

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA TUBERCULOSE E SEUS EFEITOS ADVERSOS

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF TUBERCULOSIS AND ADVERSE EFFECTS

PAULO VICTOR CARMONA DA SILVA. Acadêmico do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade
INGÁ

LUCIANA DIAS GHIRALDI. Farmacêutica, Docente do Curso de graduação em Farmácia
da Faculdade INGÁ.

Endereço para correspondência: Rua Osvaldo Cruz, 91, apto 303, Zona 7, CEP: 87.020-200, Cidade: Maringá, Paraná, Brasil. lu_ghiraldi@hotmail.com

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa grave causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. É transmitida através do ar, atingindo todos os órgãos do corpo, se desenvolvendo principalmente no pulmão. A TB causa aproximadamente três milhões de mortes no mundo, e 30% da população mundial encontra-se infectada, concentrando-se principalmente em países pobres. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, cerca de 80 a 90 mil novos casos são notificados, com aproximadamente seis mil óbitos por ano. A prevenção da TB consiste na aplicação da vacina BCG no primeiro mês de vida. Em casos de infecção o tratamento é realizado pela combinação dos medicamentos de primeira escolha: isoniazida, pirazinamida e rifampicina, utilizados por seis meses. Em caso de falência destes fármacos, os de segunda escolha são implantados. A TB poderia estar controlada considerando que as técnicas para diagnóstico são simples e os esquemas terapêuticos são eficazes. Porém, a descontinuidade do tratamento é comum, principalmente devido aos efeitos adversos que o paciente pode apresentar. Este trabalho objetiva estudar os fármacos utilizados no tratamento da TB e seus efeitos adversos, visto que podem influenciar na adesão ao tratamento, bem como no processo de cura.

PALAVRAS-CHAVE: tuberculose; *Mycobacterium tuberculosis*; tratamento

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a serious infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. It is transmitted through the air, affecting all organs of the body, especially in the lungs. TB causes about three million deaths in worldwide and 30% of world population is infected, with high concentration in poor countries. In Brazil, were reported approximately 80-90 thousand new cases and about six thousand deaths per year. The prevention is realized with the BCG vaccine, administered in the first month of life. In cases of infection, the treatment consists of combination of first-line drugs: isoniazid, pyrazinamide and rifampicin, used for six months. In case of treatment failure, the second choice drugs are used. TB could be controlled considering that the diagnostic is simple and therapeutic regimens are effective. However, the discontinuation of treatment is common due to the adverse effects of the medicines. This paper aims at studying the drugs used in TB treatment and its adverse effects, and how its can influence the treatment and the healing process.

KEYWORDS: tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; treatment

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma das mais antigas doenças que afligem a humanidade. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), no Brasil a TB vem se firmando como uma das principais causas de morbimortalidade, atingindo sem distinção diversas faixas etárias e classes sociais (BOMBARDA *et al.*, 2001; BISAGLIA *et al.*, 2003).

Atualmente a TB tornou-se um grave problema de saúde pública mundial, causando aproximadamente 8 a 12 milhões de novos casos por ano e 3 milhões de óbitos no mundo. No Brasil são notificados aproximadamente 90 mil casos novos e 6 mil óbitos (BOMBARDA *et al.*, 2001; BISAGLIA *et al.*, 2003; SELIG *et al.*, 2004; SOUZA, 2005).

Essa doença infecto-contagiosa é causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, transmitida basicamente pelo ar, atingindo todos os órgãos do corpo, principalmente os pulmões, devido à alta oxigenação deste órgão, necessária à reprodução do *M. tuberculosis* (BOMBARDA *et al.*, 2001; BISAGLIA *et al.*, 2003; SOUZA, 2005; SOUZA, 2006).

O problema da TB no Brasil reflete o estágio de desenvolvimento social do país, onde os determinantes do estado de pobreza, as deficiências na organização dos sistemas de saúde e as carências de gestão limitam a ação da tecnologia e desenvolvimento de novas medidas profiláticas e terapêuticas e por consequência, inibem o desaparecimento ou redução das doenças, marcadas pelo contexto social. No caso da TB, a OMS assinala como as principais causas para a gravidade da situação atual, principalmente nos países subdesenvolvidos, como sendo a desigualdade social, o advento da AIDS, o envelhecimento da população, os grandes movimentos migratórios, os aglomerados populacionais, falta de informação, não adesão dos pacientes ao tratamento e a multirresistência às drogas (RUFFINO-NETTO, 2002; BISAGLIA *et al.*, 2003; Guia de Vigilância Epidemiológica, 2004; SOUZA, 2005).

Dentre o gênero das micobactérias patogênicas, o da tuberculose representa grave desafio em saúde pública, implicando em complexa articulação entre diagnóstico precoce e quimioterapia eficiente para interceptar sua cadeia de transmissão. Sendo assim, a quimioterapia foi destinada a ser a mais potente arma sanitária no tratamento da TB, por ser a única capaz de interferir diretamente nos casos bacilíferos, o “reservatório principal de bacilos” (DALCOMO *et al.*, 2007).

Este trabalho objetiva estudar os fármacos utilizados no tratamento da TB e seus efeitos adversos, visto que podem influenciar na adesão ao tratamento, bem como no processo de cura

Tratamento da Tuberculose

O tratamento da tuberculose consiste basicamente na prevenção com a vacina BCG, que é aplicada no primeiro mês de vida, e é capaz de proteger contra as formas mais graves da doença. No entanto, segundo a OMS e o Ministério da Saúde (MS), caso haja contaminação, o tratamento consiste na combinação de três medicamentos denominados de primeira escolha: isoniazida, pirazinamida e rifampicina, que são utilizados durante um período de seis meses. Este tratamento é capaz de curar mais de 95% dos casos, porém o grande problema é a adesão do paciente, já que por ser um longo tratamento e os sintomas como a tosse seca, o suor, a dor no tórax, a febre, a falta de apetite e a perda de peso desaparecerem, uma grande maioria dos pacientes abandona o tratamento. Além disso, os fármacos antituberculosos possuem muitos efeitos adversos, que podem em associação ao tempo prolongado de tratamento estimular o abandono da terapia farmacológica. Caso isto ocorra, é necessário o reinício do tratamento e a utilização de outros fármacos, devido ao aparecimento de cepas resistentes. Estes fármacos são chamados de segunda escolha e incluem o etambutol, estreptomicina, etionamida, canamicinas, cicloserina, ácido p-amino salicílico (PAS), amicacina, tioacetazona, clorofazimina, terizidona e fluorquinolonas.

Estes fármacos são administrados através de esquemas terapêuticos, onde o Esquema I inclui os fármacos de primeira escolha, destinado aos nunca tratados (Tabela 1). O Esquema IR inclui os fármacos de primeira escolha adicionando o etambutol, destinado a casos de abandono do tratamento ou recidivas (Tabela 2). O Esquema II emprega os fármacos de primeira escolha e é destinado ao tratamento da TB em pacientes com meningite tuberculosa (Tabela 3). E por fim, o Esquema III inclui alguns fármacos de primeira escolha e de segunda escolha e é destinado aos casos de falência da terapêutica (Tabela 4) (NATAL, 2000; BISAGLIA *et al.*, 2003; II CONSENSO BRAS. de TUBERCULOSE, 2004; SOUZA; VASCONCELOS, 2005; SOUZA, 2005; SOUZA, 2006).

Tabela 1. Esquema I para tratamento da Tuberculose destinado aos casos novos

Fases do Tratamento	Drogas	Peso do Paciente			
		Até 20kg	Mais de 20 e até 35kg	Mais de 35 e até 45kg	Mais de 45kg
		Mg/Kg/dia	Mg/dia	Mg/dia	Mg/dia
1ª Fase (2 meses)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
2ª Fase (4 meses)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

R= Rifampicina H= Isoniazida Z= Pirazinamida

Fonte: Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

A isoniazida é um fármaco com alta potência bactericida, sendo ativo contra toda a população bacteriana e capaz de eliminar cerca de mais de 90% da população total dos bacilos da TB durante os primeiros dias de tratamento. A rifampicina é também um fármaco com potente atividade esterilizante, capaz de destruir bacilos não eliminados pela isoniazida, como por exemplo, os bacilos persistentes, o que torna a combinação extremamente eficaz, possibilitando a redução do tempo de tratamento e a prevenção à resistência a outros tipos de fármacos anti-TB. A combinação da pirazinamida no esquema terapêutico é também importante, apesar de ser um fármaco de baixa potência bactericida, é capaz de eliminar bacilos presentes no interior das células onde o pH do meio é ácido, como por exemplo, os macrófagos (SOUZA, 2006; SOUZA, 2006).

A rifampicina é uma rifamicina com potente atuação contra o *M. tuberculosis*. Atua igualmente em outros patógenos do mesmo gênero, incluindo *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium phlei* e *Mycobacterium marinum*, além de agir sobre bactérias piogênicas como *Staphylococcus spp*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*. A biodisponibilidade após administração oral é próxima a 100%, mantendo concentrações séricas terapêuticamente ativas por até 12 a 16 horas. A metabolização é feita parcialmente por via hepática, através da desacetilação por ação do citocromo P450 (TAVARES, 2002; BISAGLIA *et al.*, 2003; SIQUEIRA-BATISTA, 2003).

Tabela 2. Esquema IR para o tratamento da tuberculose indicado para casos de abandonos e recidivas

Fases do Tratamento	Drogas	Doses para todas as idades Mg/kg/peso/dia	Dose máxima em kg
1ª Fase (2 meses)	R	20	600
	H	20	400
	Z	35	2000
2ª Fase (4 meses)	R	10 a 20	600
	H	10 a 20	400

R= Rifampicina

H= Isoniazida

Z= Pirazinamida

Observação: Recomenda-se o uso de prednisona na dose de 1 a 2 mg/kg de peso por um prazo de dois a quatro meses. Na criança a dose máxima é de 30 mg/dia e deve-se iniciar a fisioterapia o mais precocemente possível.

Fonte: Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

O mecanismo de ação da rifampicina baseia-se na fase de crescimento da micobactéria unindo-se à RNA polimerase, bloqueando assim, a síntese de RNA mensageiro que produz proteínas essenciais para a informação genética da bactéria, o DNA (Tabela 5). O metabólito ativo da rifampicina é o desacetilrifampicina, transformado rapidamente e liberado na circulação entero-hepática, com vida média de aproximadamente 3 horas.(FLOSS; YU, 2005; SOUZA, 2005)

A isoniazida é utilizada tanto para o tratamento como para a profilaxia da TB. Além do *M. tuberculosis*, possui ação também sobre o *Mycobacterium kansasii*. Atua na quelação de íons cobre essenciais para as micobactérias; interfere também na enzima micolase-sintetase, importante na síntese de ácido micólico, constituinte básico da parede celular das micobactérias (Tabela 5). É administrada por via oral, atingindo concentração plasmática máxima uma a duas horas após a administração. No entanto, sua absorção pode ser prejudicada pela ingestão de antiácidos, principalmente os que contenham alumínio. A meia-vida encontra-se em torno de uma hora e 30 minutos a cinco horas (BISAGLIA *et al.*, 2003; LOBUE & MOSER, 2003).

Tabela 3. Esquema II para tratamento da tuberculose, indicado para pacientes com meningite tuberculosa

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

R= Rifampicina H= Isoniazida Z= Pirazinamida E= Etambutol

Fonte: Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

A pirazinamida possui ação bactericida para bacilos intracelulares, mas se utilizada isoladamente, leva ao rápido desenvolvimento de resistência. O fármaco faz parte dos quatro esquemas básicos utilizados no tratamento de TB no Brasil (Tabelas 1-4). Possui mecanismo de ação não completamente esclarecido (Tabela 5). É uma droga de administração oral, sendo bem absorvida pelo trato gastrointestinal (TGI). A excreção se dá por via renal. (BISAGLIA *et al.*, 2003).

O etambutol possui excelente ação contra quase todas as cepas de *M. tuberculosis*, sendo utilizado no Esquema I reforçado, nos casos de recidiva após cura ou retorno após abandono, pois inibe o crescimento da maioria dos bacilos da TB, resistentes à isoniazida e à estreptomicina e dificilmente leva à resistência bacteriana. Atua inibindo a síntese de ácidos nucléicos na célula bacteriana (Tabela 5). É eficaz também contra o *M. kansasii* e o *Mycobacterium avium-intracellulare*. Sua administração é feita por via oral, e a absorção se dá pelo TGI, tendo biodisponibilidade de aproximadamente 75 a 80% da dose administrada. Sua meia vida varia de três a quatro horas e a excreção se dá por via renal, na maior parte de forma inalterada (BISAGLIA *et al.*, 2003).

A etionamida é indicada para os casos de falha no tratamento de primeira linha ou quando este é contra-indicado, sendo eficaz contra a maioria das cepas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiplas drogas. Seu mecanismo de ação se dá pela sua ação sobre a enzima nicotinamida adenina-dinucleotídeo, tornando-a defeituosa e impossibilitada de ação, agindo de maneira indireta na produção de DNA bacteriano (Tabela 5). É administrada via oral, com ampla distribuição em todos os tecidos, inclusive no líquido. A excreção ocorre pelos rins, com a meia-vida situando-se em torno de duas horas (SOUZA & VASCONCELOS, 2005).

Tabela 4. Esquema III para tratamento da tuberculose indicado para os casos de falência do tratamento

Fases do tratamento	Drogas	Peso do Paciente			
		Até 20Kg	Mais de 20 e até 35Kg	Mais de 35 e até 45Kg	Mais de 45 Kg
		mg/kg/dia	mg/dia	Mg/dia	mg/dia
1ª Fase (3 meses)	S	20	500	1000	1000
	Et	12	250	500	750
	E	25	600	800	1200
	Z	35	1000	1500	2000
2ª Fase (9 meses)	Et	12	250	500	750
	E	25	600	800	1200

S= Estreptomicina Et= Etionamida Z= Pirazinamida E= Etambutol

Observação: Em maiores de 60 anos a dose máxima de estreptomicina é de 500 mg/dia.

Fonte: Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

A estreptomicina, fármaco pertencente ao grupo dos aminoglicosídeos, foi o primeiro medicamento comprovadamente eficaz no tratamento da tuberculose, sendo utilizado também para o *M. kansasii*. Atua ligando-se irreversivelmente ao ribossomo bacteriano, nas unidades 30S e 50S promovendo o bloqueio ou alterações da síntese de proteínas, fazendo com que a micobactéria forme proteínas aberrantes (Tabela 5). Atualmente é droga de segunda escolha, sendo administrada a hepatopatas ou àqueles pacientes com intolerância aos tuberculostáticos de primeira linha. A administração se dá por via intramuscular ou intravenosa (SOUZA & VASCONCELOS, 2005).

Atualmente a classe das fluorquinolonas tem destacada importância no combate a diferentes tipos de bactérias, sendo os únicos agentes antimicrobianos sintéticos a competirem com as β -lactamas em uso clínico. Devido ao seu amplo espectro de ação, as fluorquinolonas têm sido utilizadas com sucesso no combate à TB, estando sob investigação como fármacos de primeira escolha. Após a importante descoberta do norfloxacin, inúmeras fluorquinolonas foram sintetizadas e avaliadas, merecendo destaque o ciprofloxacino, o ofloxacino, levofloxacino, o sparfloxacino, o gatifloxacino e o moxifloxacino, as quais possuem um amplo espectro de atividade contra vários microorganismos patogênicos, em seres humanos e animais, resistentes aos aminoglicosídeos, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclina e outros antibióticos. Essa eficácia está diretamente ligada ao seu mecanismo de ação, baseado na inibição da DNA girase bacteriana, uma enzima essencial envolvida na replicação, transcrição e reparação do DNA bacteriano. Atualmente, estas fluorquinolonas têm sido usadas no tratamento da TB, nos casos em que há resistência aos fármacos isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol (SOUZA & VASCONCELOS, 2005).

Tabela 5. Mecanismo de ação dos principais tuberculostáticos.

TUBERCULOSTÁTICO	MECANISMO DE AÇÃO
Rifampicina	Ligação irreversível à RNA-polimerase DNA-dependente, impedindo a produção de RNA e a síntese de proteínas
Isoniazida	Quelação de íons cobre essenciais para a célula bacteriana; interfere também na enzima micolase-sintetase, importante na síntese de ácido micólico, constituinte básico da parede celular das micobactérias
Pirazinamida	Mecanismo ainda pouco conhecido; parece ser similar ao da isoniazida
Etambutol	Inibição da síntese de ácidos nucleicos da célula bacteriana
Etionamida	Age sobre a enzima nicotinamida adenina-dinucleotídeo, tornando-a deficiente
estreptomicina	É um aminoglicosídeo; como tal liga-se irreversivelmente ao ribossomo bacteriano (subunidades 30S e 50S), produzindo bloqueio ou alterações profundas na síntese de proteínas (formação de proteínas aberrantes)

Fonte: Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

Os diferentes tipos de canamicinas, cicloserina, ácido *p*-aminosalicílico (PAS), amicacina, tioacetazona, clorofazimina e terizidona são fármacos empregados quando há resistência do bacilo (SOUZA & VASCONCELOS, 2005).

Efeitos Adversos dos Antituberculosos

Todavia, um grande problema na utilização destes fármacos é a duração do tratamento, de seis a doze meses, o número de doses e efeitos colaterais como náuseas, vômitos, icterícia, perda de equilíbrio, asma, alterações visuais, diminuição da audição, neuropatia periférica e até cegueira. Outro grande problema na utilização de tais fármacos são os pacientes portadores de bacilos multiresistentes, cada vez mais frequentes, consequência de poucos e antigos medicamentos disponíveis no mercado e dos fracassos na cura da doença, seja por abandono ou erros na administração dos medicamentos (SOUZA & VASCONCELOS, 2005).

Os principais fatores relacionados à ocorrência de efeitos adversos são:

- **dose:** pacientes que fazem superdosagem dos medicamentos são mais sujeitos a apresentar alterações pelos fármacos; daí a necessidade de se pesar o paciente em toda a consulta, de modo a evitar que as doses sejam maiores ou menores do que o necessário, o que pode ocasionar importantes efeitos indesejáveis (MUTHUKUMAR *et al.*, 2002);
- **idade:** mais comum nas faixas etárias mais avançadas (LOBUE & MOSER, 2003; OHKAWA *et al.*, 2002);
- **estado nutricional:** mais usual nos pacientes em estados de subnutrição (KARYADI *et al.*, 2002);
- **etilismo:** enfermos alcoolistas são mais frequentemente acometidos pelas manifestações gastrintestinais quanto pela hepatopatia (MS, 2002);
- **doença renal e/ou hepática:** estas condições dificultam a metabolização dos fármacos, podendo ocorrer superdosagem mais facilmente, além de haver maior risco de lesão hepática pelas drogas (BISAGLIA *et al.*, 2003);

- **co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV):** pelo grande número de fármacos empregados por estes pacientes, alguns deles sendo capazes de potencializar os efeitos adversos dos antituberculostáticos (BISAGLIA *et al.*, 2003; NATAL, 2000; SIQUEIRA-BATISTA, 2003).

De um modo geral, as principais reações adversas incluem efeitos colaterais de natureza irritativa, alérgica e tóxica. A intolerância gastrointestinal ocorre pela ação irritativa dos fármacos. As reações alérgicas podem ser brandas em forma de urticárias, *rashes*, pruridos, edemas de Quincke e icterícia colestática; ou graves através do choque anafilático, discrasias sangüíneas, vasculites e nefrite intersticial, dependendo fundamentalmente do indivíduo (BISAGLIA *et al.*, 2003).

Qualquer substância presente na composição da droga pode ser a causadora da reação. As reações adversas de natureza tóxica ocorrem porque os antibióticos, além da atuação sobre as células bacterianas, podem agir também sobre as células humanas, provocando lesão. Por este mecanismo podem ocorrer alterações no sistema nervoso central e periférico, fígado e sistema hematopoiético. De um modo geral, os principais efeitos adversos dos tuberculostáticos são:

- **intolerância digestiva:** Principalmente com rifampicina, isoniazida e pirazinamida, ocorrendo pela composição cáustica dos fármacos, levando à irritação local, provocando principalmente náuseas, vômitos, flatulência e diarreia (BISAGLIA *et al.*, 2003);
- **coloração avermelhada de secreções:** como urina e suor, devendo-se à rifampicina, principalmente no início do tratamento (SIQUEIRA-BATISTA, 2003);
- **reações cutâneas:** Geralmente ocorrem lesões acneiformes devido à isoniazida; pruriginosas e dermatite esfoliativa pela ação da rifampicina e etionamida, as quais estão relacionadas à hipersensibilidade; entretanto, podem ser desencadeadas por qualquer substância presente na formulação destas drogas como exemplo, os conservantes (TAVARES, 2002);
- **hepatotoxicidade:** Representa situação de grande variabilidade, ocorrendo desde elevação discreta de aminotransferases até hepatite, por vezes grave devido à rifampicina, isoniazida e pirazinamida, sendo necessária a realização de transplante hepático. A agressão ao fígado pode ser própria do fármaco que se comporta como uma hepatotoxina ou pela reação idiossincrásica. Quando a própria droga ou seus metabólitos levam à reação, ocorre lesão hepatocelular ocasionando em necrose, inflamação e edema. Alguns trabalhos têm demonstrado a associação entre o polimorfismo do citocromo P450 e a susceptibilidade de hepatite fármaco induzida. Se há hipersensibilidade do paciente, ocorre reação do tipo colestático caracterizada por necrose mínima ou ausente, estase biliar e reação inflamatória no sistema porta no fígado (BISAGLIA *et al.*, 2003; YEE *et al.*, 2003; HUANG *et al.*, 2003).
- **nefrotoxicidade:** Em relação à estreptomicina, resulta da diminuição da filtração glomerular e inibição de fosfolipases celulares pelas drogas que se acumulam nas células do túbulo contorcido proximal. Sendo que, esta reação é dose e tempo dependentes; novos casos de insuficiência renal aguda estão sendo descritos relacionados à rifampicina (BISAGLIA *et al.*, 2003; MUTHUKUMAR *et al.*, 2002).
- **artralgias e gota:** Causada pela pirazinamida, associa-se ao aumento de excreção de ácido úrico (BISAGLIA *et al.*, 2003; TAVARES, 2002);
- **neuropatias:** São relatados quadros de neuropatia periférica reversível com o uso de piridoxina associada a isoniazida e de neurite óptica quando associados etambutol e isoniazida (BISAGLIA *et al.*, 2003; SIQUEIRA-BATISTA, 2003);
- **anemias hemolíticas:** causadas pela rifampicina e isoniazida devido à deposição de imunocomplexos e ativação do sistema complemento sobre as hemácias (BISAGLIA *et al.*, 2003; MS, 2002);

- **distúrbios auditivos:** Relacionados à estreptomicina (aminoglicosídeo), sendo secundário às lesões do VIII par craniano afetando as funções auditivas e vestibulares. Tais distúrbios são dose e tempo dependentes, estando igualmente relacionados à idade do paciente e ao uso prévio de fármacos ototóxicos (BISAGLIA *et al.*, 2003; TAVARES, 2002);

Dependendo do tipo e da gravidade dos efeitos adversos, pode haver indicação de ajustes na administração, suspensão temporária ou mesmo definitiva de um ou mais tuberculostáticos (BISAGLIA *et al.*, 2003).

REFLEXÕES

Apesar da tuberculose ser uma doença antiga, existem atualmente poucos e antigos medicamentos utilizados em seu tratamento, apresentando diversos problemas, como efeitos indesejados, tratamento prolongado e surgimento de microorganismos resistentes, sendo um importante problema de saúde pública mundial. No entanto, por ser uma doença considerada negligenciada, comum principalmente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, a tuberculose tem recebido pouca atenção por parte das multinacionais e centros de pesquisa na busca e produção de novos medicamentos. Por isto, faz-se necessária a busca de novos fármacos capazes de apresentarem menores efeitos indesejados, maior eficácia, menor tempo de tratamento e custo reduzido.

REFERÊNCIAS

1. BISAGLIA, J.B. *et al.* Atualização Terapêutica em Tuberculose: principais efeitos adversos dos fármacos. **Bol. Pneumologia Sanitária**. vol.11. n.2, 2003. p.53-9.
2. BOMBARDA, S. *et al.* Imagem em Tuberculose Pulmonar. **J Pneumol**. vol.27 n.6. nov/dez, 2001. p.329-40.
3. DALCOMO, M.P.; ANDRADE, M.K.N.; PICON, P.D. Tuberculose Multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Rev. Saúde Pública**. vol.41. supl.1, 2007. p.34-42.
4. FLOSS, H.G., YU, T.W. Rifamycin . Mode of action, resistance and biosynthesis. **Rev Chemotherapy**, vol.105. 2005. p.621-32.
5. **Guia de Vigilância Epidemiológica 2004**. Jornal Brasileiro de Epidemiologia, vol.30. supl.1. São Paulo. Junho, 2004.
6. HUANG, Y. *et al.* Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. **Hepatology**. vol 37. n.7, 2003. p. 924-30.
7. KARYADI, E., *et al.* Social aspects of patients with pulmonary tuberculosis in Indonesia. **Southeast Asian. J Trop Med Public Health**. vol.33. n.2, 2002. p.338-45.
8. LOBUE, P. A., MOSER, K. S. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. **Am J Respir Crit Care Med** . vol.168. n.4, 2003. p.443-47.
9. **Ministério da Saúde**. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5ª ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT; 2002. p.236.
10. MUTHUKUMAR, T., *et al.* Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients. **Am J Kidney Disease**. vol 40. n.4, 2002. p.690-96.
11. NATAL, S. Tuberculose na Criança. **Boletim de Pneumologia Sanitária**. vol.8. n.2. jul/dez, 2000.
12. OHKAWA, K., *et al.* Risk factors for antituberculous chemotherapy-induced hepatotoxicity in japanese pediatric patients. **Clin Pharmacol Therapy**. vol.72. n.2, 2002. p.220-26.
13. SELIG, L. *et al.* Óbitos Atribuídos à Tuberculose no Estado do Rio de Janeiro. **J Bras. Pneumol**. vol.30. n.4. jul/ago, 2004. p. 417-24.
14. SIQUEIRA-BATISTA, R. Antimicrobianos. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Santos SS, Almeida LC, Figueiredo CES, Bedoya-Pacheco S. **Manual de infectologia**. Rio de Janeiro: Revinter, 2003.
15. SOUZA, M.V.N. Rifampicina, um importante fármaco no combate à tuberculose. **Rev. Bras. Farmácia**. vol.86. n.3, 2005. p.92-4.
16. SOUZA, M.V.N. Tuberculose em Gestantes: um importante problema de saúde pública mundial. **Rev. Bras. Farmácia**. vol.87. n.4, 2006. p. 132-8
17. SOUZA, M.V.N.; VASCONCELOS, T.R.A. Fármacos no Combate à Tuberculose: presente, passado e futuro. **Rev. Química Nova**. vol.28. n.4, 2005. p. 678-82.
18. TAVARES, W. **Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos**. São Paulo: Atheneu; 2002.

19. YEE, D. et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. **Am J Respir Crit Care Med** . vol. 167. n.11, 2003. p.1472-77.

20. II CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. **J. Bras. Pneumologia**. vol.30. supl.1. jun, 2004.