

## REVISÃO DE TEMAS

# ATUALIZAÇÃO TERAPÊUTICA EM TUBERCULOSE: PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS DOS FÁRMACOS

*Joana Buarque Bisaglia,<sup>1</sup> William Mattos Santussi,<sup>2</sup> Ana Gessy Militão Guedes,<sup>3</sup>  
Andréia Patrícia Gomes,<sup>4</sup> Paulo Cesar de Oliveira<sup>5</sup> e Rodrigo Siqueira-Batista<sup>6</sup>*

### Resumo

A pronta identificação e o tratamento adequado dos pacientes com tuberculose permanecem como as medidas mais relevantes para o controle da doença. A terapia da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é capaz de curar mais de 90% dos enfermos, possuindo uma frequência relativamente baixa de efeitos adversos. Sem embargo, quando estes ocorrem, faz-se necessário o seu rápido diagnóstico pelo médico, bem como pelos demais profissionais de saúde, para que as medidas cabíveis em cada caso possam ser rapidamente adotadas. Revisar os efeitos adversos dos tuberculostáticos é o escopo do presente artigo.

Palavras-chave: tuberculose, tratamento, efeitos adversos.

### Summary

*The prompt identification and proper treatment of patients with tuberculosis remain as the most relevant issue to control the illness. Correct treatment is able to cure more than 90% on the patients, with low rate of adverse effects. Nevertheless, when they occur, it's necessary to identify them immediately, so that the intervention is promptly adopted. The ~~goal~~ aim of this paper is to review the adverse effects of the tuberculostatics.*

*Key words: tuberculosis, treatment, adverse effects.*

Artigo recebido em 15/08/2003, aprovado em 11/09/2003.

<sup>1</sup>Médica, membro discente da Liga Científica de Tuberculose/RJ. <sup>2</sup>Médico, Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET) – Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO). <sup>3</sup>Médica, Assessoria de Pneumologia Sanitária, CVE/SES/RJ. <sup>4</sup>Professora Adjunta das Disciplinas de Clínica Médica e Propedêutica Médica, Faculdade de Medicina de Teresópolis (FESO); Especialista em Doenças Infecciosas, UFRJ; Mestre em Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz; Médica, Assessoria de DST/AIDS, CVE/SES/RJ. <sup>5</sup>Professor Titular da Disciplina de Propedêutica Médica, Faculdade de Medicina de Teresópolis (FESO); Coordenador do NET, Mestre em Pneumologia, Universidade Federal Fluminense (UFF). <sup>6</sup>Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Teresópolis (FESO), Coordenador Científico do NET-FESO, Médico da Assessoria de Pneumologia Sanitária, CVE/SES/RJ; Médico do Serviço de Clínica Médica, HU Clementino Fraga Filho, UFRJ. *Enviar correspondência para R.S.B. E-mail: anaximandro@hotmail.com*





do desenvolvimento de resistência. O fármaco faz parte dos quatro esquemas básicos utilizados no tratamento de TB no Brasil (Quadros 1-4). Possui mecanismo de ação não completamente esclarecido. É uma droga de administração oral, sendo bem absorvida pelo trato gastrointestinal (TGI). A excreção se dá por via renal.

### **Etambutol**

O etambutol possui excelente ação contra quase todas as cepas de *M. tuberculosis*, sendo utilizado no Esquema I reforçado, nos casos de recidiva após cura ou retorno após abandono, pois inibe o crescimento da maioria dos bacilos da TB, resistentes à isoniazida e à estreptomomicina e dificilmente leva à resistência bacteriana. É eficaz também contra o *M. kansasii* e o *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Sua administração é feita por via oral, e a absorção se dá pelo TGI, tendo biodisponibilidade de aproximadamente 75 a 80% da dose administrada. Sua meia-vida varia de três a quatro horas e a excreção se dá por via renal, na maior parte de forma inalterada. Possui poucos efeitos colaterais, mas pacientes com a função renal comprometida devem ter a dose ajustada.

### **Etionamida**

A etionamida é indicada para os casos de falha no tratamento de primeira linha ou quando este é contra-indicado, sendo eficaz contra a maioria das cepas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiplas drogas. É de administração oral, com ampla distribuição em todos os tecidos, inclusive no liquor. A excreção ocorre pelos rins, com a meia-vida situando-se em torno de duas horas.

### **Estreptomomicina**

A estreptomomicina, fármaco pertencente ao grupo dos aminoglicosídeos, foi o primeiro medicamento comprovadamente eficaz no tratamento da tuberculose, sendo utilizado também para o *M. kansasii*. Atualmente é droga de segunda escolha, sendo administrada a hepatopatas ou àqueles pacientes com intolerância aos tuberculostáticos de primeira linha. A administração se dá por via intramuscular ou intravenosa.

## **Efeitos adversos**

As reações colaterais aos tuberculostáticos não são muito freqüentes na prática clínica, de modo que a maioria dos enfermos consegue completar o tratamento

sem manifestar qualquer alteração digna de menção.<sup>4</sup> Os principais fatores relacionados à ocorrência de efeitos adversos são:

- **dose:** pacientes que fazem superdosagem dos medicamentos são mais sujeitos a apresentar alterações pelos fármacos; daí a necessidade de se pesar o paciente em toda a consulta, de modo a evitar que as doses sejam maiores ou menores do que o necessário, o que pode ocasionar importantes efeitos indesejáveis<sup>(10)</sup>;

- **idade:** mais comum nos extremos de faixa etária;<sup>6,11-13</sup>

- **estado nutricional** – mais usual nos pacientes desnutridos;<sup>14</sup>

- **etilismo:** enfermos alcoolistas são mais freqüentemente acometidos, tanto para as manifestações gastrointestinais quanto para a hepatopatia;<sup>4</sup>

- **doença renal e/ou hepática:** estas condições dificultam a metabolização dos fármacos, podendo ocorrer superdosagem mais facilmente (além de haver maior risco de lesão hepática pelas drogas);<sup>15</sup>

- **co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV):** pelo maior número de fármacos empregados por estes pacientes, alguns dos quais sendo capazes de potencializar os efeitos adversos (p. ex., cetoconazol maximizando a hepatotoxicidade da rifampicina ou a didanosina que pode se “somar” à isoniazida na ocorrência de neuropatia periférica).<sup>9,16</sup>

De um modo geral, as principais reações adversas incluem efeitos colaterais de natureza irritativa, alérgica e tóxica (Quadro 6). A intolerância gastrointestinal ocorre pela ação irritativa dos fármacos. As reações alérgicas podem ser brandas (urticária, rash, prurido, edema de Quincke, icterícia colestática) ou graves (choque anafilático, discrasias sangüíneas, vasculites, nefrite intersticial), dependendo fundamentalmente do indivíduo. Qualquer substância presente na composição da droga pode ser a causadora da reação. As reações adversas de natureza tóxica ocorrem porque os antibióticos podem agir sobre as células humanas, além da atuação sobre as células bacterianas, provocando lesão. Por este mecanismo podem ocorrer alterações no sistema nervoso central e periférico, fígado e sistema hematopoiético.

De um modo geral, os principais efeitos adversos dos tuberculostáticos são:

- **intolerância digestiva:** Principalmente com rifampicina, isoniazida e pirazinamida, ocorrendo pela composição cáustica dos fármacos, levando à irritação local, provocando náuseas, vômitos, flatulência e diarreia, entre outros;<sup>17</sup>

- **coloração avermelhada de secreções:** como urina e suor, devendo-se à rifampicina. Aparece principalmente no início do tratamento;<sup>9</sup>

- **reações cutâneas:** Geralmente ocorrem lesões acneiformes (isoniazida), pruriginosas e dermatite esfoliativa (rifampicina e etionamida), as quais estão relacionadas à hipersensibilidade; entretanto, podem ser desencadeadas por qualquer substância presente na formulação destas drogas (por exemplo, conservantes);<sup>8</sup>

- **hepatotoxicidade:** Representa situação de grande variabilidade, ocorrendo desde elevação discreta de aminotransferases até hepatite franca, por vezes grave (rifampicina, isoniazida e pirazinamida),<sup>19,20</sup> sendo necessária a realização de transplante hepático.<sup>18</sup> A agressão ao fígado pode ser própria do fármaco (comportando-se como uma hepatotoxina) ou resultar de reação idiossincrásica. Quando a própria droga ou seus metabólitos levam à reação, ocorre lesão hepatocelular (necrose, inflamação e edema). Alguns trabalhos têm demonstrado a associação entre o polimorfismo do citocromo P450 e a susceptibilidade de hepatite fármaco-induzida.<sup>21</sup> Se há hipersensibilidade do paciente, ocorre reação do tipo colostático (necrose mínima ou ausente, estase biliar e reação inflamatória no espaço porta).

- **nefrotoxicidade:** Em relação à estreptomina, resulta da diminuição da filtração glomerular e inibição de fosfolipases celulares pelas drogas que se acumulam nas células do túbulo contorcido proximal. Por conta disso, é fácil perceber que esta reação é dose e tempo dependentes; vêm sendo descritos casos de insuficiência renal aguda relacionada à rifampicina.<sup>10</sup>

- **artralgias e gota:** Causada pela pirazinamida, associa-se ao aumento de excreção de ácido úrico;<sup>8</sup>

- **neuropatias:** São relatados quadros de neuropatia periférica reversível com o uso de piridoxina (isoniazida) e de neurite óptica (etambutol e isoniazida);<sup>9</sup>

- **anemias hemolíticas:** Um dos principais implicados é a rifampicina, sendo também descritas tais relações com o uso de isoniazida. Ocorrem por deposição de imunocomplexos e ativação do sistema complemento sobre as hemácias;<sup>4</sup>

- **distúrbios auditivos:** Relacionado à estreptomina (aminoglicosídeo), sendo secundário à lesões do VIII par craniano (podem ser afetadas as funções auditivas e vestibulares). Tais distúrbios são dose e tempo dependentes, estando igualmente relacionados à idade do paciente e ao uso prévio de fármacos ototóxicos.<sup>8</sup>

**Quadro 6. Fármacos, efeitos adversos e observações sobre os principais tuberculostáticos**

FÁRMACO	EFEITOS ADVERSOS	OBSERVAÇÕES
Rifampicina	Hipersensibilidade (incluindo reações cutâneas), efeitos adversos gastrointestinais, anemia hemolítica, leucopenia e plaquetopenia, nefrite intersticial, hepatite medicamentosa* (sobretudo se há uso concomitante de cetoconazol) e síndrome gripal.	Usada na quimioprofilaxia da doença meningocócica e da meningite por <i>Haemophilus influenzae</i> . Aumenta o metabolismo de contraceptivos orais (usar método anticoncepcional alternativo – por exemplo, condom), sulfoniluréias, cetoconazol e diazepam (entre outros). A rifampicina reduz o nível sérico dos inibidores da protease, o que pode comprometer o tratamento de pacientes infectados pelo HIV.
Isoniazida	Hepatotoxicidade*, distúrbios gastrointestinais, neurites periféricas (em alcoólatras e na AIDS, principalmente), neurite óptica, convulsões, anemia hemolítica, leucopenia e plaquetopenia.	Empregada para a quimioprofilaxia de tuberculose. Nos pacientes com AIDS, em alcoólatras, desnutridos e em gestantes, associar piridoxina (vitamina B6) ao esquema de tratamento para tuberculose. A hepatotoxicidade ocorre principalmente em indivíduos maiores de 20 anos, podendo haver elevação discreta e assintomática das aminotransferases (manter a droga) ou hepatite medicamentosa (interromper a terapêutica).
Pirazinamida	Hepatotoxicidade*, efeitos adversos gastrointestinais, artralgia, hiperuricemia, gota e rabdomiolise.	Como este fármaco inibe a excreção de urato, leva à hiperuricemia, podendo causar crises agudas de gota. Quando utilizada em esquemas com rifampicina há redução da chance de hiperuricemia. Deve-se sempre realizar provas de função hepática antes de iniciar o tratamento, pois este medicamento é hepatotóxico, podendo levar a episódios de hepatite.
Etambutol	Efeitos adversos gastrointestinais, neurite óptica e hipersensibilidade.	Averiguar alterações visuais nos pacientes em uso do fármaco. É contra-indicado em menores de cinco anos de idade (por não ser possível averiguar as alterações visuais).
Etionamida	Neuropatias periféricas, convulsões, distúrbios da afetividade, ginecomastia, rash, hepatotoxicidade* e irregularidades menstruais	A maioria das cepas de <i>M. tuberculosis</i> resistentes a múltiplos fármacos é sensível à etionamida. É contra-indicada em gestantes dada a observação de teratogenicidade animal.
Estreptomina	Nefrotoxicidade e ototoxicidade; injeção intravenosa em bolus associado a ocorrência de bloqueio neuromuscular.	Para adultos, a dose usual é de 1g/dia, por via intramuscular. Em idosos (idade > 60 anos) a dose preconizada é de 500mg/dia, via intramuscular. É contra-indicada em gestantes.

Fonte: Adaptado de Siqueira-Batista R. Antimicrobianos. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Santos SS, Almeida LC, Figueiredo CES, Bedoya-Pacheco S. Manual de Infectologia. Rio de Janeiro: Revinter 2003.

Na dependência do tipo e da gravidade dos efeitos adversos, pode haver indicação de ajustes na administração, suspensão temporária ou mesmo definitiva de um ou mais tuberculostáticos. São efeitos que indicam interrupção do tratamento: hipersensibilidade cutânea, alterações auditivas, distúrbios do sistema nervoso central (convulsões, alterações afetivas, neurite óptica), nefropatias (insuficiência renal aguda e/ou nefrite intersticial), rabdomiolise, alterações hematológicas (anemia, leucopenia, plaquetopenia) e hepatotoxicidade.<sup>22</sup> A internação hospitalar estará indicada em alguns casos, como por exemplo, na hepatite medicamentosa e na insuficiência renal aguda (Quadro 7).

**Quadro7. Efeitos adversos e condutas terapêuticas no tratamento da tb**

EFEITO	DROGA	CONDUTA
<b>EFEITOS MENORES</b>		
Irritação gástrica (náusea, vômito) Epigastralgia e dor abdominal	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida	Reformular os horários de administração da medicação e avaliar a função hepática
Artralgia ou artrite	Pirazinamida Isoniazida	Medicar com ácido acetilsalicílico
Neuropatia periférica (queimação das extremidades)	Isoniazida Etambutol	Medicar com piridoxina (vitamina B6)
Cefaléia e mudança de comportamento (euforia, insônia, ansiedade e sonolência)	Isoniazida	Orientar
Prurido cutâneo	Isoniazida Rifampicina	Medicar com anti-histamínico
Hiperuricemia (com ou sem sintomas)	Pirazinamida Etambutol	Orientação dietética (dieta hipopurínica)
Febre	Rifampicina Isoniazida	Orientar
<b>EFEITOS MAIORES</b>		
Exantemas	Estreptomicina Rifampicina	Suspender o tratamento; reintroduzir o tratamento droga a droga após resolução; substituir o esquema nos casos graves ou recidivantes
Hipoacusia	Estreptomicina	Suspender a droga e substituí-la pela melhor opção
Vertigem e nistagmo	Estreptomicina	Suspender a droga e substituí-la pela melhor opção
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica e coma	Isoniazida	Substituir por estreptomicina + etambutol
Neurite ótica	Etambutol Isoniazida	Substituir
Hepatotoxicidade (vômitos, hepatite, alteração das provas de função hepática)	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida	Suspender o tratamento temporariamente até resolução
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite	Rifampicina Isoniazida	Dependendo da gravidade, suspender o tratamento e reavaliar o esquema de tratamento
Nefrite intersticial	Rifampicina principalmente intermitente	Suspender o tratamento
Rabdomiólise com mioglobinúria e insuficiência renal	Pirazinamida	Suspender o tratamento

Fonte: Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica/Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde/Departamento de Atenção Básica - 6.ed. rev. e ampl. - Brasília: Ministério da Saúde, 2002

### Considerações finais

Os tuberculostáticos são fármacos no sentido mais genuíno do termo. *farmakon*, do grego, significa aquilo que é simultaneamente veneno e remédio, albergando

em si mesmos o potencial de curar a tuberculose, mas também de provocar efeitos adversos de variável natureza e gravidade, alguns dos quais com desenlace fatal.

Mas, felizmente, os medicamentos utilizados no tratamento da enfermidade causada pelo *M. tuberculosis* mostram-se, habitualmente, bastante seguros, ocorrendo baixa incidência de efeitos adversos quando do seu uso. As manifestações colaterais mais comuns são pouco graves, podendo ser contornadas com uso de medicação sintomática ou interrupção temporária das drogas, a qual pode ser seguida de reintrodução gradual e estritamente monitorizada.

Deste modo, a identificação precoce de efeitos adversos é crucial para que estes sejam adequadamente abordados, cabendo assim uma boa relação médico-paciente — pautada no diálogo, na qual sejam fornecidas informações claras e em linguagem acessível aos enfermos em tratamento. Esta é a condição *sine qua non* para o bom andamento da terapêutica. Ademais, é importante avaliar o paciente periodicamente, através da anamnese, do exame físico e da solicitação de exames laboratoriais, antecipando o surgimento de uma situação mais grave.

### Referências bibliográficas

- Hijjar MA, Oliveira MJPR, Teixeira GM. A tuberculose no Brasil e no mundo. Bol Pneumol Sanit 2001 jul/dez; 9(2): 9-15.
- Ministério da Saúde. Manual técnico para o controle da tuberculose: (Série A: Normas e Manuais Técnicos: no. 148). Brasília: (Brasil); 2002.
- UNAIDS. Aids epidemic update: december 1998. UNAIDS Report; 1998.
- Ministério da Saúde. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5a ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT; 2002. 236p.
- Ministério da Saúde. Tuberculose. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde/Fundação Nacional de Saúde; 2002.
- Oliveira PC, Nunes CP, Oliveira JM. Tuberculose. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Santos SS, Almeida LC, Figueiredo CES, Bedoya-Pacheco S. Manual de infectologia. Rio de Janeiro: Revinter 2002:350-56.
- Oliveira HB, Moreira Filho DC. Abandono de tratamento e recidiva da tuberculose: aspectos de episódios prévios. Campinas, SP, Brasil, 1993-1994. Rev Saúde Pública 2000; 4(5):123-29.

8. Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. São Paulo: Atheneu; 2002.
9. Siqueira-Batista R. Antimicrobianos. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Santos SS, Almeida LC, Figueiredo CES, Bedoya-Pacheco S. Manual de infectologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2003.
10. Muthukumar T, Jayakumar M, Fernando EM, Muthusethupathi MA. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40(4):690-96.
11. Lo Bue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(4):443-47.
12. Narita N, Yoshikawa M, Tamaki S, Konishi M, Kimura H, Okamura H. Pulmonary tuberculosis in the elderly: the diagnosis and the treatment. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2002;39(6):598-601.
13. Ohkawa K, Hashiguchi M, Ohno K, Kiuchi C, Takahashi S, Kondo S, et al. Risk factors for antituberculous chemotherapy-induced hepatotoxicity in Japanese pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(2):220-26.
14. Karyadi E, West CE, Nelwan RH, Dolmans WM, Schultink JW, Van der Meer JW. Social aspects of patients with pulmonary tuberculosis in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002;33(2):338-45.
15. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial* 2003;16(1):38-44.
16. Gomes AP, Siqueira-Batista R, Rachid M. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Santos SS, Almeida LC, Figueiredo CES, Bedoya-Pacheco S. Manual de infectologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2003.
17. Wong CY, Law GT. Treating pulmonary TB. Revisiting an old problem. *Aust Fam Physician* 2001;30(8):763-66.
18. Kunimoto D, Warman A, Beckon A, Doering D, Melenka L. Severe hepatotoxicity associated with rifampin-pyrazinamide preventative therapy requiring transplantation in an individual at low risk for hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 2003;36(12):158-56.
19. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(11):1472-77.
20. Castro KG, Jereb JA, Koppaka VR, Cohn DL. Fatal liver injury associated with rifampicin-pyrazinamide treatment of latent tuberculosis infection. *Chest* 2003;123(3):967.
21. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Chang SC, Chiang CH, Chang FY, et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2003;37(4):924-30.
22. Kritski AL, Conde MB, Souza GRM. Tuberculose: do ambulatório à enfermaria. São Paulo: Atheneu; 2000.
23. Siqueira-Batista R. Deuses e Homens: mito, filosofia e medicina na Grécia antiga. São Paulo: Landy; 2003.