão e em 9 (5,1%) casos substituição de um dos medicamentos do tratamento, assim, o cumprimento do EB foi observado em 424 (97,9%) casos. Dos casos em que o tratamento foi substituído, a ocorrência de RAMs maiores foi a causa em 6 casos: hepatotoxicidade (n=3), nefrite intersticial (n=2) e neurite ótica (n=1). As RAMs menores responderam por 3 casos: distúrbios digestivos (n=2), icterícia (n=1), conforme a Figura 3.

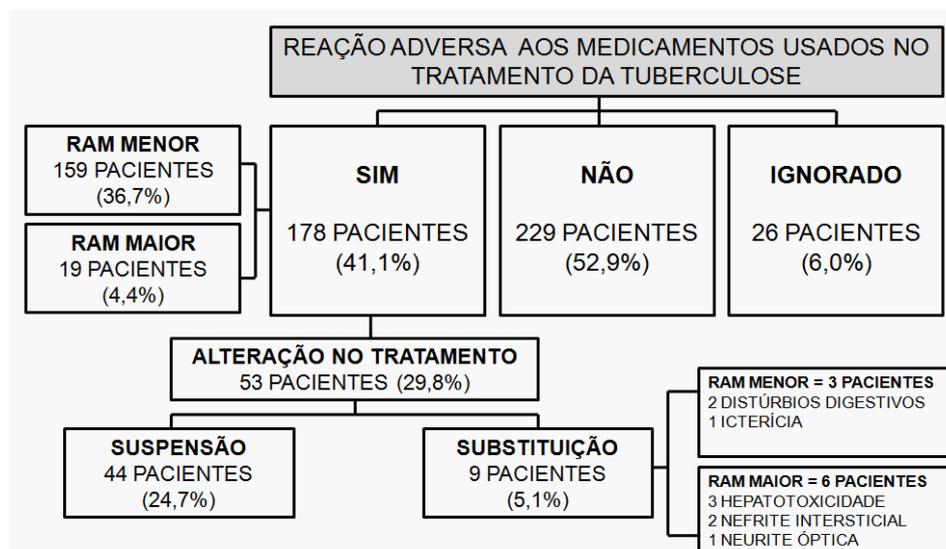


Figura 3. Reação adversa aos medicamentos usados na tuberculose e conseqüências para o tratamento
Fonte: Elaborado pelos autores (2018)

Os casos que apresentaram RAMs tiveram os seguintes desfechos: cura (n=141; 79,2), abandono (n=12; 6,7%) e outros desfechos (n=25; 14,1%).

Na verificação de associações entre as variáveis independentes com as RAMs, houve associação estatisticamente significativa com o sexo (Tabela 3).

Tabela 3 – Associação de fatores epidemiológicos à presença de reações adversas a medicamentos relatadas durante o tratamento para tuberculose nos prontuários de pacientes em um centro de referência, Londrina, Paraná, 2010-2017

Variável	Ausência RAMs 202 (54,4%)	Presença RAMs 169 (45,6%)	Risco Relativo (RR) (95% CI)	Valor p
Faixa etária				
18 – 49	142 (56,3)	110 (43,7)		
≥ 50	60 (50,4)	59 (49,6)	0,88 (0,70-1,11)	0,2844
Sexo				
Feminino	43 (42,2)	59 (57,8)		
Masculino	159 (59,1)	110 (40,9)	1,41 (1,14-1,76)	0,0034*
Raça				
Branca	155 (56,6)	119 (43,4)		
Não branca	47 (48,5)	50 (51,5)	0,84 (0,67-1,07)	0,1678
Escolaridade				
< 8 anos estudo	111 (56,9)	84 (43,1)		
≥ 8 anos estudo	91 (51,7)	85 (48,3)	0,89 (0,71-1,11)	0,3135
Forma TB				
Pulmonar	138 (57,7)	101 (42,3)		
Extrapulmonar	64 (48,5)	68 (51,5)	0,82 (0,66-1,02)	0,8656
HIV				
HIV+	23 (54,8)	19 (45,2)		
HIV-	179 (54,4)	150 (45,6)	0,99 (0,70-1,41)	0,9653
Alcoolismo				
Sim	25 (47,2)	28 (52,8)		
Não	177 (55,7)	141(44,3)	1,19 (0,90-1,58)	0,2505
TDO				
Sim	166 (52,9)	148 (47,1)		
Não	36 (63,2)	21 (36,8)	1,28 (0,89-1,83)	0,1511

* Significância estatística

Fonte: Elaborado pelos autores (2018)

DISCUSSÃO

Nossos dados são semelhantes ao trabalho similar ocorrido entre 2001 e 2008 que avaliou 1.418 casos de TB na cidade de Londrina e evidenciou 68,1% dos casos em homens, 46,5% na raça branca, 63% em indivíduos no ensino fundamental, porém com idade média superior a do nosso estudo (39,8 anos).¹⁵ A TB acomete mais indivíduos do sexo masculino possivelmente devido as diferenças comportamentais e culturais entre homens e mulheres.¹⁶⁻¹⁷

No quesito populações especiais destaca-se no estudo a população privada de liberdade. Um estudo recente demonstrou que dos detentos avaliados, 14% foram diagnosticados com TB ativa.¹⁸ Estar preso por período maior que seis meses é um fator que se relaciona ao adoecimento por TB.¹⁹⁻²⁰ Subnutrição, tabagismo, alcoolismo, diabetes, infecção pelo HIV favorecem o estabelecimento da TB.⁴ Esses agravos associados estavam presentes em parte dos pacientes avaliados, com destaque para alcoolismo, tabagismo e aids.

Em torno de 40% dos pacientes tratados com o EB no serviço avaliado apresentou RAMs. Estudo na Índia mostrou frequência de 23% e referenciou outros estudos com variação de 18% a 69% para o aparecimento de RAMs decorrentes do tratamento para TB.²¹

A frequência foi de 36,7 % para as reações adversas menores e 4,4 % para as maiores. De acordo com MS, as menores incidem de 5% a 20%, indicando taxas menores que as encontradas em nosso estudo, e para as maiores uma frequência de 2% a 8% na população tratada.⁶⁻²² Estudo recente mostrou resultados mais próximos dos nossos, ao avaliar 940 pacientes com incidência de 22,8% e 5,8% de RAMs menores e maiores, respectivamente.²³

Distúrbios digestivos e manifestações cutâneas são as reações adversas mais descritas durante o tratamento com o EB, tal qual o encontrado em nosso estudo.⁶ Estudo realizado no ambulatório do hospital-escola em São Paulo, também mostrou resultados semelhantes ao do nosso estudo com 40,3 % de reações gástricas e 22,1 % de cutâneas.¹⁹ Um outro estudo, na Índia, encontrou frequência de 45,5% para as reações gastrointestinais.²¹

Das RAM maiores, hepatotoxicidade foi a mais observada no presente estudo (n=8; 3%). A toxicidade hepática está frequentemente associada ao tratamento da TB, sendo considerada grave. A predisposição para sua ocorrência é nos indivíduos alcoólatras, idosos e co-infectados pelo vírus da hepatite B ou C. Diante de um quadro de hepatotoxicidade, mediante avaliação das enzimas hepáticas, recomenda-se a suspensão de todos os fármacos potencialmente hepatotóxicos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida) e substituição por outros menos tóxicos.²⁴ Estudos evidenciaram níveis elevados de transaminases hepáticas associado à terapia medicamentosa para TB.²¹⁻²⁵ O exantema cutâneo foi observado em (n=3; 1,1%) pacientes, resultado inferior a outros estudos (2,5% a 4,0%).²³⁻²⁶ E a toxicidade visual, conhecida por neurite óptica, observada em 3 pacientes foi superior ao resultado obtido em um estudo no Canadá

(n=1; 0,3%).²⁶ Estas diferenças na incidência de RAMs podem ser devidas às particularidades étnicas de cada país e a outros fatores.

Em 5,1% dos pacientes que tiveram RAMs houve a necessidade da substituição do EB e destes, 66,6% foram devido a RAMs maiores. Estudo semelhante em um centro de atendimento terciário na Índia, 5,6% dos casos tiveram a retirada dos medicamentos em decorrência do aparecimento de RAMs.²⁷ Apesar de menos frequentes, as RAMs maiores quando ocorrem podem causar a substituição, interrupção ou abandono do tratamento, podendo interferir diretamente na efetividade do tratamento.⁶⁻²²

Sabe-se que a maioria das RAMs ocorre nos primeiros três meses de tratamento.¹ Em nosso estudo, encontramos a maior frequência destes efeitos durante o primeiro mês de tratamento. Nossos resultados são similares aos reportados em estudo conduzido no Irã, onde 94,4% das reações ocorreram durante os dois primeiros meses de tratamento.²³

Em nosso estudo, o aparecimento de RAMs foi significativamente maior em mulheres que nos homens (57,8% versus 40,9%; RR: 1,41; IC95%: 1,14-1,76; p= 0,0034), condizente com estudos anteriores.²¹⁻²² Possíveis razões para alta prevalência de RAMs entre pacientes do sexo feminino pode ser atribuído as características hormonais e a seu peso corporal em relação aos homens, mas outros fatores no que diz respeito ao uso dos medicamentos também podem estar relacionados.²¹ Um estudo de caso-controle na capital do Peru com 720 pacientes constatou que a idade avançada, o tabagismo, o alcoolismo e o HIV são fatores de risco associados às RAMs decorrentes dos medicamentos usados no tratamento da TB.²⁸ Essa associação para as variáveis citadas não foi encontrada no nosso estudo, provavelmente devido ao tamanho da amostra nestas variáveis e a falta de dados completos, no caso do tabagismo.

Os dados do SINAN utilizados para caracterizar o perfil epidemiológico foram revisados para duplicidades e inconsistências antes da tabulação. Os prontuários, preenchidos em sua maioria por um único médico do serviço, foram usados para obtenção das informações sobre as reações adversas. É possível que nem todas as RAMs tenham sido anotadas no prontuário e que tenha acontecido subnotificação das mesmas. Isso pode ter ocorrido devido à dificuldade que os próprios pacientes podem ter para identificá-las e relatá-las ao médico, bem como a dificuldade de monitorar os pacientes em tratamento, limitando o poder de generalização deste estudo. Do mesmo

modo, o desconhecimento do uso de outros medicamentos durante o tratamento poderia aumentar ou diminuir o aparecimento de RAMs, mas este dado também estava indisponível em nossa amostra. Além disso, percebe-se que a maior limitação do estudo é a falta de dados completos, decorrente do não preenchimento de todos os campos presentes na ficha de notificação. Essa inconsistência pode ter subestimado as prevalências reais de todas as variáveis.

A boa gestão do tratamento da TB inclui a iniciação e a conclusão do tratamento com complicações mínimas. O aparecimento de RAMs decorrentes do uso dos medicamentos pode acontecer especialmente em pacientes do sexo feminino, necessitando de uma monitorização mais rigorosa do tratamento. Este estudo mostrou que 41,1% dos pacientes com TB desenvolveu um ou mais RAMs ao utilizar o tratamento padrão, e que em 5,1% dos casos houve substituição do EB por outros medicamentos de segunda linha utilizados para o tratamento da TB. Em decorrência disso, pode ter havido aumento na procura dos serviços de saúde e interferência na continuidade e no sucesso do tratamento. É considerável planejar estratégias de controle das RAMs para melhorar a qualidade de vida dos pacientes tais como orientação sobre retornar ao serviço de saúde diante da presença de algum sintoma que identifique como possivelmente relacionado ao uso dos medicamentos e monitoramento laboratorial mensal da função hepática e renal daqueles com maior risco de desenvolvimento de reações adversas e com sinais e sintomas de RAMs, para assim tratar a TB com segurança.

REFERÊNCIAS

- 1 Maciel MS, Mendes PD, Gomes AP, Siqueira-Batista R. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. *Rev Bras Clin Méd* [serial on the Internet]. 2012 [cited 2018 Jun 13]; 10(3): 226-30. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n3/a2886.pdf>
- 2 World Health Organization. *Global tuberculosis report 2017*. Geneva: World Health Organization; 2017.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Brasil livre da Tuberculose: Plano Nacional para o Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública*. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- 4 Shete PB, Haguma P, Miller CR, Ochom E, Ayakaka I, Davis JL, et al. Pathways and costs of care for patients with tuberculosis symptoms in rural Uganda. *Int J Lung Dis* [serial on the Internet]. 2015 [cited 2018 Aug 13]; 19(8): 912-17. Available from:

<http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2015/00000019/00000008/ara00009;jsessionid=130rbko68ktcr.x-ic-live-02>

5 Parvaresh L, Bag SK, Cho JG, Heron N, Assareh H, Norton S, et al. Monitoring tuberculosis contact tracing outcomes in Western Sidney, Australia. *BMJ Open Res*. 2018; (5): e000341. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2018-000341>

6 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

7 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

8 Rabahi MF, Junior JLRS, Ferreira ACG, Tannus-Silva DGS, Conde MB. Tratamento da tuberculose. *J Bras Pneumol*. 2017; 43(5): 472-86. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000388>

9 Arbex MA, Varella MCL, Siqueira, HR, Mello FAFI. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: fármacos de primeira linha. *J Bras Pneumol* [serial on the Internet]. 2010 [cited 2018 Sep 09]; 36(5):626-40. Available from: http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v36n5/en_v36n5a16.pdf

10 World Health Organization. International drugmonitoring: the role of the hospital. Report of a WHO meeting. Geneva: World Health Organization; 1969.

11 Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, et al. Patient Risk Factors for Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *Arch of Intern Med*. 1999; 159(21): 2553-60. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.159.21.2553>

12 Farazi A, Sofian M, Jabbariasl M, Keshavarz S. Adverse Reactions to Antituberculosis Drugs in Iranian Tuberculosis Patients. *Tubercul Res Treat*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/412893>

13 Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.

14 Vieira DEO, Gomes M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo. *J Bras Pneumol* [serial on the Internet]. 2008 [cited 2018 Sep 09]; 34(12): 1049-55. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132008001200010&script=sci_abstract&tlng=pt

15 Liuti W. Avaliação dos casos de tuberculose notificados no município de Londrina no período de 2001 a 2008 [dissertação]. Londrina. Universidade Estadual de Londrina – UEL, 2011.

16 Setolim MA, Andreoni S, Vieira AA. Aspectos epidemiológicos e adesão ao tratamento de tuberculose segundo coinfeção do HIV em pacientes do programa de

controle da tuberculose de município prioritário do estado de São Paulo. *Rev Bras Pesq Saúde*. 2015; 17(1): 38-47. <https://doi.org/10.21722/rbps.v17i1.12448>

17 Lemos LA, Feijão AR, Gir E, Galvão, MTG. Aspectos da qualidade de vida de pacientes com coinfeção HIV/tuberculose. *Acta Paul Enferm*. 2012; 25(1):41-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-21002012000800007>

18 Zanini RJ, Valença MS, Carrion LL, Silva LV, von Groll A, Silva PA. Respiratory symptoms and active tuberculosis in a prison in Southern Brazil: Associated epidemiologic variables. *Rev Epidemiol Control Infect [serial on the Internet]*. 2013 [cited 2018 Aug 16]; 3(4):128-33. Available from: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/viewFile/3963/3256>

19 Vieira AA, Ribeiro SA, Siqueira AM, Galesi VNM, Santos LAR, Golub JE. Prevalence of patients with respiratory symptoms through active case finding and diagnosis of pulmonary tuberculosis among prisoners and related predictors in a jail in the city of Carapicuíba, Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2010; 13(4): 641-50. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2010000400009>

20 Nogueira PA, Abrahão RMCM. A infecção tuberculosa e o tempo de prisão da população carcerária dos Distritos Policiais da zona oeste da cidade de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol*. 2009; 12(1): 30-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2009000100004>

21 Javedh S, Nandakumar UP, Bhat M. A Study on Assessment of Adverse Drug Reactions in Patients with Tuberculosis in a Tertiary Care Teaching Hospital. *Int J App Pharm*. 2018. 8(4): 099-104. <http://dx.doi.org/10.7324/JAPS.2018.8414>

22 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. *Boletim Epidemiológico* 11. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.

23 Farazi A, Sofian M, Jabbariasl M, Keshavarz S. Adverse Reactions to Antituberculosis Drugs in Iranian Tuberculosis Patients. *Tubercul Res Treat*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/412893>

24 Duarte R, Carvalho A, Ferreira D, Saleiro S, Lima R, Mota M, et al. Abordagem terapêutica da tuberculose e resolução de alguns problemas associados a medicação. *Rev Port Pneumol*. 2010; 16(4): 559-72. [doi.org/10.1016/S2173-5115\(10\)700592](https://doi.org/10.1016/S2173-5115(10)700592)

25 Kishore PV, Palaian S, Ojha P, Shankar PR. Pattern of adverse drug reactions experienced by tuberculosis patients in a tertiary care teaching hospital in Western Nepal. *Pak J Pharm Sci [serial on the internet]*. 2008 [cited 2018 Sep 21]; 21(1):140-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166520>

26 Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of Serious Side Effects from First-Line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med [serial on the internet]*. 2003 [cited 2018 Sep 24]; 167 (11). <https://doi.org/10.1164/rccm.200206-626OC>

27 Naser SM, Nandy M, Banu P, Banerjee A, Paul S, Podder I, et al. Adverse drug reaction monitoring through active surveillance of antitubercular therapy in an urban tertiary care center. *Community Acquir Infect*. 2016. (3): 51-4.
<http://dx.doi.org/10.4103/2225-6482.184913>

28 Delgado KC, Montag AR, Bravo SG, Segovia EV, Montoya AS, Garbin AN et al. Factors Associated with Anti-Tuberculosis Medication Adverse Effects: A Case-Control Study in Lima, Peru. *PLoS ONE*. 2011; (6): e27610.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027610>

6 CONCLUSÃO

Ao descrever o perfil epidemiológico presente nas notificações de TB da 17^a RS, evidenciou-se através dos indicadores usados para monitoramento e avaliação das ações de controle da TB, que a taxa de cura e de abandono precisam melhorar. As estratégias para o alcance dessas metas podem se amparar no aumento da qualidade na cobertura do TDO e na intensificação da busca ativa de sintomáticos respiratórios. Além disso, para o fortalecimento da política de vigilância em saúde é preciso melhorar o preenchimento das fichas de notificação de TB para que sejam úteis na avaliação da situação de saúde da população. Em vista disso, a qualidade da assistência prestada pelos profissionais da área necessita de contínuo aperfeiçoamento a fim de reduzir a transmissão da doença e melhorar o prognóstico do tratamento dos pacientes.

A boa gestão do tratamento da TB inclui a iniciação e a conclusão do tratamento com complicações mínimas. O aparecimento de RAMs decorrentes do uso dos medicamentos pode acontecer especialmente em pacientes do sexo feminino, necessitando de uma monitorização mais rigorosa do tratamento. Este estudo mostrou que 41,1% dos pacientes com TB desenvolveu um ou mais RAMs ao utilizar o tratamento padrão, e que em 5,1% dos casos houve substituição do EB por outros medicamentos de segunda linha utilizados para o tratamento da TB. Em decorrência disso, pode haver aumento na procura dos serviços de saúde e interferência na continuidade e no sucesso do tratamento. É considerável planejar estratégias de controle das RAMs para melhorar a qualidade de vida dos pacientes tais como orientação sobre retornar ao serviço de saúde diante da presença de algum sintoma que identifique como possivelmente relacionado ao uso dos medicamentos e monitoramento laboratorial mensal da função hepática e renal daqueles com maior risco de desenvolvimento de reações adversas e com sinais e sintomas de RAMs, para assim tratar a TB com segurança.

7 REFERÊNCIAS

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva, 2017.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil livre da Tuberculose: Plano Nacional para o Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- 3 Shete PB, Haguma P, Miller CR, Ochom E, Ayakaka I, Davis JL, et al. Pathways and costs of care for patients with tuberculosis symptoms in rural Uganda. *Int J Lung Dis* [jornal em Internet]. 2015 [citado em 13 ago. 2018]; 19(8): 912-7. Disponível em: <http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtd/2015/00000019/00000008/ara00009;jsessionid=130rbko68ktcr.x-ic-live-02>
- 4 Tiemersma EW, Werf van der MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJD. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS One*. 2011; (4): 4-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017601>
- 5 Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- 6 Rabahi MF, Junior JLRS, Ferreira ACG, Tannus-Silva DGS, Conde MB. Tratamento da tuberculose. *J Bras Pneumol*. 2017; 43(5): 472-86. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000388>
- 7 Arbex MA, Varella MCL, Siqueira, HR, Mello FAFI. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: fármacos de primeira linha. *J Bras Pneumol* [jornal em Internet]. 2010 [citado em 09 set. 2018]; 36(5):626-40. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v36n5/en_v36n5a16.pdf
- 8 Damasceno GS. Reações adversas a medicamentos e abandono ao tratamento da tuberculose [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, 2011.
- 9 World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Strategic and technical advisory group for tuberculosis (STAG-TB). Geneva: World Health Organization; 2013.
- 10 Ferraz AF, Valente JG. Aspectos da Tuberculose Pulmonar em Mato Grosso do Sul. *Rev Bras Epidemiol* [revista em Internet]. 2014 [citado em 09 set. 2018]; 17(1): 255-6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-790X2014000100255&script=sci_arttext&tling=pt .
- 11 Daronco A, Sonda EC, Silveira CS, Bee GR, Passos P, Borges TS, et al. Aspectos relevantes sobre tuberculose para profissionais de saúde. *Rev Epidemiol Controle Infecç* [revista em Internet]. 2012 [citado em 10 set. 2018]; 2(2): 61-5. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/2599>

- 12 Barreira D. Os desafios para a eliminação da tuberculose no Brasil. *Epidemiol Serv Saude*. 2018; 27(1). <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742018000100009>
- 13 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. *Boletim Epidemiológico* 11. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
- 14 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil livre da Tuberculose: Plano Nacional para o Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- 15 Ruffino NA. Impacto da reforma do setor saúde sobre os serviços de tuberculose no Brasil. *Bol Pneumol Sanit*. 1999; 7 (10): 7-18. <https://doi.org/10.5123/S0103-460X1999000100002>
- 16 Hijjar MA, Gerhardt G, Teixeira GM, Procópio MJ. Retrospect of tuberculosis control in Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2007; 41 (1): 50-8. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102007000800008>.
- 17 Bertolazzi M R, Takahashi RHP, Litvoc M, & França F. O controle da tuberculose: um desafio para a saúde pública. *Rev Medica*. 2014; 2 (93): 83-9. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v93i2p83-89>
- 18 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- 19 Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes - versão 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- 20 Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápico antiinfeciosos. 3ª edição. São Paulo: Atheneu; 2014.
- 21 Katzung BG, Trevor AJ. Farmacologia básica e clínica. 13ª edição. Nova Iorque: Mcgraw Hill; 2017.
- 22 World Health Organization. International drugmonitoring: the role of the hospital. Report of a WHO meeting. Geneva: World Health Organization; 1969.
- 23 Bates D, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, et al. Patient Risk Factors for Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *Arch Intern Med*. 1999; 159 (21): 2553-60. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.21.2553>
- 24 Delgado KC, Montag AR, Bravo SG, Segovia EV, Montoya AS, Garbin AN et al. Factors Associated with Anti-Tuberculosis Medication Adverse Effects: A Case-Control Study in Lima, Peru. *PLoS ONE*. 2011; (6): e27610. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027610>

25 Farazi A, Sofian M, Jabbariasl M, Keshavarz S. Adverse Reactions to Antituberculosis Drugs in Iranian Tuberculosis Patients. *Tubercul Res Treat*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/412893>

26 Medscape [Internet]. New York (NY): WebMD LLC and Medscape. 2018. Drugs&Diseases; [cited 2018 Aug 10]. Available from: <https://reference.medscape.com/>

27 Vieira DEO, Gomes M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo. *J Bras Pneumol [jornal em internet]*. 2008 [citado em 29 set. 2018]; 34(12): 1049-55. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132008001200010&script=sci_abstract&lng=pt

28 Seiscento M. Tuberculose em situações especiais: HIV, Diabetes Melitus e Insuficiência Renal. *Rev Pulmão [revista em internet]*. 2012 [citado em 30 set. 2018]; 21(1): 23-26. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2012/n_01/06.pdf

29 Sotgiu G, Nahid P, Loddenkemper R, Abubakar I, Miravitles M, Migliori GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Eur Respir J*. 2016. 48 (4): 963-71. <https://doi.org/10.1183/13993003.01356-2016>

30 Baghaei P, Marjani M, Tabarsi P, Moniri A, Rashidfarrokhi F, Ahmadi F, et al. Impact of chronic renal failure on anti-tuberculosis treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014. 18 (3): 352-6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.072>

31 Ponce M A Z, Wysocki A D, Arakawa T, Andrade R P, Vendramini S H F, Silva Sobrinho R A et al. Atraso do diagnóstico da tuberculose em adultos em um município paulista em 2009: estudo transversal. *Epidemiol Serv Saúde*. 2016. 25 (3): 553-62. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000300011>

32 Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Plano Estadual de Saúde do Paraná 2016-2019. Paraná: Secretaria de Estado da Saúde; 2016.

ANEXO A – NORMAS DAS REVISTAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS

Revista de Saúde Pública do Estado do Paraná

A Revista de Saúde Pública não aceitará publicações de textos já apresentados em outros veículos, tanto na íntegra quanto parcialmente.

Os textos deverão encaminhados no idioma Português (BR), através do sistema OJS (*Open Journal Systems*).

O nome completo de cada autor, instituição de origem, país, e-mail devem ser informados APENAS nos metadados. Via OJS, o autor deverá enviar também Página de título e identificação, como documento suplementar. O conselho editorial assegura o anonimato dos autores no processo de avaliação por pares, bem como o anonimato dos avaliadores e sigilo quanto a sua participação. É de responsabilidade do autor acompanhar o processo de submissão via sistema OJS.

A Revista de Saúde Pública do Paraná não realiza cobrança para processamento e envio dos artigos. O encaminhamento do manuscrito, anexos e o preenchimento de todos os dados são de inteira responsabilidade do autor que está submetendo o manuscrito. As opiniões, conceitos e a exatidão das citações expressos nos trabalhos são de exclusiva responsabilidade dos autores, não refletindo posição do Conselho Editorial da Revista de Saúde Pública do Paraná.

Para aquelas pesquisas que envolvam seres humanos, deverão ser indicados os procedimentos adotados para atender o constante da Resolução nº 466 de 12 setembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. Deverá também ser indicado o número de protocolo de aprovação do projeto de pesquisa e a data de aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), dados estes que deverão constar no último parágrafo da metodologia do trabalho. A carta de aprovação do CEP (digitalizada e em pdf) deverá ser anexada no momento da submissão no Passo "Transferência de Documentos Suplementares".

Para a avaliação dos trabalhos, os autores deverão assinalar sua concordância com a "Declaração de Direito Autoral" do CREATIVE COMMONS, o qual consta no item Declaração de Direito Autoral. Ao clicar no ícone do CREATIVE COMMONS (This obra is licensed under a Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0) será aberta uma página que contém (em vários idiomas, inclusive o português) as condições da atribuição.

Os autores deverão reconhecer e revelar possíveis conflitos de interesse que possam influenciar seu trabalho. Também eles deverão enviar as políticas dos financiamentos recebidos caso a pesquisa envolva ensaios clínicos.

É de responsabilidade dos autores manterem seus e-mails atualizados para receber todas as comunicações, bem como comunicar à revista qualquer problema que possa ocorrer neste sentido.

Os autores devem estar respeitar normas éticas para a publicação dos trabalhos, sendo obrigatória a citação adequada de trabalhos de outros autores e o respeito aos direitos de autor em material protegido por copyright. As submissões passarão por análise de plágio em base de dados e softwares adequados para este fim. As submissões em que plágio for detectado serão rejeitadas.

Tipos de trabalhos aceitos

Artigos originais: Contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisa empírica inédita, que possam ser replicados e/ou generalizados, e também formulações discursivas teorizantes e pesquisas de metodologia qualitativa. Devem

possuir no máximo 6.000 palavras e cinco ilustrações (tabelas e/ou figuras entre outros) e resumo

Autoria

Os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, o qual determina que o reconhecimento da autoria deva basear-se em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos:

1. Concepção do projeto ou análise e interpretação dos dados;
2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual;
3. Revisão e /ou Aprovação final da versão a ser publicada;
4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

Considerações relativas à ordem de citação dos autores são de responsabilidade dos autores e devem ser resolvidas antes da submissão. Todas as pessoas designadas como autores devem responder pela autoria dos manuscritos e ter participado suficientemente do trabalho para assumir responsabilidade pelo seu conteúdo. Os autores devem acrescentar seu código ORCID no sistema OJS. Caso os autores não tenham ainda seu ID ORCID recomendamos inscrever-se previamente em www.orcid.org.

Para submissão serão aceitos manuscritos com no máximo 5 (cinco) autores).

Processo de julgamento dos manuscritos

Os trabalhos enviados serão submetidos a uma primeira análise por parte do Comitê de editoração para verificação da adequação da contribuição à linha editorial e se este se adequa às instruções para os autores estabelecidas neste documento. Pode-se inclusive, nesta fase, ser requerido aos autores que se façam modificações em prazo estabelecido. A decisão da análise será comunicada aos autores.

Posteriormente, a avaliação do artigo é realizada pelo sistema *peer review*, quando membros do conselho editorial ou ad-hoc e convidados pela comissão de editoração avaliam o mérito do manuscrito. Serão enviados trabalhos para dois pareceristas, e, após o recebimento das avaliações, o editor decidirá pelo prosseguimento da submissão, que pode ser: aceitação do artigo para publicação, reenvio ao autor para reformulação ou rejeição justificada aos autores. Será estabelecido prazo para que os trabalhos que necessitem de reformulação sejam reenviados via sistema de editoração, caso contrário, a submissão será arquivada. Caso haja interesse, os autores que tiverem seus trabalhos rejeitados poderão submeter o artigo novamente em edição posterior, após realizar as reformulações requeridas, iniciando novo processo de submissão. Caso o número de trabalhos aprovados exceda o número de artigos para uma edição, os artigos excedentes serão publicados em edição posterior.

Além das normas a avaliação terá como critérios: atualidade, originalidade e relevância do tema, consistência científica e respeito às normas éticas.

Preparo dos manuscritos

O texto de manuscrito de pesquisa original deve seguir a estrutura conhecida como IMRD: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão (Estrutura do Texto). Manuscritos baseados em pesquisa qualitativa podem ter outros formatos, admitindo-se Resultados e Discussão em uma mesma seção e Considerações Finais/Conclusões. Outras categorias de manuscritos (revisões, comentários etc.) seguem os formatos de texto a elas apropriados.

Os ensaios clínicos (estudos experimentais randomizados) devem ser registrados previamente, conforme exigência da Organização Mundial da Saúde e do

Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. O registro deve ser realizado em plataforma que atenda os critérios destas duas organizações. É condição para publicação que o número do registro do ensaio clínico conste em nota de rodapé, na página de identificação do manuscrito. Mais informações podem ser acessadas em: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>.

Metadados: O autor, via sistema OJS, deve informar o título, o nome de todos o (s) autor (es), seus respectivos códigos ORCID, principal vinculação institucional de cada um deles, órgão (s) financiador (es) e endereço para contato eletrônico para correspondência;

Página de título e identificação: O autor, no momento da submissão dos arquivos, deve enviar documento suplementar com título em português e inglês, identificação dos autores, filiação (titulação máxima, instituição, cidade, estado e país e a informação do autor designado como correspondente, com endereço físico e eletrônico.

Formatação: Os trabalhos devem ser redigidos de acordo com o Estilo Vancouver, norma elaborada pelo ICMJE (<http://www.icmje.org>). Devem ser encaminhados em Word, OpenOffice ou RTF, fonte Arial 12, espaçamento 1,5 (exceto resumo, ilustrações, agradecimento e referências), Recuo especial primeira linha de 1,25 cm, com todas as páginas numeradas, todas as margens configuradas em 2,5 cm cada.

Redação: Devem ser escritos de maneira objetiva, mantendo a linguagem adequada ao estudo, bem como ressaltando a terminologia científica condizente. Recomenda-se que o (s) autor (es) busquem assessoria lingüística profissional (revisores e/ou tradutores certificados nos idiomas do texto), antes de submeter (em) os manuscritos para verificação de incorreções/inadequações morfológicas/sintáticas, idiomáticas ou de estilo. Deve ser evitado o uso de primeira pessoa do singular “meu estudo” ou da primeira pessoa do plural “percebemos...”. Os títulos das seções textuais devem ser destacados gradativamente, sem recuo e sem numeração, com as seções mantendo o padrão gráfico em seus níveis hierárquicos.

Devem conter:

TÍTULO/SUBTÍTULO: Centralizados em caixa alta e negrito.

RESUMO: Resumo informativo, informando ao leitor finalidades, metodologia, resultados e conclusões do documento. Deve conter no máximo 150 palavras, composto de uma sequência de frases concisas, afirmativas e não de enumeração de tópicos, em parágrafo único, sem espaçamento de linhas ou recuo. A primeira frase deve ser significativa, explicando o tema principal do documento. Deve ser utilizado verbo na voz ativa e na terceira pessoa do singular.

PALAVRAS-CHAVE: Devem figurar logo abaixo do resumo, antecedidas da expressão Palavras-chave e separadas entre si por ponto e finalizadas também por ponto. Utilizar de 2 a 5 descritores. Recomenda-se utilizar o índice dos Descritores em Ciências da Saúde DeCS (<http://decs.bvs.br>).

ABSTRACT/KEYWORDS: Logo abaixo, inserir o ABSTRACT/KEYWORDS do documento em inglês.

CITAÇÕES: Deve ser utilizado o sistema numérico para identificar as obras citadas. Representá-las no texto com os números correspondentes sem parênteses e sobrescritos, antes do ponto, sem mencionar o nome dos autores. Quando se tratar de numeração seqüencial, separar os números por hífen, quando intercaladas devem ser separadas por vírgula. Em caso de transcrição de palavras, frases ou parágrafos com palavras do autor (citação direta), devem ser utilizados aspas na seqüência do texto até

três linhas (sem itálico) e referência correspondente. Com mais de três linhas, usar o recuo de 4 cm, letra tamanho 12 e espaço duplo entre linhas (sem aspas e sem itálico), seguindo a indicação do número correspondente ao autor e à página. Supressões devem ser indicadas pelo uso da reticência entre colchetes [...].

REFERÊNCIAS: A Revista adota o “Requisitos uniformes para manuscritos submetidos a Revistas Biomédicas”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, Estilo Vancouver, disponível no site: <http://www.icmje.org> ou <http://www.bu.ufsc.br/ccsm/vancouver.html> (versão traduzida em português).

Os títulos de periódicos devem ser referidos abreviados, de acordo com o Index medicus: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journals>. Para abreviatura dos títulos de periódicos nacionais e latino-americanos, consultar o site: <http://portal.revistas.bvs.br> eliminando os pontos da abreviatura, com exceção do último ponto para separar do ano.

Na lista de referências, estas devem estar numeradas consecutivamente, conforme a ordem que forem mencionados. O (s) autor (es) são referenciados pelo sobrenome, seguido do (s) nome (s) abreviados e sem o ponto. Caso o documento possua mais que seis autores, citar os seis primeiros seguido da expressão *et al.* Não serão aceitas referências de fim de página ou nota de rodapé.

Outras orientações

Ilustrações: Devem ser até o máximo de 5 (cinco), sendo que considera-se como ilustrações gráficos, quadros e tabelas. Devem ser apresentadas em preto e branco. Devem ser apresentadas com os seus títulos na parte superior, sem espaçamento, alinhado à esquerda e devem ser numeradas consecutivamente. A legenda deve constar na parte inferior, em fonte 11, alinhado à esquerda. Devem ser construídas para sua reprodução direta sempre que possível. No corpo das tabelas, não utilizar linhas verticais nem horizontais; os quadros devem ser fechados.

Agradecimentos: devem ser breves e objetivos, reservados às pessoas que prestaram ajuda técnica, mas que não foram caracterizados como co-autoras, ou instituições financiadoras e de apoio de outros recursos.

Conflitos de interesse: Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, sejam interesses políticos e/ou financeiros associados à patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

Jornal Brasileiro de Pneumologia

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP) ISSN-1806-3756, publicado de modo contínuo, em seis números ao ano, é um órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas. O JBP está registrado no PubMed Central (www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/2395) e no SciELO (<http://www.scielo.br/jbpneu>).

Os manuscritos serão analisados e, de acordo com definição do Conselho Editorial, serão encaminhados para revisores qualificados, sendo o anonimato garantido no processo de julgamento. Os artigos que não apresentarem mérito suficiente, que contenham erros significativos de metodologia ou não se enquadrem na política editorial do JBP serão rejeitados diretamente pelo Conselho Editorial, não cabendo recurso.

Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Todos os artigos serão disponibilizados tanto numa versão em língua latina como também em

inglês no site do JBP (www.jornaldepneumologia.com.br). Cada artigo receberá um número de referência na submissão para consulta futura.

Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

O JBP apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e a divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Dentro desse contexto, o JBP adota a definição de ensaio clínico preconizada pela OMS, que pode ser assim resumida: "qualquer pesquisa que prospectivamente designe seres humanos para uma ou mais intervenções visando avaliar seus efeitos em desfechos relacionados à saúde. Tais intervenções incluem drogas, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, radiológicos, dispositivos, terapias comportamentais, mudanças de processos de cuidados, cuidados preventivos, etc."

Estudos com humanos devem incluir, na seção de Métodos, a informação sobre a aprovação da Comissão de Ética Local ou Nacional, preferencialmente com o número de aprovação, e estar de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki. Estudos experimentais em animais devem estar alinhados com preceitos éticos.

Os autores garantem que os artigos submetidos ao JBP não foram publicados anteriormente e não estão sendo avaliados simultaneamente para a publicação em outro(s) periódico(s). O JBP utiliza o programa *Crossref Similarity Check* (iThenticate) para a avaliação do grau de similaridade com artigos previamente publicados.

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou de pelo menos uma das seguintes fases: 1) concepção e planejamento do trabalho, bem como da interpretação das evidências; 2) redação e/ou revisão das versões preliminares e definitiva; e 3) aprovou a versão final.

A simples coleta e catalogação de dados não constituem critérios para autoria. Igualmente, não devem ser considerados como autores auxiliares técnicos que fazem a rotina, médicos que encaminham pacientes ou interpretam exames de rotina e chefes de serviços ou departamentos não diretamente envolvidos na pesquisa. A essas pessoas poderá ser feito um agradecimento especial. Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

Com exceção de trabalhos considerados de excepcional complexidade, a revista considera 10 o número máximo aceitável de autores para os artigos originais. No caso de haver um maior número de autores, enviar carta à Secretaria do JBP descrevendo a participação de cada um no trabalho.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir do sistema de submissão ScholarOne <https://mc04.manuscriptcentral.com/jbpneu-scielo>. As instruções e o processo de submissão estão descritos abaixo: O formulário de transferência de direitos autorais deve ser assinado à caneta por todos os autores e deve ser carregado como um arquivo complementar junto ao manuscrito enviado. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais do JBP, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas, quadros e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância das instruções redatoriais implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria do JBP para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

Instruções especiais se aplicam para a confecção de Diretrizes e Consensos e devem ser consultadas pelos autores antes da confecção desses documentos na homepage do JBP. Diretrizes e Consensos serão publicados como Artigos Especiais, também na modalidade de publicação contínua, em números regulares do JBP.

O JBP reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

ESPECIFICAÇÕES POR TIPO DE ARTIGO

Artigos originais

O texto deve ter entre 2.000 e 3.000 palavras, excluindo resumo, referências e ilustrações (isto é, tabelas, quadros e figuras). Deve conter no máximo 6 ilustrações. O número de referências bibliográficas não deve exceder 40. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Agradecimentos (se houver) e Referências. A seção Métodos deverá conter menção quanto à aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Nessa seção também deve haver descrição da análise estatística empregada, com as respectivas referências bibliográficas. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados.

PREPARO DO MANUSCRITO

Página de identificação (Title page) Ela deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo (incluindo nomes do meio sem abreviatura), instituições as quais estão vinculados, endereço completo, inclusive telefone, celular e e-mail do autor correspondente e, se houver, nome do órgão financiador da pesquisa e identificação do protocolo de financiamento. O *Open Researcher and Contributor ID* (ORCID) de cada autor deverá ser fornecido. Para instruções sobre como obter o identificador ORCID, acesse <https://orcid.org/>. Devem-se incluir os locais onde o estudo foi realizado. A página de identificação deve ser enviada como um arquivo a parte em Word, separado do manuscrito principal.

Resumo/Abstract

Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada

para os Artigos Originais e Meta-análises com os seguintes subtítulos: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando se tratar de Artigos de Revisão e Ensaio Pictóricos, o resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves, não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras. Uma versão em língua inglesa correspondente deve ser fornecida no caso de artigos submetidos em português ou espanhol.

Descritores e Keywords

Devem ser fornecidos de três a seis termos em português/espanhol e inglês, que definam o assunto do trabalho, de acordo com os termos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), publicados pelo Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), disponíveis em <http://decs.bvs.br>, e dos Medical Subject Headings (MeSH), disponíveis na homepage <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Corpo do texto

Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição. Clique aqui (Lista de Abreviaturas e Siglas). Quanto a outras abreviaturas, o termo deve aparecer ao menos três vezes para que possa ser abreviado e sempre definido na primeira vez em que for citado - por exemplo, proteína C reativa (PCR). Após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Termos com palavras únicas não devem ser abreviados - por exemplo, tuberculose (TB). Com exceção das abreviaturas aceitas sem definição, elas não devem ser utilizadas nos títulos e evitadas no resumo dos manuscritos se possível. Para fazer referências ao longo do texto igualmente deve-se evitar a menção ao nome de autores, dando-se sempre preferência às citações numéricas apenas.

Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome da fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)" No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA)"

Agradecimentos

Se houver agradecimentos, esses devem ser incluídos após a Discussão e antes das Referências.

Tabelas, Quadros e Figuras (Ilustrações)

Tabelas, quadros e figuras devem ser apresentados em preto e branco. As ilustrações devem ser enviadas no seu arquivo digital original; tabelas e quadros em arquivos Microsoft Word e figuras em arquivos JPEG com resolução mínima de 300 dpi. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias nas quais foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida,

sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer às normas nacionais correspondentes (ABNT: <http://www.abnt.org.br>). As tabelas e figuras devem ser numeradas com algarismos arábicos, de acordo com a ordem de citação no texto.

Legendas

Legendas deverão acompanhar todas as ilustrações. No caso de figuras (gráficos, fotografias, etc.), as legendas devem ser citadas logo abaixo da imagem e submetidas em arquivo Word. No caso de tabelas e quadros, as legendas devem estar no topo. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Notas de rodapé devem ser incluídas da seguinte maneira: primeiramente, todas as abreviaturas e siglas definidas por extenso; detalhes e informações extras a respeito da ilustração com letras em sobrescrito - p.ex., aValores expressos em n (%) -; e sinais tipográficos em sobrescrito (exceto *) para estatística - p.ex., *p < 0,05. Eis a sequência de uso desses sinais: *, +, ++, ¶, §, || e #.

Referências

Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. Deve-se evitar a utilização dos nomes dos autores ao longo do manuscrito para referenciar partes do texto - utilize, ao invés, "um estudo" ou "um autor/um grupo de autores", por exemplo. A apresentação deve estar baseada no formato *Vancouver Style*, conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journals Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* disponibilizada no seguinte endereço: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=currentlyindexed%5BAI%5D>. Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

ANEXO B – FICHA DE NOTIFICAÇÃO/INVESTIGAÇÃO TUBERCULOSE

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO TUBERCULOSE		Nº								
<p>CRITÉRIO LABORATORIAL - é todo caso que, independentemente da forma clínica, apresenta pelo menos uma amostra positiva de baciloscopia, ou de cultura, ou de teste rápido molecular para tuberculose. CRITÉRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO - é todo caso que não preenche o critério de confirmação laboratorial acima descrito, mas que recebeu o diagnóstico de tuberculose ativa. Essa definição leva em consideração dados clínico-epidemiológicos associados à avaliação de outros exames complementares (como os de imagem, histológicos, entre outros).</p>												
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual								
	2	Agravado/doença		TUBERCULOSE								
	3	Código (CID10)	Data da Notificação									
	4	UF	5	Município de Notificação	Código (IBGE)							
Notificação Individual	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código								
	7	Data do Diagnóstico										
	8	Nome do Paciente		9	Data de Nascimento							
Dados de Residência	10	(ou) Idade	11	Sexo	12	Gestante	13	Raça/Cor				
	14	Escolaridade										
	15	Número do Cartão SUS		16						Nome da mãe		
	17	UF	18	Município de Residência	Código (IBGE)		19			Distrito		
	20	Bairro		21			Logradouro (rua, avenida,...)	Código				
Dados Complementares do Caso	22	Número	23		Complemento (apto., casa, ...)	24				Geo campo 1		
	25	Geo campo 2		26			Ponto de Referência	27			CEP	
	28	(DDD) Telefone		29		Zona	30		País (se residente fora do Brasil)			
	31											Nº do Prontuário
	32											Tipo de Entrada
	33											Populações Especiais
34											Beneficiário de programa de transferência de renda do governo	
35											Forma	
36											Se Extrapulmonar	
37											Doenças e Agravos Associados	
38											Baciloscopia de Escarro (diagnóstico)	
39											Radiografia do Tórax	
40											HIV	
41											Terapia Antiretroviral Durante o Tratamento para a TB	
42											Histopatologia	
43											Cultura	
44											Teste Molecular Rápido TB (TMR-TB)	
45											Teste de Sensibilidade	
46											Data de Início do Tratamento Atual	
47											Total de Contatos Identificados	
Município/Unidade de Saúde											Cód. da Unid. de Saúde	
Nome											Função	
Tuberculose											Assinatura	
Sinan NET											SVS 02/10/2014	

ANEXO C – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA - UEL

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise epidemiológica das reações adversas no tratamento da tuberculose

Pesquisador: Joice Mara Cruciol

Área Temática: Versão: 2

CAAE: 84145318.0.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Departamento de Ciências Farmacêuticas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.642.138

Apresentação do Projeto: Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo com intuito de analisar o perfil epidemiológico e das reações adversas no tratamento da tuberculose decorrentes do uso dos medicamentos do Esquema Básico (I) recomendado em 2009 pela Organização Mundial da Saúde. Por meio de revisão dos prontuários e das fichas do Sistema de Notificação de Agravos de Notificação (SINAN) dos casos novos tratados com o Esquema I de tratamento para tuberculose, no período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2017, no Centro de Referência para tuberculose Dr. Bruno Piancasteli Filho, situado em Londrina, no Estado do Paraná

Objetivo da Pesquisa: Objetivo Primário: Analisar o perfil epidemiológico dos pacientes e das reações adversas comumente relatadas pelos pacientes tratados com Esquema I de tratamento para tuberculose. Objetivo Secundário: Descrever o cumprimento ou não do Esquema I de tratamento antituberculose preconizado no Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Caracterizar retrospectivamente o perfil sócio-demográfico dos casos de tuberculose notificados e

que receberam tratamento no Centro de Referência para tuberculose Dr. Bruno Piancasteli Filho, no período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2017, com base nos dados notificados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e nos prontuários. Citar as Reações Adversas aos Medicamentos (RAM) relatadas nos prontuários, estimar a frequência e caracterizar as RAMs na população atendida, de acordo com a gravidade estabelecida pelo Ministério da Saúde. Relatar mudanças no esquema de tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Trata-se de uma pesquisa com risco mínimo já que é um estudo que emprega técnicas e métodos retrospectivos de pesquisa: questionários, revisão de prontuários clínicos e outros, nos quais não se identifique nem seja invasivo à intimidade do indivíduo. Não será realizada nenhuma intervenção ou modificação intencional nas variáveis fisiológicas, psicológicas e sociais dos indivíduos que participam no estudo. Pode ocorrer risco processo ao próprio pesquisador e aos trabalhadores envolvidos no que diz respeito ao vazamento dos dados e julgamentos subjetivos dos dados que podem levar a informações não verdadeiras. Nesse sentido, antes, durante e após o estudo, o pesquisador procurará diminuir esse risco através de orientações técnicas aos trabalhadores envolvidos e busca contínua de profissionais capacitados para análise consistente dos dados obtidos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Pesquisa de relevância social significativa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Em consonância com regramento da CONEP.

Recomendações: Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Nenhuma.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1077498.pdf	11/04/2018 11:18:48		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	OF_PROFAR_UEM_Joice_Cruciol.pdf	11/04/2018 11:18:15	Joice Mara Cruciol	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcledispensa.pdf	16/02/2018 18:05:21	JULIANA ZANONI DOTTI	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	16/02/2018 17:53:48	JULIANA ZANONI DOTTI	Aceito
Outros	ANEXO1.pdf	16/02/2018 17:46:00	JULIANA ZANONI DOTTI	Aceito
Outros	Autorizacaoprefeitura.pdf	16/02/2018 17:45:29	JULIANA ZANONI DOTTI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto2018juliana.pdf	16/02/2018 17:44:47	JULIANA ZANONI DOTTI	Aceito

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Assinado por:

Rosana Lopes (Coordenador)

11/04/2018 11:18:48

Endereço: Bairro: CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br

LABESC - Sala 14 Campus Universitário UF: PR Município: LONDRINA