



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**DIANA MARIA DE ALMEIDA LOPES**

**DETERMINAÇÃO DO PERFIL DE PACIENTES E AVALIAÇÃO DO  
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE EM CANDIDATOS AO USO DE  
BLOQUEADORES DO TNF- $\alpha$  NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO (HUWC/UFC)**

**FORTALEZA**

**2010**

DIANA MARIA DE ALMEIDA LOPES

DETERMINAÇÃO DO PERFIL DE PACIENTES E AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE EM CANDIDATOS AO USO DE BLOQUEADORES DO TNF –  $\alpha$  NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO (HUWC/UFC)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará para obtenção do Título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro

Co-orientadora: Profa. Dra. Valeria Goes Ferreira Pinheiro

FORTALEZA

2010

L851d Lopes, Diana Maria de Almeida

Determinação do perfil de pacientes e avaliação do tratamento da tuberculose latente em candidatos ao uso de bloqueadores do TNF –  $\alpha$  no hospital universitário Walter Cantídeo (HUWC/UFC) / Diana Maria de Almeida Lopes. – Fortaleza, 2010.

120 f. : il.

Orientador: Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza-Ce, 2010

1. Tuberculose 2. Tuberculose – Prevenção & Controle 3. Antibióticos Antituberculose I. Monteiro, Helena Serra Azul (orient.) II. Título

CDD: 616.995

DIANA MARIA DE ALMEIDA LOPES

**DETERMINAÇÃO DO PERFIL DE PACIENTES E AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE EM CANDIDATOS AO USO DE BLOQUEADORES DO TNF- $\alpha$  NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO (HUWC/UFC)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Data da aprovação: **17/03/2010**

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro  
Universidade Federal do Ceará (UFC)  
(Orientadora)

---

Profa. Dra. Valéria Goes Ferreira Pinheiro  
Universidade Federal do Ceará (UFC)  
(Co-orientadora)

---

Prof. Dr. José Ajax Nogueira Queiroz  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

*Dedico esse trabalho primeiramente a Deus, lâmpada para os meus pés e luz para os meus caminhos. A minha mãezinha, pois merece toda a minha admiração, pessoa forte, corajosa, olhar brilhante, nunca se deixa abater e ao mesmo tempo meiga, constato isso, quando a vejo admirar suas orquídeas que são suas segundas filhas.*

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

**Às Prof. (as):** Valéria Goes Ferreira Pinheiro, Helena Serra Azul Monteiro pela confiança em me depositada, sempre me apontando o rumo certo e contribuindo com propostas objetivas e claras, me encorajando e deixando eu traçar os meus próprios caminhos.

Com um olhar ainda mais admirável eu projeto as experiências vivenciadas naquela pessoa que me fez ver que o mundo precisa de anjos da guarda, quando falo isso, me refiro a maneira como a profissional médica Valéria Goes Ferreira Pinheiro age como ser humano bondoso e afável diante das dificuldades, às vezes abismal enfrentadas pelos pacientes e que por ela são tratados com amor.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, com carinho.

Esse trabalho não teria acontecido sem a colaboração de muitas pessoas, agradeço a todos que passaram pela minha vida, pois cada um ofereceu a sua colaboração. Entrei com muitas expectativas no Mestrado em Farmacologia da UFC e estou saindo com as mais belas experiências de vida, pois cada pessoa que passa pela sua vida tem uma importância especial. Agradeço:

Aos meus familiares pelo apoio e pela compreensão e principalmente a minha irmã **Mônica Almeida Lopes**, que sempre me ajudou nas horas mais difíceis, com a disponibilidade inexplicável. Na realidade você sempre esteve próximo das minhas dificuldades e conquistas.

Às minhas orientadoras **Profa. Dra. Valéria Goes Ferreira Pinheiro**, **Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro** pelos brilhantes ensinamentos e pela oportunidade de tê-las como orientadoras.

Ao **Prof. Luciano Lima Correia**, do Departamento de Saúde Comunitária da Universidade Federal do Ceará, uma pessoa extremamente bondosa e paciente na sua maneira de ser despreocupada, porém bastante atencioso e prestativo, ajudou-me na estatística dos resultados e o fez de uma forma agradável.

Em especial a **Professora Dra. Valéria Goes Ferreira Pinheiro** pela dedicação e carinho com que tem tratado todos os pacientes e pela atenção que tem dado a todos que trabalham com ela e pela sua experiência como profissional de considerada excelência, que foi tão fundamental para desenvolvimento desse trabalho.

Ao **Prof. Dr. José Ajax Nogueira Queiroz** que contribuiu de uma forma singular, com ótimas sugestões e também pela sua disponibilidade.

Ao **Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto** pelo carinho com que tratou o assunto e pelas excelentes sugestões.

A **Rosane Maria Costa**, bibliotecária da UFC, extremamente atenciosa e ágil na suas respostas, ajudou-me bastante na normalização da dissertação.

A minha coordenadora da Residência em Farmácia Hospitalar do HUWC-UFC, Dra. **Eugenie Desirèe Rabelo Néri** pela compreensão, incentivo e paciência, e cuja amizade expressou-se pelo seu apoio, dando-me equilíbrio necessário para condução desse trabalho.

Aos residentes em Farmácia Hospitalar do HUWC-UFC, **José Martins de Alcântara Neto, Nathalia Martins Beserra, Helaine Cristina Alves de Vasconcelos, Amilcar de Figueiredo Dornelas Filho, Camila Peixoto de Lima Freire** pela amizade e estímulo. E a todos os funcionários do Serviço de Farmácia do HUWC/UFC.

A **Liana Oliveira Costa**, estudante de publicidade da UFC e estagiária do HUWC/UFC, sempre prestativa e simpática com todos a sua volta. Exemplo de eficiência ajudou-me sempre que precisei.

A todos os meus amigos, **Conceição, Xavier, Ronaldo, Fátima, Graça**, que tanto me incentivaram e me auxiliaram.

Aos meus colegas que participaram ativamente da minha vida de mestranda **Drº Ezemir, Ademiris, Silvana, Neusa** (Centro de Saúde Gutemberg Braun).

Ao **Major Lucivaldo dos Santos Madeira** do Hospital do Exército de Fortaleza (HGeF) pela colaboração e incentivo, no qual eu como mestranda reconheço seu apoio.

A funcionária **Dôra** da Unidade de Pesquisa do HUWC – UFC pelo acolhimento e atenção prestado aos pesquisadores.

A todos os professores do Departamento de Farmacologia da UFC pelos conhecimentos adquiridos no decorrer do mestrado.

A todos os médicos e funcionários do Serviço de Pneumologia do HUWC – UFC pelo apoio dado aos pesquisadores.



A todos os pacientes, que voluntariamente contribuíram para a realização deste trabalho.

A todos os meus colegas de Mestrado.

A **Aura** secretária do mestrado em Farmacologia – UFC que incansavelmente ajuda a todos os mestrandos e doutorandos dando todas as informações necessárias e precisas para o bom desempenho do mestrado e doutorado.

Agradeço a Deus por ter encontrado pessoas que eu nunca imaginaria encontrar e que tiveram uma importância especial na minha vida. A todos, os meus eternos e sinceros agradecimentos.

*“O valor dos grandes homens mede-se pela importância dos serviços prestados à humanidade” (Voltaire)*

## RESUMO

LOPES, Diana Maria de Almeida. **Determinação do perfil de pacientes e avaliação do tratamento da tuberculose latente em candidatos ao uso de bloqueadores do TNF –  $\alpha$  no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC/UFC)**. Orientadora: Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro, Co-Orientadora: Profa. Dra. Valeria Goes Ferreira Pinheiro. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará para obtenção do título de Mestre em Farmacologia. Fortaleza, 2010.

A introdução na prática clínica dos agentes bloqueadores do TNF- $\alpha$  representou uma revolução no tratamento das doenças inflamatórias crônicas: artrite reumatóide (AR), espondilite anquilosante (EA), doença de Crohn (DC) e psoríase. Desde então, seu uso tem sido ampliado, contudo essa terapia de alto custo econômico elevou o risco de desenvolvimento das doenças infecciosas entre elas, à tuberculose (TB). Por este motivo recomenda-se a investigação da Tuberculose latente (TBL) antes do início da terapêutica com os bloqueadores do TNF- $\alpha$ . O objetivo do nosso estudo foi traçar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes nessa condição clínica e avaliar os desfechos de tratamento de pacientes submetidos ao tratamento da TBL por indicação do uso de bloqueadores do TNF- $\alpha$  no Ambulatório de Tisiologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC/UFC). **Método:** Foi realizada no período de 2008-2009 uma análise descritiva prospectiva desse grupo de pacientes seguido de um estudo analítico observacional do tipo transversal do desfecho. **Resultados:** Foram estudados 45 pacientes classificados como portadores de TBL por apresentarem teste tuberculínico (TT)  $\geq 5$  mm e radiografia de tórax normal ou com lesões residuais mínimas. A maioria era do sexo feminino (56%), cerca da metade estava na faixa etária de 40 a 49 anos (45%). Em relação à doença de base tivemos diagnósticos reumatológicos – artrite reumatóide e espondilite (49,0%), dermatológicos – psoríase (37,7%) e doença de Chron (13,3%). A presença de 01 comorbidades foi observada em 15/45 (33,3%) e em 6/45 (13,3%) pacientes apresentavam mais de uma doença associada. Contato com paciente de TB foi relatado em 9/45 (20%) dos indivíduos estudados. Dois pacientes referiram TB pulmonar tratada anteriormente. A maioria (88,9%) era de assintomáticos respiratórios. O resultado médio do TT foi 14,6mm, variando de 5 a 30 mm, sendo que 30/45 (66,7%) apresentou TT  $>10$  mm. O uso de medicação antiinflamatória não influenciou no resultado do TT. A análise radiológica do tórax foi normal em 64,4% e em 35,6 % foram observadas alterações radiológicas mínimas. Dos 45 pacientes estudados 37 utilizaram fármacos para tratamento da doença de base, 20 (54,0%) usaram corticosteróides (prednisona) e 36 (97,3%) relataram o uso de imunossuppressores, principalmente o Metrotexato. A isoniazida 300mg/dia foi utilizada no tratamento da TBL e os efeitos colaterais ocorreram em 15,6 % dos pacientes. Em relação ao desfecho foi observado que 41 completaram o tratamento. Houve 01 abandono, 01 transferência e 02 suspensões de tratamento por hepatite medicamentosa. **Conclusão:** A determinação do perfil do paciente candidato ao tratamento da TBL pode contribuir para a uniformização dos procedimentos de rastreio e prevenção da TB, bem como para estabelecer os protocolos clínicos de uso e acompanhamento dos fármacos anti-TNF. Todos os pacientes continuam em acompanhamento no ambulatório de tisiologia do HUWC/UFC por um período mínimo de 5 anos.

**Palavras-chave:** Tuberculose. Prevenção & Controle. Antituberculosos.

## ABSTRACT

LOPES, Diana Maria de Almeida. **Determining of the profile of patients and evaluation of treatment of latent tuberculosis infection in candidates for the use of tumor necrosis factor-alpha blockers in University Hospital Walter Cantídio (HUWC/UFC).** Advisor: Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro. Co-advisor: Profa. Dra. Valeria Goes Ferreira Pinheiro. Thesis presented to the Post-Graduate Program in Pharmacology, Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará for obtaining a Master's in Pharmacology. Fortaleza, 2010.

The introduction into clinical practice of blocking agents of TNF- $\alpha$  was a revolution in the treatment of chronic inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Crohn's disease and psoriasis. Since then its use has been extended, however this therapy of high economic cost increased the risk of infectious diseases among them, the tuberculosis (TB). For this reason it is recommended the investigation of latent tuberculosis (TBL) before starting treatment with TNF-blockers. The aim of our study was to determine the clinical and epidemiological characteristics of patients in this clinical condition and evaluate the outcomes of treatment of these patients undergoing treatment of TBL due the use of blockers of TNF- $\alpha$  in the outpatient Tuberculosis of University Hospital Walter Cantideo (HUWC/UFC) **Method:** It was carried out from 2008-2009, a descriptive and prospective analysis of this group of patients and an analytical observational cross-sectional outcome. **Results:** We studied 45 patients classified as having TBL because they had skin test (TST)  $\geq 5$  mm and a normal chest radiograph or with minimal residual lesions. Most were female (56%), about half were aged 40 to 49 years (45%). In relation to the underlying disease we had rheumatic diagnosis - rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis (49.0%), skin - psoriasis (37.7%) and Crohn's disease (13.3%). The presence of 01 comorbidities was observed em15/45 (33.3%) and 6 / 45 (13.3%) patients had more than one associated disease. Contact with TB patient was reported in 9 / 45 (20%) of subjects studied. Two patients reported pulmonary TB treated previously. The majority (88.9%) was asymptomatic respiratory. The average result of TST was 14.6 mm, ranging from 5 to 30mm of which 30/45 (66.7%) had TST > 10 mm. The anti-inflammatory drugs did not affect the result of TST. The radiological analysis of the chest was normal in 64.4% and in 35.6% were observed minimal radiographic changes. Of the 45 patients studied, 37 used drugs to treat the underlying disease, 20 (54.0%) used steroids (prednisone) and 36 (97.3%) reported the use of immunosuppressive drugs, especially methotrexate. Isoniazid 300 mg / day was used in the treatment of TBL and the side effects occurred in 15.6% of patients. Regarding the outcome was observed that 41 completed the treatment. There were 01 nonadherence, 01 was transfer and 02 had their treatment suspended due drug-induced hepatitis. **Conclusion:** The determination of the patient's profile candidate for the treatment of TBL can contribute to the standardization of procedures for screening and prevention of TB, and to establish clinical protocols for use and monitoring of anti TNF drugs. All patients remain in the outpatient tuberculosis of the HUWC for a follow-up of 5 years.

**Key words:** Tuberculosis. Prevention & Control. Antituberculosis Agents.

## LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

1: Incidência estimada de TB no ano de 2008, OMS.....	27
2: Distribuição da taxa de incidência de tuberculose (casos por 100.000 hab.) Brasil, 2007.....	28
3: Papel do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) na resposta imune adquirida à infecção tuberculosa.....	34
4: Via de sinalização do TNF-alfa.....	38
5: Características dos anti- TNF's.....	41
6: Indicação para tratamento da TLB de acordo com a endureção do TT e grupo de risco, SBPT.....	48
7: Fluxograma de seleção dos pacientes encaminhados ao ambulatório de Tisiologia do HUWC/UFC, 2008-2009.....	65
8: Características clínicas, epidemiológicas e dos exames complementares dos pacientes estudados. HUWC/UFC, 2008-2009.....	73
9: Características do Tratamento para TB latente com Isoniazida no HUWC/UFC, 2008-2009.....	79
10: Fármacos Sistêmicos Imunossupressores utilizados pelos 45 pacientes estudados no HUWC/UFC, 2008-2009.....	83
11: Programação Nacional de Isoniazida de 100mg 2009/2010.....	91
12: “Caso ilustrativo”: Rx de Tórax PA, evidências do padrão micronodular.....	93
13: TCAR: Múltiplos e incontáveis nódulos distribuídos difusamente no pulmão.....	94
14: Radiografia de Tórax em Normal: involução completa do infiltrado micronodular inicial.....	94

## LISTAS DE TABELAS

<b>1:</b> Incidência e risco relativo (RR) da tuberculose associado ao uso prolongado de corticosteróides em diferentes doenças inflamatórias e imunossupressores.....	<b>44</b>
<b>2:</b> Definição e descrição das variáveis dependentes.....	<b>67</b>
<b>3:</b> Definição e descrição das variáveis independentes.....	<b>67</b>
<b>4:</b> Características demográficas e de atendimento dos 45 pacientes estudados. HUWC/UFC, 2008-2009.....	<b>69</b>
<b>5:</b> Doenças de base dos pacientes avaliados no estudo. Ambulatório Tisiologia HUWC/UFC, 2008-2009.....	<b>70</b>
<b>6:</b> Características clínicas, epidemiológicas e dos exames complementares dos pacientes estudados. HUWC/UFC, 2008-2009.....	<b>71</b>
<b>7:</b> Medicamentos utilizados para a doença de base no grupo de pacientes estudados. HUWC /UFC, 2008-2009.....	<b>74</b>
<b>8:</b> Relação entre o uso de medicamentos imunossupressores ou prednisona e a doença de base nos pacientes candidatos ao uso de drogas anti-TNF submetidos ao tratamento de TB latente HUWC/UFC, 2008-2009.....	<b>75</b>
<b>9:</b> Relação das variáveis estudadas com o tamanho da endureção do TT nos pacientes do estudo, HUWC/UFC 2008-2009.....	<b>76</b>
<b>10:</b> Características do Tratamento para TB latente com Isoniazida no HUWC/UFC 2008/2009.....	<b>78</b>
<b>11:</b> Relação do efeito colateral com variáveis de interesse para adesão ao tratamento profilático. HUWC/UFC 2008/2009.....	<b>80</b>
<b>12:</b> Cálculo do risco de adoecimento por TB; do risco ajustado pelo uso de TNF e do risco/benefício do tratamento preventivo da TBL.....	<b>87</b>
<b>13:</b> Tipos de bloqueadores do TNF-alfa indicados aos pacientes estudados, HUWC/UFC. 2008/2009.....	<b>92</b>

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLA**

Aids	Acquired immunodeficiency syndrome
AIJ	Artrite reumatóide juvenil
ALFOB	Associação dos Laboratórios Oficiais do Brasil
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR	Artrite Reumatóide
ATS	American Thoracic Society
$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
BAAR	Bacilo Álcool Ácido Resistente
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
BIOBADABRASIL	Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas
BK	Bacilo de Koch
°C	Grau Celsius
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CELAF	Célula de Assistência Farmacêutica
CGPNCT	Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose
CMDE	Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional
CNES	Conselho Nacional de Estabelecimentos de Saúde
CONEP	Cadastro Nacional de Ética em Pesquisa
DC	Doença de Crohn
DMCD	Drogas Modificadoras do Curso da Doença
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DOTS	Estratégia do Tratamento Diretamente Observado

DST's	Doenças Sexualmente Transmissíveis
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
FURP	Fundação para o Remédio popular
g	Gramas
GAMA	Ácido Gama Aminobutírico
GMED	Gestão de Medicamentos
GM-CSF	Estimulador de Colônias Granulócitos – Macrófagos
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
HGCC	Hospital Geral César Cals
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HIAS	Hospital Infantil Albert Sabin
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídeo
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFN- $\gamma$	Interferon gama
INH	Isoniazida
Kg	Kilogramas
LAFEPE	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco
LAQFA	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LFM	Laboratório Farmacêutico da Marinha
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina



MEDLINE	Literatura internacional em ciências da saúde
MHC	Complexo de Histocompatibilidade
Mg	Miligramas
ML	Mililitros
$\mu\text{M}$	Micromolar ou milionésima parte do molar
Mm	Milímetros
MMP	Metaloproteinase da Matriz
$\text{M}^2$	Metros quadrados
$\mu\text{c}$	Micra
MS	Ministério da Saúde
<i>M.tb</i>	<i>M. tuberculosis</i> ou <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
MTX	Metrotexato
NF- $\kappa\beta$	Fator Nuclear Kappa-Beta
NO	Óxido Nítrico
NUASF	Núcleo de Assistência Farmacêutica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pósterio-Anterior
PAF	Fator de Ativação Plaquetária
PCT	Programa de Controle de Tuberculose
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PPD	Derivado Protéico Purificado
PR	Poliartrite Reumatóide
REQBIO	Rede Brasileira de Centros Públicos de Equivalência Farmacêutica
RNA	Ácido Ribonucléico

RR	Risco Relativo
RX	Radiografia
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SER'S	Secretarias Executivas Regionais
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TB	Tuberculose
TBL	Tuberculose Latente
TNF- $\beta$	Fator de Necrose Tumoral beta
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral alfa
TT	Teste Tuberculínico
UBS	Unidade Básica de Saúde
UFC	Universidade Federal do Ceará
USF	Unidade de Saúde da Família
WHO	World Health Organization
$\geq$	Maior ou igual que
$>$	Maior que
$<$	Menor que
$=$	Igual
$+$	Mais
$\%$	Porcentagem

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>24</b>
<b>2.1</b>	<b>Tuberculose (TB).....</b>	<b>24</b>
<b>2.2</b>	<b>Aspectos epidemiológicos da tuberculose.....</b>	<b>26</b>
2.2.1	Tuberculose no Mundo.....	26
2.2.2	Tuberculose no Brasil.....	27
2.2.3	Tuberculose no Ceará.....	29
2.2.4	A situação da Tuberculose no Município de Fortaleza.....	29
<b>2.3</b>	<b>A infecção pelo <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>.....</b>	<b>31</b>
2.3.1	A transmissão do bacilo.....	31
2.3.2	Imunologia e Adoecimento.....	32
2.3.3	Tuberculose latente (TBL).....	34
2.3.4	Teste Cutâneo da Tuberculina (TT).....	35
2.3.5	Papel do Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ).....	37
2.3.6	Agentes Biológicos: “Bloqueadores do TNF-alfa”.....	39
<b>2.4</b>	<b>Infecção Tuberculosa latente, o uso de drogas e o risco de adoecimento por TB.....</b>	<b>43</b>
2.4.1	Corticosteróides e a Tuberculose Latente (TBL).....	44
2.4.2	Bloqueadores do TNF- $\alpha$ e Tuberculose Latente (TBL).....	45
<b>2.5</b>	<b>Novas diretrizes para o tratamento da tuberculose latente (TBL) em usuários de bloqueadores do TNF-<math>\alpha</math> e Corticosteróides.....</b>	<b>46</b>
2.5.1	Indicações de tratamento da Tuberculose Latente.....	46
2.5.2	A isoniazida no tratamento da Tuberculose Latente.....	48
2.5.3	Efeito preventivo do uso de Isoniazida na Tuberculose Latente.....	52
2.5.4	A Isoniazida no âmbito da Assistência Farmacêutica.....	54
2.5.5	Armazenamento e Dispensação da isoniazida nas farmácias ambulatoriais.....	56
<b>3</b>	<b>RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>59</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>61</b>
<b>4.1</b>	<b>Objetivo geral.....</b>	<b>61</b>
<b>4.2</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>61</b>
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>62</b>
<b>5.1</b>	<b>Pergunta condutora.....</b>	<b>62</b>
<b>5.2</b>	<b>Desenho do estudo.....</b>	<b>62</b>
<b>5.3</b>	<b>Período do estudo.....</b>	<b>62</b>
<b>5.4</b>	<b>Local do estudo.....</b>	<b>62</b>
<b>5.5</b>	<b>População do estudo.....</b>	<b>63</b>
<b>5.6</b>	<b>Amostra.....</b>	<b>63</b>
<b>5.7</b>	<b>Crterios de elegibilidade.....</b>	<b>64</b>
<b>5.8</b>	<b>Crterios de inclusão e exclusão.....</b>	<b>64</b>
<b>5.9</b>	<b>Seleção de pacientes.....</b>	<b>64</b>
<b>5.10</b>	<b>Diagnóstico da Tuberculose Latente.....</b>	<b>65</b>
<b>5.11</b>	<b>Coleta de dados e instrumento utilizado.....</b>	<b>67</b>
<b>5.12</b>	<b>Descrição das variáveis.....</b>	<b>67</b>
<b>5.13</b>	<b>Considerações éticas.....</b>	<b>67</b>
<b>5.14</b>	<b>Análise estatística.....</b>	<b>68</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>69</b>
<b>6.1</b>	<b>Caracterização dos pacientes.....</b>	<b>69</b>
<b>6.2</b>	<b>Investigação de Tuberculose Latente.....</b>	<b>71</b>
<b>6.3</b>	<b>Avaliação do uso de fármacos relacionado à doença de base no grupo de</b>	<b>74</b>

6.3	pacientes estudados.....	74
6.4	Relação do teste tuberculínico com as variáveis estabelecidas.....	76
6.5	Avaliação do tratamento da Tuberculose latente nos candidatos ao uso de bloqueadores do TNF-alfa.....	78
7	DISCUSSÃO.....	81
7.1	A Tuberculose e o uso de medicamentos bloqueadores do TNF-alfa.....	81
7.2	Perfil do paciente candidato ao uso de bloqueadores do TNF-alfa.....	82
7.3	O Diagnóstico da Tuberculose Latente e o Risco de Adoecimento.....	86
7.4	O Tratamento da Tuberculose Latente com isoniazida em pacientes com doenças inflamatórias crônicas.....	88
7.5	Custos dos Medicamentos Isoniazida X Bloqueadores do TNF-alfa.....	91
7.6	CASO ILUSTRATIVO: Tuberculose Pulmonar em usuária de bloqueadores de TNF-alfa.....	93
8	CONCLUSÃO.....	95
	REFERÊNCIAS.....	96
	APÊNDICES.....	106
	ANEXOS.....	115

## 1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecto – contagiosa, que permanece entre as principais enfermidades, que acomete a humanidade, apesar de potencialmente curável desde 1950. Trata-se da doença infecciosa com maiores taxas de mortalidade em nível mundial, em adultos, juntamente com a infecção pelo vírus da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (MELLO, 2001; CALIARI, 2007).

As principais estratégias dos Programas de Controle da Tuberculose conforme as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) são a busca ativa de casos novos e o tratamento adequado dos casos descobertos. Portanto, o diagnóstico e o tratamento precoce são medidas fundamentais para deter a propagação da doença (BRASIL, 2004).

No Brasil, quinta maior população do mundo com aproximadamente 190 milhões de habitantes, o controle da doença representa um grande desafio. Em nosso país de dimensões continentais as ações de controle da Tuberculose vêm crescendo progressivamente apesar da diversidade das situações epidemiológicas regionais. A cobertura geográfica partiu de 17% dos municípios, na década de 70, até alcançar cerca de 80% de abrangência do território nacional. Porém, a implantação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) não tem conseguido alcançar o mesmo ritmo, em 1998 apenas 27,6% dos estabelecimentos do sistema público integravam o programa, sendo, em sua maioria Centros de Saúde. Urge promover a descentralização das ações de controle da tuberculose nas equipes de saúde da família, através de planejamento e de gestão conjunta das atividades, destacando-se a capacitação do pessoal e definição de competências a fim de ampliar o controle da doença. As práticas das equipes de saúde da família incluem o atendimento das questões centrais de controle da tuberculose, que são a vigilância epidemiológica, através da busca de sintomáticos respiratórios e do exame de pessoas incluídas nos grupos de risco de adoecimento, o diagnóstico precoce, o tratamento adequado e a prevenção através da vacinação (BRASIL, 2002).

Um período crucial na evolução da doença tuberculosa é o período entre a penetração do bacilo no organismo e o aparecimento da TB doença chamado de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), ou Tuberculose latente (TBL). Este período oferece a oportunidade para a adoção de medidas medicamentosas, que são denominadas atualmente de tratamento da TBL, em substituição ao termo anteriormente utilizado,

quimioprofilaxia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009).

Existem duas formas de tratamento da TBL, a primeira baseia-se na administração de isoniazida em pessoas não infectadas para prevenir a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*; sendo denominada Quimioprofilaxia Primária e a segunda em pessoas já infectadas, mas sem doença, para prevenir a evolução da infecção à doença; sendo denominada Quimioprofilaxia Secundária (CASTELO FILHO, 2004).

As indicações para o tratamento da TBL estavam bem definidas pelo Ministério da Saúde no Brasil. Todavia, situações clínicas novas surgiram, nas quais o médico deve considerar o uso de isoniazida, como no caso dos pacientes tratados com fármacos imunossupressores, tais como: corticosteróides por tempo prolongado ou similares e fármacos anti-TNF alfa. Entre os fármacos anti-TNF alfa mais usados atualmente temos: o adalimumabe (Humira®), o etanercepte (Enbrel®) e o infliximabe (Remicade®). Estes três medicamentos têm aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que através de Portarias define a utilização dos mesmos, mediante protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para serem utilizados na artrite reumatóide, espondilite anquilosante, doença de Chron e psoríase, mas essas terapias biológicas também são eficazes em outras doenças inflamatórias crônicas ou imuno-mediadas, sendo algumas indicações aprovadas com as citadas anteriormente, e outras utilizadas como “uso passivo”. O infliximabe um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino com elevada afinidade e especificidade para o TNF-  $\alpha$  que é uma citocina envolvida no processo inflamatório, é o fármaco anti-TNF alfa mais amplamente utilizado do que os outros agentes biológicos nas patologias onde a quantidade de TNF-  $\alpha$  encontra-se aumentada tais como: na artrite reumatóide, na doença de Crohn, colite ulcerosa, espondilite anquilosante, artrite psoriática e na psoríase. O TNF $\alpha$  é fundamental para a defesa imunológica contra o *Mycobacterium tuberculosis*, particularmente para formação e manutenção dos granulomas. Em modelos animais é possível documentar a infecção tuberculosa após a administração de anticorpos anti-TNF  $\alpha$  (EMEA, 2002; FONSECA *et al.*, 2006).

Assim, os pacientes tratados com bloqueadores anti-TNF alfa e outros imunossupressores têm um risco aumentado de desenvolver infecções, dentre estas está incluída a tuberculose exibindo frequentemente um comportamento atípico, por vezes difícil de diagnosticar. Por isso, antes de prescrever a droga e durante a terapêutica, os médicos devem avaliar os fatores de risco e o quadro clínico radiológico para estabelecer o diagnóstico diferencial entre sadios, pacientes com tuberculose latente e doentes com tuberculose ativa.

O tratamento preventivo indicado em candidatos ao uso de bloqueadores TNF - alfa e reatores ao teste tuberculínico é uma medida segura para prevenir a ocorrência de tuberculose doença entre os pacientes tratados com essa classe de droga sendo normatizado pela III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (KEANE, J. *et al.*, 2001; SBPT,2009).

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Tuberculose (TB)

A tuberculose é uma das doenças transmissíveis mais antigas do mundo, afetando o homem desde a pré-história. Existem registros arqueológicos da doença entre diversos povos da Antiguidade, como nas múmias egípcias de mais de 3.000 anos, onde foram encontradas lesões que sugeriam a doença na coluna espinhal. A infecção provocada na antiguidade era endêmica e conhecida pelos egípcios, gregos, árabes e outros povos do oriente (CAMPOS; PIANTA, 2001; SILVA, 2009).

Na antiga Grécia, a tuberculose era conhecida como tísica. Escreve-se na língua original *phthisis*, derivada do verbo *phthiso*, palavra usada com o sentido de decair, consumir, definhar. Segundo Celsius existiam três tipos de marasmos: a inanição, a caquexia e a tísica. A última era considerada a forma mais grave do marasmo e, embora comprometesse primariamente os pulmões, era reconhecida como uma enfermidade geral cujo resultado final determinava o enfraquecimento do corpo do qual deriva o nome “tísico” (CAPONE, 2006).

A partir do século XIV a palavra *phthisis* ganhou em latim o sinônimo de *consumptio, onis* (consunção). A palavra tuberculose, que tornou obsoletos os termos *tísicos* e *consunção* surgiu após a descrição da presença de tubérculos no pulmão e em outros locais afetados. A primeira descrição de tubérculos no parênquima pulmonar se deve a Francisco La Boe (Sylvius) em 1679, e deriva do latim *tubercula*, diminutivo de *tuber*, que significa pequeno nó ou excrecência. A doença é causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, composto por micobactérias distintas entre si que apresentam semelhanças genóticas restritas ao complexo. O *Mycobacterium tuberculosis* é também conhecido como bacilo de Koch (BK) em homenagem a Robert Koch que foi responsável por sua identificação em 1882. As micobactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium tuberculosis*) são da mesma espécie e aparentemente somente a *M. tipo hominis*, a *M. bovis* e a *M. bovis* - BCG são patogênicas para o homem. A doença por *M. bovis* é considerada uma zoonose que acomete mais comumente amígdalas, linfonodos e intestino não é transmitida facilmente para o homem, mas causa tanto a tuberculose humana como a animal (HAAS, 2000; BRASIL, 2002; CAPONE, 2006; CONDE, 2009).

A disseminação da tuberculose foi muito rápida nas grandes cidades européias durante a urbanização e na Revolução Industrial no século XIX. Assim como na Europa, no



Brasil não foi diferente. A epidemia se tornou muito comum na maioria das cidades brasileiras com índices alarmantes de até 1/150 habitantes. Nas Américas, apesar de alguns autores sugerirem que esta doença já existia antes da colonização, é consenso geral que foram os europeus que a trouxeram durante as suas expedições, causando milhares de mortes nas populações indígenas, virgens de contato com o *Mycobacterium tuberculosis* (CAMPOS; PIANTA, 2001).

A Tuberculose é uma doença tão antiga que quase se confunde com a própria história do homem. Mantêm-se ainda nos dias atuais como importante problema de saúde pública. A emergência da Acquired immunodeficiency syndrome (Aids), na década de 1980, modificou em parte as características da doença, agravando a situação epidemiológica, constituindo-se num dos principais complicadores da doença em países com altas taxas das duas infecções, como o Brasil. Assim, a atenção sobre as doenças emergentes como a Aids e sua relação com a Tuberculose levou alguns a supor ser a TB um problema reemergente em nosso meio. Essa afirmativa poderá ser válida para alguns países europeus, e mesmo para os Estados Unidos da América, contudo, não é válida para o Brasil. Entre nós, a tuberculose não é problema de saúde pública emergente e tampouco reemergente. Ela representa um problema presente há longo tempo (CAMPOS; PIANTA, 2001; RUFFINO-NETTO, 2002).

Quando em 1993 a Organização Mundial de Saúde decretou a Tuberculose como emergência mundial, estava fundamentada pelos altos índices de incidência e mortalidade existentes, principalmente em países com piores condições sócio-econômicas e por ser uma doença negligenciada em vários países, com perda de prioridade no seu combate, tendo em consequência surgido surtos de tuberculose multirresistentes até em países de primeiro mundo, como nos Estados Unidos (HIJJAR, 2007).

Em março de 1998, a imprensa internacional chamou a atenção para a calamidade da situação epidemiológica da tuberculose no mundo e o Conselho Nacional de Saúde, em 6 de agosto de 1998, estabeleceu a Resolução nº 284, definindo a tuberculose como sendo um problema prioritário de saúde pública no Brasil e sugeriu que se estabeleçam estratégias para um Plano Nacional de Controle da Tuberculose com diretrizes de responsabilidade do Ministério da Saúde. Considerando a situação da doença no país, e que o Plano Emergencial ainda em implementação requeria ajustes e ampliação (RUFFINO-NETTO, 2002).

## 2.2 Aspectos epidemiológicos da tuberculose

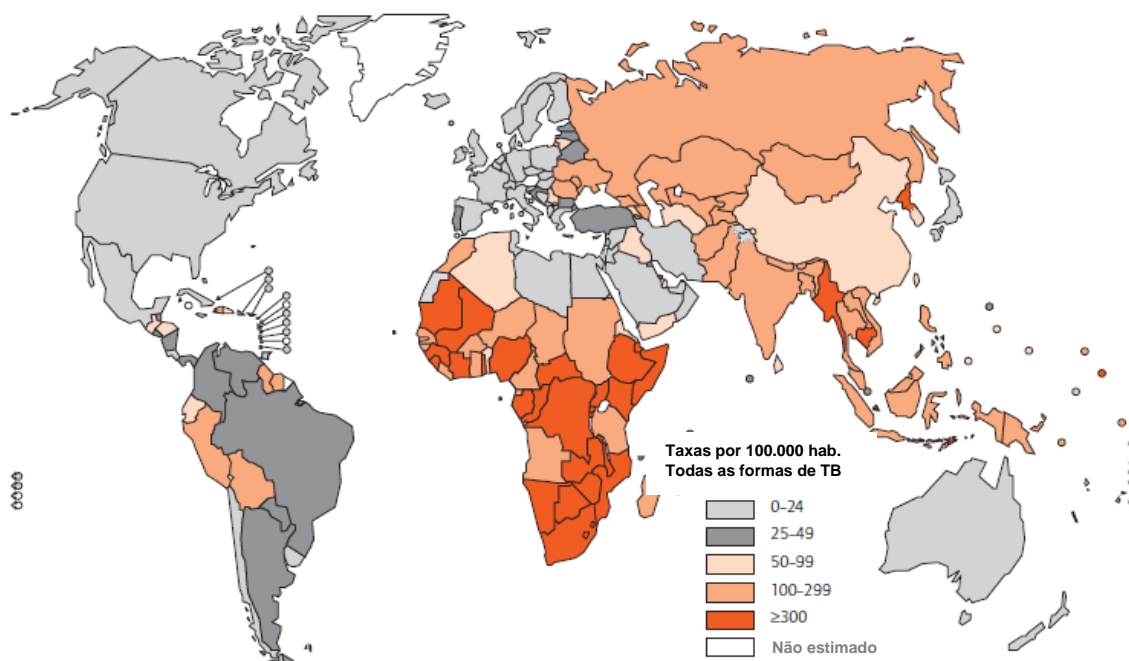
### 2.2.1 Tuberculose no Mundo

Segundo Cataneo *et al.* (2009), a incidência anual da Tuberculose no mundo, que em 1990 era de 125 casos por 100.000 habitantes, vinha aumentando até 2004, quando chegou a ultrapassar 140/100.000, mas a partir desse ano começou a cair, lentamente indo para 139/100.000, totalizando mais de 9 milhões de casos novos em 2007. Um resultado mais animador ocorreu com a prevalência, que em 1990 estava próxima de 300 casos por 100.000 habitantes, e caiu vertiginosamente para 206/100.000, totalizando 13,7 milhões de doentes em 2007. A mortalidade, que em 1990 era próxima de 29 casos por 100.000 habitantes, aumentou até o ano 2000, quando atingiu mais de 31/100.000 e, a partir daquele ano, começou a cair, chegando a menos de 27/100.000, sendo responsável por aproximadamente 1,8 milhões de mortes em 2007. As estratégias do Stop TB e do plano global para combate da tuberculose definem o que precisa ser feito para alcançar em 2015 as metas globais para o controle da tuberculose. Estas metas são a redução em até 50% das taxas de incidência, prevalência e mortalidade até 2015, em comparação com os níveis desses dados epidemiológicos de 1990 (CAETANO, 2009; OMS, 2009).

A OMS publica anualmente um relatório global sobre o controle da tuberculose (TB) contendo dados de mais de 200 países, com o objetivo de monitorar os indicadores epidemiológicos (incidência, prevalência, mortalidade) e acompanhar o nível e a tendência mundial (BRASIL, 2009).

Segundo o relatório da OMS referente ao ano de 2008, o número de novos casos de tuberculose (TB) no mundo foi de 9,4 milhões (equivalente a 139 casos por 100.000 habitantes), onde a maior parte do número estimado de incidência de casos de TB ocorridos em 2008 é representada pelos os seguintes continentes: a Ásia (55%) e a África (30%). E em menores proporções as regiões do mediterrâneo com (7%), Europa (5%), Américas (3%). Um grupo de 22 países foi responsável por 80 % da carga de TB no mundo (Figura 1). Destes, Índia, China, Indonésia, África do Sul e Nigéria lideram as ocorrências do primeiro ao quinto lugar, respectivamente em termos de incidência de casos. Com a Índia e a China representando por si só 35% dos casos estimados de TB no mundo. Na figura 1 pode-se observar a incidência estimada da TB nos diferentes territórios em 2008 (OMS, 2009).

Incidência estimada de TB no ano de 2008



**Figura 1:** Incidência estimada de TB no ano de 2008.

Fonte: Organização Mundial de Saúde (2009)

A prevalência estimada de Tuberculose no ano de 2008 foi equivalente a 164 casos por 100.000 habitantes. E dos 5,7 milhões de casos de TB notificados (casos novos e recidivos) 2,7 milhões eram bacilíferos. A mortalidade ficou em 1,3 milhões, destes 0,5 milhões eram casos de TB sem associação com HIV (20 casos para 100.000 hab.) e a taxa de mortalidade entre os pacientes com TB co-infectados com HIV ficou em 28 por 100.000 habitantes do total de todos os casos de tuberculose. Dos 9,4 milhões de casos novos de TB em 2008 (16%) eram HIV positivos. Destes 78% estavam no continente Africano e 13% no Sudeste asiático. O relatório da OMS concluiu que a associação (HIV/TB) de fato se constitui, nos dias atuais, um sério agravamento, podendo levar muitos países ao aumento da morbidade pela tuberculose (OMS, 2009).

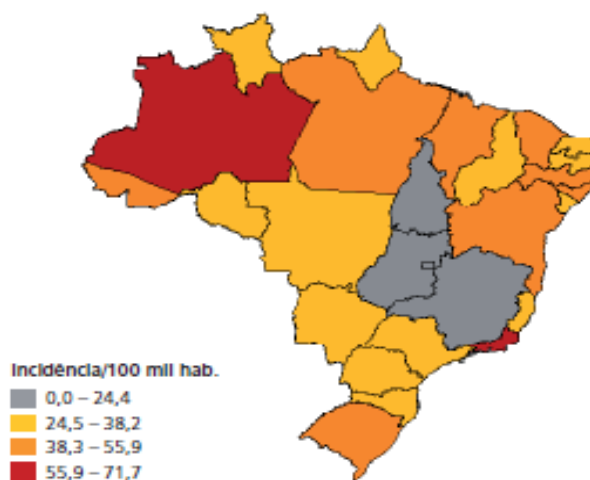
## 2. 2.2 Tuberculose no Brasil

De acordo com o relatório de Controle Global da Tuberculose em 2009, lançados pela OMS com dados do Ministério da Saúde no Brasil, referente ao ano de 2007, o Brasil ocupa o 18º lugar e o 108º quando se avalia a incidência ao invés da carga da doença e está entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo. Estima-se que houve 92 mil casos novos e que 49 mil casos novos eram BAAR+ no país, com uma taxa

de incidência de 48 e 26 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Além disso, espera-se que 14% dos casos de TB (todas as formas) sejam HIV+. Quanto à mortalidade, estima-se que ocorram cerca de 8.400 óbitos atribuídos à TB, ou seja, 4,4 mortes por 100.000 habitantes (OMS, 2009; BRASIL, 2009).

A estimativa de incidência para o Brasil, calculada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), estava ao redor de 110.000 casos/ano, e os casos detectados ficavam em torno de 80.000 mil; entretanto, com as mudanças no sistema de notificações feitas pelo Ministério da Saúde em 2004, tanto a estimativa como os casos detectados diminuíram, ficando a estimativa, para o ano de 2008, em 92.000 novos casos. Nesse mesmo ano, foram notificados pouco mais de 70.000 casos, mais que a meta pactuada entre a OMS e o governo brasileiro, que é o de descobrir 70% dos casos estimados. É muito difícil, não só para o Brasil, como também para os outros países, detectar um número de casos próximo do estimado, tendo ficado essa diferença no Brasil em 20-30% (CATANEO, 2009).

Na distribuição de casos novos por unidade federada, observa-se que os estados do Rio de Janeiro, Amazonas, Pernambuco, Pará, Rio Grande do Sul, Bahia, Ceará, Acre, Alagoas e Maranhão possuem taxas de incidência superiores a 38,2 casos por 100.000 habitantes. Os estados do Rio de Janeiro e Amazonas têm as maiores incidências com 71,7 e 66,9, respectivamente. Por outro lado, Goiás (8,6), Distrito Federal (12,0) e Tocantins (15,5) são estados, historicamente, com menores valores de incidência no país. A região Sudeste, principalmente os estados do Rio de Janeiro e São Paulo, possui a maior carga da doença no país, enquanto que a região Norte (Figura 2) possui a maior incidência quando comparado às demais regiões do país (BRASIL, 2009).



Fonte: Controle Global da Tuberculose, OMS (2009)

**Figura 2:** Distribuição da taxa de incidência de tuberculose (casos por 100.000 hab.) Brasil, 2007.  
Fonte: Organização Mundial de Saúde (2009)

### 2. 2.3 Tuberculose no Ceará

Baseado nos coeficientes de incidência da doença no Ceará, segundo dados do PNCT 2008, a incidência no Ceará ficou em 43,2 por 100.000 habitantes, ainda considerada alta. Assim, o Ministério da Saúde elegeu 08 municípios prioritários que correspondem a 67% dos casos do estado. São eles: Fortaleza, Caucaia, Maracanaú, Sobral, Juazeiro, Crato, Itapipoca, Itapagé (CEARÁ, 2009).

O Fundo Global de luta contra a Aids, Malária e Tuberculose (The Global Fund), sediada em Genebra, foi criado com o objetivo de apoiar ações de controle dessas doenças nos países onde há maior incidência. Atualmente, o Fundo Global é o maior financiador internacional de projetos para estas enfermidades, atuando em cerca de 140 países ao redor do mundo. O Fundo Global é uma Fundação registrada na Suíça com personalidade internacional, que gerencia recursos captados direcionando para ações na tuberculose, Aids e malária. No Brasil, dos 57 municípios prioritários eleitos pelo Fundo Global para a intensificação do controle da TB, 03 são do Ceará: Fortaleza, Caucaia, Maracanaú, com objetivos de fortalecer as estratégias de tratamento diretamente supervisionado (DOTS), assegurar ações de controle da co-infecção HIV/TB, priorizar as atividades de mobilização social, comunicação, educação e informação, garantir a qualidade e a segurança do sistema de informação laboratorial seguindo metas estabelecidas pelo Programa Nacional de Controle de Tuberculose (PNCT) e Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (CEARÁ, 2009).

### 2. 2.4 A situação da Tuberculose no Município de Fortaleza

O município de Fortaleza está localizado no litoral norte do estado do Ceará, com área territorial de 313,8 Km<sup>2</sup>. Fortaleza é hoje a quarta maior cidade do país com população estimada pelo IBGE de 2.458.545 habitantes em 2007. Dispõe de 3.541 estabelecimentos de saúde inscritos no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). Destes, 2,70% são unidades básicas, do tipo Centro de Saúde, e a maioria, 72,74% são consultórios isolados. Seiscentos e trinta são estabelecimentos ambulatoriais especializados somados a clínicas, policlínicas, unidade de apoio, diagnose e terapia, representam 20,27%. Em termos de unidades hospitalares, têm-se 102 estabelecimentos (2,88%). Neste contexto, a tuberculose representa um grande desafio para a saúde pública, tanto nos ambulatorios de unidades de

saúde quanto nos hospitais. A rede privada funciona de forma completamente independente do sistema público, referenciando pouco o paciente. As dificuldades para o diagnóstico mesmo das formas bacilíferas é demorado. Quanto às formas extra-pulmonares e pulmonares pauci-bacilíferas a grande dificuldade está praticamente na dificuldade da rede de referências secundárias e terciárias, o que traz limitações ao diagnóstico e tratamento de pacientes com diversas co-morbidades. Apesar de todos os avanços médicos observados nas últimas décadas essas dificuldades ainda são visíveis. (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE FORTALEZA-RELATÓRIO DE GESTÃO, 2007; CNES, 2010).

No ano de 2008, no Ceará, foram notificados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 3.658 casos novos de tuberculose, correspondendo a um coeficiente de incidência de 43,3/100.000 habitantes, dos quais 1.993 (54,5%) eram pulmonares bacilíferos. Na distribuição espacial da Tuberculose no estado do Ceará, o Município de Fortaleza foi responsável por 1.677 casos novos de tuberculose com incidência de 67,8 /100.000 habitantes. (CEARÁ, 2009).

Em Fortaleza, alguns indicadores epidemiológicos da tuberculose reportados em anos anteriores trazem dados relevantes. Desde 2004 Fortaleza apresentou decréscimos das taxas de incidências (130,20/100.00 hab.) no ano de 2005 (78,48/100.00 hab.) 2006 (65,60/100.00 hab.) e 2007 (62,20/100.00 hab.), a partir de 2008 houve um leve aumento da taxa de incidência (67,8 /100.000 hab.). Já as taxas de prevalência da Tuberculose oscilaram nos anos de 2004 a 2007, tendendo a um leve aumento em 2005 (taxas de prevalências para os anos de: 2004 tivemos 83,7 por 100.00 hab., 2005: 89,7 por 100.00 hab.; 2006: 80,7 por 100.00 hab. e 2007: 79,2 por 100.00 hab.). Para os casos de óbitos por TB relativo a todas as formas houve um aumento considerável nos números de óbitos de 2004 a 2007. No ano de 2004 tivemos 71 óbitos, em 2005/78, 2006/97 e 2007/99, a taxa de óbito ficou em 3,8% dos casos diagnosticados em 2007. Ainda, em 2007, tivemos uma taxa de cura de 67,41%, o abandono representou 11,3% de todos os casos. O Ministério da Saúde (MS) preconiza 85% de cura e até 5% de abandono (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE FORTALEZA-RELATÓRIO DE GESTÃO, 2007).

Analisando os dados de Fortaleza observa-se que ainda o município está distante de alcançar bons índices tanto de cura como de redução dos índices de incidência. Entretanto, acredita-se que com o incremento do número de equipes de saúde da família, ocorrido em agosto de 2006, haverá uma melhoria das ações de controle da tuberculose em longo prazo. Respaldaado pela estratégia do Sistema Único de Saúde – SUS, o Município de Fortaleza optou por uma reorganização dos serviços, destacando a proposta da gestão participativa.

Neste modelo, privilegia uma rede regionalizada recortada em seis (06) Secretarias Executivas Regionais (SER's), com localização estratégica, permitindo maior acessibilidade aos serviços de saúde. A regionalização implica na descentralização, visando à maior participação social e à intersetorialidade, entendendo que a rede de multicausalidade ocasionada por diversos problemas econômico-sanitários transcende a esfera de ação do setor de saúde, para promover políticas públicas saudáveis. Esta singularidade implica identificar os problemas, tendo como alternativa a organização de ações com resolubilidade, situada no âmbito de suas dimensões administrativas (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE FORTALEZA-RELATÓRIO DE GESTÃO, 2007).

Neste contexto, espera-se que o município de Fortaleza consiga promover efetivamente as ações de controle da doença que são: o diagnóstico, o tratamento e a prevenção de novos casos.

## **2.3 A infecção pelo *Mycobacterium Tuberculosis***

### **2.3.1 A transmissão do bacilo**

A tuberculose é transmitida de pessoa a pessoa, principalmente, através do ar. A fala, o espirro e, principalmente, a tosse de um doente de tuberculose pulmonar bacilífera lança no ar gotículas, de tamanhos variados, contendo no seu interior o bacilo. Em geral, a fonte de infecção é o indivíduo com a forma pulmonar da doença, que elimina bacilos para o exterior (bacilífero). Calcula-se que, durante um ano, numa comunidade, um indivíduo bacilífero poderá infectar, em média, de 10 a 15 pessoas. O *Mycobacterium tuberculosis* dissemina-se quase exclusivamente pela aerossolização das secreções respiratórias contaminadas com a micobactéria (BRASIL, 2002).

Os pacientes com a doença em sua forma cavitária são os principais disseminadores. O bacilo é veiculado entre os contatos e transmitido do doente ao sadio através de dois possíveis mecanismos: a transmissão direta que é mediada por meio de aerossóis primários, denominados gotículas de Flüggé. Os núcleos secos dessas gotículas (Núcleo de Wells) com diâmetro de até 5  $\mu$  contendo 1 a 2 bacilos ficam em suspensão no ar como resultado da fala, do espirro e da tosse. Os núcleos de Wells eliminados de forma direta através das secreções nasofaringe de portadores bacilíferos em convivência estreita e prolongada com pessoas suscetíveis podem atingir os bronquíolos e alvéolos, e lá iniciar a

multiplicação. As gotículas médias na sua maioria são retidas pela mucosa do trato respiratório superior, e removidas dos brônquios, através do mecanismo mucociliar. Os bacilos assim removidos são deglutidos, inativados pelo suco gástrico, e eliminados nas fezes. Já a transmissão indireta ocorre através de aerossóis secundários, núcleos de Wells em suspensão nos quais os bacilos contidos no escarro são envolvidos pela poeira e resistem à dessecação. Esta forma é de ocorrência remota, pois é necessário que o escarro do doente repouse em local relativamente úmido e ao abrigo da luz, condições necessárias para vitalidade da micobactéria (BRASIL, 2002; ROUQUAYROL, 2003).

Os bacilos depositados nas roupas, lençóis, copos ou outros objetos dificilmente se dispersarão em aerossóis e, por isso, não desempenham papel importante na transmissão da doença. A transmissão é plena enquanto o doente estiver eliminando bacilos. Após aproximadamente duas semanas do início do tratamento adequado a transmissão é reduzida, gradativamente, a níveis insignificantes (BRASIL, 2002).

### 2.3.2 Imunologia e Adoecimento

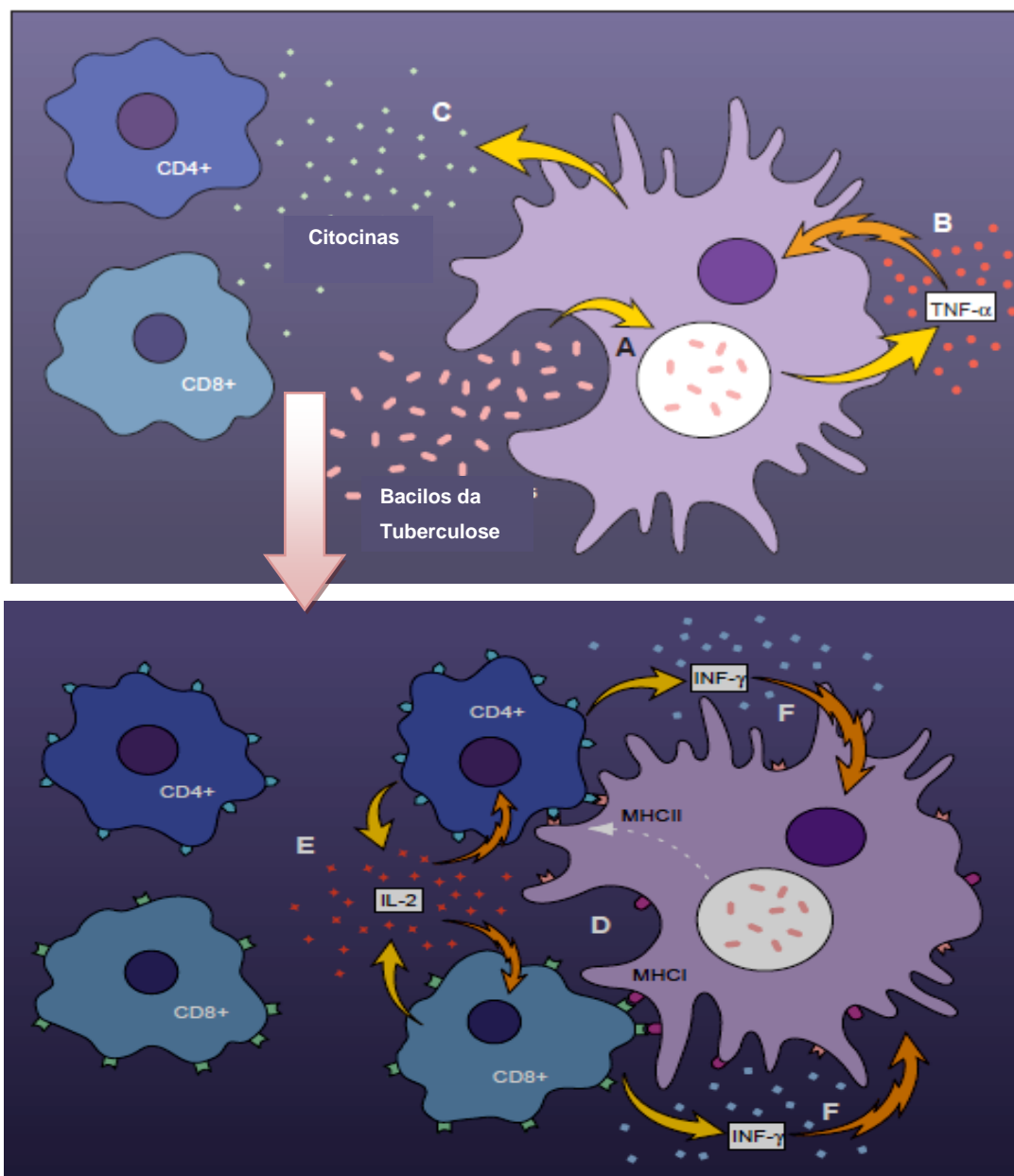
O *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) é considerado um parasito intracelular facultativo, sendo sua característica principal a capacidade de sobreviver dentro dos macrófagos. O bacilo de Koch é aeróbio e dá preferência para tecidos aerados. A penetração no macrófago constitui também um mecanismo de escape do parasita e, embora paradoxal, é útil para o hospedeiro, desde que a ausência de penetração celular da bactéria poderia induzir uma forte resposta inflamatória e um excessivo dano para o hospedeiro. Dentro dos macrófagos essas bactérias podem estimular tanto os linfócitos T helper CD4+ específicos para os antígenos bacilares que se proliferam e ativam os macrófagos pela liberação das interleucinas através da expressão de antígeno associado ao complexo de histocompatibilidade (MHC classe II), como também células TCD8+ através da expressão de antígenos associados a moléculas do (MHC classe I). A ativação de células TCD4+ leva à secreção de interferon gama (IFN- $\gamma$ ), que ativa os macrófagos levando à produção aumentada de óxido nítrico (NO) e destruição da bactéria. As células TCD8+ participam do mecanismo de defesa através da citotoxicidade, destruindo os macrófagos infectados. No caso do *Mycobacterium tuberculosis*, apesar de haver imunidade protetora impedindo sua multiplicação, não existe a eliminação completa do bacilo. Por essa razão indivíduos em uso de drogas imunossupressoras, corticosteróides e usuários de drogas antiinflamatórias potentes como os bloqueadores de TNF- $\alpha$  ou pacientes portadores de doenças com depressão



importante do sistema imunológico como os infectados pelo HIV podem desenvolver manifestações clínicas da tuberculose, a despeito de terem sido infectados há muito tempo e terem persistido completamente assintomáticos. O papel da resposta imune celular no controle das infecções causadas por micobactérias é bem demonstrado pela expansão dessas infecções com o advento da Aids (MACHADO, 2004).

Portanto, a efetividade da resposta imune exige a ativação de linfócitos por antígenos específicos de linfócitos T das células  $CD4^+$  e  $CD8^+$ , o recrutamento dessas células para o sítio da infecção (normalmente o pulmão) e a produção de citocinas, que têm função de ativar os macrófagos. Isto leva à inibição ou a diminuição de alguns, mas nem todos os bacilos. Os macrófagos aumentam seu citoplasma e multiplicam sua capacidade bactericida, e se acumulam em volta do foco de infecção (formam o granuloma). Estruturas imunológicas como o “granuloma” no pulmão, formam-se em resposta ao antígeno persistente e da sinalização de citocinas e quimiocinas. Em 95% das pessoas infectadas pelo bacilo a infecção tuberculosa é controlada, mantendo-se o paciente assintomático (focos regressivos) (MARINO, 2007).

A infecção latente pelo *Mtb* pode, posteriormente, reativar e causar a tuberculose ativa. Evidências experimentais revelaram que o fator de necrose tumoral ( $TNF-\alpha$ ) como demonstrado na (Figura 3) desempenha um importante papel na defesa do hospedeiro contra o *Mtb*, tanto na fase ativa como na fase crônica da infecção. A ação do  $TNF-\alpha$  aumenta a fagocitose por macrófagos e aumenta a eliminação de micobactérias em consonância com o  $IFN-\gamma$ . Assim,  $TNF-\alpha$  é crucial no recrutamento de células inflamatórias, estimulando a aderência e a produção de quimiocinas e induzindo moléculas sobre o endotélio vascular (MARINO, 2007).



**Figura 3:** Papel do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) na resposta imune adquirida à infecção tuberculosa. Os macrófagos (A) fagocitam a **micobactéria invasora**. Isso resulta na liberação de TNF- $\alpha$  (B) e outras citocinas (C), cujo efeito é a maior ativação da imunidade celular. A liberação antecipada de (TNF- $\alpha$ ) aumenta a capacidade de fagocitose dos macrófagos para matar as micobactérias. A apresentação do antígeno através dos complexos de histocompatibilidade (MHC) leva à liberação (D) e outras citocinas (interleucina-2) que aumenta o recrutamento de linfócitos T (E). Por último, a liberação de linfócito T e de interferon- $\gamma$  (F) ativa o macrófago para reforçar a morte bacteriana. Inibidores do TNF- $\alpha$ , como o infliximabe interfere com este processo na fase inicial (B). Fonte: Adaptado de: Long e Gardam (2003)

### 2.3.3 Tuberculose latente (TBL)

De acordo com a American Thoracic Society, classifica-se um indivíduo como portador de Infecção Tuberculosa Latente (TBL) quando este apresenta um teste tuberculínico (TT) positivo, análise bacteriológica negativa (se realizada) e não apresenta nenhuma

evidência clínica ou radiográfica de tuberculose ativa (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2000).

Segundo Keane *et al.* (2005), na TBL o indivíduo apresenta um pequeno número de bacilos latentes viáveis que estão contidos dentro dos granulomas. A taxa de replicação dos bacilos confinados dentro dos granulomas é lenta e possivelmente, na maioria das pessoas, nunca causará doença. No entanto, quando isso ocorre os índices de morbi-mortalidade são bastante elevados (KEANE, 2005).

Os granulomas são estruturas estratégicas que o organismo utiliza com a finalidade de conter infecções por patógenos intracelulares como *Mtb* e fazem com que os bacilos capturados não possam ser liberados, atuando desta forma como um mecanismo complementar das defesas do hospedeiro. A penetração do *Mtb* nos macrófagos pulmonares faz com que os neutrófilos, macrófagos e posteriormente, as células com especificidade para o *Mycobacterium tuberculosis* (ou seja, célula natural killer (NK), linfócitos CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>) sejam recrutados para o foco infeccioso. Assim, o granuloma tuberculoso é composto por um núcleo central de macrófagos, células gigantes multinucleadas ou de Langhans, e rodeado por macrófagos, linfócitos CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> no qual as micobactérias ficam contidas (WALLIS, 2005; MARINO, 2007).

Embora essas células possam expressar um potencial antimicrobiano (ou precisamente possa facilitar a expressão em macrófagos infectados) elas raramente são bem sucedidas na erradicação da infecção pelo *Mtb*. Na realidade a imunidade contra *Mtb* é primeiramente bacteriostática e está associada com a capacidade dos granulomas de servir como barreira física à difusão de micobactérias (WALLIS, 2005).

#### 2.3.4 O Teste Cutâneo da Tuberculina (TT)

O teste da tuberculina foi descrito pela primeira vez por Robert Koch, em 1891, como um preparado que utilizava culturas de *M. tuberculosis*, injetado sob via subcutânea. Em 1908, Charles Mantoux, um médico francês que trabalhava com Koch, apresentou seu primeiro estudo de injeções intradérmicas à Academia Francesa de Ciências, intitulado “*Intradermo-reaction de la tuberculine*”. A partir desta data o teste intradérmico passou a substituir o subcutâneo, recebendo o epônimo de teste de Mantoux. O teste cutâneo da tuberculina, que utiliza a preparação padrão de Proteína Derivada Purificada (PPD) é utilizado desde 1930 para determinar quem está infectado pelo *Mtb*. Ele contém uma mistura de antígenos que induz a uma reação de hipersensibilidade tardia e reflete a imunidade celular

dirigida contra o bacilo e, apesar de suas conhecidas limitações na sensibilidade e na especificidade, continua sendo utilizado como critério *standard* para o diagnóstico de TBL. Embora seja ocasionalmente utilizado no diagnóstico de infecção sintomática, seu uso primário é para a detecção de TBL (FURIN; JOHNSON, 2005).

O diagnóstico acurado da infecção tuberculosa latente, ou seja, a prevalência de infecção específica pelo *Mtb* é um importante componente para qualquer programa de controle da tuberculose e depende amplamente do teste tuberculínico. Uma interpretação apropriada do teste tuberculínico requer o conhecimento de possíveis fatores intervenientes que possam influenciar os resultados. De modo geral, um dos mais controversos fatores que influenciam os resultados do teste tuberculínico é o efeito do bacilo de Calmette-Guérin intradérmico. O Brasil foi um dos últimos países a interromper o uso do BCG oral. O impacto da vacinação BCG tem relação com as variações na cobertura vacinal em diferentes regiões, com o tempo transcorrido desde a última dose da vacina BCG e com a eficácia da vacina aplicada. Naqueles vacinados com BCG, sobretudo entre aqueles imunizados há até dois anos, a prova tuberculínica deve ser interpretada com cautela porque, em geral, apresenta reações de tamanho médio podendo alcançar 10 mm ou mais (BASTA; CAMACHO, 2006).

Podem interferir também a presença de microbactérias ambientais, altas prevalências de tuberculose ativa, e outros fatores que levam a resultados falso-negativos, como: as doenças imunossupressoras (sarcoïdose, síndrome da imunodeficiência adquirida, neoplasias e doenças linfoproliferativas), tratamentos com corticosteróides e drogas imunossupressoras, gravidez, crianças abaixo de dois anos e idosos acima de 65 anos. Nos indivíduos infectados pelo vírus HIV, considera-se reator aquele que apresenta endureção de 5 mm ou mais (SILVA JR, 2004; BASTA; CAMACHO, 2006).

No Brasil o PPD é realizado pela aplicação de 0,1 ml (2 UT) do PPD RT 23(cujo resultado guarda equivalência com 5UT de PPD-S utilizado em vários países) por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, sendo a leitura realizada após 72 horas a 96 horas, medindo-se, com régua milimetrada, o maior diâmetro transverso da área de endurecimento palpável. O resultado, registrado em milímetros classifica-se como:

- **0 mm a 4 mm:** não reator, indivíduo não infectado pelo *M.tuberculosis* ou com hipersensibilidade reduzida;
- **5 mm a 9 mm:** reator forte, indivíduo vacinado com BCG ou infectado pelo *M.tuberculosis* ou por outra micobactéria;

➤ **10 mm ou mais:** reator forte, indivíduos infectados pelo *M.tuberculosis*, que pode estar doente ou não, e indivíduos vacinados com BCG nos últimos dois anos. (BRASIL/FUNASA, 2002).

No Brasil, atualmente, o único teste empregado na detecção da tuberculose latente por *M.tb* é a intradermorreação com PPD que, embora seja útil na prática clínica apresenta limitações criando a necessidade de aplicação de técnicas que apresentem maior sensibilidade e especificidade, devido a esses fatos foram desenvolvidos testes comerciais, que empregam tecnologia de ELISA e ELISPOT, e visa detectar a infecção tuberculosa latente por *M.tb* através da quantificação de IFN- $\gamma$  secretado por células sensibilizadas pelos seus antígenos.

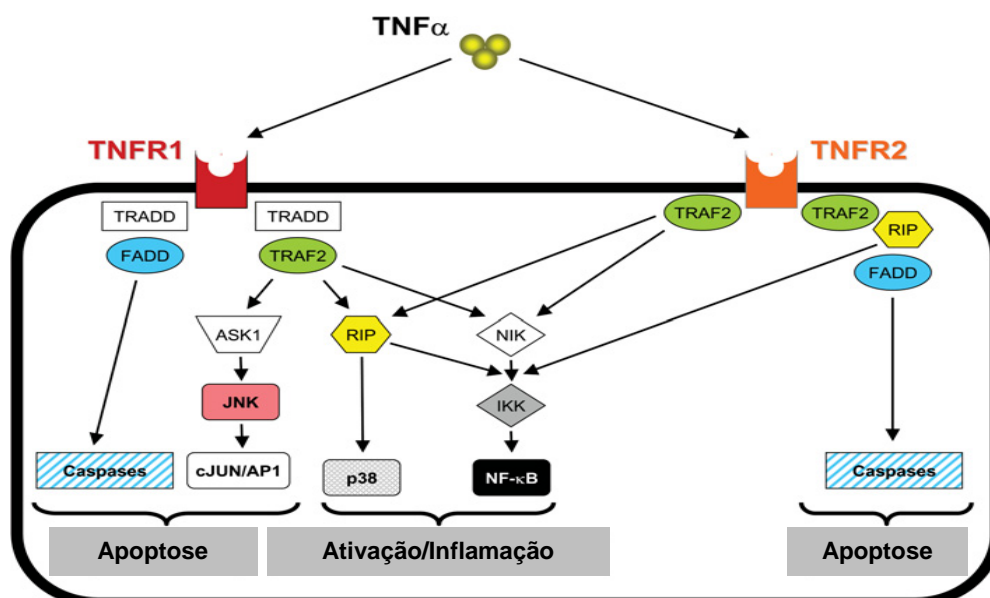
### 2.3.5 Papel do Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ )

O Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), é uma citocina pleiotrópica também conhecida como caquexina ou caquetina, envolvida na resposta inflamatória sistêmica. É um membro do grupo de citocinas que estimulam as reações de fase aguda, que incluem a linfotóxina- $\alpha$ , conhecida previamente como TNF- $\beta$ , fas ligante, CD40 ligante e o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-beta (NF- $\kappa\beta$ ). O TNF- $\alpha$  pode ser produzido por vários tipos de células; contudo, na inflamação é produzido inicialmente por macrófagos em resposta a vários tipos de estímulos pró-inflamatórios. Normalmente os processos inflamatórios são controlados e regulados, porém, quando se tornam exacerbados há maior liberação do TNF- $\alpha$  que provoca também a liberação de outras citocinas (MARQUES, 2009).

As citocinas são componentes essenciais da homeostase fisiológica e do sistema imunológico, em especial, com papel importante na defesa contra infecções e tumores. O TNF-alfa é uma citocina versátil, que altera o remodelamento tecidual, a permeabilidade da barreira epitelial, ativa os macrófagos, recruta células para o infiltrado inflamatório, aumenta a regulação de moléculas de adesão, e também desempenha um papel fundamental no desenvolvimento, homeostase e respostas adaptativas do sistema imunológico. O processo de produção de TNF-alfa começa com a ligação de um ligante para receptor “Toll” da superfície celular, que estimula uma via de transdução de sinal que por sua vez ativa fatores de transcrição (NF- $\kappa\beta$ ), que uma vez ativados induzem a transcrição de genes associados à inflamação, incluindo aqueles que codificam para TNF-alfa. Sua produção serve para recrutar outras células inflamatórias, que liberam citocinas amplificando a resposta imune (KOURBETI; BOUMPAS, 2005).

Inicialmente, foi caracterizado como um fator que induzia a necrose de células tumorais, subseqüentemente foi reconhecido como mediador de uma série de atividades inflamatórias e imuno-regulatórias. O TNF- $\alpha$  facilita o acúmulo de linfócitos, neutrófilos e monócitos no local da inflamação por estímulo da expressão endotelial de várias moléculas de adesão. Isto também modula o crescimento, diferenciação e metabolismo de diferentes tipos celulares, além de estimular a síntese de várias outras citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e fator estimulador de colônia granulócito-macrófago-GM-CSF), quimiocinas (IL-8) e outros mediadores inflamatórios (prostaglandinas, leucotrienos e fator de ativação plaquetária-PAF). O estímulo de macrófagos e fibroblastos para a produção de metaloproteinasas da matriz (MMP), como a collagenase e estromolisina leva ao dano estrutural de algumas estruturas, além disso, o TNF- $\alpha$  pode mediar diretamente dor, febre e caquexia. (MARQUES, 2008).

O TNF é uma proteína transmembrana, que é clivada por uma metaloproteínase para uma forma solúvel. A sua atividade deriva da formação de trímeros, que se ligam aos receptores do TNF na superfície celular. Existem dois tipos de receptores, TNFR1 e TNFR2. Ambos os receptores podem sinalizar sinais anti-apoptóticos e pró-inflamatórios; representados na (Figura 4). O TNRF1 pode ativar a cascata das caspases e levar a apoptose (PASTERNAK, 2009).



**Figura 4:** Via de sinalização do TNF-alfa. A ligação do TNF- $\alpha$  resulta da interação do TNFR1 com TRADD (TNFR domínio associado à morte celular) e FADD (Fas associado também ao domínio de morte celular) Recrutam TRADD que é um complexo adaptador da proteína TRAF-2 (TNFR associada fator 2), enquanto FADD estimula a cascata de caspases, RIP (receptor protéico de interação) conhecida como moléculas de sinalização que interagem com o TRAF-2, sendo o NIK (NF- $\kappa$ B, quinase indutora), e ASK1(quinase 1 que regula a apoptose) são caspases que sinalizam a morte celular e inflamação. A ligação do TNF- $\alpha$  para TNFR2 recruta a proteína adaptadora do TRAF-2, que ativa diretamente a cascata inflamatória através da geração de NF- $\kappa$ B e p38 MAPK(quinase proteína de atividade mitótica) e ativa caspases que regulam a morte celular através do recrutamento de FADD e RIP.

Fonte: adaptado de: Russo e Polosa (2005)

Estudos com camundongos, com *knock out* dos genes que geram os receptores, mostram que o receptor TNRF1 é essencial para defesa contra a tuberculose, enquanto que o TNRF2 poderia modular a ação do TNF. Há uma diferença quanto à ativação de ambos, pois o TNRF1 é ativado por monômeros do TNF, enquanto o TNRF2 é somente por trímeros. Sem a ação do TNF, experimentos em camundongos mostram que não há defesa adequada contra *Mycobacterium tuberculosis*, não há ativação dos macrófagos e nem formação adequada de granulomas (PASTERNAK, 2009).

### 2.3.6 Agentes Biológicos: “Bloqueadores do TNF-alfa”

A era de utilização do TNF- $\alpha$  como alvo terapêutico teve início no final da década de 80, para tratamento de pacientes com a síndrome do choque séptico. Por ser o TNF- $\alpha$  uma citocina mediadora primária na patogênese da sepse, acreditou-se que o bloqueio da mesma poderia trazer benefícios no tratamento destes pacientes. Vários estudos randomizados controlados foram realizados com o intuito de comprovar esta hipótese (PORTER, 1997), porém os resultados foram desapontadores, com prejuízos superando benefícios, e a indicação foi abandonada (PORTER, 1997; BAUMGARTNER; CALANDRA, 1999).

Na década de 1990, dois bloqueadores do TNF- $\alpha$  foram introduzidos na prática clínica para o tratamento de condições inflamatórias crônicas. Um deles, o infliximabe (Remicade®) foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) primeiramente para o tratamento da doença de Crohn (DC), em 1998 e no ano seguinte para o tratamento da artrite reumatóide (AR). Já no Brasil foi regulamentado seu uso para AR e DC pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde o ano de 2000. Atualmente é utilizado no Brasil em diversas doenças inflamatórias de caráter crônico, dentre elas: artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, doença de Crohn e psoríase. Segundo Wallis *et al.*, (2005) estima-se que cerca de 1.500.000 pacientes no mundo inteiro foram tratados com infliximabe. O etanercepte (Enbrel®) foi aprovado pelo FDA para o tratamento de AR em 1998, posteriormente para artrite psoriática em 2002 e para psoríase em 2004. E no Brasil, para essas mesmas patologias, somente foi aprovado pela ANVISA a partir de 2003. Ainda segundo Wallis *et al.* (2005) mais de 250.000 pacientes receberam tratamento com etanercepte em todo mundo, uma quantidade menos expressiva (seis vezes) do que os pacientes que receberam tratamento com infliximabe (WALLIS, 2005; PASTERNAK, 2009; KOTZE, 2009; BIOBADABRASIL, 2009).

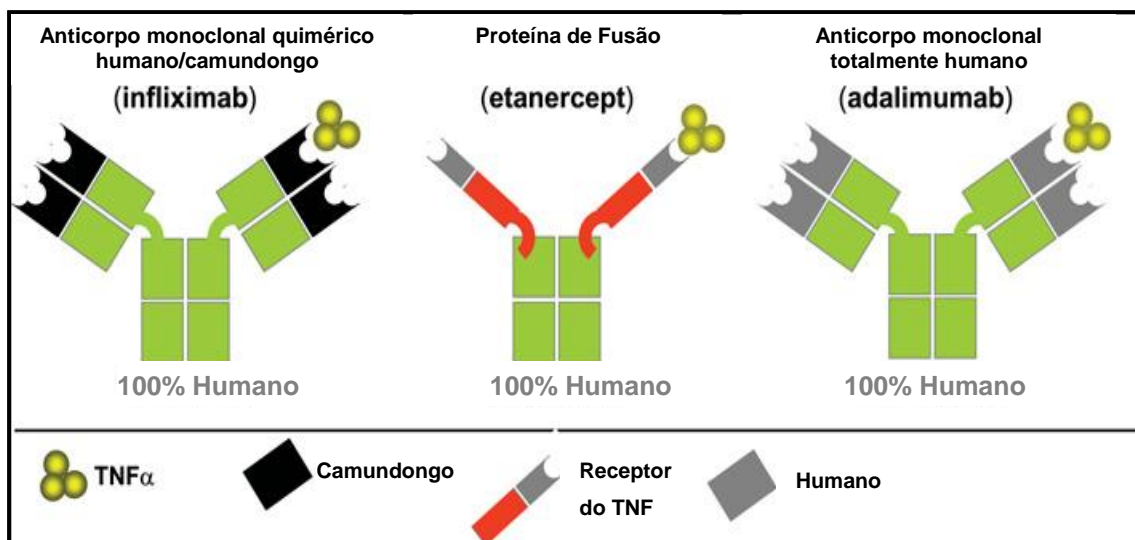
Hoje, existem três principais agentes biológicos bloqueadores do TNF- $\alpha$ : o infliximabe (Remicade®), o etanercepte (Enbrel®) e adalimumabe (Humira®). O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra o fator de necrose tumoral que se liga ao TNF solúvel e ao TNF ligado à membrana celular, mas não à linfotóxina  $\alpha$  (TNF- $\beta$ ). Consiste de uma região hipervariável de origem murina (25%) enquanto o restante é representado pela imunoglobulina humana IgG1 (75%) com região Fc para uma cadeia pesada e outra leve (Figura 5). É administrado por via intravenosa a nível ambulatorial na posologia de 3 a 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas em infusão intravenosa. Devido a repetidas administrações intravenosas foi associado ao desenvolvimento de anticorpos anti-quiméricos humanos com relevância clínica. Por isso, o infliximabe tem sido estudado juntamente com o metotrexato (MTX) para se observar a respostas a esses anticorpos. Todos os três já foram testados com sucesso em tratamento de artrite reumatóide, doença de Crohn e em outras condições inflamatórias (KOURBETI; BOUMPAS, 2005; PASTERNAK, 2009).

O etanercepte é um análogo do receptor do fator de necrose tumoral e consiste em dois receptores solúveis de TNF combinados à porção Fc da imunoglobulina G (IgG) humana (100%) de modo que se liga ao TNF e impede sua interação com as células (Figura 5). Desta forma, o imunobiológico não age diretamente no TNF, mas, sim, bloqueia sua ação. Tem sido testado com sucesso no tratamento de artrite reumatóide, incluindo artrite reumatóide juvenil; e possui eficácia comprovada na artrite reumatóide, artrite psoriática e psoríase, mas parece não ser de grande utilidade para o tratamento da doença de Crohn. É administrado por via subcutânea duas vezes por semana (meia-vida média é de aproximadamente 3 dias) é capaz de diminuir significativamente os níveis circulantes de TNF-alfa. Segundo Martin *et al.* (2006) entre estes três agentes inibidores de TNF, apenas o etanercepte foi aprovado pela Food and Drugs Administration (FDA) para uso em crianças, particularmente no tratamento da artrite idiopática juvenil (AIJ) moderada à grave e resistente a outras drogas (KOURBETI; BOUMPAS, 2005; MARTIN; MEDEIROS; SCHAINBERG, 2006; PASTERNAK, 2009).

O adalimumabe oferece a vantagem de ser um anticorpo monoclonal totalmente humanizado (100%) dirigido contra o TNF- $\alpha$  (Figura 5). É um agente biológico geneticamente modificado. Devido a essa tecnologia é indistinguível da estrutura e função da IgG1 humana. É usado por injeção subcutânea a cada duas semanas na posologia de (24 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal a cada 15 dias). Possui eficácia comprovada na artrite reumatóide, espondilite anquilosante e psoríase, introduzido no Brasil em 2003, seu uso mais antigo para as referidas patologias, e mais recentemente foi aprovado pelo FDA (2007) e



também pela ANVISA para o uso na doença de Crohn (KOURBETI; BOUMPAS, 2005; PASTERNAK, 2009; KOTZE, 2009).



**Figura 5:** Características dos anti-TNF's  
Fonte: Russo e Polosa (2005)

Outros bloqueadores de citocinas têm sido desenvolvidos como o Certolizumabe, Rituximabe, Efalizumabe, Natalizumabe, Tocilizumabe, Anakinra, Abatacepte entre outros e a tendência é a produção cada vez maior, com mais amplas indicações clínicas dessa classe de fármacos, que em conjunto são denominados “agentes biológicos” por derivarem de processos biotecnológicos. Eles têm demonstrado eficácia em ensaios clínicos, em monoterapia ou, de preferência, em combinação com Drogas Modificadoras do Curso da Doença (DMCD). A terapia com esses medicamentos é considerada extremamente bem sucedida no que se refere a processos inflamatórios crônicos como: na artrite reumatóide, espondilite anquilosante, doença de Crohn, psoríase e outras doenças inflamatórias. Foi utilizada primeiramente na artrite reumatóide, e por isso, há evidências da melhora rápida na qualidade de vida dos pacientes e, em longo prazo, seus efeitos benéficos para preservação da cartilagem e do osso. No entanto, desde o início (isto é, durante a fase clínica III de pós-comercialização), foram observados efeitos colaterais devido à neutralização do TNF- $\alpha$ , relativos principalmente ao surgimento de complicações infecciosas, particularmente as infecções pulmonares, especialmente a tuberculose. Apesar dos antagonistas do TNF-alfa representarem uma revolução no tratamento de doenças do tecido conjuntivo, existe uma preocupação crescente com o aumento do risco de infecção tuberculosa entre pacientes com doenças do tecido conjuntivo observado antes mesmo da introdução da terapia anti-TNF-alfa. Esta preocupação estava relacionada ao uso de imunossupressores de forma geral, à idade avançada da maioria

dos pacientes, ao sexo, à duração da doença, a presença de co-morbidades (diabetes mellitus, doenças renais, câncer, silicose). Esses fatores seriam preditores de infecções como a tuberculose neste grupo de pacientes (EHLERS, 2003; VIDAL, 2009).

A introdução no mercado destes tratamentos trouxe como consequência uma revolução na especialidade, devido à opção terapêutica, mas também problemas, tanto pelo risco de desenvolvimento da tuberculose durante a terapia medicamentosa, como pelo custo econômico elevado (BIOBADABRASIL, 2009).

Sendo medicamentos de alto custo, é financiado pelo SUS através do Componente de medicamentos de dispensação excepcional (CMDE). O Ministério da Saúde (2006), em pactuação com a Comissão Intergestores Tripartite, realizou a revisão do Programa de Medicamentos Excepcionais, por meio da Portaria GM nº 2577 de 27 de outubro de 2006. Essa Portaria define claramente os objetivos e as responsabilidades dos estados e União em relação ao denominado Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE). É nesse contexto que o CMDE, hoje, está regulamentado e o objetivo majoritário é disponibilizar medicamentos para o tratamento de doenças crônicas que necessitam, geralmente, de assistência inserida na média ou alta complexidade que demandam tratamentos prolongados e cujo valor unitário do medicamento ou do tratamento, em geral, representa custo elevado. A aquisição dos medicamentos no âmbito do Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional ocorre, principalmente, com recursos financeiros do Ministério da Saúde e com a complementação, na forma de co-financiamento, das Secretarias de Saúde dos Estados. É importante salientar que se utiliza a modalidade procedimento/atendimento e não o critério *per capita*, como ocorre na assistência farmacêutica da atenção básica, sendo os gestores estaduais, os responsáveis pela aquisição e, também, pela dispensação dos medicamentos de caráter excepcional (BRASIL, 2009).

Os medicamentos de alto custo são dispensados aos pacientes cadastrados nos Programas de Medicamentos Excepcionais, e o fazem no âmbito dos Hospitais Públicos com atendimento de nível terciário, sendo realizados nos ambulatórios dos Hospitais de Ensino. Em Fortaleza, os Hospitais Públicos com essas características que realizam a dispensação dos medicamentos excepcionais como os bloqueadores do TNF- $\alpha$  são: Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC/UFC), Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Hospital Geral César Cals (HGCC) e o Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS). No período de 2002 a 2005 o Núcleo da Assistência Farmacêutica (NUASF) distribuiu ao (HUWC/UFC) 188 frascos-ampolas do principal bloqueador do TNF- $\alpha$  “o infliximabe”. Na época o custo unitário do fármaco de 100mg/ml estava em R\$ 1.915,14, e o valor total do custo do medicamento distribuído ao

(HUWC/UFC) foi de R\$ 360. 046,32. Já no período de 2006 a 2008 o NUASF distribuiu ao (HUWC/UFC) 3.089 frascos-ampolas do infliximabe, sendo que o valor unitário permaneceu o mesmo e o custo total com a distribuição foi de R\$ 6, 889, 022.30 reais, quase sete (7) milhões de reais, um aumento expressivo de gastos com essa classe de medicamentos. Esses dados foram extraídos da Secretaria do Estado do Ceará através do Relatório de medicamentos distribuídos pelo Núcleo de Assistência Farmacêutica (NUASF) que utiliza o Sistema Informatizado de Gestão de Medicamentos (GMED).

Neste contexto, faz-se necessário perguntar, quanto custa um tratamento com a terapia biológica no Brasil? Esta pergunta é respondida, com uma simples resposta: muito caro. Entretanto, é preciso que se realizem estudos de farmacoeconomia, não somente com infliximabe, também com os demais agentes biológicos, para avaliar se o custo-benefício pode ou deve ser empregado.

#### **2.4 Infecção tuberculosa latente, o uso de drogas e o risco de adoecimento por TB**

A infecção pelo bacilo da tuberculose ocorre predominantemente entre os contatos próximos de pessoas com tuberculose pulmonar bacilífera (TB). Uma vez infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) os indivíduos têm risco aumentado de desenvolver a doença ativa durante os dois primeiros anos após o contato inicial com o bacilo da tuberculose. Porém cerca de 95% dos indivíduos infectados continuam nessa situação pelo resto da vida, a não ser que condições de depressão imunológica mude a chance para o desenvolvimento da doença. Diante dessa possibilidade o tratamento da tuberculose latente representa um componente estratégico importante nos programas de controle da doença (MACHADO, 2009).

O risco da Infecção Tuberculosa latente (TBL) em pessoas com teste tuberculínico positivo é normalmente estimado em 5 a 10 %, e esta estimativa é baseada em levantamentos coletados nos bancos de dados dos Estados Unidos da América. Porém, este intervalo de risco para reativação da tuberculose latente varia com a idade, com a resposta ao TT e com a presença ou ausência de determinadas condições clínicas entre elas o uso de medicamentos imunossupressores. Uma avaliação mais precisa dos riscos de adoecimento por TB em pacientes usuários de fármacos que alterem a resposta imunológica poderá melhorar o rastreamento da doença latente e diminuir a incidência da tuberculose ativa (HORSBURGH, 2004).

#### 2. 4.1 Corticosteróides e a Tuberculose Latente (TBL)

As infecções causadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* constituem-se em um problema da saúde pública nos países em desenvolvimento, mesmo em pacientes que não apresentam infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O risco de tuberculose parece estar aumentado em pacientes com doenças auto-imunes, e em pacientes em terapia prolongada com corticosteróides ou imunossupressores. A tuberculose (TB), por outro lado, pode mimetizar algumas manifestações clínicas dessas patologias, como artralguas, febre, perda ponderal e indução à formação de auto-anticorpos. Há vários relatos sobre a prevalência também de tuberculose em pacientes com Lúpus (SOUSA; MEDEIROS, 2008)

A ocorrência de tuberculose (TB) em doentes tratados com fármacos imunossupressores é um problema antigo que tem sido destacado a bem mais tempo do que do que o uso de drogas anti-TNF. A avaliação deste risco de adoecimento é geralmente complicada pela existência de doenças imunossupressoras subjacentes, presença de comorbidades, prevalência local da infecção tuberculose, duração e intensidade da terapia sistêmica esteróidal, o que pode ser observado na tabela abaixo (LIOTÉ, 2008).

**Tabela 1:** Incidência e risco relativo (RR) da tuberculose associado ao uso prolongado de corticosteróides em diferentes doenças inflamatórias e imunossupressoras (Lúpus).

<b>Incidência e Risco Relativo (RR) da tuberculose associada à corticoterapia por períodos prolongados nas doenças sistêmicas: Lúpus (LES), Poliartite Reumatóide (PR) e outras doenças reumáticas inflamatórias (RI)</b>							
<b>ÍNCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE / 100.000 HAB.</b>	<b>Turquia Sayarlioglu (2004) (10)</b>	<b>Espanha Erdozain (2006) (12)</b>	<b>Coréia Yun (2002) (8)</b>	<b>Hong-Kong Mok (2005) (11)</b>	<b>Espanha Vadillo (2003) (9)</b>	<b>Coréia Kim (1998) (7)</b>	
Na população geral	27	30	67	110	110	393*	
Nas doenças sistêmicas que receberam terapia prolongada com corticosteróides	LES 150	LES 187	LES 790	PR 230	LES 1060	LES 645	RI 2000
RR	6	6	12	4	10	6	5

\*Risco ajustado com a idade

Fonte: Lioté (2008)

Segundo Lioté (2008) o risco de ocorrência de tuberculose em pacientes com doenças imuno-mediadas sob corticoterapia prolongada (Tabela 1) é seis vezes maior em média (intervalo de 4 a 12) do que a população geral. Nesse mesmo estudo observou-se que

em geral o tratamento depende da dose diária entre 5 a 40 mg, dose acumulativa entre 1 a 12 g e duração do tratamento entre 1 mês a 7 anos (LIOTÉ, 2008).

Na atualidade, a III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2009) recomenda o tratamento da TBL para pacientes com TT  $\geq$  5 mm de endureção e em uso de prednisona na dose diária  $\geq$  15 mg ou equivalente por tempo superior a 1 mês (SBPT, 2009).

#### 2. 4.2 Bloqueadores do TNF- $\alpha$ e Tuberculose Latente (TBL)

Martin *et al.* (2006) comenta que a tuberculose tem sido observada em adultos em uso de agentes anti-TNF- $\alpha$  e a redução na atividade do fator de necrose tumoral durante o tratamento com inibidores de TNF-alfa dificulta a compartimentalização da micobactéria por inibir a formação do granuloma, levando à reativação da TB latente. Com o aumento do uso destes agentes terapêuticos, a probabilidade deste tipo de complicação poderá crescer se cuidados na seleção e exclusão de doença latente não forem avaliados de forma criteriosa, especialmente em nosso país, onde a TB ainda é um problema de saúde pública, conseqüentemente não se sabe a repercussão da utilização de bloqueadores do TNF-alfa no Brasil, uma vez que ainda são escassos os estudos abordando o uso dos agentes biológicos com a reativação da tuberculose em doenças inflamatórias. Neste sentido, a doença latente deve ser sempre pesquisada (MARTIN, 2006).

Segundo Pasternak (2009) a introdução dos bloqueadores do TNF-alfa trouxe novos problemas e também novos conhecimentos sobre os mecanismos das doenças. Há dez anos, o primeiro antagonista do fator de necrose tumoral foi empregado no tratamento de doenças inflamatórias e o uso de anti-citocinas provou ser uma revolução terapêutica. A história natural de doenças inflamatórias crônicas comprovadamente mudou depois que esses produtos foram introduzidos em seu tratamento, bem como a sua relação com a TB. Hoje estão disponibilizados três diferentes anticorpos anti-fator de necrose tumoral e um anticorpo anti-receptor do fator de necrose tumoral. Todos eles aumentam o risco de tuberculose, mas há uma clara diferença entre eles: estudos realizados por Gómez - Reino *et al.* (2003) Wallis *et al.* (2004) em locais não endêmicos para tuberculose, como os Estados Unidos e Europa, comprovaram que pacientes tratados com infliximabe apresentaram risco de reativação da tuberculose entre 5 a 10 vezes maior em relação a população geral ou a pacientes que não receberam tratamento com bloqueadores do TNF-alfa. Um estudo recente abordado por Wallis *et al.* (2008), concluiu que o risco de tuberculose para o infliximabe é

12 vezes maior que com o etarcepte. Um dos receptores do fator de necrose tumoral, o TNFR1, parece ser essencial para a ativação de macrófagos e, provavelmente, é o local onde os anticorpos monoclonais anti-fator de necrose tumoral alfa interferem com a defesa contra a tuberculose. O que é certo segundo Gómez - Reino *et al.*, (2007) é que o risco de reativação da TB pode aparecer durante o uso de qualquer um dos três agentes biológicos atualmente disponíveis (GÓMEZ - REINO, 2003; WALLIS, 2004; GÓMEZ - REINO, 2007; WALLIS, 2008; PASTERNAK, 2009).

## **2.5 Novas diretrizes para o tratamento da tuberculose latente (TBL) em usuários de bloqueadores do TNF- $\alpha$ e Corticosteróides**

### **2. 5.1 Indicações de tratamento da Tuberculose Latente**

Para prevenir a tuberculose latente (TBL) foram determinadas diretrizes pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia em 2009; orientando em diferentes contextos epidemiológico o tratamento da tuberculose latente nos pacientes com maior probabilidade de ter infecção recente ou para os que apresentam alguma condição clínica que eleve o risco de progressão à doença. O diagnóstico da TBL é feito pela positividade do TT associada à exclusão de TB doença. Uma enduração  $\geq 10$  mm é considerada positiva. Porém, essas diretrizes incluem diferentes grupos de risco (Quadro 1), dentre estes podemos destacar uma condição até hoje pouco abordada no Brasil, que é o tratamento profilático para TBL em pacientes candidatos ao uso dos anti-TNF's, corticosteróides e outros imunossuppressores utilizados nas patologias inflamatórias como: nas artrites, psoríases e doença de Chron e que tornou obrigatória a identificação de casos de infecção tuberculosa latente (TBL) antes do início do tratamento, utilizando rastreio através do TT, RX de tórax e história de contato com tuberculose. O TT é considerado positivo quando apresenta valor  $\geq 5$  mm. A utilização deste ponto de corte, ao invés de 10 mm para exames positivos, minimiza a interferência das doenças imuno-mediadas e do tratamento imunossupressor sobre a hipersensibilidade. A profilaxia é feita com isoniazida por um período de 6 meses (SBPT, 2009; MARQUES, 2009).

A terapia preventiva para infecção tuberculosa latente foi introduzida na prática clínica há 45 anos. Em 1965 após uma série de excelentes ensaios clínicos, onde se revelou eficaz na prevenção da tuberculose em diferentes contextos epidemiológicos. Com declínio da incidência da tuberculose nos Estados Unidos da América, como esperado. No entanto a

isoniazida tentou sobreviver a quatro décadas, no qual agora tenta emergir, mesmo com relatos de casos de hepatotoxicidade. Esta complicação tem contrariado a terapia preventiva com isoniazida o que se seguiu uma série de debates na literatura médica: A isoniazida deve ser usada na terapia preventiva? Quem deve recebê-lo? Como deve ser monitorada? Porém, a maré virou-se a favor da isoniazida. Na década de 1990, duas pesquisas realizadas na rede de saúde pública trouxeram dados de que as intervenções com tratamento profilático estavam sendo utilizado com o aumento da confiança e que o risco de morte foi insignificante e o uso de isoniazida na prática clínica recomendada pelas diretrizes atuais era seguro (NOLAN, 2003).

Estas observações podem ser comprovadas por Lobue e Moser que acrescenta dados adicionais para substanciar a segurança da terapia com isoniazida, estes autores relatam uma taxa de hepatotoxicidade de apenas 0,3% entre os 3.788 pacientes que iniciaram o tratamento profilático com isoniazida para tuberculose latente, sem nenhum caso de mortes ou hospitalização. Este estudo estendeu-se a compreender o perfil de segurança da isoniazida e relata que apenas 6,8% das pessoas que não conseguiram concluir o tratamento tiveram causa relacionada a algum efeito adverso, foram perdidos durante o seguimento ou perderam o interesse em continuar o curso do tratamento. O tratamento para tuberculose latente com isoniazida durante mais de 40 anos de uso clínico parece ter crescido apesar da sua juventude conturbada e estar chegando a seu primo. Especialistas que elaboraram diretrizes para avançar em direção à eliminação da tuberculose nos Estados Unidos e na Europa, onde a doença já ocorre com baixa incidência, incluíram a isoniazida na terapia preventiva como uma das principais estratégias de controle da tuberculose que oferece a única possibilidade de impedir no futuro a ocorrência da tuberculose em pessoas com TBL, cujo número é estimado entre 5-10 milhões. Além disso, pela primeira vez, que no contexto global há interesse em utilizar a isoniazida na batalha contra a epidemia da tuberculose e restaurar a confiança no impacto do tratamento para TBL, em outras palavras, é uma ferramenta eficaz de controle da tuberculose com impactos visíveis na saúde pública (NOLAN, 2003).

<b>TT <math>\geq</math> 5 mm</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes infectados com HIV</li> <li>2. Contatos recentes (&lt; 2 anos) de TB pulmonar vacinados com a BCG há mais de 2 anos</li> <li>3. Indivíduos não tratados para TB e portadores de lesões sequelares na radiografia de tórax</li> <li>4. Pacientes candidatos a transplantes e transplantados</li> <li>5. Imunossuprimidos por outras razões (<b>uso de prednisona <math>\geq</math> 15 mg/dia ou equivalente por tempo superior a 1 mês ou candidatos ao uso de bloqueadores de TNF-<math>\alpha</math></b>)</li> <li>6. Pacientes com indicação de cirurgia pulmonar com suspeita ou evidência de doença anterior</li> </ol>
<b>Viragem tuberculínica</b> (aumento da endureção do TT $\geq$ 10 mm em relação a um teste tuberculínico realizado anteriormente)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trabalhadores do sistema prisional</li> <li>2. Cuidadores de idosos</li> <li>3. Pessoal de laboratórios de micobactérias, profissionais da área da saúde</li> <li>4. Contatos recentes de TB pulmonar de qualquer idade</li> </ol>
<b>TT <math>\geq</math> 10 mm</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Contatos recentes (&lt; 2 anos) de TB pulmonar vacinados com a BCG há 2 anos ou menos</li> <li>2. Usuários de drogas injetáveis</li> <li>3. Pacientes com depressão da imunidade por diabetes mellitus insulínica, silicose, linfomas, neoplasias de cabeça, pescoço e pulmão</li> <li>4. Procedimentos como gastrectomia, hemodiálise, by-pass gastrointestinal</li> <li>5. Populações indígenas</li> </ol>
<b>Independentes do TT</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Indivíduos HIV positivos com história de contato recente (&lt; 2 anos) com TB pulmonar bacilífera ou apresentando imagem radiográfica de seqüela de TB pulmonar sem história prévia de tratamento para TB, independente do valor do TT “mesmo com TT &lt; 5 mm”</li> </ol>

**Quadro 1:** Indicações para tratamento da TBL de acordo com a endureção do teste tuberculínico (TT) e com o grupo de risco. Fonte: III Diretrizes para TB de SBPT (2009)

### 2.5.2 A Isoniazida no Tratamento da Tuberculose Latente

A isoniazida, ou hidrazida do ácido nicotínico foi sintetizada em 1912 a partir do etil-isonicotinato e hidrazina e seus efeitos no tratamento da tuberculose foram comprovados em 1952, até esse período quando descoberta há 40 anos não havia sido testada contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Todavia a partir de 1952 quando foi descoberta a ação da isoniazida (H) contra o bacilo da TB, mostrando-se efetiva, com baixa toxicidade e custo reduzido. Daí então, essa droga foi incluída no regime terapêutico ofertado aos pacientes com TB e num primeiro momento, considerada capaz de erradicar a doença. Sendo o mais antigo fármaco sintético efetivo contra a tuberculose. Sugere-se que seu mecanismo de ação decorra



da inibição de biossíntese de ácidos micólicos que compõem a parede celular, o que resulta na quebra da parede bacilar tornando a bactéria susceptível aos fatores do meio, interfere na formação do ácido gama-aminobutírico (GAMA), no ciclo de Krebs, durante a construção das proteínas, seja na formação do DNA ou do RNA (HIJJAR, 2007; CAVALCANTE, 2009).

Segundo Hurwitz e Schlozman (1974), a isoniazida é considerado o fármaco de primeira escolha tanto para o tratamento como para a profilaxia da tuberculose, devido à sua ação bactericida “*in vitro*” na concentração 0,025 a 0,2 µg/ml associada à sua ação esterilizante contra o *Mycobacterium tuberculosis*. A isoniazida é bacteriostática para bacilos inativos, bactericida em bacilos de multiplicação ativa (intra e extracelular); seletiva para Tuberculose. Sob o efeito da droga, uma ou duas multiplicações ainda podem ocorrer, até a cessação total da multiplicação bacilar. Contudo, sua ação bacteriostática ou bactericida depende da concentração no sítio da infecção e da susceptibilidade do bacilo. Após três horas de sua administração, a concentração inibitória mínima no sangue, para os bacilos tuberculosos, é de 50 a 90 vezes maior que a necessária para matá-los (BRASIL, 2002; BRAUNWALD, 2008).

É administrada e bem tolerada por via oral, distribui-se amplamente pelos tecidos corporais, inclusive no líquido cefalorraquidiano atingindo concentração plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) uma a duas horas após a administração, a ingestão do fármaco junto com alimentos ou com antiácidos pode reduzir tanto a absorção quanto a concentração sérica máxima do fármaco, deve ser administrada, preferencialmente, uma hora antes ou duas horas após as refeições em tomada única (HAAS, 2000; CONDE; MUZY; MELO, 2009).

Ainda, comentando sobre a absorção é importante inserir uma informação relevante sobre a isoniazida. Por ser comercializada apenas na forma farmacêutica em comprimidos e soluções injetáveis, as farmácias hospitalares, se vêem na necessidade de preparar uma forma farmacêutica extemporânea, isto é, utilizam uma dispersão do comprimido triturado em uma solução aquosa de sorbitol e com validade para 20 dias. Na maioria das vezes, essa conversão é feita, a fim de atender as necessidades de pacientes com dificuldades de deglutição e crianças. No estudo de Zanchetta *et al.* (2008), os resultados mostraram que o veículo utilizado na preparação extemporânea da isoniazida (INH) recomendado por Souza (2000), não garante a estabilidade química da INH, interferindo na absorção intestinal, pois a fração absorvida pelo intestino diminui com o decorrer do tempo. É sabido que, após a administração oral, a solubilidade dos fármacos em meios aquosos e sua permeabilidade, através das membranas absorptivas do trato gastrointestinal, é um fator importante na biodisponibilidade, sendo altamente influenciado pela razão de dissolução, coeficiente de

partição, velocidade de difusão, métodos de preparação e adjuvantes presentes na formulação, sendo a estabilidade do fármaco alterada pela redução do tamanho da partícula. Contudo, o aumento da área de superfície coloca mais moléculas do fármaco em posição vulnerável de degradação pelo fluido gastrointestinal. A violação da forma farmacêutica vem para atender pacientes com dificuldade de deglutição e crianças, mas tecnicamente essa preparação não é estável o que pode tornar o sucesso terapêutico ineficaz, colocando em risco a vida do paciente. Uma nova forma farmacêutica deve ser buscada para formular INH, que atenda pacientes com dificuldade de deglutição e crianças garantindo o sucesso terapêutico (ZANCHETTA, 2008).

A meia-vida da isoniazida encontra-se em torno de uma hora e 30 minutos a cinco horas e a circulação da droga é feita mais de forma livre, do que ligada às proteínas do plasma. Seu metabolismo é hepático e envolve principalmente a acetilação. Fatores genéticos como gene autosômico recessivo que resulta numa deficiência relativa da enzima N-acetiltransferase hepática determinam a velocidade da acetilação. Os acetiladores lentos têm resposta terapêutica melhor, nestes a meia vida da droga é de 3 horas enquanto que, nos acetiladores rápidos é de 1 e meia hora. Aproximadamente 50% dos brancos e negros são acetiladores lentos, enquanto que, japoneses, chineses e nativos do Alasca são acetiladores rápidos. Essas diferenças, entretanto não interferem significativamente na eficácia nem na toxicidade do fármaco nas doses empregadas nos programas de controle da tuberculose. A isoniazida é parcialmente excretada na urina sem sofrer modificações nas formas acetiladas ou inativadas (HAAS, 2000; CONDE; MUZY; MELO, 2009).

Como já mencionado, a isoniazida é, provavelmente, o melhor antibacilar disponível, devendo ser incluído em todo tratamento inicial da tuberculose, exceto quando haja resistência a este fármaco. O tratamento profilático da tuberculose, que utiliza apenas a isoniazida, tem permitido conhecer exatamente os seus efeitos adversos (HOSHINO, 2006).

Mesmo sendo um medicamento geralmente bem tolerado, a isoniazida apresenta alguns efeitos secundários, porém a incidência desses efeitos é muito baixa. Eles se classificam como: efeitos neurológicos, hepáticos, hematológicos, dermatológicos, gastrointestinais e outros efeitos menos frequentes. Os mais importantes são a hepatite e os efeitos neurológicos. A hepatotoxicidade pode aparecer nas primeiras oito semanas de tratamento, quando tem início a necrose hepática, que pode evoluir para encefalopatia. É necessário fazer o diagnóstico definitivo entre as hepatites virais (A, B, C e D), alcoólica e medicamentosa. Após o diagnóstico de hepatite medicamentosa os antibacilares deverão ser retirados até a normalização da função hepática e da sintomatologia. E reintroduzidos logo

que possível, procedendo-se à monitorização do tratamento. Apesar dos problemas hepáticos serem relativamente comuns, ocorrendo em torno de 10 a 20 % das pessoas que fazem uso desse fármaco, a hepatite medicamentosa é uma ocorrência rara. A frequência de hepatite relacionada à isoniazida é definida quando os níveis séricos das transaminases hepáticas estiverem mais de cinco vezes o limite superior normal e aumentam com a idade. Entre pessoas com idade superior a 50 anos, a porcentagem de 2,3% foi encontrada em um estudo realizado nos (E. U. A) publicado no Health Service. No entanto a incidência de hepatite relacionada à isoniazida ficou determinada em 1 caso por 1000 pessoas, informações de outro estudo de Blumberg *et al.* (2005) descreve a incidência de hepatite inerente ao tratamento com isoniazida como sendo de 1 a 3 casos para cada 1000 pessoas, embora essa incidência esteja relacionada com a idade. O consumo de álcool é um co-fator importante para a hepatite induzida por isoniazida, assim os pacientes devem ser aconselhados a se abster de álcool no período de tratamento com isoniazida (JARMER, 2002; BLUMBERG, 2005).

No estudo de Hoshino *et al.* (2006), foi pesquisada na população japonesa a frequência e o grau de lesão hepática como efeito adverso da isoniazida na terapia preventiva da infecção tuberculosa latente (TBL). Observou-se que a hepatite medicamentosa associada aos sintomas da doença apresentou um percentual de 0,37% (3/805) e hepatite com insuficiência hepática foi observada em apenas 0,12 % dos pacientes estudados. Não houve nenhuma morte devido a danos hepáticos. Mostrando que mesmo em uma população diferenciada a ocorrência de lesões hepáticas como efeito adverso da isoniazida na terapia preventiva da TBL é raro (HOSHINO, 2006).

Das manifestações do sistema nervoso temos a neuropatia periférica que ocorre em até 2 % dos pacientes que fazem o tratamento com isoniazida nas doses normalmente recomendadas 5mg-10mg/kg/dia, geralmente precede parestesia dos pés e das mãos devido à interferência no metabolismo da piridoxina relacionada com o mecanismo de inibição competitiva da piridoxina pela isoniazida, que induz a depleção. Ainda relacionado aos efeitos adversos sobre o sistema nervoso (SNA) podem surgir, raramente, outras manifestações neurológicas ou psiquiátricas, tais como: ataxia, contratura muscular, encefalopatia, depressão, psicose aguda, nevrite óptica, convulsões, insônia ou sonolência, retenção urinária, tremor, vertigens, cefaléias, euforia e bulimia, os pacientes que apresentam maiores riscos são os diabéticos, alcoólatras e desnutridos. A isoniazida induz os efeitos citados devido à inibição da fosforilação da piridoxina, resultando na produção diminuída de piridoxal-5-fosfato, uma coenzima envolvida em múltiplas funções metabólicas, incluindo a

neurotransmissão GABAérgica. Podendo ser prevenida com suplementação de piridoxina. (JARMER, 2002; VASU, 2005).

Os efeitos adversos hematológicos que poderão aparecer com o uso da isoniazida são: agranulocitose, eosinofilia, trombocitopenia e anemia. Já os dermatológicos são raros, mas em geral podem se manifestarem como: erupção cutânea eritematosa, pruriginosa, macular ou papulosa e lesões acneiformes (BISAGLIA, 2003; SILVA, 2007).

Os efeitos adversos gastrointestinais apresentam-se como intolerância digestiva, sendo os mais comuns: náuseas, vômitos e diarreia. Nos indivíduos desnutridos, pode surgir pelagra, devido à deficiência de ácido nicotínico ou niacina, pois a isoniazida inibe a conversão do triptofano em niacina. Assim, quando a isoniazida induzir a pelagra será indicado o tratamento com nicotinamida (BISAGLIA, 2003; JEON, 2004).

Outras manifestações menos comuns podem aparecer como: ginecomastia, síndrome lupóide. A ginecomastia é um dos efeitos colaterais mais raros, embora descrito nos livros didáticos. Entretanto, segundo a literatura internacional em ciências da saúde (MEDLINE) e a literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) foi relatado apenas um caso (MORRONE, 2008).

### 2.5.3 Efeito preventivo do uso de Isoniazida na Tuberculose Latente

Atualmente, no Brasil o tratamento profilático para tuberculose latente é dirigido aos grupos de alto risco de desenvolverem tuberculose demonstrado no (Quadro 1) que foi definido pela III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, é realizado com a administração da isoniazida na dosagem de 5-10mg/kg de peso corporal, com o total máximo de 300mg diariamente, por via oral, durante seis meses. A possibilidade do diagnóstico de TB doença deve ser sempre afastada antes de ser iniciado o tratamento da TBL (SBPT, 2009).

Na TB latente o uso isolado da isoniazida não oferece perigo de desenvolver resistência ao *Mycobacterium tuberculosis*, porque o número destes nas lesões teciduais é pequeno, havendo pouquíssima chance de selecionar germes mutantes naturalmente resistentes a essa droga. Esquemas preventivos com outras drogas como, por exemplo, a rifampicina, inclusive associada a outros quimioterápicos, não se revela superior à isoniazida em termos de eficácia. O uso da rifampicina não apresenta vantagem comprovada para a adesão ao tratamento Existem esquemas de tratamento para TBL com rifampicina por

períodos curtos de 2-4 meses, no entanto esses esquemas não foram estudados extensamente, ou melhor, existem poucos estudos. Mas em um largo ensaio clínico randomizado para avaliar a utilização da rifampicina em pacientes que receberam o tratamento por 3 meses, revelou que 10% dos pacientes desenvolveram TB após 5 anos de conclusão da terapia (BRASIL, 2002; BLUMBERG, 2005; SBPT, 2009).

Dados sobre a toxicidade da rifampicina em pacientes que receberam esquemas isolados é limitado. Contudo, em três estudos já publicados demonstrou que a rifampicina é bem tolerada e possui baixas taxas de hepatotoxicidade. Esses esquemas específicos para o tratamento da infecção tuberculosa latente é recomendado pelas diretrizes da American Thoracic Society (ATS) e pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e também pela III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, sendo que a rifampicina somente é usada presumidamente se o paciente com infecção tuberculada latente possuir cepas do *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniazida ou nos casos de intolerância. Por ser um medicamento de alta potência, indutora de índices relativamente baixos de resistência, pouco tóxica e de baixo preço, a isoniazida tem papel fundamental ao lado da rifampicina nos esquemas de tratamento para tuberculose (BLUMBERG, 2005; SBPT, 2009).

Como já relatado anteriormente, a isoniazida é o fármaco de escolha para o tratamento da infecção tuberculosa latente, é o único em que sua eficácia foi avaliada em ensaios clínicos controlados e randomizados, principalmente nos serviços de saúde pública dos Estados Unidos da América, que incluíram uma população de 70.000 pessoas com certa variedade de participantes. Quando todos esses estudos foram analisados em conjunto, foi comprovada a eficácia do fármaco em comparação com placebo na redução da tuberculose ativa em cerca de 60%, com intervalo de 25-92%, sendo os valores mais elevados associados a uma melhor adesão ao regime de tratamento. Na maioria dos estudos, 300mg de isoniazida foi administrado diariamente por um período de 12 meses. Em um único estudo que avaliou a terapia com isoniazida em períodos de durações diferentes, demonstrou que a eficácia de 65 % estava relacionada ao período de 12 meses e 75 % para o período de 6 meses, porém não houve diferença estatística na prevenção da tuberculose entre pacientes com alterações radiológicas sugestivas de tuberculose latente (JARMER, 2002).

Todavia, Blumberg *et al.* (2005), traz dados de estudos sobre a efetividade da isoniazida no tratamento da tuberculose latente (TBL) que reportaram valores entre 25-92 %, no entanto quando a análise foi restrita a pessoas sem nenhuma intercorrência relativa ao medicamento a eficácia foi de aproximadamente 90%. Ensaios clínicos comprovaram que o

período de tratamento ideal para o tratamento da infecção tuberculosa latente com benefício máximo (eficácia de 90%) é o período de 9 meses. Porém, o tratamento por um período de 6 meses é bem utilizado na rotina de tratamento da TBL. E o prolongamento para 9 meses traz poucas vantagens em relação à probabilidade de doença futura. Duarte *et al.*, (2007) comenta que embora, seja conhecida a eficácia destes regimes, verifica-se que a adesão ao tratamento é baixa, diminuindo progressivamente com o tempo de duração do mesmo, calculando-se que apenas 60,5% o completam. Porém, um dos pontos fundamentais para maior adesão é instituir mecanismos que facilitem ao paciente em tratamento de TB acesso e incentivo a procurar a unidade de saúde. Esta pode ser ou a unidade responsável pelo tratamento ou pela supervisão do uso da medicação naquelas unidades em que o tratamento orientado e supervisionado tiver sido adotado. Um aspecto importante é garantir que o paciente receba assistência de qualidade tanto no que se refere às ações inerentes às atividades dos profissionais de saúde quanto às administrativas (acolhimento, facilidade e rapidez no atendimento, respeito às suas necessidades, suprimento regular, sem interrupção e com qualidade de todos os fármacos essenciais antituberculose). Deste modo, o paciente será levado a reconhecer o serviço e os profissionais de saúde que nele atuam como parceiros na recuperação de sua saúde (BLUMBERG, 2005; DUARTE, 2007; JAMAL; MOHERDAUI, 2007).

#### 2.5.4 A Isoniazida no âmbito da Assistência Farmacêutica

O financiamento é de responsabilidade do Ministério da Saúde (MS), através do Componente da Assistência Farmacêutica Estratégica que contempla o custeio de medicamentos e insumos de programas de saúde considerados estratégicos, tais como: os medicamentos para o controle de endemias, que engloba a Tuberculose, Hanseníase, Malária, Leishmaniose, Doença de Chagas e outras doenças endêmicas de abrangência nacional ou regional, os anti-retrovirais do programa DST/AIDS, sangue e hemoderivados, além dos imunobiológicos. Os antibacilares são adquiridos centralizadamente pelo Ministério da Saúde através de laboratórios oficiais (Apêndice B) e repassados aos Estados, Distrito Federal e Municípios mediante programação com as Coordenações de Assistência Farmacêuticas e dos Programas de Controle da Tuberculose dos Estados. Os recursos deste Componente são executados pelo Ministério da Saúde, sendo os estados e municípios os responsáveis pelo armazenamento e dispensação dos medicamentos e insumos distribuídos (BRASIL, 2006).

Segundo informações da Coordenação Nacional do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (CGPNCT), a aquisição da isoniazida é realizada através dos

laboratórios farmacêuticos públicos brasileiros, os produtores da isoniazida são: Fundação para o remédio popular (FURP/SP), Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica (LAQFA) e Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM) na apresentação farmacêutica em comprimidos de 100mg, cor branca, envelope alumínio fosco contendo 10 unidades por envelopes. Os laboratórios oficiais fazem parcerias ou convênios com o Ministério da Saúde para produção de medicamentos do componente da Assistência Farmacêutica Estratégicas, principalmente os antibacilares. Vale salientar que os medicamentos produzidos pelos laboratórios oficiais sempre tem preços mais baixos, trazem a denominação genérica, e tem qualidade garantida. Pois, realizam os testes de equivalência e bioequivalência (ALFOB, 2009).

A Rede Brasileira de Centros Públicos de Equivalência Farmacêutica (Reqbio) criada em 2006 desenvolve estratégias para aprimorar a excelência técnico-científica dos centros públicos, com o intuito de garantir a qualidade de fármacos e medicamentos produzidos no país, os Centros públicos são laboratórios que realizam testes obrigatórios (equivalência e bioequivalência) para registro na ANVISA, de medicamentos genéricos e similares produzidos pelos laboratórios oficiais. A cada cinco anos, para que o medicamento tenha seu registro é necessário realizar estes testes. Os testes de equivalência farmacêutica demonstram que o medicamento testado em comparação ao de referência, apresenta quantidades idênticas de princípio ativo, forma farmacêutica e obedece aos mesmos padrões de qualidade. Os testes de bioequivalência demonstram que ao serem administrados na mesma dose e nas mesmas condições experimentais, o medicamento referência e o testado não demonstram diferenças significativas na quantidade de fármaco absorvido e velocidade de absorção (BRASIL, 2009).

A dispensação da isoniazida é gratuita e de baixo custo para o orçamento do componente estratégico de doenças negligenciáveis, facilitando assim, a ampliação do acesso da população aos antibacilares como a isoniazida, isto deve ser destacado como uma importante contribuição social no combate a prevenção da tuberculose.

O governo federal através do Ministério da Saúde como já foi comentado, faz a aquisição dos antibacilares através dos laboratórios oficiais e a programação com as Coordenações de Assistência Farmacêuticas e dos Programas de Controle da Tuberculose dos Estados, assim a isoniazida é repassada para o estado do Ceará através da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará após a programação anual representada pelo Núcleo da Assistência Farmacêutica (NUASF) que distribui para os hospitais de esferas estaduais e federais como o Hospital Universitário Walter Cântídeo (HUWC/UFC). No ano de 2008 o HUWC/UFC

recebeu da Central de Abastecimento do NUASF 52.000 mil unidades do medicamento isoniazida de 100mg correspondendo a noventa e seis (96) tratamentos profiláticos completos. Já no ano de 2009 o NUASF forneceu ao HUWC/UFC 91.000 mil unidades do medicamento isoniazida de 100mg, sendo que houve um aumento de casos para o tratamento profilático com isoniazida que passou de noventa e seis para aproximadamente cento e sessenta e sete (167), conforme dados de demanda de consumo histórico do Master Tools Sistema Integrado de Administração Hospitalar do HUWC/ UFC (2009).

Já as Unidades de Saúde são ligadas ao Programa de Saúde da Família e pertencem à esfera municipal através de uma rede regionalizada composta de seis (06) Secretarias Executivas Regionais (SER's) que recebem os medicamentos antibacilares através da Célula de Assistência Farmacêutica (CELAF) da Secretaria Municipal de Fortaleza e distribuem mensalmente as 88 Unidades de Saúde da Família para serem dispensados através de suas farmácias ambulatoriais (CORREIA, 2007).

#### 2. 5.5 Armazenamento e Dispensação da isoniazida nas farmácias ambulatoriais

Os pacientes atendidos no ambulatório de tisiologia do HUWC/UFC a fim de receberem o tratamento profilático o fazem a nível ambulatorial, através da farmácia ambulatorial do HUWC/UFC, porém eles podem receber o tratamento profilático também nas farmácias ambulatoriais das Unidades de Saúde mais próximas de suas residências, quando cadastrados no Programa de Tuberculose das referidas unidades. Dentro do ciclo da Assistência Farmacêutica que engloba seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição, prescrição e dispensação, as Unidades de Saúde da Família (USF) através de suas farmácias ambulatoriais e as Farmácias Ambulatoriais dos Hospitais são responsáveis pelo armazenamento e dispensação dos antibacilares e devem observar as boas práticas de armazenamento e a dispensação adequada.

O armazenamento é a etapa do ciclo da Assistência Farmacêutica que tem como finalidade precípua, assegurar a qualidade e segurança dos medicamentos através de condições adequadas de estocagem e conservação, desde o recebimento até o momento da dispensação e manter o controle de estoque eficaz. Essa etapa se inicia com o recebimento dos medicamentos que é o ato de examinar e conferir se os medicamentos estão de acordo com as especificações determinadas nos processos de programação e aquisição ou se possuem sinais visíveis indicativos de possíveis alterações que venha a interferir na sua estabilidade física, podendo ser observadas essas características principalmente nos comprimidos que é a forma



farmacêutica no qual os antibacilares são dispensados, tais como: quantidade excessiva de pó, quebras, lascas, rachaduras na superfície, manchas, descoloração, aderência entre os comprimidos, formação de cristais sobre o produto (BRASIL, 2000; MARIN, 2003).

Em relação à estocagem, a maneira como os medicamentos devem ser guardados deve permitir que a localização ocorra prontamente, de forma ágil e inequívoca e dentro das condições recomendadas, respeitando sempre a preservação dos medicamentos. Existem fatores intrínsecos e extrínsecos que afetam a estabilidade, sendo que a ação natural do tempo já está incluída na atribuição do prazo de validade, os fatores intrínsecos estão relacionados à tecnologia de fabricação e os extrínsecos ligados a fatores ambientais, condições de temperatura, luminosidade, ar (oxigênio, gás carbônico e vapor d'água) e umidade. Os comprimidos devem ser armazenados em locais ventilados, na temperatura ambiente em torno de 25°C, sendo aceitável uma variação 15°C-30°C, considerada temperatura ambiente, elevadas temperaturas podem acelerar a indução de reações químicas e biológicas, ocasionando a decomposição dos produtos e alterando os prazos de validade. A incidência direta da luz, principalmente de raios solares, sobre os medicamentos acelera a velocidade das reações químicas, principalmente óxido-redução, a circulação interna de ar, deve ser mantida para conservação satisfatória do produto e equilíbrio da temperatura em todos os pontos do ambiente e por último, a umidade que depende da forma do medicamento, a alta umidade pode afetar a estabilidade do medicamento e acelerar a degradação química ou biológica através de crescimento de fungos e bactérias, o grau de umidade para o armazenamento de medicamentos não deve ultrapassar 70%, tudo isso pode interferir na qualidade dos comprimidos de isoniazida, caso não sejam armazenados adequadamente. Como se pode observar o farmacêutico responsável pela farmácia ambulatorial, geralmente pode exercer controle sobre esses fatores, possibilitando a dispensação de medicamentos com qualidade (MARIN, 2003).

A dispensação é o ato de fornecimento e orientação ao paciente no momento de receber o fármaco, garantindo o acesso e o uso de medicamentos adequadamente envasados e rotulados, assim como o bom entendimento do uso do medicamento pelo paciente reforçado pela presença do farmacêutico durante a dispensação ambulatorial certificando que o mesmo recebeu todas as informações necessárias referentes ao modo de usar, efeitos adversos, armazenamento, interações medicamentosas, bem como intervém junto ao prescritor ou demais membros da equipe de saúde para assegurar uma correta prescrição. Dessa forma, toda a abordagem contemplada no atendimento ao paciente traz estratégias para o uso racional de medicamentos e define uma dispensação adequada, pois este é o fundamento básico da

Assistência Farmacêutica, e repousa, principalmente, no fato de ser o momento em que os profissionais da farmácia interagem diretamente com paciente. Várias das dimensões da atenção à saúde estão embutidas na dispensação, ressaltando o acesso ao cuidado, a confiança do paciente no serviço e o desempenho profissional adequado (MARIN, 2003).

No caso da dispensação dos antibacilares pode ser reforçada a relevância do tratamento supervisionado como arma para melhor adesão que é o ponto fundamental no tratamento da tuberculose para o controle da disseminação da doença, na cura e no impedimento da resistência bacteriana secundária que ocorre por uma contribuição importante de aspectos relacionados ao (mau) uso do medicamento, incluindo a questão da não adesão terapêutica. O esforço, portanto, é para que, inicialmente, a prevenção, e a seguir, o tratamento ambulatorial, sejam resolutivos, de modo a minimizar a necessidade de internação (MARIN, 2003).

### 3. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

Entre as indicações para o tratamento da tuberculose latente um grupo especial tem merecido a atenção dos pesquisadores que são os usuários de fármacos imunossupressores entre elas temos os inibidores do fator de necrose tumoral alfa usado em doenças inflamatórias crônicas. A racionalidade do seu uso deriva do fato do TNF- $\alpha$  ser a principal citocina sinalizadora e reguladora das demais citocinas do processo inflamatório. A primeira experiência com essa terapia imunobiológica deu-se no início dos anos 90, onde foram avaliados 20 casos do uso de TNF - $\alpha$  com boa tolerância e redução dos índices articulares de inflamação. Estudos feitos em 1994 mostraram evidente resposta farmacológica quando comparado com um grupo placebo (SCHEINBERG, 2003).

Atualmente o infliximabe, o etanercepte e o adalimumabe aprovados pela ANVISA para o tratamento de doentes que não respondem às terapêuticas convencionais, são cada vez mais indicados e utilizados em nosso meio, este fato tem sido observado particularmente nos ambulatórios de Reumatologia, Dermatologia e Gastroenterologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC). Contudo é do conhecimento geral, que o uso de bloqueadores de TNF- $\alpha$  em infectados pelo BK, aumenta o risco de progressão para TB doença (GOMEZ-REINO, 2007).

Devido ao aumento deste risco, cada vez mais pacientes têm sido encaminhados para avaliação da necessidade de tratamento profilático com isoniazida, devido à probabilidade do surgimento de tuberculose doença decorrente do uso dessa classe de drogas.

Wallis *et al.* (2004) afirmaram que o risco relativo (RR) de adoecer de TB em uso de anti-TNF é 19 vezes o da população geral, enquanto que com os imunossupressores convencionais o RR para TB é 4 vezes o da população geral. Nesse mesmo trabalho há indicação de que o adoecimento por TB é 3 vezes maior com infliximabe comparadas ao etanercepte (WALLIS, 2004).

Baseado nestes dados e no crescente número de pacientes com indicação do uso de bloqueadores de TNF- $\alpha$ , justifica-se a proposta de conhecimento do perfil clínico e epidemiológico desse grupo de pacientes; a avaliação do tratamento com isoniazida dos pacientes classificados como casos de TB latente e o entendimento do problema para avaliação do risco-benefício do tratamento preventivo. Os casos inscritos serão acompanhados por um período de pelo menos 5 anos com a finalidade de rastrear casos de desenvolvimento de TB doença durante ou relacionada ao uso de bloqueadores TNF- $\alpha$ . Ao final deste estudo

espera-se contribuir uniformizando os procedimentos de rastreio e prevenção da TB, bem como os protocolos clínicos de uso e acompanhamento desses fármacos.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Avaliar as características clínico-epidemiológicas e os desfechos de tratamento de pacientes submetidos ao tratamento da TB latente com isoniazida por indicação do uso de bloqueadores do TNF- $\alpha$  no Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC/UFC) no período de 2008-2009.

### **4.2 Objetivos específicos**

1. Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes candidatos ao uso de bloqueador do TNF- $\alpha$  inscritos para tratamento da TB latente com isoniazida no ambulatório de Tisiologia do HUWC/UFC no período de 2008-2009;
2. Medir associações entre o uso de fármacos imunossupressores e o resultado do teste tuberculínico com derivado protéico purificado (PPD) neste grupo de pacientes;
3. Avaliar o desfecho do tratamento de pacientes candidatos ao uso de bloqueadores do TNF- $\alpha$  e foram submetidos ao tratamento profilático com isoniazida;
4. Identificar efeitos adversos relacionados ao uso de isoniazida.

## **5. Metodologia**

### **5.1. Pergunta condutora**

Qual o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes candidatos ao uso de bloqueador TNF- $\alpha$  inscritos para tratamento da TB latente no ambulatório de Tisiologia do HUWC/UFC e qual o desfecho desse tratamento?

### **5.2. Desenho do estudo**

Trata-se de uma análise descritiva prospectiva do grupo de pacientes candidatos ao uso de bloqueadores do TNF- $\alpha$  e inscritos para tratamento profilático da tuberculose latente no HUWC/UFC, seguido de um estudo analítico observacional do tipo transversal do desfecho relativo ao tratamento profilático desse grupo de pacientes.

### **5.3. Período de estudo**

O estudo foi realizado no período de junho de 2008 a dezembro de 2009, com duração de 18 meses.

### **5.4. Local de estudo**

O estudo foi realizado no ambulatório de tisiologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC) da Universidade Federal do Ceará. O hospital situa-se no município de Fortaleza cuja população é de 2.473.614 habitantes (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2008).

O HUWC é unidade acadêmica de 243 leitos, com amplo serviço ambulatorial especializado e unidade de serviços complementares de diagnóstico que presta assistência terciária de alta complexidade à saúde, realizando atendimento ambulatorial referencial em tuberculose para os postos de saúde do município de Fortaleza e está vinculado a diversos programas de pós-graduação regionais e nacionais (HUWC, 2009).

O Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará é um centro de referência para a formação de recursos humanos e o desenvolvimento de pesquisas na área da saúde, assim como desempenha importante papel na assistência à saúde do Estado do Ceará, estando integrado ao Sistema Único de Saúde - SUS. Como centro de referência para ensino serve como campo de estágio para os alunos de graduação e pós-graduação dos cursos de Medicina, Enfermagem e Farmácia da UFC, dentre outros, assim como recebe os alunos da área da saúde de outras universidades do Estado. Reúne qualificados profissionais e nele são gerados conhecimentos na área de pesquisa clínica, cirúrgica e farmacologia clínica (HUWC, 2009)

O Ambulatório de Tuberculose, dentro do Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica é referência estadual para os casos mais complexos de TB da rede municipal e estadual e recebe alunos de graduação e mestrados. Casos de tuberculose confirmada ou para investigação clínica, procedentes dos diversos serviços do HUWC/UFC são para lá encaminhados. Pacientes com patologias inflamatórias crônicas tais como artrite reumatóide, espondilite anquilosante, psoríase e doença de Chron candidatos ao uso de bloqueadores de TNF- $\alpha$  são encaminhados para avaliação e acompanhamento do tratamento profilático para tuberculose com isoniazida quando indicado (HUWC, 2009).

## **5.5 População de estudo**

Todos os pacientes candidatos ao uso de agentes biológicos (bloqueadores do TNF- $\alpha$ ), devido a doenças inflamatórias crônicas (artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríase e doença de Chron), encaminhadas ao ambulatório de fisiologia no período do estudo.

## **5.6 Amostra**

A inclusão dos pacientes ocorreu de forma consecutiva, à medida que foram encaminhados ao ambulatório de fisiologia do HUWC/UFC. Ao comparecerem, eram incluídos se apresentassem os critérios para tal. A inclusão de pacientes transcorreu no período de junho de 2008 a dezembro de 2009.

A quantidade de pacientes com registro de atendimento para utilização de bloqueador TNF- $\alpha$  encaminhados ao ambulatório de fisiologia do HUWC/UFC no período de

estudo foi estimada em 68 pacientes com base nos pacientes encaminhados dos serviços de Reumatologia, Dermatologia e Gastroenterologia do HUWC/UFC.

### **5.7 Critérios de elegibilidade**

Foram considerados elegíveis todos os pacientes com patologias inflamatórias crônicas candidatos ao uso de bloqueadores do TNF- $\alpha$  encaminhados para avaliação no ambulatório de Tisiologia do HUWC/UFC no período de estudo.

### **5.8 Critérios de inclusão e exclusão**

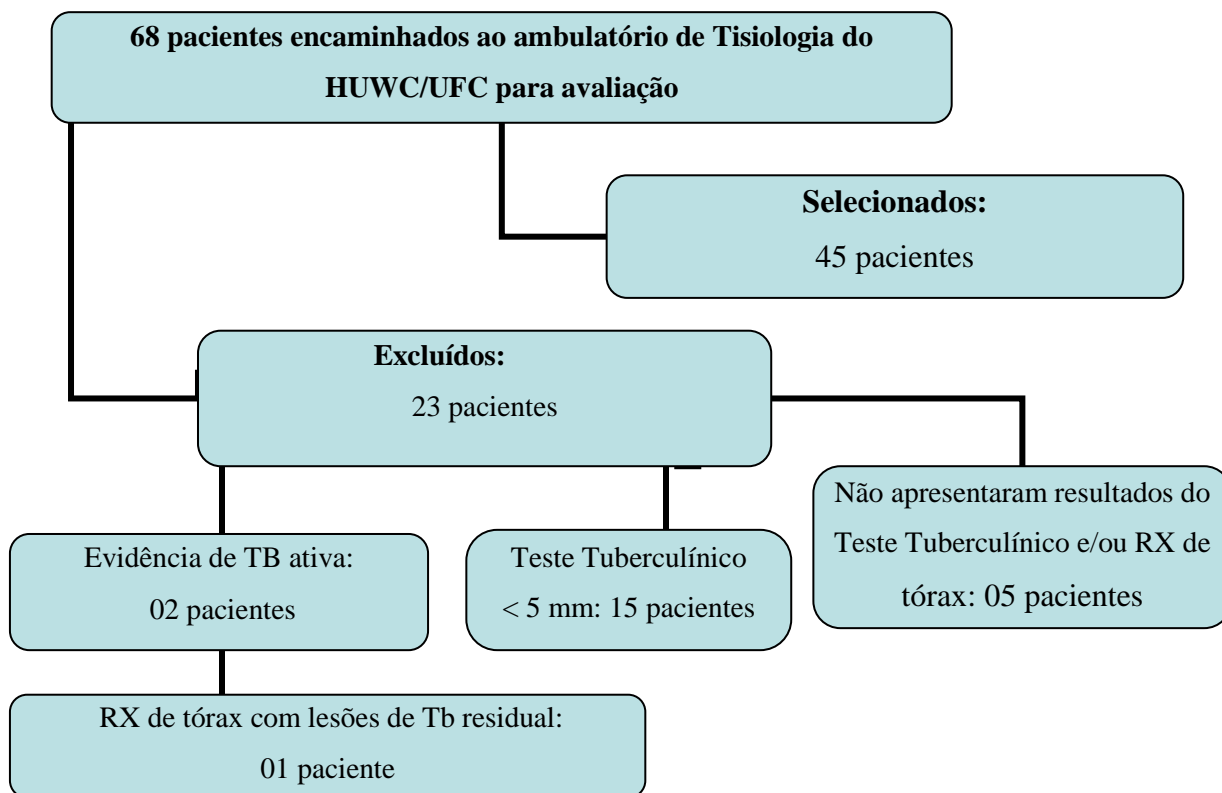
Foram incluídos todos os pacientes elegíveis classificados como portadores de Tuberculose Latente (TBL) baseado no resultado do Teste Tuberculínico positivo e da Radiografia de tórax em PA e perfil com indicação para uso de bloqueadores do TNF- $\alpha$ .

Foram excluídos pacientes elegíveis que não realizaram teste tuberculínico e/ou RX de tórax ou aqueles cuja avaliação clínica demonstrou doença tuberculosa ativa ou evidência radiológica de TB residual, foram excluídos ainda, pacientes hospitalizados e gestantes.

### **5.9 Seleção de Pacientes**

Dos 68 pacientes encaminhados ao ambulatório de Tisiologia do HUWC/UFC para realizarem avaliação clínica antes de iniciarem a terapia com bloqueadores do TNF- $\alpha$ , foram selecionados para o estudo 45 pacientes, cujo TT possuía valores  $\geq 5$  mm e radiografia de tórax normal ou compatíveis com infecção tuberculosa latente (TBL) e cuja avaliação clínica excluiu doença tuberculosa ativa.





**Figura 7:** Fluxograma de seleção dos pacientes encaminhados ao ambulatório de Tisiologia do HUWC/UFC.

### 5.10 Diagnóstico da Tuberculose Latente

O diagnóstico de Tuberculose Latente (TBL) foi feito a partir dos resultados do teste tuberculínico (TT) realizado através do método Mantoux, por técnico treinado do laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará e consistiu na aplicação por via intradérmica da tuberculina PPD RT23 no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo na dose de 0,1ml, equivalente a 2 UT (unidades de tuberculina). O resultado do TT foi lido 72 a 96 horas após a aplicação, correspondendo à medida em milímetros do maior diâmetro transversal da área de endurecimento do local palpável. Resultados de leitura  $\geq 5$  mm foram considerados positivos.

As radiografias de tórax foram obtidas através da incidência Pósterio-Anterior (PA) e perfil e foram realizadas no Serviço de Radiologia do HUWC/UFC. Os equipamentos utilizados foram da Marca MV-Modelo 500 (Philips), Marca GE-Modelo 2259, Marca Philips telecomandado e Marca GE-Modelo 2259988. As radiografias foram examinadas por dois

técnicos independentes, o radiologista do serviço de radiologia e o pesquisador principal do estudo e foram classificadas como normal; alterado com granuloma ou pequeno nódulo calcificado e alterado com outras alterações residuais mínimas (estrias, alterações fibronodulares, espessamento pleural). E foram avaliados também, antecedentes para o risco de tuberculose, sendo: sintomas respiratórios, história prévia ou anterior de tratamento para tuberculose e história recente de contato com pacientes com tuberculose ativa.

Todos os pacientes pesquisados realizaram o teste tuberculínico e a radiografia de tórax antes do início do tratamento com os bloqueadores do TNF- $\alpha$ . O resultado positivo do TT e a imagem radiológica sem nenhuma evidência de tuberculose ativa foi considerado indicação para o tratamento da tuberculose latente (TBL). O uso dos agentes bloqueadores do TNF- $\alpha$  foi liberado somente após um mês de tratamento profilático com isoniazida, sendo que os agentes biológicos utilizados pelos pacientes estudados foram: o infliximabe e o etanercepte.

### **5.11 Coleta de dados e instrumento utilizado**

A coleta de dados foi realizada na avaliação inicial e durante o seguimento clínico, do início do tratamento até a alta. Foi realizada revisão dos prontuários de forma sistemática como auxílio para coleta de dados. Todos os pacientes foram entrevistados através de questionário estruturado (Apêndice C) adaptado do modelo proposto pelo Programa de Controle da Tuberculose (PCTB/MS/SVS) com informações relativas a variáveis definidas como de interesse no estudo. Os dados foram coletados no momento das consultas médicas e através de revisão de prontuários quando necessário, sendo inseridos em banco de dados sob a inteira responsabilidade dos pesquisadores.

## 5.12 Descrição das Variáveis

**Tabela 2:** Definição e Descrição das Variáveis Dependentes

	<b>VARIÁVEIS DEPENDENTES</b>	<b>TIPO</b>	<b>PADRÃO</b>
1.	Teste Tuberculínico (TT) em milímetros (mm)	Discreta	1 (5-10), 2 ( $\geq 10$ )

**Tabela 3:** Definição e Descrição das Variáveis Independentes

	<b>VARIÁVEIS INDEPENDENTES</b>	<b>TIPO</b>	<b>PADRÃO</b>
<b>Demográficas</b>			
1.	Idade: medida em anos por faixa etária	Ordinal	11-67
2.	Sexo: Masculino e Feminino	Nominal	1(M) e 2 (F)
3.	Peso: medido em kilogramas por faixa de peso	Ordinal	46-110
<b>Diagnóstico e Comorbidades</b>			
4.	Tipo de doenças inflamatórias	Nominal	(1), (2) e (3)
5.	Comorbidades	Dicotômica	Sim/Não
<b>Situação de risco para ocorrência de TB</b>			
6.	BCG	Dicotômica	Sim/Não
7.	Sintomas Respiratórios	Dicotômica	Sim/Não
8.	Radiografia de Tórax (RX).	Dicotômica	Sim/Não
9.	História recente de contato com pacientes bacilíferos (Tuberculose Ativa)	Dicotômica	Sim/Não
10.	História prévia ou anterior de tratamento para tuberculose	Dicotômica	Sim/Não
<b>Relacionado ao uso de medicamentos</b>			
11.	Uso de bloqueadores do TNF- $\alpha$ por tipo	Nominal	(0), (1), (2)
12.	Uso de corticosteróides (prednisona) por mg	Contínua	(0), 1 (<15), 2 ( $\geq 15$ )
13.	Uso de outros imunossupressores por tipo	Dicotômica	Sim/Não
<b>Tratamento profilático com Isoniazida</b>			
14.	Tempo de uso em meses	Contínua	1( $\leq 6$ ), 2 (>6)
15.	Efeito Colateral	Dicotômica	Sim/Não
16.	Desfecho do tratamento Profilático	Dicotômica	Sim/Não

## 5.13 Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídeo, cadastrado no CONEP e aprovado sob o nº **025.04.09**. O estudo observou as recomendações da Resolução nº. 196 de 10/10/96 – Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos, não havendo nenhuma informação que permitisse a identificação das pessoas nele incluídas, de forma a garantir a privacidade das informações e o anonimato dos sujeitos envolvidos na pesquisa,

utilizando-se dos dados assim obtidos exclusivamente para os propósitos deste estudo. Todos os voluntários que participaram foram informados sobre os procedimentos antes da realização do estudo. E posteriormente, leram e concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).

#### 5.14 Análise estatística

O estudo contou com a assessoria do Departamento de Saúde Comunitária da Universidade Federal do Ceará para a etapa de análise e avaliação estatística dos resultados. A análise dos dados, após entrada processada por pesquisador em planilha Excel version 4.0; Microsoft; Seattle, WA, foi realizada usando Epi Info Versão 6.04b - Software para análises estatísticas. Foi realizada análise univariada, através da verificação das frequências e cálculo das medidas de localização central e de dispersão para cada variável isoladamente.

Os resultados foram expressos nas seguintes medidas

- ❖ As frequências absolutas (números absolutos de cada valor) e as frequências relativas (as proporções em percentagens);
- ❖ A média e desvio-padrão;
- ❖ A mediana e desvio-quartil;
- ❖ A moda.

As análises de associações foram feitas no Statistical Package for social science for Windows (SPSS) 16 (2007), utilizando um intervalo de confiança de 95%. Os testes de significância de associação foram feitos com base no teste Qui-quadrado de Pearson ( $X^2$ ) ou Fisher's Exact Test para as tabelas 2x2. O nível de significância considerado nos testes estatísticos foi de:  **$p = 0,05$** .

Foi realizada uma análise descritiva dos dados obtidos e os resultados são apresentados em percentuais simples.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Caracterização dos pacientes

Dos 68 pacientes encaminhados ao ambulatório de Tisiologia do HUWC/UFC para avaliação clínica antes de iniciarem a terapia com bloqueadores do TNF- $\alpha$ , 23 foram excluídos. Quinze (15) destes por apresentarem teste tuberculínico com resultado  $< 5$  mm, ficando abaixo do ponto de corte estabelecido nas III Diretrizes para Tuberculose da SBPT, 2009 para tratamento da TB latente. Cinco (5) pacientes não retornaram com exames complementares (TT e/ou Radiografia de tórax) definidos como critérios de inclusão no estudo. Dois (2) pacientes avaliados apresentaram evidências de doença ativa, um com a forma pulmonar e outro com a forma pericárdica. Um (01) paciente apresentou radiografia de tórax com lesões tuberculosas residuais consideradas muito extensas.

O estudo avaliou um total de **45** pacientes candidatos ao uso de bloqueadores do Fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) provenientes dos ambulatórios especializados do HUWC/UFC, sendo 21 (**46,7%**) encaminhados pela Reumatologia, 18 (**40,0%**) pela Dermatologia e 6 (**13,3%**) pela Gastroenterologia. Esse grupo de pacientes cuja avaliação clínica e complementar obedeceram aos critérios de inclusão para realizarem tratamento preventivo com isoniazida, foi inscrito no ambulatório de Tisiologia e seguido mensalmente durante o tratamento até o desfecho.

**Tabela 4.** Características demográficas e de atendimento dos 45 pacientes estudados. HUWC/UFC, 2008-2009.

<b>Características</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
<b>Sexo:</b>		
Feminino	25	55,6
Masculino	20	44,4
<b>Idade:</b>		
<40 anos	11	24,4
40-49 anos	20	44,5
50 anos ou mais	14	31,1
<b>Ambulatórios:</b>		
Dermatologia	18	40,0
Gastroenterologia	6	13,3
Reumatologia	21	46,7

Quanto à distribuição por gênero **56%** eram do sexo feminino e **44%** do sexo masculino. A idade dos pacientes variou entre **11 a 67** anos (com média de idade de 45 anos). Cerca da metade dos pacientes estava na faixa etária de 40 a 49 anos (**45%**). Enquanto poucas de **30%** apresentaram idade de **50** anos ou mais e **24%** estavam abaixo de 40 anos (Tabela 4).

Em relação à doença de base dos pacientes avaliados (Tabela 5), uma proporção de **22,3%** apresentaram artrite reumatóide, com idêntica proporção para os pacientes que apresentaram espondilite anquilosante (**22,3%**). Já os pacientes dermatológicos o diagnóstico de psoríase prevaleceu com percentual de **24,4%** e nos pacientes com diagnóstico de doença de Chron o percentual encontrado foi de **13,3 %**.

Em 8 dos 45 pacientes (**17,7%**), quase dezoito por cento, foram evidenciadas doenças inflamatórias crônicas associadas, sendo **8,9%** psoríase e artrite psoriática; **4,4%** psoríase e pênfigo; **2,2%** espondilite associada à uveíte e na mesma proporção (**2,2%**) artrite psoriática associada a pênfigo. Assim podemos inferir que doenças envolvendo diagnósticos reumatológicos perfizeram um percentual de **49,0%** dos casos e todos os diagnósticos envolvendo patologias dermatológicas somaram **37,7%**.

Conforme os resultados, a proporção de pacientes que apresentaram doenças reumatológicas em relação aos pacientes com diagnóstico de doenças dermatológicas teve pouca diferença.

**Tabela 5:** Doenças de base dos pacientes avaliados no estudo. Ambulatório Tisiologia HUWC/UFC, 2008-2009

DIAGNÓSTICO	NO.	%
ARTRITE REUMATÓIDE	10	22,3
ARTRITE PSORIÁTICA + PÊNFIGO	1	2,2
ESPONDILITE ANQUILOSANTE	10	22,3
ESPONDILITE + UVEÍTE	1	2,2
PSORÍASE	11	24,4
PSORÍASE + PÊNFIGO	2	4,4
PSORÍASE+ ARTRITE PSORIÁTICA	4	8,9
DOENÇA DE CHRON	6	13,3

Portanto, vinte e quatro (**53,3%**) dos pacientes estudados, apresentavam a doença de base como doença única quando encaminhados para avaliação, contudo 15/45 (**33,3%**) apresentavam uma comorbidades e 6/45 (**13,3%**) apresentavam mais de 1 doença associada, sendo as mais frequentes: hipertensão arterial, osteoporose, diabetes mellitus e depressão.

## 6.2 Investigação de Tuberculose Latente

A investigação diagnóstica de Tuberculose Latente (TBL) consistiu da análise da história clínica dos pacientes (contatos com bacilíferos, referência a diagnóstico de TB ou a tratamentos anteriores para tuberculose) avaliação clínica de sintomas respiratórios, verificação da cicatriz vacinal com BCG, análise do resultado do teste tuberculínico e dos achados radiológicos de tórax em PA e perfil.

**Tabela 6.** Características clínicas, epidemiológicas e dos exames complementares dos pacientes estudados. HUWC/UFC, 2008-2009.

CARACTERÍSTICAS	No.	%
<b>BGG</b>		
Presença de cicatriz vacinal	16	35,6
Ausência de cicatriz vacinal	6	13,3
Não sabiam informar sobre BCG	23	51,1
<b>HISTÓRIA DE CONTÁGIO</b>		
Referiram contato prévio com TB	9	20,0
Negam contato	15	33,3
Não souberam responder	21	46,7
<b>HISTÓRIA PRÉVIA DE TB TRATADA</b>		
Fizeram Tratamento	2	4,4
Não receberam Tratamento	43	95,6
<b>SINTOMAS RESPIRATÓRIOS</b>		
Apresentaram tosse, expectoração	5	11,1
Assintomáticos respiratórios	40	88,9
<b>TESTE TUBERCULÍNICO</b>		
5-10 mm	15	33,3
≥ 10 mm	30	66,7
<b>RX DE TÓRAX</b>		
Normal	29	64,4
Alterado	8	17,8
Outras alterações (estrias, alterações fibronodulares, espessamento pleural)	8	17,8

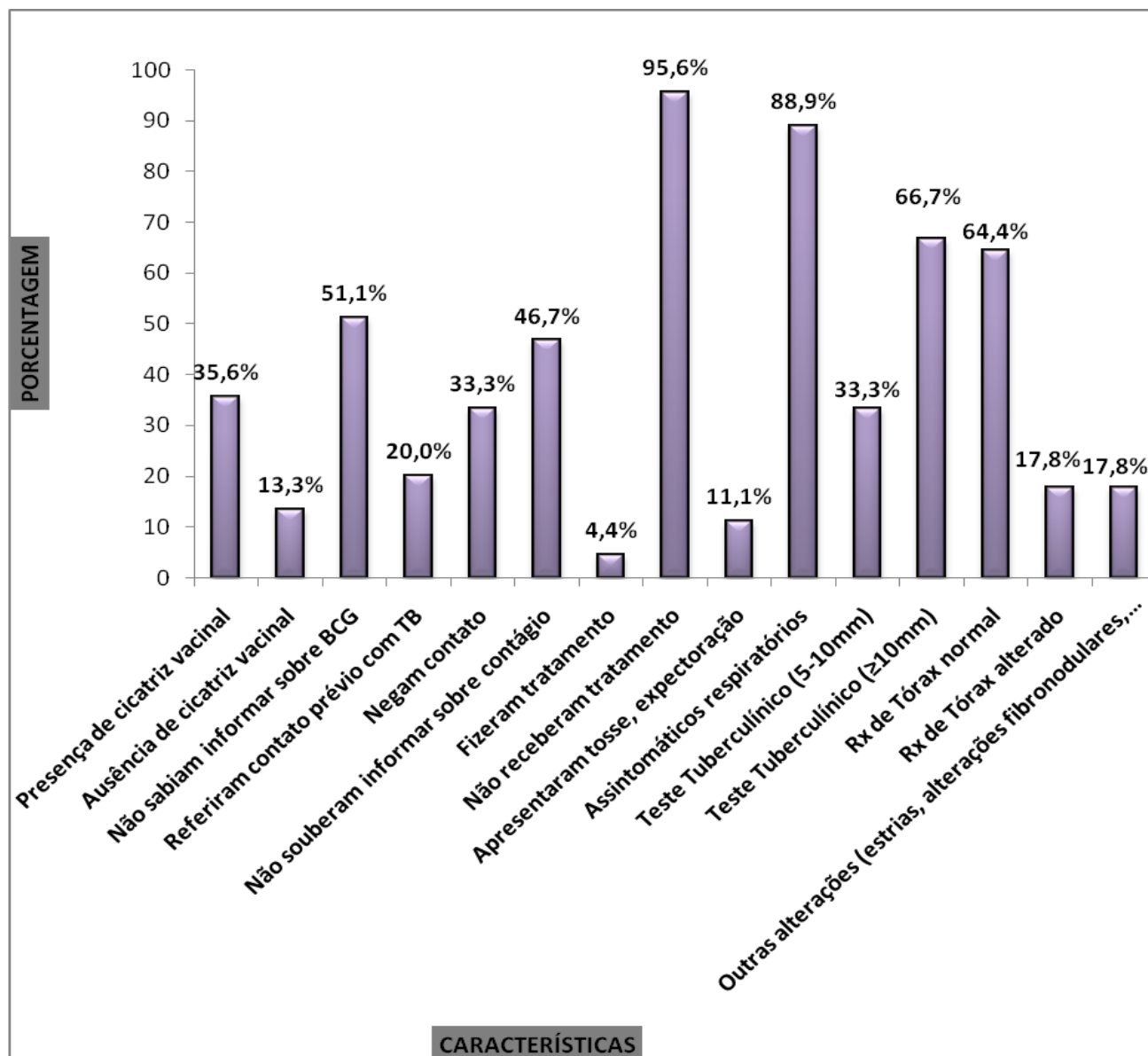
Quanto ao estado vacinal (Tabela 6) somente 16/45 (**35,6%**) dos pacientes a vacinação com bacilo Calmette-Guérin (BCG) foi confirmada pela presença da cicatriz no braço direito. Enquanto, uma proporção de (**13,3%**) 6/45 não apresentava cicatriz vacinal. Quando questionados 23/45 (**51,1%**) reportou não saber se teriam sido vacinados com o BGC.

Em relação aos contatos domiciliares ou outras formas de contato com pessoas contaminadas com *Mycobacterium tuberculosis*, 15/45 (**33,3%**) dos pacientes estudados negaram contato com indivíduos portadores de tuberculose ativa (TB), e 21/45 (**46,7%**) não souberam informar, contudo 9/45 (**20%**) dos pacientes estudados relataram contato com bacilíferos. A maioria dos pacientes 43/45 (**95,6%**) negaram diagnóstico e tratamento anterior para Tuberculose (TB). Contudo 2/45 (**4,4%**) relataram ter se submetido a tratamento anterior, um paciente há cinco anos tendo tido alta por cura e outro embora confirmando, não soube informar detalhes do tratamento realizado. Neste grupo de estudo **88,9%**, o que corresponde a 40/45 dos indivíduos foram considerados assintomáticos respiratórios após avaliação clínica. E apenas 5/45 (11,1%) referiu algum sintoma respiratório. Entre os sintomas referidos os principais foram a tosse e a expectoração.

Quanto ao resultado do teste tuberculínico, embora ressaltado que o ponto de corte para a entrada no estudo era  $\geq 5$  mm, observamos que a média do resultado TT foi 14,6mm, variando de 5 a 30mm. A maioria dos pacientes 30/45 (**66,7%**) apresentou resultado  $>10$  mm. Em 15 pacientes a leitura do teste ficou entre 5 e 10mm.

Em relação à análise radiológica do tórax, em 29/45 (**64,4%**) não foi observada qualquer alteração. Em 16/45 correspondendo a **35,6 %** dos pacientes apresentaram alterações radiológicas no tórax, sendo que as alterações radiológicas consideradas mínimas foram: 8/45 (**17,8%**) representadas por: granuloma calcificado ou imagem nodular calcificada ou não e 8/45 (**17,8%**) pequenas alterações fibronodulares, estrias fibróticas ou espessamentos pleurais circunscritos à região apical. Essas características podem ser melhor visualizadas no gráfico abaixo:





**Figura 8:** características clínicas, epidemiológicas e dos exames complementares dos pacientes estudados. HUWC/UFC, 2008-2009.

### 6.3 Avaliação do uso de Fármacos relacionado à doença de base no grupo de pacientes estudados

Entre os 45 pacientes examinados, 8 (17,8%) não referiram o uso prévio de corticosteróides ou imunossupressores, destes 4 tinham diagnóstico de espondilite anquilosante, 3 de psoríase e 1 de Doença de Chron.

Dos 37 pacientes que utilizaram fármacos relacionados à doença de base, 20 (54,0%) referiram o uso de corticosteróides (prednisona) e 36 (97,3%) relataram o uso de imunossupressores. Em relação ao uso de corticosteróides mais da metade dos pacientes que referiram ter usado prednisona 12/20 (60%) utilizaram a droga em doses menores que 15mg, somente o restante 8/20 (40%) referiu o uso de doses igual ou maior a 15 mg por dia por período prolongado.

**Tabela 7:** Medicamentos utilizados para a doença de base no grupo de pacientes estudados. HUWC /UFC, 2008-2009

ESPECIFICAÇÕES	No.	%
Sem referência ao uso de prednisona, MTX, aminosalicilato e imunomodulador	8/45	17,8
<b>Sem uso de Corticosteróides</b>	25/45	55,6
Sem uso de MTX, aminosalicilato ou imunomodulador	9/45	20,0
Referência ao uso de drogas	37/45	82,2
<b>Uso de prednisona</b>	20/37	54,0
< 15 mg	12/20	60,0
≥ 15 mg	8/20	40,0
<b>Uso de MTX, Aminossalicilatos ou Imunomoduladores</b>	36/37	97,3
Somente MTX	14/36	38,9
Somente Aminossalicilatos	14/36	38,9
MTX e Imunomoduladores	8/36	22,2

Nota: Metrotexato (MTX)

Dos 37 pacientes que utilizaram fármacos por ocasião da doença de base, 36 (97,3%) receberam tratamento com fármacos imunossupressores representados na Tabela 4.

Destes 14 (**38,9%**) utilizaram somente Metotrexato e na mesma proporção 14/36 (**38,9%**) dos pacientes utilizaram somente Aminossalicilatos. Quanto ao tratamento combinado de MTX e Imunomoduladores a percentagem encontrada foi de **22,2 %**, o que correspondeu a 8 de 36 pacientes que utilizaram terapia imunossupressora combinada.

Correlacionando o uso de fármacos imunossupressores com o diagnóstico de base (doenças reumatológicas, doenças dermatológicas e doença de Chron), foi observado que a maioria dos pacientes (**82,2%**) que foram encaminhados ao ambulatório de tisiologia para o rastreamento e tratamento da TBL foram tratados anteriormente ou ainda estavam utilizando fármacos imunossupressores em regime isolado ou em combinação (Tabela 7).

Não houve diferença significativa entre o n° de pacientes que utilizaram imunossupressores por parte dos pacientes com diagnósticos reumatológicos e dermatológicos.

**Tabela 8:** Relação entre o uso de medicamentos imunossupressores ou prednisona e a doença de base nos pacientes candidatos ao uso de drogas anti-TNF submetidos ao tratamento de TB latente HUWC/UFC, 2008-2009.

		<b>DIAGNÓSTICO</b>						
		Doenças Reumatológicas		Doenças Dermatológicas		Doença de Chron		Valor de <i>P</i>
		No.	%	No.	%	No.	%	
Metrotexato e/ou Imunomoduladores	Não usou	6	28,6	16,7	0	100,0		
	Usou	15	71,4	83,3	6	100,0	<b>0,274</b>	
Prednisona	Não usou	9	42,9	77,8	2	33,3		
	Usou dose < 15mg	10	47,6	5,6	1	16,7	<b>0,008</b>	
	Usou dose ≥ 15 mg	2	9,5	16,7	3	50,0		

Porém, os pacientes com doenças reumatológicas utilizaram uma quantidade maior de imunossupressores (Tabela 8) e todos os pacientes com diagnóstico de doença de Chron receberam tratamento com imunossupressores isolados ou em combinação antes de realizarem o rastreio e tratamento para TBL.

#### 6.4 Relação do teste tuberculínico com as variáveis estabelecidas

Nesse estudo procurou-se avaliar a influência de algumas variáveis que poderiam estar implicadas na alteração da resposta imunológica ao teste tuberculínico (TT) dos pacientes estudados.

Não foi observada significância estatística na associação das variáveis estudadas em relação ao tamanho da endureção do teste tuberculínico (Tabela 9), embora tenha sido observado que a idade > 40 anos favoreceu a observação de resultados maiores do TT, 73,3 % dos pacientes relacionados com TT > 10 mm e 80% de pacientes com resultado entre 5 e 10mm, quando comparado aos pacientes na faixa etária dos 11 aos 39 anos.

**Tabela 9:** Relação das variáveis estudadas com o tamanho da endureção do TT nos pacientes do estudo, HUWC/UFC 2008-2009.

	TT				Valor de <i>p</i>	
	>10 mm		5-10 mm			
	No.	%	No.	%		
<b>Idade</b>	11-39 anos	8	26,7	3	20,0	<b>0,460</b>
	>40 anos	22	73,3	12	80,0	
<b>Diagnóstico</b>	<b>Doenças Reumatológicas</b>	14	46,7	7	46,7	<b>0,607</b>
	Doenças Dermatológicas	11	36,6	7	46,7	
	Doença de Chron	5	16,7	1	6,6	
<b>História de contato com TB</b>	Não teve contato	8	26,7	7	46,7	<b>0,384</b>
	<b>Teve contato</b>	7	23,3	2	13,3	
	Não soube informar	15	50,0	6	40,0	
<b>Raio-X de tórax</b>	Normal	22	73,3	7	46,7	<b>0,077</b>
	<b>Com alterações</b>	8	26,7	8	53,3	
<b>Cicatriz vacinal BCG</b>	Ausente ou não sabe	16	53,3	13	86,6	<b>0,123</b>
	<b>Presente</b>	14	46,6	2	13,3	
<b>Metotrexate e/ou Imunomoduladores</b>	<b>Usou</b>	24	80,0	12	80,0	<b>0,661</b>
	Não usou	06	20,0	3	20,0	
<b>Prednisona</b>	Não usou	16	53,3	9	60,0	<b>0,772</b>
	Usou dose < 15 mg	9	30,0	3	20,0	
	<b>Usou dose ≥15 mg</b>	5	16,7	3	20,0	

A análise da história de contágio revelou que a maior parte dos pacientes não sabia informar ou negava contato prévio com paciente com tuberculose. Dos 9 pacientes que referiram contato prévio com TB a média do PPD foi 15,1 mm, variando de 8-30 mm. Em relação a tratamento anterior, dos dois pacientes que relataram esse fato, um apresentava TT igual a 22 mm.

As alterações radiológicas mínimas não tiveram significância em relação ao tamanho da endureção do TT. Observou-se que a maioria dos pacientes (64%) não apresentava alterações radiológicas, sendo que 22/45 com radiografia de tórax normal possuíam resultado do TT >10 mm.

Os pacientes com cicatriz vacinal de BCG foram 16, com endureção média no teste tuberculínico igual a 15,7 mm, sendo 14 destes 16 com TT >10 mm. Nos 29 pacientes sem cicatriz vacinal visível e/ou que negaram ou não souberam informar sobre vacinação BCG, foi observada uma endureção média de 14 mm, sendo que 16/29 com resultado do TT >10 mm e 13/29 com TT entre 5 e 10mm.

Em relação ao uso de drogas, o uso de corticóides como a prednisona em dose igual ou acima de 15mg ou o uso de outras drogas imunossupressoras não teve significância no resultado do tamanho da endureção observada nos pacientes estudados.

## **6.5 Avaliação do tratamento da TB latente nos candidatos ao uso de bloqueadores do TNF-alfa**

Todos os pacientes do estudo foram inscritos para tratamento com isoniazida. A dose utilizada foi de 300mg por dia em tomada única em jejum segundo a orientação do ministério da saúde (dose de 5mg-10mg/kg de peso corporal, no máximo 300mg/dia). Foram utilizados comprimidos de 100 mg fornecidos pela farmácia ambulatorial do Hospital Universitário Walter Cantídeo. Apenas um paciente pediátrico com peso de 32,5 Kg teve a dose diária reduzida para 200mg/dia.

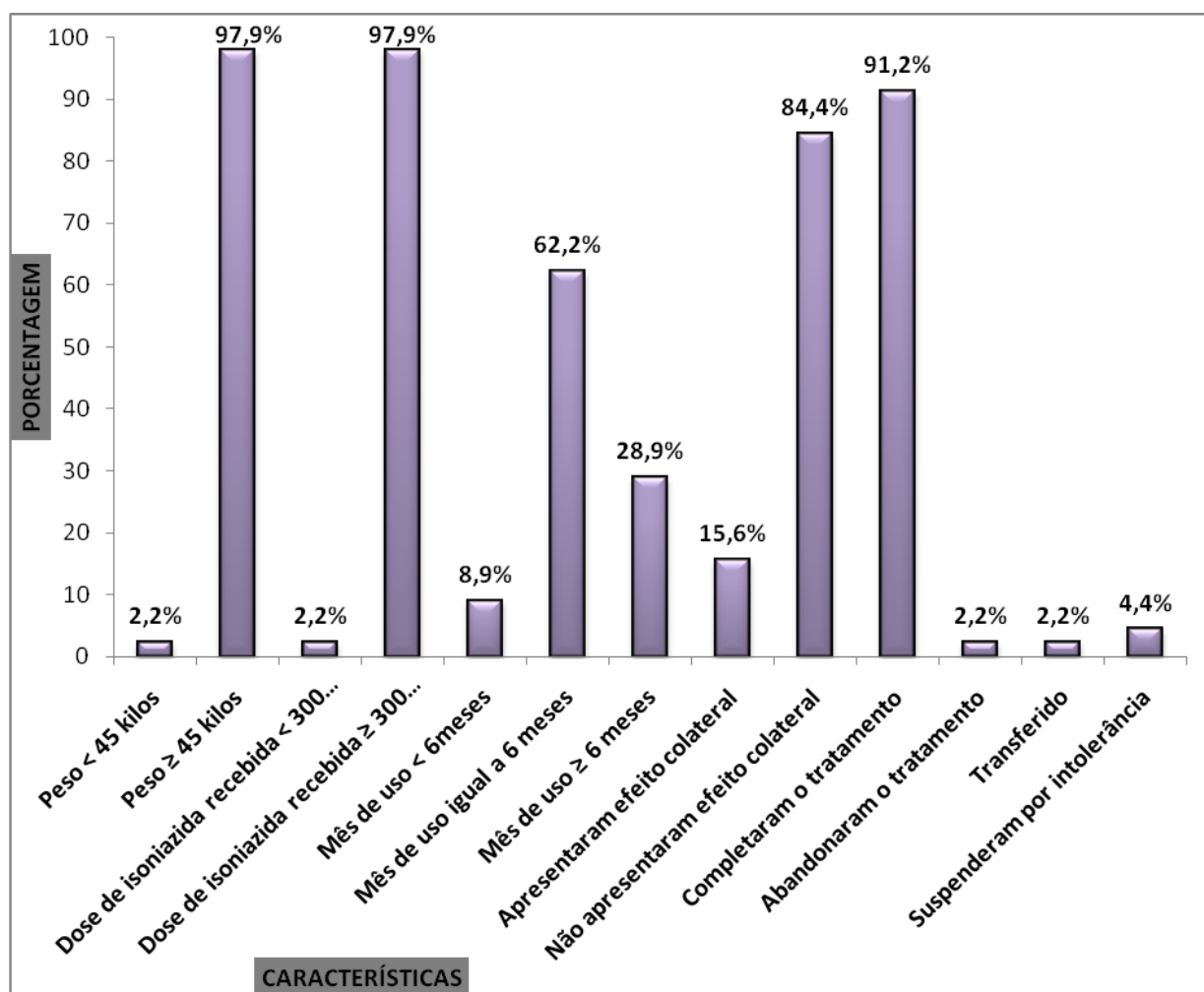
**Tabela10:** Características do Tratamento para TB latente com Isoniazida no HUWC/UFC, 2008-2009.

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
<b>PESO</b>		
<45 kilos	1	2,2
≥45 kilos	44	97,8
<b>ISONIAZIDA</b>		
Dose de isoniazida recebida		
< 300mg	1	2,2
≥300mg	44	97,8
<b>MÊS DE USO</b>		
< 6 meses	4	8,9
6 meses	28	62,2
≥ 6 meses	13	28,9
<b>EFEITO COLATERAL</b>		
Apresentaram efeito colateral	7	15,6
Não apresentaram	38	84,4
<b>ENCERRAMENTO DO TRATAMENTO</b>		
Completo o tratamento	41	91,2
Abandonou	1	2,2
Transferido	1	2,2
Suspensão por intolerância	2	4,4

No presente estudo (Tabela 10) **62,2%** dos pacientes foram tratados durante um período de 6 meses. Entretanto, **28,9%** fizeram o esquema terapêutico com isoniazida por um período superior a 6 meses e **8,9%** mantiveram tratamento no ambulatório de tisiologia do HUWC/UFC por período inferior a 6 meses. Correlacionando o período de até 6 meses de tratamento profilático (Tabela 10) com o surgimento de efeito colateral (07/45) os sete casos de efeitos colaterais surgiram nesse período. O prolongamento do período como maior que 6 meses não interferiu no surgimento de efeitos adversos.

Do grupo inicial de pacientes 41/45 (**91,2%**) completaram o tratamento. Um paciente foi transferido para outro hospital após 4 meses de seguimento no HUWC/UFC e somente 1/45 (**2,2%**) abandonou o tratamento, não sendo mais localizado. Em 2/45 (**4,4%**) pacientes, o tratamento foi suspenso por intolerância medicamentosa. Quanto à presença de efeitos colaterais apenas **15,6%** (n=7) dos 45 pacientes estudados apresentaram algum efeito

colateral à terapêutica com isoniazida, sendo considerados efeitos adversos leves: queixas gástrica/dor epigástrica, pirose (n=3), neuropatia periférica (n=1), urticária (n=1).



**Figura 9:** Características do Tratamento para TB latente com Isoniazida no HUWC/UFC, 2008-2009.

Efeitos hepáticos adversos severos diagnosticados como hepatite medicamentosa foi observada nos 2 pacientes que tiveram o tratamento com isoniazida suspenso. Os pacientes que completaram o tratamento continuam em seguimento semestral no ambulatório de tisiologia. Podendo ser representado com melhor clareza na figura acima.

Quando relacionando o efeito colateral com variáveis de interesse para a adesão do tratamento profilático com isoniazida, observa-se que a relação entre o não surgimento de efeito colateral e a conclusão do tratamento profilático (encerramento) foi significativo, tendo resultado de  $P= 0,021$  (Tabela 11). Pois, dos 43 pacientes que concluíram o tratamento, um percentual bastante significativo 38/43 (**88,4%**) não apresentaram quaisquer efeito colateral.

**Tabela 11:** Relação do Efeito colateral com variáveis de interesse para adesão ao tratamento profilático. HUWC/UFC, 2008-2009.

	<b>Efeito Colateral</b>				Valor de <i>P</i>	
	Sim		Não			
	No.	%	No.	%		
<b>Meses de uso</b>	≤ 6 meses	7	100,0	25	65,8	<b>0,074</b>
	> 6 meses	0	0,00	13	34,2	
<b>Comorbidade</b>	<b>Sim</b>	4	57,1	17	44,7	<b>0,422</b>
	Não	3	42,9	21	55,3	
<b>Metrotexate e/ou imunomoduladores</b>	<b>Usou</b>	5	71,4	31	81,6	<b>0,430</b>
	Não usou	2	28,6	7	18,4	
<b>Encerramento</b>	<b>Sim</b>	5	71,4	38	100	<b>0,021</b>
	Não	2	28,6	0	0,00	

Em relação à presença de comorbidades dos 07 casos de efeitos colaterais (04/07) **57,1%** possuíam alguma comorbidade, sendo as mais comuns encontradas no nosso estudo: hipertensão arterial, diabetes, hipercolesterolemia, osteoporose e (05/07) **71,4%** faziam uso de imunossupressores inerentes à doença de base.



## 7. DISCUSSÃO

### 7.1 A tuberculose e o uso de medicamentos bloqueadores de TNF- $\alpha$

A prevenção da tuberculose é um componente fundamental no controle da doença no mundo, sendo os dois principais eixos da prevenção a vacinação com o BCG e a identificação dos prováveis infectados com o tratamento daqueles incluídos nas situações de risco nos quais aumentam a possibilidade de desenvolvimento da doença. Nos diversos contextos geográficos e epidemiológicos, as ações de prevenção por parte dos governos são organizadas de forma diferenciada conforme o elenco de prioridades.

No Brasil a vacinação com o BCG de acordo com a Portaria nº 452, de 06/12/76, do Ministério da Saúde, tornou-se obrigatória para menores de um ano.

Em relação à detecção dos infectados (TB latente), por muito tempo a prioridade estabelecida foi o exame dos contatos domiciliares dos doentes de tuberculose, particularmente dos pacientes pulmonares positivos e o tratamento destes infectados foram restritos a indicações bastante precisas.

A aplicação do tratamento da TB latente em massa foi sempre considerada inexecutável e ineficiente em termos de Saúde Pública, em função do elevado número de infectados pelo *M. tuberculosis*, que atinge mais de um terço da população mundial, sendo no Brasil em torno de 57 milhões. Outro motivo alegado para a não universalização do tratamento seria a hepatotoxicidade da isoniazida, feita de forma indiscriminada.

Contudo o crescente pool de infectados pela TB, o aparecimento da Aids, o incremento do fluxo migratório, a maior sobrevivência de pacientes com doenças crônicas, a possibilidade de transplantes, a expansão do uso de drogas ilícitas, o surgimento de fármacos que alteram a resposta imunológica entre outras situações tem motivado o interesse e o foco no tratamento da TB latente como uma estratégia importante no controle da doença, forçando a expansão de medidas preventivas a serem adotadas, além do grupo dos recém infectados, como os contatos de bacilíferos que historicamente vinha sendo preconizado.

Em relação ao uso de imunobiológicos, deve-se ressaltar que o infliximabe está no mercado brasileiro desde 2.000, aprovado pela ANVISA para a artrite reumatóide, espondilite anquilosante, doença de Crohn, retocolite ulcerativa e que somente a partir de 2005 foi aprovado também para o uso em psoríase e artrite psoriática.

A utilização de imunobiológicos tem tido um crescimento exponencial no Brasil como no resto do mundo. No Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC/UFC), a

revisão do livro de registro de medicações dispensadas no Serviço de Reumatologia dá uma idéia desse crescimento em relação ao infliximabe (ano 2003 e 2004 = 0 pacientes; ano 2005= 16 pacientes; ano 2006= 22 pacientes; ano 2007= 45 pacientes; ano 2008= 92 pacientes; ano 2009= 25 pacientes só no período de janeiro a março)

Este fato tem repercutido na clientela do ambulatório de tisiologia do HUWC/UFC, que progressivamente se viu “invadido”. Lidar com pacientes de idade mais avançada, portadores de doenças crônicas, com co-morbidades e em uso de várias outras drogas, tornou-se desafiante. Esta população é completamente diversa dos pacientes que selecionávamos para a anteriormente denominada “quimioprofilaxia”, constituída principalmente de crianças comunicantes de bacilíferos, e profissionais de saúde. Conhecer este universo, estabelecer o diagnóstico correto de Tb latente, indicar e avaliar a resposta ao tratamento preventivo, traçar estratégias para o acompanhamento dos casos é a proposta deste estudo que visa orientar o manejo correto dos pacientes candidatos ao uso de bloqueadores de TNF-  $\alpha$  com segurança.

## **7.2 Perfil do paciente candidato ao uso de bloqueadores do TNF- $\alpha$**

Não há dados confiáveis sobre a incidência de doenças inflamatórias crônicas no Brasil, porém os poucos estudos realizados mostram um valor entre 0,2 e 1%, já a estimativa mundial para a artrite reumatóide (AR) é que ela tenha prevalência de 0,4% a 1,9% (TORIGOE, 2006).

Em relação às doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e colite ulcerativa) as estimativas são de que mais de um milhão de pessoas tenham estes diagnósticos na Europa e dois milhões nos Estados Unidos. Quanto a psoríase acredita-se que atinja entre 2 e 4% da população mundial. Segundo dados da Associação Brasileira de Estudos e Assistência às Pessoas com Psoríase, a artrite psoriática, doença que afeta a pele e as articulações dos pacientes, atinge de 0,5% a 2% da população mundial

Em nosso estudo o predomínio foi de pacientes com patologias reumatológicas: artrite reumatóide e espondilite anquilosante (**46,7%**) seguido de pacientes com doença dermatológica (psoríase **40,0%**). Somente **13,3%** dos pacientes vieram encaminhados pela gastroenterologia com diagnóstico de Doença de Crohn.

As indicações do uso dos bloqueadores de TNF-alfa dos pacientes encaminhados pelos ambulatórios especializados do HUWC/UFC respeitaram a orientação da maioria dos estudos com essa classe de drogas. As características demográficas dos pacientes estudados

foram semelhantes às descritas nesse grupo de pacientes onde à exceção da espondilite anquilosante que prefere os homens, as demais são mais frequentemente observadas no sexo feminino.

Doenças de base	Fármacos	Classe terapêutica	Modo de ação	*Risco teórico de TB
Doenças reumatológicas	Metrotexato	Antimetabólitos	Inibe a síntese de purinas e pirimidinas “bloqueando a expressão de linfócitos T ativados”	+
	Sulfassalazina	Aminossalicilatos	Inibe a ativação do fator nuclear kappa-beta (NF- $\kappa\beta$ ). Redução da sinalização do receptor do TNF- $\alpha$	SI
	Leflunomida	Antimetabólitos	Bloqueio de linfócitos T ativados	+
	Azatioprina	Antimetabólitos	Idem	+
	Prednisona	Corticosteróides	Inibe toda a reação imuno-inflamatória	++
	Infliximab	Agentes anti-TNF-alfa	Inibe a principal citocina pro - inflamatória (TNF- $\alpha$ )	+++
	Etanercept	Agentes anti-TNF-alfa	Idem	+++
Doenças dermatológicas	Metrotexato	Antimetabólitos	Inibe a síntese de purinas e pirimidinas “bloqueando a expressão de linfócitos T ativados”	+
	Ciclosporina	Anti-calcineurina	Inibe o 1º sinal de ativação dos Linfócitos T	+
	Prednisona	Corticosteróides	Inibe toda a reação imuno-inflamatória	++
	Infliximab	Agentes anti-TNF-alfa	Inibe a principal citocina pro - inflamatória (TNF- $\alpha$ )	+++
Doença de Chron	Messalazina	Aminossalicilatos	Inibe a ativação do fator nuclear kappa-beta (NF- $\kappa\beta$ ). Redução da sinalização do receptor do TNF- $\alpha$	SI
	Azatioprina	Antimetabólitos	Bloqueio de linfócitos T ativados	+
	Talidomida	Agentes imunossupressores	Diminuição dos níveis do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) interfere na inibição da interleucina - 12 produção e co-estimulação de linfócitos CD8 <sup>+</sup>	SI
	Prednisona	Corticosteróides	Inibe toda a reação imuno-inflamatória	++
	Infliximab	Agentes anti-TNF-alfa	Inibe a principal citocina pro - inflamatória (TNF- $\alpha$ )	+++

**Quadro 2** : Fármacos sistêmicos (imunossupressores) utilizados pelos 45 pacientes estudados no HUWC/UFC 2008/2009, em regime de tratamento isolado ou em combinação. **Fonte:** Do próprio autor (2009). \* LIÓTE (2008), apresentação do risco teórico de TB (+ fraco,++ moderado e +++ forte). **Nota:** SI (sem informação).

Em nosso estudo **56%** eram do sexo feminino e **44%** do sexo masculino, com média de idade de 45 anos, sendo que quase a metade dos pacientes se concentrava na faixa

etária de 40 a 49 anos, consistente com os dados da literatura que apontam que as doenças inflamatórias crônicas aqui mencionadas surgem geralmente após os 30 anos de idade.

Dados interessantes nas doenças inflamatórias crônicas são a frequência e o tipo de drogas utilizadas rotineiramente pelos pacientes e o risco de surgimento de tuberculose.

Nosso trabalho procurou fazer esta análise. O quadro 2 acima sintetiza os fármacos sistêmicos (imunossupressores) utilizados pelos 45 pacientes estudados no HUWC/UFC, em regime de tratamento isolado ou em combinação e o risco teórico de adoecimento por TB comparando com dados de Lióte (2008).

Em relação ao uso de corticosteróides deve-se ressaltar que em nosso estudo mais da metade dos pacientes estudados **55,6%** não utilizaram corticosteróides, embora esse fármaco seja utilizado como terapêutica convencional de 1ª linha das principais doenças de base encontradas no presente estudo (Doença de Crohn, Artrite reumatóide, Psoríase e Espondilite anquilosante). Dos 20/45 pacientes tratados com prednisona, mais de um terço recebeu doses maiores que 15mg/dia por períodos prolongados. De acordo com as III Diretrizes para o controle da TB, os pacientes que recebem doses superiores a 15mg/dia estão incluídos no grupo de risco para desenvolver tuberculose doença, desde que o teste tuberculínico apresente enduração  $\geq 5$  mm. Neste estudo todos os pacientes com  $TT \geq 5$  mm, independente da dose e tempo de uso de corticosteróides foram incluídos para tratamento. Esta informação dose e tempo de uso, no caso dos nossos pacientes foram de muito difícil precisão.

O metotrexato (MTX) é o fármaco “âncora” para abordagem terapêutica das principais patologias de base relatadas. Dependendo do curso clínico da doença esta medicação é utilizada isoladamente ou em terapia adjunta com outros fármacos (inclusive inibidores do TNF- $\alpha$ ) em casos refratários ou recidivantes aos tratamentos convencionais com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). Nosso estudo confirmou essa tendência. Noventa e sete por cento dos pacientes receberam tratamento com fármacos imunossupressores, sendo que **38,8%** utilizaram somente Metotrexato (MTX) e na mesma proporção utilizaram somente Aminossalicilatos. Em tratamento combinado de MTX e Imunomoduladores, a percentagem encontrada foi de **22,2 %**.

De todas as drogas utilizadas para tratamento das doenças inflamatórias crônicas, indubitavelmente os bloqueadores de TNF- $\alpha$ , apresentam um risco bem mais elevado de adoecimento de TB. Estudos descritivos demonstram uma mediana de 12 semanas de tratamento até que o episódio de TB ocorra, sendo a maioria casos de TB extra-pulmonar (GÓMEZ-REINO, 2007).

Um caso clínico ilustrativo dessa complicação que foi acompanhado em nosso ambulatório está apresentado ao final da discussão.

Interessava-nos traçar o perfil dos pacientes nesse grupo estudado. Quanto ao estado vacinal somente **35,6%** dos pacientes apresentavam cicatriz no braço direito confirmando a vacinação com BCG. Segundo Barreto *et al.* (2006), a vacina tem eficácia de proteção do adoecimento em até 88% ao longo de 15 a 20 anos se administrada antes de uma primeira infecção na infância. Uma proporção de **51,1 %** reportou não saber se teriam sido vacinados com o BCG. Esses dados devem servir para reflexão uma vez que o Brasil está incluído entre os países endêmicos para Tuberculose e adotou a vacinação com o BCG obrigatória na infância como forma de prevenção, contudo a porcentagem encontrada de vacinados neste estudo foi considerada muito baixa.

Em relação aos contatos domiciliares ou outras formas de contato com pessoas contaminadas com *Mycobacterium tuberculosis*, encontramos que **20%** dos pacientes estudados relataram contato com bacilíferos, o que junto com o TT > 5 mm e o baixo percentual de vacinação com o BCG, confirma a infecção natural pelo bacilo como causa da Tuberculose Latente e a necessidade de tratamento preventivo.

Dois pacientes com história de tratamento prévio para TB, que tiveram alta curados e ao exame clínico não apresentavam sinal de atividade da doença foram incluídos para o uso de isoniazida. Esta indicação inicialmente questionada, atualmente tem sido aceita, pois entende-se que não se deve tirar a chance do benefício do uso da medicação imunobiológica, capaz de melhorar a qualidade de vida, neste grupo particular de pacientes acometidos ( TB residual + doença inflamatória crônica). Este entendimento fundamentou a inclusão desses dois pacientes.

Em nosso trabalho **88,9%** dos pacientes foram considerados assintomáticos respiratórios. Dos que apresentaram sintomas respiratórios, a tosse e expectoração foram os sintomas mais referidos. Tais sintomas são comuns em patologias respiratórias não sendo exclusivos da TB. Nos programas de vigilância epidemiológica da TB, sintomáticos respiratórios são definidos como indivíduos que apresentam quadro clínico de tosse por três semanas ou mais de duração (CONDE *et al.*, 2009). Após exame clínico, a possibilidade de TB pulmonar ativa nos pacientes que referiram sintomas respiratórios foi descartada.

Alterações radiológicas mínimas foram encontradas em **35,6%** dos pacientes incluídos. Consideramos que espessamentos pleurais localizados, estrias fibróticas e granulomas residuais em pacientes sem qualquer evidência clínica de doença ativa, não se

constitui critério de exclusão nem implica em mudança de conduta ou impedimento para o tratamento preventivo.

### **7.3 O Diagnóstico de Tuberculose latente e o Risco de Adoecimento**

A principal variável para o diagnóstico de TB latente em diferentes estudos tem sido o resultado do TT. Em nosso trabalho uma das questões que inicialmente se apresentou foi à dúvida sobre a influência das medicações imunossupressoras utilizadas e/ou a doença de base na resposta cutânea ao PPD utilizado no TT. Sabe-se que o teste tuberculínico positivo, isoladamente, indica apenas infecção, não sendo suficiente para o diagnóstico de tuberculose doença. Mesmo nesta condição o seu uso é limitado para a decisão diagnóstica, pois deve ser interpretado de forma especial nas pessoas vacinadas com BCG há menos de dois ou de três anos. Necessita também ser corretamente avaliado quando estamos diante de outras situações que podem interferir em seu resultado como: infecção por micobactérias atípicas, doenças imunodepressoras tipo neoplasias malignas de cabeça e pescoço, doenças linfoproliferativas, sarcoidose; imunossupressão relacionada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); vacinação com vírus vivo; gravidez; idade inferior a 2 meses ou superior a 65 anos e tratamento com corticóides e imunodepressores (SBPT, 2004).

Assim, procurou-se avaliar a influência de algumas variáveis que poderiam estar implicadas na alteração da resposta imunológica na resposta ao TT dos pacientes em estudo, não sendo observada significância estatística na relação das variáveis estudadas com o tamanho da endureção. Um dado interessante foi o surpreendente alto valor médio do TT nesse grupo de pacientes. Uma explicação plausível seria a proporção elevada de pacientes com história de contato prévio conhecido com TB que apresentaram teste variando de 8 a 30 mm (média 15 mm) somado a um paciente com doença tuberculosa curada que apresentava TT igual a 22 mm. A presença da cicatriz vacinal BCG elevou discretamente o resultado do TT (15,7 mm) quando comparada com os que não apresentavam a cicatriz vacinal (TT médio igual a 14 mm). Com base nesses resultados concluímos que possivelmente o contexto epidemiológico na análise desse grupo de pacientes possa ter maior peso no resultado do TT do que o uso de drogas imunossupressoras.

Assim, o grande desafio na interpretação do TT é identificar o ponto de corte do resultado que possa sinalizar o diagnóstico de TB latente e em que população estaria indicado o tratamento preventivo. O assunto ainda parece controverso. Alguns autores advogam que se o TT for realizado em fase de imunodepressão, o doente deveria ser submetido a tratamento

antes de iniciar terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , mesmo que o resultado seja negativo. (FONSECA, 2006).

Em estudo realizado na Espanha com pacientes em tratamento com bloqueadores de TNF- $\alpha$ , a probabilidade de desenvolvimento de TB doença foi 7 vezes maior em pacientes com TT  $\geq$  5mm e/ou radiografia de tórax sugestiva de TB prévia que não receberam tratamento para TBL do que naqueles que receberam tratamento (GÓMEZ-REINO, 2007). A Sociedade Britânica de Tórax estima que o risco anual de adoecimento por tuberculose em usuários de drogas anti TNF- $\alpha$  deva ser 5 vezes o risco anual das diferentes situações epidemiológicas. Acrescentando o risco de uma eventual hepatite medicamentosa por isoniazida ao risco epidemiológico de adoecimento da TB, a Sociedade Britânica de Tórax propõe a tabela 12 para orientar a decisão terapêutica.

No Brasil com uma situação considerada preocupante relativo à taxa de incidência da TB representada por 48/100.00 habitantes, algumas questões ficam no ar. Será que nosso ponto de corte deveria ser mantido também 5 mm ? Deveria o tratamento da TBL em candidatos ao uso de bloqueadores de TNF- $\alpha$ , ser ampliado para todo paciente independente do resultado do TT?

**Tabela 12:** Cálculo do risco de adoecimento por TB; do risco ajustado pelo uso de TNF e do risco/benefício do tratamento preventivo da TBL

CASOS	Risco anual de TB doença/ 100.000	Risco da TB doença ajustado para o efeito da terapia anti-TNF	Risco * da profilaxia com Isoniazida (6m) /100.000	Risco /Benefício Conclusão
Branco; idade 55-74; nascido no reino unido.	7	35	278	Observação
Indiano; idade >35 Morando no Reino Unido há pelo menos 3 anos.	593	2965	278	Tratamento preventivo
Preto africano; idade 35 -54.	168	840	278	Tratamento preventivo
Outras etnias; idade >35; no Reino Unido há mais de 5 anos.	39	195	278	Observação

\*Risco de Hepatite Medicamentosa por isoniazida. Fonte: Adaptado de BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-a treatment, 2005.

Outra questão em suspenso é relativa ao diagnóstico de TBL e remete-se aos novos testes diagnósticos. Embora em nosso meio o TT seja o método utilizado para o

diagnóstico de TBL, este método tem limitações e apresenta sensibilidade e especificidade variável nos diferentes contextos epidemiológicos. Nos últimos anos, novos testes baseados na liberação de interferon gama (*interferon-gama–release assays - IGRAs*) têm sido avaliados como uma alternativa ao TT. O IGRA se fundamenta na quantificação *in vitro* de interferon gama (IFN- $\gamma$ ) a partir da exposição das células T sensibilizadas obtidas no soro do indivíduo investigado a antígenos do *M. tuberculosis*. Dois testes são atualmente comercializados: QuantiFERON-TB Gold In Tube ® (Cellestis Ltda, Carnegie, Austrália) e T-SPOT. TB ® (Oxford Immunotec, Oxford, Reino Unido) mas nenhum está no momento validado para o uso no Brasil. Espera-se que no futuro possamos dispor de um método de alta especificidade para o *Mtb* que possa, além disso, diferenciar com precisão a infecção da doença (LALVANI, 2008).

#### **7.4 O tratamento da TBL com Isoniazida em pacientes com doenças inflamatórias crônicas**

A todos os pacientes inscritos no ambulatório de tisiologia do HUWC/UFC foi proposto tratamento com isoniazida por um período de pelo menos 6 meses. A dose da medicação foi de 300mg/dia conforme a orientação do Ministério da Saúde. O tratamento foi completado em **91%** dos pacientes.

O abandono foi baixo (2,2% n=1) contrastando com as taxas de abandono vistas em outros estudos avaliando a quimioprofilaxia (QP) em outras situações como, por exemplo, em comunicantes de pacientes com TB. Estudos brasileiros (MACIEL, 2009) analisando fatores relacionados ao abandono em uma série histórica de 5 anos com 395 indivíduos submetidos a quimioprofilaxia com isoniazida em Vitória-ES apontam uma taxa de abandono da quimioprofilaxia variando entre 37,1 a 21,9%. Nesse estudo Maciel *et al.* (2009) analisando grupos diversos de pacientes, observou-se que no grupo dos contatos domiciliares de paciente com TB havia maior chance para o abandono da QP. A explicação dada foi que talvez nessa situação as atenções dos moradores da casa se voltem para o doente, relegando o tratamento preventivo dos contatos, nesse grupo específico houve diferenças em relação à faixa etária notando-se o que o abandono ocorria principalmente entre os mais velhos, a idade foi considerada um fator de proteção ao abandono da QP. No outro grupo estudado por Maciel *et al.*, o dos profissionais de saúde, foi observado que este tipo de atividade profissional aumenta a chance de abandonar o tratamento em 8,6 vezes em relação àqueles que não são profissionais de saúde. No grupo de pacientes infectados por HIV, a chance de



abandono ficou aumentada em 4,5 vezes. Parte da dificuldade de adesão ao tratamento da TBL em nosso meio parece ter cunho paradoxal, o de aparentemente se administrar drogas a um indivíduo considerado sadio (SANT'ANNA, 2007). No caso dos infectados pelo HIV outro fator parece ser determinante da baixa adesão - a possibilidade de intolerância medicamentosa.

Resultado semelhante ao desfecho do nosso estudo foi observado por David, (2000) no estudo retrospectivo do tipo transversal em 100 casos de quimioprofilaxia com isoniazida em crianças (57 meninos e 43 meninas, 62% com idade <5 anos e tendo em 60 % dos casos um dos pais como fonte de contágio). Nesse estudo houve adesão à prevenção em 73%, falência em 1%, e efeito colateral à droga em 1% dos pacientes observados.

Em nosso trabalho observamos as recomendações para o manejo do tratamento da TBL em candidatos ao uso de agentes biológicos nas quais os pacientes devem completar pelo menos um mês de tratamento preventivo com isoniazida no caso da tuberculose latente, ou 2 meses caso tenham sido comprovado cura de TB antes de iniciarem a terapêutica com os fármacos bloqueadores do TNF- $\alpha$  (FONSECA, 2006). Está bem comprovado (nível de evidência: A) o efeito protetor da isoniazida no tratamento da tuberculose latente por 6 meses, reduz entre 40% a 80% o risco de indivíduos infectados com *Mycobacterium tuberculosis* progredirem para tuberculose-doença.

No presente estudo **62,2%** dos pacientes foram tratados durante um período de 6 meses. Contudo **28,9%** mantiveram o uso da droga por um período superior a 6 meses, pois esse tempo de tratamento ainda não era consensual. Hoje tem sido demonstrado que o prolongamento da quimioprofilaxia para 9 meses traz poucas vantagens em relação á probabilidade de infecção futura pelo *Mycobacterium tuberculosis*. O tratamento foi feito em período inferior a 6 meses em 8,9 % dos casos ( n=4). Estes foram os pacientes que estão entre o abandono (n=1), a transferência para outro hospital após 4 meses no HUWC/UFC (n=1), e os dois que tiveram seu tratamento suspenso por hepatite medicamentosa (n=2).

O encerramento se deu em pacientes que não apresentaram qualquer efeito colateral (38/43) em 88,4% dos casos o que foi significativo ( $P= 0,021$ ). O surgimento de efeitos colaterais ocorreu em **15,4%** (n=7) dos 45 pacientes estudados sendo considerados efeitos adversos leves: queixas gástrica/dor epigástrica, pirose (n=3), neuropatia periférica (n=1), urticárias (n=1), entretanto efeitos hepáticos adversos severos como hepatite medicamentosa no qual foi suspenso o tratamento com isoniazida ocorreu em 2 pacientes o que representa 4,4 % dos casos, o que foi considerado elevado mas descrito na literatura como passível de ocorrer em pacientes acima dos 35 anos. O surgimento de efeitos colaterais

ocorreu em 04/07 (57,1%) que possuíam alguma comorbidade e 05/07 (71,4%) dos pacientes que faziam uso de imunossupressores inerentes à doença de base.

A toxicidade hepática da isoniazida é um risco que deve ser ponderado: a incidência de hepatites varia entre 0,34 e 1,7%. Destas, 11% são fatais, dando uma mortalidade global de 0,01 a 0,19% (UICT, 1982; MITCHELL, 1976). A toxicidade hepática surge mais nos primeiros 3-4 meses de terapêutica e acentua-se com a idade: é de 0,28% nos indivíduos com menos de 35 anos e de 0,77% acima dos 55 anos. O alcoolismo e a presença de hepatite B podem influenciar negativamente estes valores (MITCHELL, 1976).

A indicação da quimioprofilaxia nas crianças infectadas comunicantes de bacilíferos é consensual, não só por um maior risco de evolução da infecção para doença, mas também porque as probabilidades de iatrogenia são reduzidas. Em adultos a situação é controversa daí porque é necessário definir as populações e estimar os riscos (UICT, 1982).

Como visto, sabemos que a isoniazida é o fármaco de escolha, contudo é necessário pesar o risco de aparecimento de efeitos tóxicos da isoniazida principalmente a ocorrência de hepatite. Que pode surgir devido à indução de alterações das aminotransferases hepáticas pela ação da droga ou pela possibilidade de interação medicamentosa com outros fármacos anitinflamatórios. Parece que este risco apesar de importante, é menor que o benefício da utilização da quimioprofilaxia.

Na impossibilidade do uso da isoniazida por intolerância ou resistência, o fármaco indicado é a rifampicina na dose de 600mg/dia por um período de 3 a 4 meses. Dos nossos pacientes que apresentaram toxicidade hepática e o tratamento foi descontinuado, houve a decisão da suspensão também da terapia com agentes biológicos, portanto não foi orientada a retomada do tratamento com outra droga como a rifampicina.

## **7.5 Custos dos medicamentos Isoniazida X bloqueadores de TNF-alfa**

Segundo Kotze *et al.* (2009), o estudo farmacoeconômico sobre o custo-efetivo em reais do tratamento com infliximabe relativo ao número de unidades do medicamento infliximabe 100 mg/ml utilizadas no período de um ano de tratamento (indução da remissão e manutenção) custou em reais (R\$) para os pacientes na faixa de peso entre 61 a 80 kilos, atendidos no serviço público de saúde 58.822,24, quase sessenta mil reais por paciente, referentes a trinta e seis frascos (36) de infliximabe, para pacientes entre 81 e 100 Kg este custo se eleva para R\$ 73.527,80. Utilizando-se o adalimumabe o custo foi de R\$ 52.045,16, independentemente do peso (KOTZE *et al.*, 2009).

Em contraste com estes preços astronomicamente elevados temos os custos do tratamento preventivo com a isoniazida que é a droga de menor custo dentre as usadas como antituberculose. Segundo dados da Coordenação Nacional do PNCT, o medicamento Isoniazida comprimido de 100 mg, é produzido por laboratórios farmacêuticos públicos brasileiros, a Fundação para o remédio popular (FURP/SP), o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), o Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica (LAQFA) e o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM) em comprimidos de 100 mg na cor branca, envelope alumínio fosco, contendo 10 unidades por envelope e distribuídos através dos Programas de Controle da TB dos Estados.

O custo unitário do comprimido é ínfimo, representa apenas R\$ 0,0164. Calculando o preço do tratamento completo para um adulto com peso > 45 kg temos 3 comprimidos diários no valor de R\$ 0,049. Em 1 mês utiliza-se 90 comprimidos. Em 6 meses serão 540 comprimidos, ficando o valor total do tratamento em R\$ 8,85 por paciente (540 comprimidos x R\$ 0,0164).

Segundo dados fornecidos pela Coordenação Geral do PNCT (Quadro 3), as compras governamentais do MS relativas à isoniazida estimam que o tratamento completo seja oferecido a 9.426 pacientes no país, período 2009/2010, o que parece muito pouco considerando todas as indicações de tratamento da TBL em um país que estima ter 63 milhões de infectados (1/ 3 da população total).

MEDICAMENTO	PREÇO MÉDIO UNITÁRIO EM R\$ 1,00	UNIDADES DO MEDICAMENTO ESTIMADOS 2009/2010	TOTAL ESTIMADO EM R\$ 1,00
ISONIAZIDA 100MG	0,0164	5.090.500	83.484,20

**Quadro 3:** Programação nacional de Isoniazida 100 mg 2009/2010.  
Fonte: CGPNCT (2009)

Portanto concluímos que o risco de desenvolver hepatite por isoniazida durante o tratamento preventivo da TBL é pequeno, em detrimento ao benefício alcançado pela profilaxia para Tuberculose Latente e o custo do tratamento é muito baixo o que permitiria a ampliação da cobertura de tratamento.

Por fim informamos que todos os pacientes que completaram o tratamento preventivo com isoniazida continuam em acompanhamento semestral em nosso ambulatório por período indeterminado uma vez que a maioria iniciou o uso da medicação biológica (Tabela 10). O paciente é orientado ainda a comparecer ao ambulatório do HUWC/UFC em

caso de qualquer intercorrência infecciosa. A avaliação semestral consiste de exame clínico e monitoramento do tratamento com bloqueador de TNF-alfa. A radiografia do tórax em PA e perfil é exigida anualmente, a não ser que durante avaliação o paciente relate dados clínicos que justifiquem a realização antecipada.

Dos quarenta e cinco (45) pacientes acompanhados nesse estudo (Tabela 10) 36 (80,0%) utilizaram bloqueadores do TNF-alfa, sendo que (30/36) correspondente a (66,7%) foi indicado o infliximabe, agente biológico mais empregado nas patologias inflamatórias. Seis pacientes (6/36 =13,3%) tiveram a indicação do uso de etanercepte. A nenhum paciente foi indicado o uso do adalimumabe. Todos os pacientes só iniciaram o uso dos agentes bloqueadores do TNF- $\alpha$  após um mês de tratamento profilático com isoniazida, quando liberados mediante um relatório emitido pelo ambulatório de tisiologia do HUWC.

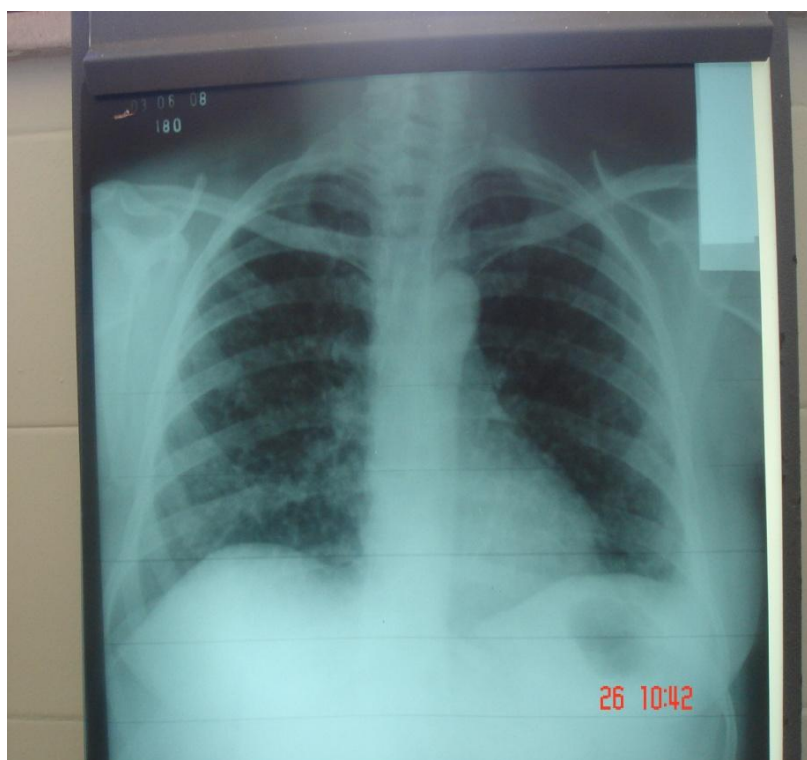
Dos nove pacientes que não utilizaram os agentes biológicos ainda não o fizeram pelos seguintes motivos: 02 pacientes apresentaram efeitos hepáticos severos e tiveram que suspender o uso da isoniazida, 02 por decisão do médico assistente, sendo que um paciente apresentou-se estável com o uso de metrotexato e teve seu tratamento com imunobiológicos postergado. Cinco pacientes aguardam o início do tratamento.

**Tabela 13:** Tipos de bloqueadores do TNF-alfa indicados aos pacientes estudados, HUWC/UFC. 2008/2009

<b>TIPO DE BLOQUEADORES DO TNF-ALFA</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Infliximabe	30	66,7
Etanercepte	6	13,3
Ainda sem indicação	9	20

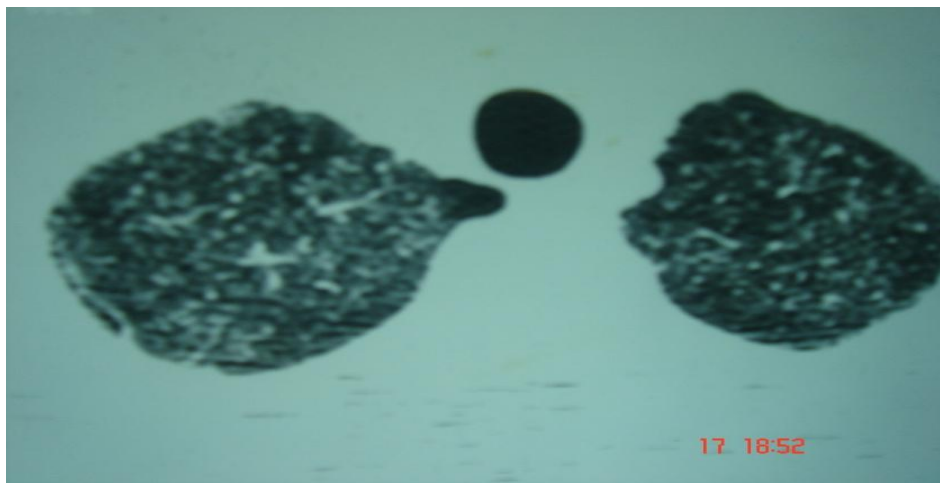
## 7.6 Caso ilustrativo: Tuberculose Pulmonar em usuária de Bloqueador de TNF-alfa

**HISTÓRIA CLÍNICA:** Paciente de 37 anos com diagnóstico de psoríase há mais de 10 anos. Teve indicação do uso de bloqueador de TNF-alfa por apresentar placas avermelhadas e descamativas difusas, refratárias ao uso de antiinflamatórios. Submetida a avaliação clínica, estava assintomática respiratória com exame pulmonar normal. O TT mostrou endureção de 14 mm. A radiografia de tórax em PA e perfil foi considerada normal. Relatava que seu esposo havia feito tratamento para tuberculose pulmonar há 4 anos. **CONDUTA:** Foi orientada para o uso de isoniazida 300 mg/dia em tomada única pela manhã em jejum durante 6 meses. Usou a medicação apenas 1 semana, suspendendo por conta própria. **EVOLUÇÃO DO CASO:** Dois anos depois, conseguiu ser incluída para o uso de Infliximabe (Remicade®) e chegou a fazer 03 doses (uma mensal). Após 1 mês da última dose, iniciou sintomas: febre vespertina, adinamia, tosse seca, perda de peso (8kg) e dispnéia há 01 mês. Submetida a avaliação clínica e radiografia de tórax.



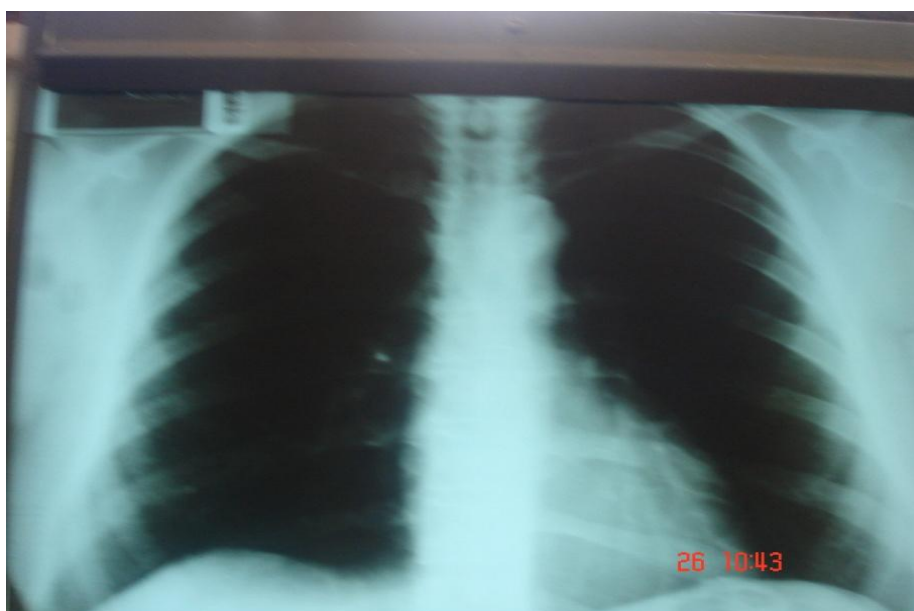
**Figura 12:** “Caso Ilustrativo”, Rx de tórax incidência pósterio-anterior (PA) evidenciando padrão micronodular difuso.

Fonte: próprio autor, 2010.



**Figura 13:** TCAR- múltiplos e incontáveis nódulos distribuídos difusamente nos pulmões.  
Fonte: próprio autor, 2010.

Submetida a broncofibroscopia que foi normal. O lavado broncoalveolar foi negativo para bacilo álcool-ácido (BAAR) no exame direto, contudo a cultura para BK no LBA foi positiva para *M Tb*. Iniciou tratamento específico para TB pulmonar ativa com rifampicina, isoniazida e pirazinamida. Teve alta por cura após 6 meses de tratamento em virtude de ter completado o tempo de tratamento regular e ter tido boa evolução clínica e radiológica.



**Figura 14:** Radiografia de tórax em normal. Houve involução completa do infiltrado micronodular inicial.  
Fonte: próprio autor, 2010.

## 8. CONCLUSÃO

1. A determinação do perfil dos pacientes candidatos ao tratamento da TBL pode contribuir para a uniformização dos procedimentos de rastreio e prevenção da TB, bem como para estabelecer os protocolos clínicos de uso e acompanhamento dos fármacos anti-TNF. Desta forma, faz-se necessário que todos os pacientes continuem em acompanhamento no ambulatório de tisiologia do HUWC/UFC por um período mínimo de 5 anos.
2. Não foi observada significância estatística na associação das variáveis estudadas em relação ao tamanho da endureção do teste tuberculínico.
3. O encerramento do tratamento profilático foi considerado bom, 91% (41/45) dos pacientes completaram o tratamento. E 88,4% dos casos encerrados não referiram qualquer efeito colateral à isoniazida ( $P= 0,021$ ). Podemos identificar também que o abandono foi considerado baixo, apenas 1/45 pacientes.

## REFERÊNCIA

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Diagnostic Standards and classification of tuberculosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, Palo Alto, v. 161, p. 1376-1395, 2000.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. **American Journal of Respiratory and critical care medicine**, v. 161, p. 222-247, 2000.

ASSOCIAÇÃO DOS LABORATÓRIOS OFICIAIS DO BRASIL. Disponível em: < <http://www.alfob.com.br/oqealfob.htm> >. Acesso em: 24 fev. 2009.

BARREIRA, D.; GRANGEIRO, A. Avaliação das estratégias de controle da tuberculose no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v. 41, Supl. 1, p. 5-8, 2007.

BASTA, C. P.; CAMACHO, L. A. B. Teste tuberculínico na estimativa da prevalência de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* em populações indígenas do continente americano: uma revisão da literatura. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v.22, n.2, p. 245-254, fev/2006.

BAUMGARTNER, J. D.; CALANDRA, T. Treatment of sepsis: past and future avenues. **Drugs**, v. 57, p. 127-132, 1999.

BISAGLIA, J. B.; SANTUSSI, W. M.; GUEDES, A. G. M.; GOMES, A. P.; OLIVEIRA, P. C.; SIQUEIRA-BATISTA, R. Atualização terapêutica da tuberculose. **Bol. Pneumol. Sanit.**, v.11, n.2, p. 53-59, 2003.

BLUMBERG, H. M.; LEONARD, M. K.; JASMER, R. M. Update on the Treatment of Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection. **JAMA**, v. 293, n. 22, p. 2776-2783, June 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Plano Nacional de Controle da Tuberculose**. Brasília, DF, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Diretoria de Programas Estratégicos e Coordenadoria de Acompanhamento Técnico-farmacêutico. **Manual de procedimentos dos núcleos avançados de apoio**. Brasília, 2000.



BRASIL. Ministério da Saúde. **Controle da Tuberculose**: uma proposta de integração ensino-serviço. 2. ed. Brasília, DF, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 5. ed. Brasília, DF, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. **Tuberculose**: Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, DF, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Política da Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual Técnico para Controle da Tuberculose**. Brasília, DF, 2002. (Série A, Normas e Manuais Técnicos, n. 148).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Política da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Aquisição de medicamentos para assistência farmacêutica no SUS**. Brasília, DF, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância Sanitária. **Tuberculose**: informe eletrônico. **Bol. Eletr. Epidemiol.**, ano 9, n. 2, p. 1-4, jul. 2009. Disponível em: <<http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim-tb-julho09.pdf>>. Acesso em: 22 jan. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Componente de medicamentos de dispensação excepcional (CMDE)**. Disponível em: <<http://www.portal.saude.gov.br/portal/saude>>. Acesso em: 28 fev. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Rede Brasileira de Centros Públicos de Equivalência Farmacêutica (Reqbio)**. Disponível em: <<http://www.portal/saude/gestor/visualizar>>. Acesso em: 24 fev. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**. Brasília, DF, 2008. Disponível em: <[www.aids.gov.br/.../consensoAdulto005c\\_2008montado.pdf](http://www.aids.gov.br/.../consensoAdulto005c_2008montado.pdf)>. Acesso em: 26 mar. 2010.

BRITISH THORACIC SOCIETY. Recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- $\alpha$  treatment. **Thorax**, v. 60, p. 800–805, 2005.

CADASTRO NACIONAL DE ESTABELECEMENTOS DE SAÚDE (CNES). **Tipos de Unidades**. Disponível em: <[http://www.cnes.datasus.gov.br/mod\\_ind\\_unidade.asp](http://www.cnes.datasus.gov.br/mod_ind_unidade.asp)>. Acesso em: 22 jan. 2010.

CALIARI, J. S.; MORALEZ, F. R. Perfil de pacientes com tuberculose internada em hospital especializado no Brasil. **Rev. Panam. Infectol.**, v. 9, n. 4, p. 30-35, 2007.

CAMPOS, H. S. Diagnóstico da tuberculose. **Rev. Pulm.**, Rio de Janeiro, v.15, n.2, p.92-99, 2006.

CAMPOS, R.; PIANTA, C. Tuberculose: histórico, epidemiologia e imunologia, de 1990 a 1999, e co-infecção TB/HIV, de 1998 a 1999, Rio Grande do Sul – Brasil. **Bol. Saúde.**, v.15, n.1, 2001.

CAPONE. D.; JANSEN J. M.; LOPES A. J.; SANT'ANNA, C. C.; SOARES, M. O.; PINTO, R. S.; SIQUEIRA, H. R.; MARCHIORI, E.; CAPONE, R. B. Diagnóstico por imagem da tuberculose pulmonar. **Rev. Pulm.**, Rio de Janeiro, v.15, n. 4, p.166-174, 2006.

CARDOSO. H.; MAGRO, F.; AZEVEDO, F.; QUEIROZ, H.; NUNES, A. C. R.; MACHADO, A. S.; VELOSO, F. T. Infliximab na doença de crohn: estudo de 800 infusões em 136 doentes. **J. Port. Gastreterol.**, v.13, p.214-219, 2006.

CASTELO FILHO, A.; KRITSKI, A. L.; BARRETO, Â. W.; LEMOS, A. C. M.; RUFFINO NETTO, A.; GUIMARÃES, C. A. *et al.* II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. **J. Bras. de Pneumol.**, v. 30, Supl.1, p.41- 43, jun. 2004.

CATANEO, D. C.; RUIZ JÚNIOR, R. L.; CATANEO, A. J. M. Tuberculose ativa em pacientes cirúrgicos com baciloscopia negativa no pré-operatório. **J. Bras. Pneumol.**, v. 35, n. 9, p. 892-898, 2009.

CAVALCANTE, A. C.; ALBUQUERQUE, M. M.; MEDEIROS, F. P. M.; LAVRA, Z. M. M.; SANTANA, A. K. M. Novas formas farmacêuticas como alternativas para o tratamento da tuberculose visando à diminuição de casos de multi-droga resistência. **Lat. Am. J. Pharm.**, v. 28, n. 6, p. 945-948, 2009.

CEARÁ. Secretária da Saúde do Estado. Tuberculose: a cura é um desafio. **Inf. Epidemiol. Tuberculose**, maio 2009. Disponível em: <<http://www.saude.ce.gov.br>>. Acesso em: 17 ago. 2008.

CONDE, M. B.; MUZY DE SOUZA, G. R.; MELLO, F. C. Q. Tuberculose. In: CONDE, M. B.; MUZY DE SOUZA, G. R. **Pneumologia e fisiologia: uma abordagem prática**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2009.

CORREIA, A. R. F. **Avaliação da qualidade da assistência farmacêutica na rede pública municipal de atenção primária de saúde de Fortaleza- Ceará**. 2007.165 f. (Dissertação de Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2007.

CRAVO, A. R.; TAVARES, V.; SILVA, J. C. Terapêutica anti- TNF -  $\alpha$  na espondilite anquilosante. **Acta. Med. Port.**,v.19, p. 141-150, 2006.

DAVID, S. G.; SANT'ANNA, C. C.; MARQUES, A. M. Estudo de 100 casos de quimioprofilaxia da tuberculose na infância em hospital público. **J. Pediatr.**, v. 76, n. 6, p. 413-420, 2000.

DOHERTY, S. D.; VOORHEES, V. A.; LEBWONL, M. G.; KORMAN, N. J.; YOUNG, M. S.; HSU, S. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. **J. Am. Acad. Dermatol.**,v. 59, n. 2, p. 209-217, Aug. 2008.

DUARTE, R.; AMADO, J.; LUCAS, H. *et al.* Tratamento da tuberculose latente: Revisão das normas. **Rev. Port. Pneumol.**, v. 13, n. 3, p.397-418, maio/jun. 2007.

EHLERS, S. Role of tumour necrosis factor (TNF) in host defence against tuberculosis: implications for immunotherapies targeting TNF. **Ann. Rheum. Dis.**, v.62, Supl.2, p. ii37-42, Nov. 2003.

EUROPEAN AGENCY FOR EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS. **The European Agency of the medicinal products public Statement on infliximab (REMICADE): update on safety concerns**. London, 2002.

FURIN, J. J.; JOHNSON, J. L. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculosis. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**. Philadelphia, v. 11, p. 189-194, 2005.

FAUCI, A. S.; BRAUNWALD, E.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; JAMESON, J. L. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 17<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill, 2008.

FONSECA, J. E.; LUCAS, H.; CANHÃO, H.; DUARTE, R.; SANTOS, M. J.; VILLAR, M.; FAUSTINO, A.; RAYMUNDO, E. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e ativa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do fator de necrose tumoral alfa. **Rev. Port. de Pneumol.**, v.21, n.5, p.604-613, 2006.

GARCIA-VIDAL, C.; RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, S.; TEIJÓN, S.; ESTEVE, M.; RODRÍGUEZ-CARBALLEIRA, M.; LACASA, J. M.; SALVADOR, G.; GARAU, J. Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: the importance of screening in prevention. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 28, n. 4, p. 331–337, 2009.

GÓMEZ-REINO, J. J.; CARMONA, L.; VALVERDE, V. R.; MOLA, E. M.; MONTERO, M. D. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitor may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. **Arthritis Rheum.**, v. 48, n.8, p. 2122-2127, Aug. 2003.

GÓMEZ-REINO, J. J.; CARMONA, L.; DESCALZO, M. A. Risk of Tuberculosis in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Antagonists Due to Incomplete Prevention of Reactivation of Latent Infection. **Arthritis Rheum.**, v. 57, n. 5, p. 756–761, June 2007

HHAAS, D. W. Mycobacterium tuberculosis. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. (Ed.). **Mandell, Douglas and Bennett's: principles of infectious disease**. 5<sup>th</sup> ed. Nova York: Churchill Livingstone, 2000. v. 2, p. 2576-608.

HIJJAR, M. A.; PROCÓPIO, M. J.; OLIVEIRA, R.; TEIXEIRA, G. M. Tuberculose no Brasil e no mundo. **Bol. Pneumol. Sanitária**, v. 9, n. 2, p. 10-16, jul./dez. 2001.

HIJJAR, M. A.; GERHARDT, G.; TEIXEIRA, G. M.; PROCÓPIO, M. J. Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v.41, Supl.1, p.50-58, 2007.

HORSBURGH Jr, C. R. Priorities for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the United States. **N. Engl. J. Med.**, v. 350, n.20, p. 2060– 2067, May 2004.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDEO. **Histórico de Fundação da Instituição**. Disponível em: < <http://www.huwc.ufc.br/instituicao/historico>>. Acesso em: 12 dez. 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Ceará- Contagem da população de 2008**. Disponível em: < [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/contagem2007/contagem\\_final/tabela1\\_1\\_10.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/contagem2007/contagem_final/tabela1_1_10.pdf) >. Acesso em: 09 nov. 2008.

INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS COMMITTEE ON PROPHYLAXIS. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. **Bull. World Health Organ.**, v. 60, n. 4, p. 555–564, 1982.

ITO, K.; HOSHINO, H.; NAKAZONO, T.; MASUYAMA, H.; SUGITA, H.; YOSHIYAMA, T.; KATO, S. Liver damage in treatment of latent tuberculous infection by isoniazid. **Kekkaku**, v.81, n.11, p.651-660, 2006.

JAMAL, L. F.; MOHERDAUI, F. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. **Rev. Saúde. Pública**, v.41, Supl.1, p.104-110, 2007.

JARMER, R. M.; NAHID, P.; HOPEWELL, P. C. Latent tuberculosis infection. **N. Engl. J. Med.**, v. 347, n. 23, Dec. 2002.

JASMER, R. M.; SNYDER, C. C.; SAUKKONEN, J. J.; HOPEWELL, P. C.; BERNARDO, J.; KING, M. D.; KAWAMURA, L. M.; DALEY, C. L. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a cost-effectiveness analysis based on a multicenter clinical trial. **Clin. Infect. Dis.**, v. 38, n. 3, p. 363-369, 2004.

JEON, H. S.; HAN, M. S.; AHN, J. E.; LEE, Y. D. A case of pellagra by isoniazid during treatment of pulmonary tuberculosis. **Tuberc. Respir. Dis.**, v.57, n.2, p.180-182, Aug. 2004.

JORGE, A. O. C. **Princípios de microbiologia e imunologia**. 1. ed. São Paulo: Santos, 2006.

KEANE, J.; GERSHON, S.; WISE, R. P.; MIRABILE-LEVENS, E.; KASZNICA, J.; SCHWIETERMAN, W. D.; SIEGEL, J. N.; BRAUN, M. M. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ - neutralizing agent. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, n.15, p. 1098 – 1103, 2001.

KOTZE, P. G.; ALBUQUERQUE, I. C.; MORAES, A. C.; VIEIRA, A.; SOUZA, F. Análise de custo-minimização entre o infliximabe (IFX) e o adalimumabe (ADA) no tratamento da doença de Crohn (DC). **Rev. Bras. Coloproct.**, v. 29, n. 2, p. 158-168, abr. / jun. 2009.

KOURBETI, I. S.; BOUMPAS, D. T. Biological Therapies of Autoimmune Diseases. **Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy**, v. 4, n. 1, p. 41-46, 2005.

LE BOE, F. (SYLVIUS). Ópera médica, 1679. In: MORTON, L. T. **A medical bibliography** (Garrison and Morton). London: Butler & Tammer, 1983. p. 300.

LIOTÉ, H. Tuberculose, agents anti-TNF et autres immunosuppresseurs: évolution des stratégies de prévention. **Rev. Mal. Respir.**, v. 25, p. 1237-1249, 2008.

LONG, R.; GARDAM, M. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. **CMAJ**, v. 168, n. 9, p. 1153-1156, Apr. 2003.

MACHADO, P. R. L.; CARVALHO, L.; ARAÚJO, M. I. A. S.; CARVALHO, E. M. Mecanismos de resposta imune as infecções. **An. Bras. Dermatol.**, v. 79, n. 6, p. 647-664, nov./dez. 2004.

MACHADO, A, J.; FINKMOORE, B.; EMODI, K.; TAKENAMI, I.; BARBOSA, T.; TAVARES, M.; REIS, M. G.; ARRUDA, S.; RILEY, L. W. Risk factors for failure to complete a course of latent tuberculosis infection treatment in Salvador, Brazil. **Int. J. Tuberc. Lung. Dis.**, v.13, n.6, p.719–725, 2009.

MANUAL para uso do REMICADE: resumo das características do medicamento. Disponível em: < <http://www.emea.europa.eu> >. Acesso em: 17 ago. 2008.

MARIN, N.; LUIZA, V. L.; CASTRO, C. G. S. O.; SANTOS, S. M. **Assistência Farmacêutica para gerentes municipais**. Brasília: OPAS/OMS, 2003.

MARINO, S.; SUD, D.; PLASSNER, H.; LIN, P. L.; CHAN, J.; FLYNN, J. L.; KIRSCHNER, D. E. Differences in Reactivation of Tuberculosis Induced from Anti-TNF Treatments Are Based on Bioavailability in Granulomatous Tissue. **PLoS. Comput. Biol.**, v. 3, n.10, p. 1909-1924, Oct. 2007.

MARQUES, C. D. L. **Avaliação do teste T-SPOT. TB no diagnóstico da infecção tuberculosa latente em pacientes com artrite reumatóide**. 2008. 144f. Tese (doutorado) - Programa de Pós Graduação do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Instituto Oswaldo Cruz, Recife, 2008.

MARQUES, C. D. L.; DUARTE, A. L. B. P.; LORENA, V. M. B.; SOUZA, J. R.; SOUZA, W.; GOMES, Y. M.; CARVALHO, E. M. F. Resposta atenuada ao PPD no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com artrite reumatóide. **Rev. Bras. Reumatol.**, v.49, n.2, p.121-131, 2009.

MARQUES, C. D.; DUARTE, A. L. B. P.; CAVALCANTE, F. S.; CARVALHO, E. M. F.; GOMES, Y.M.G. Abordagem Diagnóstica da Tuberculose Latente na Artrite Reumatóide. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 47, n.6, p. 424-430, nov./dez. 2007.

MARTIN, P.; MEDEIROS, A. C.; SCHAINBERG, C. G. Antagonistas do fator de necrose tumoral: estrutura, função e riscos de tuberculose. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 46, n. 2, p. 126-133, mar/abr, 2006.

MELO, F. C. Q. **Modelo Preditivos para o Diagnóstico da Tuberculose Pulmonar Paucibacilar**. 2001. 165 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2001.

MITCHELL, J. R. Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology and probable pathogenesis. **Ann. Intern. Med.**, v. 84, p.181-192, 1976.

MORRONE, N.; MORRONE JUNIOR, N.; BRAZ, A. G.; MAIA, J. A. Gynecomastia: a rare adverse effect of isoniazid. **J. Bras. Pneumol.**, São Paulo, v. 34, n.11, p. 978-981, 2008.

NOLAN, C. M. Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v.168, p. 412-413, 2003.

OKAMURA, M. N. **Perfil epidemiológico dos pacientes com tuberculose atendida em um Hospital Geral Universitário**. 2003. 89f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Saúde Pública de São Paulo, São Paulo, 2003.

PASTEMAK, J. Antagonistas do fator de necrose tumoral: estrutura, função e riscos de tuberculose. **Einstein**, v.7, n.1, p.114-116, 2009.

PORTER, S. B. Current status of Clinical trials with anti-TNF. **Chest**, v. 112, p. 339-341, 1997.

ROUQUAYROL, M. Z. **Epidemiologia & Saúde**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

RUFFINO-NETTO, A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 35, n.1, p. 51-58, jan./fev. 2002.

RUSSO, C.; POLOSA, R. TNF- $\alpha$  as a promising therapeutic target in chronic asthma: a lesson from rheumatoid arthritis. **Clin. Sci.**, v. 109, p.135-142, 2005.

SCHEINBERG, M. O infliximab no tratamento da artrite reumatóide: quando e como usar. **Rev. Einstein**, v.1, p.138- 139, 2003.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE FORTALEZA. Relatório de Gestão. **Saúde, qualidade de vida e a ética do cuidado**. Fortaleza, 2007

SILVA, C.; BERMÚDEZ, V.; ARRAIZ, N.; BERMÚDEZ, F.; RODRÍGUEZ, M.; VALDELAMAR, L.; LEAL, E. Fármacos de primeira linha utilizados en El tratamiento de la tuberculosis. **Arch. Venezolano Farmacol. Terapêutica**, Caracas, v. 26, n.1, 2007.

SILVA, T. C. S.; NETO, J. N. F. G. Perfil Epidemiológico da tuberculose notificada em coordenadoria regional de saúde de Quixadá, CE. **Pharmacia Brasileira**, ano 12, n.71, maio/jun. 2009.

SILVA JR, J. B. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, 2004. Disponível em:<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132004000700003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132004000700003&lng=en&nrm=iso)>. Acesso: Acesso em: 26 Jan. 2010

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. III Diretrizes em Tuberculose. **J. Bras. Pneumol**, v. 35, n.10, p.1018-1048, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas (BIOBADABRASIL)**. 2009.

SOUSA, D.; MEDEIROS, M. M. C. Lúpus Eritematoso Sistêmico e Tuberculose Renal: Descrição de Nove Casos. **Rev. Bras. Reumatol**, v. 48, n.1, p. 2-6, jan./fev. 2008.

TORIGOE, D. Y.; LAURINDO, Y. M. M. Artrite Reumatóide e Doenças Cardiovasculares **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 46, supl.1, p. 60-66, 2006.

VASU, T.; SALUJA, J. INH Induced Status Epilepticus: Response to Pyridoxine. **Indian. J. Chest. Dis. Allied. Sci.**, v.48, p.205-206, 2006.

WALLIS, R. S. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. **Lancet Infect. Dis.**, v.8, n.10, p.601-611, 2008.



WALLIS, R. S.; BRODER, M. S.; WONG, J. Y.; LEE, A.; HOQ, L. Reactivation of Latent Granulomatous Infections by Infliximab. **Clin. Infect. Dis.**, v. 38, n. 9, p.1261-1265, 2004.

WALLIS, R. S.; BRODER, M. S.; WONG, J. Y.; LEE, A.; HOQ, L. Reactivation of Latent Granulomatous Infections by Infliximab. **Clin. Infect. Dis.**, v. 41, Supl. 3, p.194–198, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Control – Surveillance, Planning, Financing**. Geneva, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Control – A Short Update to the 2009 report**. Geneva, 2009. Disponível em: <<http://www.who.int/tb/publications/global/report/2009/pdf>>. Acesso em: 20 Jan. 2010.

YUN, J. W.; LIM, S. Y.; SUH, G. Y.; CHUNG, M. P.; KIM, H.; KWON, O. J.; CHA, H. S.; KOH, E. M.; KOH, W. J. Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Arthritis Patients treated with tumor necrosis factor antagonists in Korea. **J. Korean Med. Science.**, v. 22, p.780-782, 2007.

ZANCHETTA, B.; SEVERINO, P.; TAMASCIA, P.; FRANCO, M. L.; SANTOS, M. R. C.; PAGANELLI, M. O.; IGNÁCIO, R. F.; FRANCO, Y. Y.; CHAUD, M. V. Estabilidade e absorção intestinal de medicamentos contendo isoniazida preparados extemporaneamente em farmácias institucionais. **Rev. Bras. Farm.**, v. 89, n. 4, p. 319-321, 2008.

## **APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **Avaliação da Quimioprofilaxia Secundária em Pacientes Candidatos ao Uso de Bloqueadores do TNF $\alpha$ em Hospital Universitário de Fortaleza**

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todas as etapas desta pesquisa sejam esclarecidas.

A pesquisa é de responsabilidade da pesquisadora **Diana Maria de Almeida Lopes**, sob orientação dos médicos: **Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Valéria Goes Ferreira Pinheiro** e da **Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Helena Serra Azul Monteiro**, do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

#### **ESCLARECIMENTOS SOBRE O ESTUDO**

O objetivo da pesquisa é identificar a possibilidade de adoecimento por TUBERCULOSE ou a reativação da doença, em pessoas que tenham indicação de uso ou estão usando medicamentos para diminuir o processo inflamatório como na artrite reumatóide, na doença de Crohn, colite ulcerosa, espondilite anquilosante, artrite psoriática e na psoríase. O estudo será realizado no ambulatório de Tisiologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC) da Universidade Federal do Ceará. Dentre os medicamentos que iremos pesquisar podemos citar: o infliximab, o adalimumab e o etanercept. Esses medicamentos aumentam o risco de contrair infecções, inclusive a tuberculose (TB). Portanto, informações sobre você serão coletadas em seu prontuário, livro e fichas de registro de quimioprofilaxia e através de entrevista, em questionário padronizado. Informações adicionais lhe serão perguntadas durante o seu atendimento, pois desejamos saber se você usou isoniazida antes de iniciar o tratamento com tais medicamentos e também se você teve história anterior de tratamento para Tuberculose ou se estar apresentando alguns sintomas respiratórios.

## **DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO À PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO**

Os registros que possam conter identificação serão mantidos em sigilo. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Os pesquisadores não identificarão o voluntário por ocasião da publicação dos resultados obtidos, tais informações serão confidenciais. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você está autorizado a ter acesso, mesmo se você se retirar do estudo. A pesquisa não oferece risco aos participantes voluntários. Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejuízo para o tratamento na Instituição. Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

### **CONTATOS E PERGUNTAS**

Se você concorda com o exposto acima, leia o documento abaixo:

*Declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo, e também sobre o Estudo, recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar decidindo livre e espontaneamente participar do Estudo.*

*Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu também estou certificando que toda a informação que eu prestei é verdadeira e correta até onde é de meu conhecimento, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.*

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, estou autorizando o acesso às minhas informações conforme explicitado anteriormente.

*Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu não renunciarei qualquer direito legal que eu venha a ter a participar deste estudo.*

Caso surja alguma dúvida, o voluntário poderá contactar com a **Farmacêutica Diana Maria de Almeida Lopes**, no telefone **88305112** ou **33668100**, **Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Valéria Goes Ferreira Pinheiro** no telefone **99912187** ou **32786211** e com a **Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Helena Serra Azul Monteiro** no telefone **99444947** ou **33668332** para receber informações adicionais relacionados à pesquisa ou quanto aos seus direitos como voluntário você ainda pode entrar em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)** do Hospital Universitário Walter Cantídio no telefone **33668589** ou pelo E-mail: **cep@huwc.ufc.br**.

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

---

NOME DO VOLUNTÁRIO

---

ASSINATURA

---

NOME DA PESSOA QUE ESTÁ  
OBTENDO O TERMO DE  
CONSENTIMENTO

---

ASSINATURA

Fortaleza, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2008.

**APÊNDICE B - Laboratórios Oficiais que integram a Associação dos Laboratórios Oficiais do Brasil (ALFOB), 2009**

<b>LABORATÓRIOS</b>	<b>Vinculação</b>	<b>Ano de Criação</b>
<b>1. Bio-Manguinhos:</b> Instituto de tecnologia em imunobiológicos	RJ	1979
<b>2. CPPI:</b> Centro de produção e pesquisa de imunobiológicos	PR	1987
<b>3. FAR-MANGUINHOS:</b> Instituto de Tecnologia em Fármacos	FIOCRUZ/RJ	1956
<b>4. FFOE:</b> Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem – Farmácia Escola	UFC/CE	1959
<b>5. FUNED:</b> Fundação Ezequiel Dias	MG	1907
<b>6. FURP:</b> Fundação para o Remédio Popular	SP	1972
<b>7. HEMOPE:</b> Fundação de Hematologia e Hemoterapia do estado de Pernambuco	PE	1977
<b>8. IQUEGO:</b> Indústria Química do Estado de Goiás S/A	GO	1964
<b>9. IVB:</b> Instituto Vital Brasil S/A	RJ	1918
<b>10. LAFEPE:</b> Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A	PE	1967
<b>11. LIFAL:</b> Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas S/A	AL	1974
<b>12. LIFESA:</b> Laboratório Industrial Farmacêutico do Estado da Paraíba S/A	PB	1974
<b>13. LPM:</b> laboratório de produção de medicamentos	PR	1989
<b>14. LAQFA:</b> Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica	Aeronáutico-RJ	1971
<b>15. LQFE:</b> Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	Exército/RJ	1808
<b>16. LFM:</b> Laboratório Farmacêutico da Marinha	Marinha/RJ	1906
<b>17. LTF UFPB:</b> Laboratório de Tecnologia Farmacêutica	UFPB/PB	1968
<b>18. LAFERGS:</b> Laboratório Farmacêutico do RGS	RS	1972
<b>19. LEPEMC:</b> Laboratório de ensino, pesquisa e extensão em medicamentos e cosméticos	PR	1993
<b>20. NUPLAM UFRN/RN:</b> Núcleo de Pesquisa em alimentos e medicamentos	UFRN/RN	1991

**APÊNDICE C - Questionário estruturado para entrevista e revisão de prontuários,  
adaptado do modelo proposto pelo Programa de Controle da Tuberculose  
(PCTB/MS/SVS)**

**Ficha do Paciente**

Nº -----

**IDENTIFICAÇÃO**

1. Nome: \_\_\_\_\_
2. Gênero: ( ) 1. M 2. F
3. Telefone residencial ou para contato: \_\_\_\_\_
4. Idade: \_\_\_\_\_ anos
5. Peso \_\_\_\_\_ kg
6. Ambulatório de Origem: ( ) 1.Reumatologia 2.Dermatologia 3. Gastroenterologia
7. Doença de base: \_\_\_\_\_

**QUESTIONÁRIO**

*Diagnóstico e comorbidades*

**a) Diagnóstico de base**

1. Qual doença o Sr. (a) tem? ( ) 1.Reumatológica 2.Dermatológica 3. Gastrointestinais.

**b) Comorbidades**

1. O Sr. (a) sabe se tem diabetes? Usa insulina ou algum remédio para abaixar a glicose? ( ) 0.Não 1.Sim
2. O Sr. (a) já fez tratamento de Câncer? ( ) 0.Não 1.Sim
3. O Sr. (a) já fez cirurgia de estômago? ( ) 0.Não 1.Sim
4. O Sr.(a) já teve hepatite ou ficou com a pele amarelada? ( ) 0.Não 1.Sim
5. O Sr. (a) tem pressão alta ou toma remédio para baixar a pressão? ( ) 0.Não 1.Sim
6. O Sr. (a) tem colesterol alto e ou toma remédio para baixar o colesterol? ( ) 0.Não 1.Sim
7. O Sr. (a) tem hipertireoidismo ou hipotireoidismo? ( ) 0.Não 1.Sim
8. O Sr. (a) tem osteoporose? ( ) 0.Não 1.Sim

## *Uso de medicamentos*

### **a) Corticosteróides**

1. O Sr. (a) usou prednisona ou está usando no momento? ( ) 0.Não 1.Sim, se afirmativo, responder as perguntas a seguir
2. Qual a quantidade em miligramas de prednisona que o Sr. (a) usou ou está usando no momento? ( ) 1.< 15mg) 2.( 15 mg) 3.( >15 mg)
3. Há quanto tempo o Sr.(a) está usando a prednisona ? ( ) 1.menos de 1 mês 2.faz um mês 3.há algum tempo, quantidade \_\_\_\_\_ meses

### **b) Outros imunossupressores**

1. O Sr. (a) usou ou está usando isoladamente ou ao mesmo tempo medicamentos imunossupressores?( ) 0.Não 1.Um medicamento 2.Dois medicamentos 3.Mais de dois medicamentos
- ✓ *Imunossupressores: Metrotexato, Sulfassalazina, Messalazina, Azatioprina, Ciclosporina e Leflunomida.*

### **c) Bloqueadores do TNF- $\alpha$**

1. O médico indicou para Sr. (a) o uso de medicamentos para melhorar a inflamação? ( ) 0.Não 1.Sim, se afirmativo, responder a pergunta seguinte
2. Qual?( ) 1.infliximabe 2.etanercepte 3.adalimumabe

## *Risco para TB*

### **a) BCG:**

1. O Sr. (a) tem cicatriz da BCG no braço direito? ( ) 0.Não 1.Sim

### **b) Contato:**

2. O Sr. (a) já teve contato com pessoas reconhecidamente tuberculosa? ( ) 0.Não 1.Sim, se afirmativo, responder a pergunta seguinte
3. Quando? ( )

1. Até 3 anos atrás

2. Há mais de 3 anos atrás

**c) História prévia ou anterior de tratamento para tuberculose**

4. O Sr. (a) Já teve tuberculose, mancha no pulmão, água na pleura, pneumonia que tivesse sido tratada em posto de saúde por mais de três meses? ( ) 0.Não 1.Sim, se afirmativo, responder a pergunta seguinte

5. Quando? ( )

1. Ainda em tratamento 2. Há mais de 24 meses atrás.

**d) Sintomas Respiratórios:**

6. Sr.(a) vem apresentando tosse? ( ) 0.Não 1.Sim, Faz\_\_\_\_\_dias/semanas/meses

7. Agora por último, o Sr.(a) tem apresentado catarro no peito? ( ) 0.Não 1.Sim

8. Faz quanto tempo que o Sr.(a) vem apresentando catarro no peito?  
Faz\_\_\_\_\_dias/semanas/meses

9. O seu escarro tem que coloração? ( ) 1.Branco ou claro 2.Esverdeado 3.Amarelo 4.Cinza  
5. Com sangue

10. Agora por último o senhor tem apresentado escarro com sangue? ( ) 0.Não 1.Sim (se tiver tosse e escarro o entrevistado e classificado como sintomático respiratório).

**e) Outros sintomas:**

1. O Sr. (a) teve febre nos últimos três meses? ( ) 0.Não 1.Sim

2. O Sr. (a) emagreceu ? ( ) 0.Não 1.Sim, se afirmativo, responder a pergunta seguinte

3. Quantos quilos? \_\_\_\_\_peso corporal

4. Nos últimos três meses teve dor torácica? ( ) 0.Não 1.Sim

5. Nos últimos três meses teve sudorese (suor excessivo)? ( ) 0.Não 1.Sim

*Exames: Rx de tórax e Teste Tuberculínico*

1. O Sr. (a) fez Rx de tórax e trouxe para a consulta médica? ( ) 0.Não 1.Sim

2. O Sr. (a) fez o teste tuberculínico e trouxe para a consulta médica?( ) 0.Não 1.Sim



**O PACIENTE PODE SER DISPENSADO AQUI**

O Rx de tórax na incidência Pósterio-Anterior (PA) e perfil apresentava-se como: ( ) 0.

Normal 1. Alterado

✓ *Alterações: granuloma calcificado, nódulo não calcificado, alteração fibronodular, estrias fibróticas, espessamento da pleura, sendo estas alterações sugestivas de tuberculose inativa (latente). E outras imagens radiológicas como: cavitações, consolidações homogênea ou heterogênea, infiltrados, linfonodomegalias hilares ou mediastinais ou ainda derrame pleural que são sugestivas de tuberculose ativa.* (Fonte: Serviço de Pneumologia do HUWC/UFC)

**Data da realização do RX** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

3. Teste Tuberculínico com Derivado Protéico Purificado (PPD) apresentava-se como: ( )

1. TT < 5 mm 2. TT de 5-10mm 3. TT ≥10mm.

✓ *Ponto de corte a partir de 5 mm para positividade do TT. 2º TT*

*(após 1 mês)*

*Tratamento profilático com Isoniazida*

1. O paciente fez tratamento profilático com Isoniazida? ( ) 0.Não 1.Sim

2. Dose: \_\_\_\_\_mg/dia

3. Data de início:\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data do término:\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

4. Tempo de uso:\_\_\_\_\_Meses

5. O paciente apresentou efeito adverso a isoniazida?( ) 0.Não 1.Sim, se afirmativo, responder a pergunta seguinte

6. Qual? ( ) 1.neurológicos 2.hepáticos 3.hematológicos 4. dermatológico 5. gastrointestinais 6. outros efeitos menos freqüentes

7. Qual o desfecho do tratamento profilático? ( ) 1.completou 2.abandonou 3.suspendeu por intolerância 4.transferido

---



**ANEXO A – Parecer ético: aprovação do comitê de ética em pesquisa do Hospital  
Universitário Walter Cântideo (HUWC/UFC)**

**HUWC/UFC**  
Comitê de Ética em Pesquisa  
Cód CEP- 025.04.09



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**  
Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE  
FONE: (85) 3366-8589 / 3366--8613 E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

Protocolo n°: 025.04.09

Pesquisadora Responsável: Diana Maria de Almeida Lopes

Departamento / Serviço:

Título do Projeto: “Avaliação da quimioprofilaxia secundária em pacientes candidatos ao uso de bloqueadores do TNF- $\alpha$  em hospital universitário de Fortaleza”

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cântideo analisou em sessão ordinária o projeto de pesquisa: “**Avaliação da quimioprofilaxia secundária em pacientes candidatos ao uso de bloqueadores do TNF- $\alpha$  em hospital universitário de Fortaleza**”, tendo como pesquisadora responsável Diana Maria de Almeida Lopes.

Baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), o Comitê de Ética resolve classificar o referido projeto como: **APROVADO.**

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 15/07/10).

Fortaleza, 15 de julho de 2009.

Dra. Mônica Cardoso Façanha  
Coordenadora do CEP-HUWC