

Efeitos adversos decorrentes do tratamento poliquimioterápico da tuberculose em pacientes com e sem HIV: Uma revisão integrativa

Adverse effects resulting from polychemical therapy treatment of tuberculosis in patients with and without HIV: An integrative review

Efectos adversos resultantes del tratamiento multimedicamentoso de la tuberculosis en pacientes con y sin VIH: Una revisión integradora

Recebido: 03/03/2024 | Revisado: 15/03/2024 | Aceitado: 16/03/2024 | Publicado: 19/03/2024

Sofia de Menezes Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0194-5500>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: sofia.dmalves@aluno.uepa.br

Cássio Freitas Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0079-5840>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: cassiotuc27@gmail.com

Márcia Larissa Batista Alho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9756-2831>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: marcia.lbalho@aluno.uepa.br

Francisco Xavier Palheta Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3830-3659>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: franciscopalheta@hotmail.com

Resumo

A tuberculose (TB) é uma patologia infecciosa bacteriana cujo tratamento básico é disponibilizado de maneira gratuita no Sistema Único de Saúde (SUS) e utiliza quatro medicamentos: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Adicionalmente, a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) aumenta a chance de desenvolver TB; nesse contexto, a combinação de medicamentos juntamente com a sobreposição de efeitos colaterais pode exercer impacto na qualidade de vida e na aderência ao tratamento. Dessa forma, esta revisão integrativa objetivou comparar os efeitos adversos associados ao tratamento da tuberculose em pacientes com coinfeção por HIV e pacientes sem HIV, sendo um estudo observacional, transversal e retrospectivo, com dados de estudos publicados entre 2018 a 2023, utilizando os termos (DeCS/MeSH): “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”; “Tuberculosis”; “HIV”. Após a realização da busca, 16 trabalhos foram selecionados. Percebeu-se que, em maioria, os efeitos adversos são leves, sendo que distúrbios gastrointestinais como náuseas, vômitos e dor foram os mais prevalentes. Em relação aos graves, destacou-se a hepatotoxicidade. Em pacientes com coinfeção TB HIV as alterações hepáticas eram as mais comuns, sendo o grupo mais suscetível a desenvolvimento de níveis tóxicos. Portanto, a abordagem do tratamento da tuberculose não deve se limitar apenas à eficácia do esquema terapêutico, também necessita de cuidados especiais aos efeitos adversos e fatores individuais, principalmente em pacientes coinfectados com HIV, visando manter o equilíbrio entre qualidade de vida e o sucesso no combate à doença.

Palavras-chave: Tuberculose; Vírus da imunodeficiência humana; Coinfeção pelo HIV; Poliquimioterapia.

Abstract

Tuberculosis (TB) is an infectious bacterial pathology whose basic treatment is available free of charge in the Unified Health System (SUS) and uses four medications: rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol. Additionally, infection with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) increases the chance of developing TB; In this context, the combination of medications together with overlapping side effects can have an impact on quality of life and adherence to treatment. Therefore, this integrative review aimed to compare the adverse effects associated with tuberculosis treatment in patients with HIV co-infection and patients without HIV, being an observational, cross-sectional and retrospective study, with data from studies published between 2018 and 2023, using the terms (DeCS/MeSH): “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”; “Tuberculosis”; “HIV”. After carrying out the search, 16 works were selected. It was noticed that, for the most part, the adverse effects are mild, so that gastrointestinal disorders such as nausea, vomiting and pain were the most prevalent. Regarding serious issues, hepatotoxicity stood out. In patients with TB HIV co-infection, liver changes were the most common, being the group most susceptible to the development of

toxic levels. Therefore, the approach to tuberculosis treatment should not be limited only to the effectiveness of the therapeutic regimen, it also requires special care regarding adverse effects and individual factors, especially in patients co-infected with HIV, aiming to maintain a balance between quality of life and success in combating the disease.

Keywords: Tuberculosis; Human immunodeficiency virus; HIV co-infection; Polychemotherapy.

Resumen

La tuberculosis (TB) es una patología infecciosa bacteriana cuyo tratamiento básico está disponible de forma gratuita en el Sistema Único de Salud (SUS) y utiliza cuatro medicamentos: rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol. Además, la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) aumenta las posibilidades de desarrollar tuberculosis; En este contexto, la combinación de medicamentos junto con efectos secundarios superpuestos puede tener un impacto en calidad de vida y adherencia al tratamiento. Por tanto, esta revisión integradora tuvo como objetivo comparar los efectos adversos asociados al tratamiento de tuberculosis en pacientes con coinfección por VIH y pacientes sin VIH, siendo un estudio observacional, transversal y retrospectivo, con datos de estudios publicados entre 2018 y 2023, utilizando la terminología (DeCS/MeSH): "Efectos secundarios y reacciones adversas relacionados con los medicamentos"; "Tuberculosis"; "VIH". Luego de realizar la búsqueda, 16 obras fueron seleccionadas. Se observó que, en su mayoría, los efectos adversos son leves, siendo que trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos y dolor fueron más prevalentes. En relación a los graves, destacó la hepatotoxicidad. En pacientes con coinfección TB-VIH, las alteraciones hepáticas fueron más comunes, siendo el grupo más susceptible al desarrollo de niveles tóxicos. Por tanto, el abordaje del tratamiento de la tuberculosis no debe limitarse sólo a eficacia del régimen terapéutico, también requiere especial cuidado respecto de los efectos adversos y de los factores individuales, especialmente en pacientes coinfectados por el VIH, con el objetivo de mantener un equilibrio entre calidad de vida y éxito en la lucha contra la enfermedad.

Palabras clave: Tuberculosis; Virus de inmunodeficiencia humana; Coinfección por VIH; Poliquimioterapia.

1. Introdução

A tuberculose (TB) é uma patologia infecciosa bacteriana que tem como principal agente causador o *Mycobacterium tuberculosis*, sendo transmitido principalmente por indivíduos infectados com a forma ativa da doença. Globalmente, a tuberculose afeta uma vasta quantidade de pessoas, atingindo cerca de 1,7 bilhão de indivíduos, com um alarmante registro de 10,1 milhões de novos casos surgindo anualmente e levando a 1,6 milhão de óbitos (Ministério da Saúde, 2023).

Associada a essa preocupante prevalência, tal enfermidade é responsável por sequelas devastadoras nos âmbitos da saúde pública, da sociedade e da economia (Organização Pan-Americana da Saúde [OPAS], 2022). Em relação aos cuidados em saúde, a TB representa uma carga significativa, sendo suportada sobretudo por comunidades com dificuldades socioeconômicas e por grupos que vivem em condições de marginalização (Sales, 2015). O Brasil está entre os 22 países que concentram 80% dos casos globais de TB. Nacionalmente, cerca de 67 mil novos casos de TB são relatados por ano, resultando em aproximadamente 4,5 mil mortes a cada ano devido à doença (Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2014).

Acerca dos aspectos clínicos da TB, sintomas inespecíficos que podem piorar com o tempo são descritos. Os mais comuns incluem fadiga, perda de apetite, sudorese noturna, fraqueza, perda de peso, febre persistente e tosse. Nos pulmões, pode haver dor torácica e tosse, podendo estar acompanhadas por hemoptise raramente. Outros sintomas envolvem palidez, linfonodos inchados, aumento do fígado e baço, erupções cutâneas, inflamação nos olhos e dor nas articulações. A tosse persistente é um sintoma-chave da forma pulmonar (Secretaria da Saúde, 2021).

O diagnóstico da tuberculose envolve diferentes métodos, incluindo pesquisa direta do *M. tuberculosis*, cultura, inoculação, histopatologia e prova terapêutica. A cultura tradicional de Löwenstein leva semanas, enquanto o sistema Bactec® pode dar resultados em poucos dias. A PCR é uma técnica eficaz, embora pouco comum, permitindo identificar o DNA do *M. tuberculosis* mesmo em pequenas quantidades do agente (Azulay, 2021).

O tratamento básico gratuito da tuberculose no Sistema Único de Saúde (SUS), indicado na conduta inicial, dura pelo menos seis meses e utiliza quatro medicamentos: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Assim, a cura da doença ocorre com o cumprimento do tratamento adequado e completo. Os profissionais de saúde desempenham um papel crucial no apoio e monitoramento do tratamento, com enfoque humanizado. O método de Tratamento Diretamente Observado (TDO), realizado por esses profissionais, é uma estratégia chave para promover a adesão ao tratamento, garantindo a administração

correta dos medicamentos (Ministério da Saúde, 2023).

Em relação a possíveis reações adversas, nos casos de tratamento à base de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (esquema RIPE), podem ser categorizadas em dois grupos principais: i) reações adversas menores, geralmente não exigindo a suspensão do medicamento anti-TB; ii) reações adversas maiores, que geralmente levam à interrupção do tratamento (Ministério da Saúde, 2019).

No cenário global, um ponto de preocupação é a coinfeção da TB com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Estima-se que aproximadamente 10 milhões de indivíduos estejam enfrentando uma coinfeção de ambas as doenças. A coinfeção de tuberculose e HIV (TB-HIV) é um desafio crucial na redução da mortalidade, visto que a tuberculose é uma causa significativa de doença e morte em pessoas vivendo com HIV (PVHIV), com as chances de desenvolver tuberculose sendo 16 a 27 vezes maiores para PVHIV do que para pessoas sem HIV. A própria infecção pelo HIV é um importante fator de risco para desenvolver ativamente a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, destacando a necessidade de intervenções eficazes para lidar com essa coinfeção (Ministério da Saúde, 2019).

O período entre 1985 e 1992 testemunhou um aumento nos casos de tuberculose nos Estados Unidos, impulsionado pelo crescimento da doença em grupos como portadores de HIV, imigrantes, populações carcerárias e pessoas sem teto. No entanto, os esforços de saúde pública conseguiram reverter essa tendência, resultando em uma queda de casos desde 1993. No cenário atual, os EUA registram cerca de 14.000 novos casos de tuberculose ativa a cada ano, com metade deles ocorrendo em indivíduos nascidos fora do país (Kumar, 2016).

Nesse contexto, a combinação de múltiplos medicamentos juntamente com a sobreposição de efeitos colaterais e interações medicamentosas pode ter um impacto na qualidade de vida e na aderência ao tratamento de indivíduos que enfrentam a coinfeção de tuberculose e HIV (Carvalho et al., 2021). Desse modo, destaca-se que a presente pesquisa, através de uma revisão integrativa de literatura, visa comparar os efeitos adversos associados ao tratamento da tuberculose em pacientes com coinfeção por HIV e pacientes sem HIV, para que se possa compreender as nuances envolvidas no uso do esquema básico de tratamento da doença e, com isso, delimitar um panorama geral que possa vir a facilitar o manejo desses pacientes.

2. Metodologia

O presente estudo não precisou ser submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Esta é uma revisão integrativa de literatura, sendo um estudo observacional, transversal e retrospectivo. Fundamentou-se na estratégia de pesquisa para revisões sistemáticas e meta-análises baseada em evidências, PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), com a construção de um fluxograma que sintetiza o processo de elaboração da revisão (Page et al., 2021) Baseou-se também nos passos propostos por Donato e Donato: (1) Formular uma questão de investigação; (2) Produzir um protocolo de investigação e efetuar o seu registo; (3) Definir os critérios de inclusão e de exclusão; (4) Desenvolver uma estratégia de pesquisa e pesquisar a literatura – encontrar os estudos; (5) Seleção dos estudos; (6) Avaliação da qualidade dos estudos; (7) Extração dos dados; (8) Síntese dos dados e avaliação da qualidade da evidência; (9) Disseminação dos resultados – Publicação (Donato & Donato, 2019).

Os estudos incluídos nesta revisão responderam à seguinte pergunta: “Pacientes tuberculosos com e sem HIV: existem diferenças nos efeitos adversos devido ao tratamento básico?”. Esta baseia-se na estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho: P – Pacientes com tuberculose; I – Uso do tratamento básico para tuberculose; C – Comparação entre pacientes tuberculosos com e sem HIV; O – Existência de diferença entre os efeitos adversos). Assim escolhida para permitir uma busca direcionada e que cumpra os objetivos propostos.

Além disso, compõem os critérios de inclusão: estudos dos últimos 5 anos (2018 – 2023); em português, inglês e espanhol; estudos que utilizam dados primários. De maneira semelhante, foram excluídos estudos com animais/in vitro; trabalhos

indisponíveis gratuitamente e incompletos; aqueles classificados com nível de evidência “Muito Baixo”, segundo o sistema GRADE; estudos que utilizem pacientes com TB pulmonar latente ou com formas resistentes de TB; estudos que utilizem como amostra pacientes que façam uso de outros medicamentos de uso contínuo além da poliquimioterapia e anti-retroviral ou correspondente para tratamento de HIV.

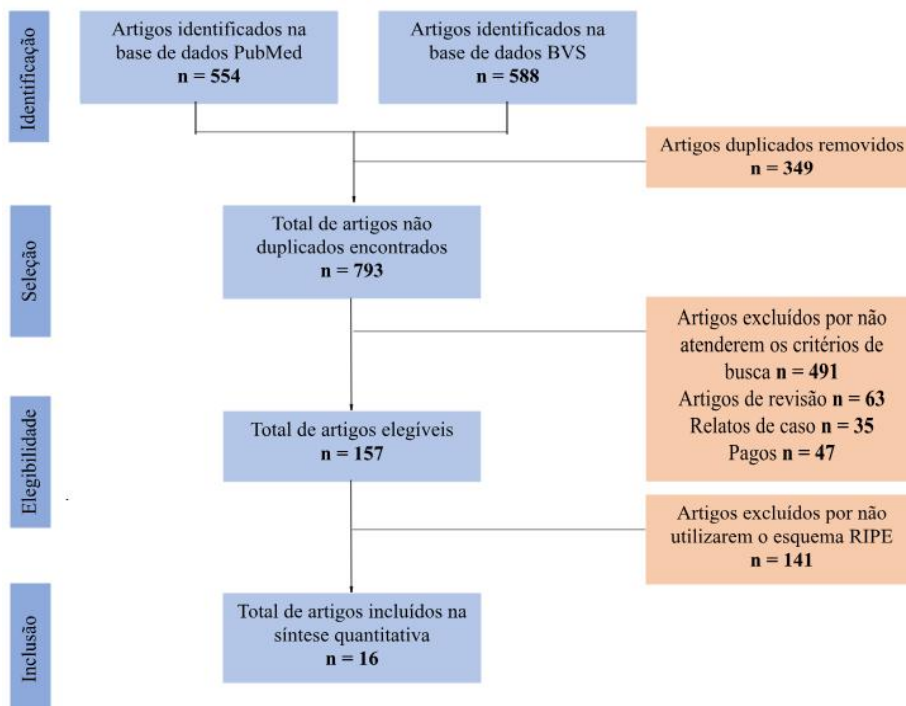
Para definição dos descritores foi utilizada a plataforma Descritores em Ciências da Saúde/ Medical Subject Headings (DeCS/MeSH): “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”; “Tuberculosis”; “HIV”. Em associação aos operadores booleanos “AND” e “OR”, aplicados em inglês da seguinte forma: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions AND ((Tuberculosis AND HIV) OR (Tuberculosis)). Para a coleta dos estudos, foram utilizadas as bases de dados Medicine and National Institutes of Health (PubMed) e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). Nestas, foram aplicados à busca os filtros de publicações feitas nos últimos 5 anos.

Os artigos analisados foram agrupados e selecionados a partir dos critérios de elegibilidade, de forma que para esta análise foi produzido um quadro com informações como autor, ano, objetivos e desfechos para melhor visualização (Higgins, 2022). Dessa forma, a seleção foi realizada por todos os pesquisadores, inicialmente, de maneira independente, concomitante ao registro na planilha e quadro. Trabalhos divergentes foram analisados em conjunto. A ferramenta gerenciadora de referências Rayyan foi utilizada para organizar e agrupar os textos obtidos nas duas bases de dados, por meio dele foi possível identificar e excluir duplicatas e pontuar motivos de exclusão. Também foi avaliado o nível de evidência e a força de recomendação em saúde de cada trabalho selecionado, conforme o Sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde. Por meio dele classifica-se a qualidade da evidência em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo (Ministério da Saúde, 2014).

3. Resultados

A partir dos critérios estabelecidos para a revisão, foram selecionados 16 artigos para a discussão (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de pesquisa dos artigos.



Fonte: Autores (2023).

Foram identificados 554 estudos na base de dados PubMed e 588 estudos na base de dados BVS. Após a remoção dos trabalhos duplicados (n = 349), restaram 793 trabalhos na etapa de seleção. Durante a seleção, foram excluídos trabalhos que, pela leitura do título e resumo, não atendiam aos critérios de busca, estudos secundários, como as revisões sistemáticas, além dos relatos de caso e de artigos pagos, os quais totalizaram 636 estudos excluídos. Com o montante de 157 artigos elegíveis, após minuciosa leitura dos textos na íntegra, 141 foram excluídos por não utilizarem o esquema RIPE (R = rifampicina, I = isoniazida, P = pirazinamida, E = etambutol) como esquema terapêutico no tratamento para a TB. Assim, 16 artigos foram incluídos para a discussão da presente revisão integrativa.

O Quadro 1 apresenta a distribuição dos artigos conforme autor e ano, título, objetivo e tipo de estudo.

Quadro 1 - Sumarização dos artigos selecionados para a revisão.

AUTOR E ANO		TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO E NÍVEL DE EVIDÊNCIA
1	AMALBA et al. 2021	Avaliando a prevalência e o efeito de reações adversas a medicamentos entre pacientes que recebem medicamentos antituberculosos de primeira linha no Hospital de Ensino de Tamale, Gana.	Avaliar os efeitos adversos no tratamento para TB com as drogas de primeira linha em pacientes sem HIV, realizado no Tamale Teaching Hospital, Gana.	Transversal/ Moderado
2	ENOH et al. 2020	Níveis anormais de enzimas hepáticas e hepatotoxicidade em pacientes com HIV positivo, tuberculose e coinfectados com HIV/tuberculose em tratamento na Divisão de Fako, Região Sudoeste dos Camarões.	Avaliar a hepatotoxicidade em pacientes com TB, TB/HIV e HIV/AIDS, no Hospital Regional de Limbe (LRH), Anexo do Hospital Regional de Buea (BRHA) e Hospital Batista de Mutengene (MBH), na Divisão de Fako, Região Sudoeste dos Camarões, entre setembro de 2018 e novembro de 2019.	Coorte/Alto
3	GONÇALVES et al. 2020	Efeitos adversos no tratamento da tuberculose.	Analisar ocorrências de efeitos adversos relacionados a medicamentos no tratamento de tuberculose, tratados no Ambulatório de Tuberculose e Hanseníase de São José do Rio Preto, São Paulo, no período de 2010 a 2015.	Transversal/ Moderado
4	DEMIR et al. 2022	Avaliação dos componentes diagnósticos e manejo da tuberculose pulmonar na infância: um estudo prospectivo em Istambul, Turquia.	Demonstrar as características demográficas, diagnósticas e os resultados do tratamento para TB, na Universidade Bezmialem Vakif, Hospital de Pesquisa e Treinamento de Sureyyapaşa e Universidade de Maltepe, entre setembro de 2006 e abril de 2016, Turquia.	Coorte/Alto
5	HASE et al. 2021	Tuberculose Pulmonar em Idosos: Aumento da Mortalidade Relacionada à Tuberculose nos Dois Primeiros Meses do Início do Tratamento.	Examinar as diferenças nos resultados do tratamento da tuberculose por idade de pacientes no Hospital Nacional da Organização Ibarakihigashi, na Prefeitura de Ibaraki, Japão.	Coorte/Alto
6	GARCIA et al. 2019	Reações adversas a medicamentos antituberculose em pacientes de 0 a 18 anos atendidos na unidade de tuberculose do Hospital Infantil Doctor Robert Reid Cabral, de junho a dezembro de 2017, República Dominicana.	Determinar as reações adversas a medicamentos antituberculose em pacientes de 0 a 18 anos atendidos no Hospital Infantil Doctor Robert Reid Cabral, em Santo Domingo - República Dominicana, durante o período de junho a dezembro de 2017.	Transversal/ Moderado
7	VALADARES et al. 2019	Associação de reação adversa a medicamentos antituberculose com qualidade de vida em pacientes em um hospital de referência terciária.	Avaliar os efeitos adversos por antiTB em pacientes internados em um hospital terciário de referência em Belo Horizonte, Minas Gerais (MG) e analisar sua associação com a qualidade de vida.	Transversal/ Moderado
8	TWEED et al. 2018	Toxicidade associada à quimioterapia para tuberculose no estudo REMoxTB.	Caracterizar com precisão os pacientes de maior risco, a incidência e a natureza da toxicidade relacionada à terapia padrão da TB e investigar o impacto da toxicidade nos resultados do tratamento. Comparar a incidência de toxicidade para a terapia padrão de TB e os dois braços experimentais em REMoxTB.	Estudo clínico randomizado/Alto

9	TWEED et al. 2019	Toxicidade relacionada ao tratamento padrão da tuberculose pulmonar e resultados do tratamento no estudo REMoxTB de acordo com o status de HIV.	Obter um quadro detalhado da incidência de toxicidade relacionada ao tratamento e das taxas de cura de TB de acordo com o status do HIV.	Estudo clínico randomizado/Alto
10	THONTHAM et al. 2021	Experiência de sintomas de reação adversa a medicamentos entre pacientes do sexo masculino e feminino com tuberculose pulmonar recém-diagnosticada na Tailândia.	Investigar diferenças entre os sexos de sintomas vivenciados em quatro dimensões: presença, frequência, gravidade e sofrimento das ADRs.	Transversal/Moderado
11	SOULEYMANE et al. 2023	Alta taxa de reações adversas a medicamentos com um novo regime de retratamento da tuberculose que combina doses triplas tanto de isoniazida quanto de rifampicina.	Determinar se um período de 6 meses de regime de primeira linha com dose tripla de RMP e INH não é inferior (margem de 10%) em termos de segurança em comparação com uma dose normal de regime em pacientes previamente tratados com Rs-TB recorrente.	Estudo clínico randomizado/Alto
12	SOBRAL et al. 2020	Efeitos adversos às drogas antituberculoze: hepatotoxicidade.	Verificar a frequência de EAs em pacientes em uso de drogas anti-TB de primeira linha, além dos fatores de risco associados aos efeitos adversos e à hepatotoxicidade.	Transversal/Moderado
13	SANT'ANNA et al. 2023	Impacto das reações adversas a medicamentos nos resultados do tratamento da tuberculose.	Avaliar o impacto da ATT nas RAM e identificar fatores associados aos resultados do tratamento em uma coorte de pacientes diagnosticados e tratados para TB, incluindo PVHIV.	Coorte/Alto
14	RUIZ et al. 2018	Características atuais da coinfeção tuberculose e vírus da imunodeficiência humana (HIV) em uma coorte de pacientes hospitalizados em Medellín, Colômbia.	Descrever a epidemiologia, características clínicas, diagnóstico, padrões de resistência, efeitos de medicamentos contra tuberculose e mortalidade em pacientes coinfectados.	Coorte/Alto
15	KIM et al. 2019	Reações cutâneas adversas a medicamentos em pacientes com eosinofilia no sangue periférico durante o tratamento antituberculoze.	Avaliar a prevalência e o significado clínico da eosinofilia do sangue periférico em pacientes submetidos a tratamento anti-TB.	Coorte/Alto
16	KWON et al. 2020	A alta incidência de eventos adversos graves devido à pirazinamida em pacientes idosos com tuberculose.	Determinar a incidência e os fatores de risco para eventos adversos graves (SAE) devido à pirazinamida (PZA) durante o tratamento antituberculoze de primeira linha.	Coorte/Alto

Fonte: Autores (2023).

Em relação aos anos de publicação dos artigos, constatou-se que 2020 e 2019 apresentaram o maior número de artigos publicados, com 4 artigos cada, correspondendo a 50% das publicações incluídas. No ano de 2023, foram publicados 02 artigos (12.50%), enquanto nos anos de 2018 e 2021, cada um apresentou 02 e 03 artigos publicados, respectivamente, representando 12,50% e 18.75%. Por último, o ano de 2022 teve 01 artigo selecionado, correspondendo a 6.25%. Quanto à categorização do tipo de estudo, identificou-se que 07 artigos são do tipo coorte, 06 transversais e 03 estudos clínicos randomizados, verificando-se maior predominância de estudos de coorte, que representam 43.75%. Por fim, acerca do nível de evidência, 10 estudos apresentaram qualidade de evidência Alto (artigos 2, 4, 5, 8, 9, 11, 13, 14, 15 e 16) e 06 apresentam qualidade de evidência Moderado (artigos 1, 3, 6, 7, 10, e 12).

4. Discussão

De maneira geral, apesar das medicações empregadas no tratamento da tuberculose serem eficazes contra o bacilo, os pacientes em tratamento podem experimentar efeitos adversos, contudo, a maioria dos pacientes conclui o tratamento sem apresentar reações adversas significativas (Gonçalves et al., 2020; García-García et al., 2019).

O presente estudo evidenciou que o principal efeito adverso relacionado aos pacientes em tratamento anti-TB sem HIV foram as desordens gastrointestinais, como náusea, vômito e dor abdominal, que demonstraram uma incidência de 40 a 80% nos pacientes que apresentaram algum episódio adverso (Gonçalves et al., 2020; García-García et al., 2019; Anthony & Adapalala, 2021; Demir et al., 2022; Sobral et al., 2020; Kim et al., 2019). Geralmente, esses sintomas estão atrelados a rifampicina,

isoniazida e pirazinamida, sendo menos frequente sua associação ao uso do etambutol (Gonçalves et al., 2020). Tais efeitos, apesar de serem considerados leves, precisam ser monitorados e avaliados, pois podem levar o paciente a pular a medicação, e, consequentemente, interromper por completo o tratamento (Gonçalves et al., 2020; Anthony & Adapalala, 2021). Na prática clínica, não foi indicado a suspensão da tomada das medicações, mas houve a orientação do uso próximo às refeições, usualmente, 2 horas após a alimentação (Gonçalves et al., 2020). Outras reações adversas menores, como urina de cor avermelhada, cefaléia e prurido também foram relatadas, porém com percentuais de incidência mais modestos, resultando em uma conduta de orientação ao paciente e manejo sintomatológico por parte da equipe de saúde. Nestes casos, não é necessário interromper ou substituir o esquema básico (Gonçalves et al., 2020; García-García et al., 2019; Anthony & Adapalala, 2021; Demir et al., 2022).

Apesar do predomínio de efeitos adversos leves, a hepatotoxicidade foi um importante efeito colateral maior (Sobral et al., 2020; Souleymane et al., 2023). Essa reação adversa representa 10,6% dos casos, estando as variáveis doença hepática anterior e diabetes associadas a um maior fator de risco para a ocorrência desse evento (Sobral et al., 2020). Os sistemas hepático e biliar foram os mais afetados por efeitos colaterais mais graves (Sant'Anna et al., 2023; Tweed, 2018). As desordens gastrointestinais (23.9%), seguidas de desordens metabólicas e nutricionais (22.4%), foram os eventos mais comuns relacionados a resultados desfavoráveis (Sant'Anna et al., 2023). Entre os medicamentos do esquema básico, a pirazinamida demonstrou maior associação a efeitos adversos severos, definidos como aqueles que levam à descontinuação da medicação devido a efeitos intratáveis ao tratamento convencional, tais como hepatotoxicidade e artralgia (Kwon, 2020).

Por outra perspectiva, um estudo apontou como reações adversas observadas mais frequentemente, hematúria (68.5%), disúria (56.2%) e xerostomia (56.2%) (Valadares et al., 2019). Efeitos cutâneos também foram identificados como consequência do tratamento anti-TB, sendo associados a eosinofilia sanguínea periférica, de forma que o nível de eosinofilia aumentava de acordo com a gravidade da reação cutânea. Entre as reações de pele incluem-se, entre as mais leves, prurido e erupção cutânea; e DRESS (síndrome da reação a drogas com eosinofilia e outras manifestações sistêmicas) e SSJ/NET (descolamento epidérmico e erosão da membrana mucosa) como efeitos graves (Kim et al., 2019; Kwon, 2020).

Além disso, foi verificada uma associação entre qualidade de vida e reações adversas aos medicamentos anti-TB, escolaridade e vulnerabilidade. Nesse caso, houve menor pontuação geral de qualidade de vida na população em situação de rua em comparação com as pessoas privadas de liberdade, provavelmente devido às diferentes condições de vida, disponibilidade de abrigo, cuidados de saúde e alimentação percebidas entre essas duas populações, o que corrobora com os achados de outros estudos (Ranzani et al., 2016; Hino et al., 2021). Ademais, foi constatado que pacientes analfabetos tiveram pontuações de qualidade de vida menores em relação às populações com ensino superior e fundamental completos (Kisaka et al., 2016). Esses fatores ressaltam a relação entre qualidade de vida e efeitos adversos decorrentes das medicações anti-TB (Hansel et al., 2004).

Pacientes em tratamento pelo esquema RIPE apresentaram menos efeitos adversos que as drogas de segunda linha de tratamento. A fase intensiva (2RIPE) apresentou maior probabilidade de reação adversa quando comparada com a fase de manutenção (4RI) (García-García et al., 2019; Tweed et al., 2018). A razão dessa diferença entre as fases de tratamento ainda é incerta, no entanto, poderia envolver um eventual viés de sobrevivência ou uma maior tolerância aos efeitos colaterais (Tweed et al., 2018).

Há uma propensão maior de eventos adversos, devido ao tratamento anti-TB, na população com idade maior ou igual a 75 anos, porém não houve registros de aparecimento tardio dos sintomas. Além disso, somado às comorbidades, como a Diabetes Mellitus, que é bastante prevalente na maior parte da população dessa faixa etária, relaciona-se a um prognóstico ruim da doença para os infectados, apresentando possibilidade de óbito mesmo com o paciente estando em tratamento. Portanto, identificar doenças preexistentes associadas e o uso de outras medicações pelo paciente pode contribuir para orientar estratégias de controle ou prevenção de efeitos adversos, agilizando a abordagem adequada, promovendo o tratamento e ampliando as chances de cura

da doença (Gonçalves et al., 2020; García-García et al., 2019).

Uma das estratégias empregadas para esse controle foi a descontinuação do medicamento apontado como causador do efeito adverso, feito possível mediante a observação da evolução a partir da sua desativação, o que pode sugerir que alguns médicos descontinuaram preferencialmente a pirazinamida por não ser um medicamento de manutenção e ser muito associado aos efeitos adversos (Kwon et al., 2020). O achado salienta a importância da análise de riscos e benefícios do medicamento de acordo com cada tipo de paciente.

Em relação às diferenças da ocorrência de efeitos adversos do tratamento anti-TB entre homens e mulheres, os homens relataram vivenciar mais efeitos adversos que as mulheres. Uma possível razão para esse risco aumentado seria a maior tendência masculina ao tabagismo, ao etilismo e à drogadição comparados à população feminina (Thontham & Polsook, 2021).

Em relação aos sintomas decorrentes dos efeitos colaterais, homens declararam maior acontecimento de prurido relacionado à colestase intra-hepática. Em mulheres, a hiperbilirrubinemia foi o efeito colateral mais relatado, estando associado sobretudo aos medicamentos isoniazida e rifampicina, os quais se relacionam com o possível desenvolvimento de lesão hepática (Thontham & Polsook, 2021). Uma explicação para essa maior ocorrência seria a menor taxa de depuração hepática, menor índice de massa magra e divergências na atividade da enzima citocromo P450 (CYP) da parcela feminina, em comparação aos homens (Raftery et al., 2018).

Em relação as variáveis sociodemográficas, quando analisadas em um modelo de regressão logística multivariável, entre as variáveis sexo, idade, peso inicial e status de coinfeção por HIV de pacientes com diagnóstico de TB, apenas sexo feminino e coinfeção por HIV foram associadas a ocorrência de efeitos adversos mais severos. Esses achados apontam que mulheres e pessoas vivendo com HIV estão mais vulneráveis à toxicidade, o que sugere a necessidade de maior monitoramento durante o tratamento desses grupos sociais (Tweed et al., 2018).

Nos pacientes com HIV, em tratamento com antirretroviral (TARV), a associação com a medicação anti-TB demonstrou considerável elevação na apresentação de eventos adversos. O principal efeito identificado foi a hepatotoxicidade (Hase et al., 2021; Tweed et al., 2019). O manejo concomitante gerou lesão hepática, em torno de 30-50% dos casos que apresentaram efeitos adversos evoluíram com aumento das enzimas hepáticas. Foi ressaltado o aumento da enzima hepática alanina aminotransferase, em que 50% dos pacientes com mais de uma dosagem da enzima disponível apresentaram aumento durante o tratamento para TB (Ruiz et al., 2018). Exames laboratoriais denunciaram alterações já na primeira semana de tratamento para a coinfeção. Essa apuração reforça a importância do monitoramento de lesão e função hepática já nas primeiras semanas, sendo uma ferramenta útil para detecção precoce de hepatotoxicidade, visto ser considerada uma reação maior, o que gera melhoria no manejo dos pacientes (Hase et al., 2021; Enoch et al., 2020).

Outrossim, 47.6% dos pacientes coinfectados com TB e HIV experienciaram um ou mais efeitos adversos severos, o que traduz um maior surgimento de reações nessa população, quando comparado ao surgimento em 15.5% dos pacientes sem a coinfeção. Os efeitos adversos mais identificados em pessoas com coinfeção por TB e HIV foram desordens hepatobiliares (30.0%), desordens respiratórias e torácicas (17.5%) e desordens sanguíneas e linfáticas (15.0%). Enquanto pessoas sem coinfeção TB HIV tiveram índices diferentes dos mesmos efeitos, sendo eles: desordens hepatobiliares (25.0%), desordens respiratórias e torácicas (21.7%) e desordens sanguíneas e linfáticas (16.7%) (Tweed et al., 2019). Outras reações menos prevalentes também foram identificadas, como toxicidade em medula óssea, alergias cutâneas, síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS), neurotoxicidade e nefrotoxicidade (Ruiz et al., 2018).

Destaca-se, além dos efeitos adversos, o risco de desenvolvimento de resistência aos medicamentos anti-TB. A exemplo, a mono-resistência à rifampicina foi identificada em pacientes coinfectados TB HIV (Ruiz et al., 2018). Porém, o maior risco foi atrelado a dificuldade em manter a adesão ao tratamento, fato que afeta as condições clínicas e a qualidade de vida do paciente (Cameia et al., 2020).

5. Conclusão

Em conclusão, é notável que o tratamento básico (esquema RIPE) para tuberculose tem sua eficácia atestada ao redor do mundo, apesar disso, como outros esquemas terapêuticos, está sujeito ao desenvolvimento de efeitos adversos ao seu uso. Embora grande parcela desses pacientes concluísse o tratamento sem efeitos colaterais, as reações mais prevalentes e leves foram as desordens gastrointestinais, como náusea, vômito e dor abdominal, enquanto a hepatotoxicidade obteve destaque entre as mais graves. Dessa forma, a gestão adequada desses sintomas é fundamental para o combate ao bacilo. Para isso, deve-se considerar aspectos sociodemográficos como gênero, nível de escolaridade e situação de rua.

Tais cuidados se ampliam para pacientes com coinfeção TB HIV, em que foi notado aumento significativo de efeitos adversos ao uso concomitante de anti retrovirais, sendo o principal a hepatotoxicidade, com alterações enzimáticas podendo estar presentes já na primeira semana de tratamento. Foi destacado, também, que mulheres e coinfectados com HIV estariam mais suscetíveis a ocorrência de efeitos adversos graves, o que sugere atenção especial a esses indivíduos.

Portanto, a abordagem terapêutica do paciente com TB deve ser ampla, de maneira a mesclar a procura pelo melhor esquema medicamentoso a um adequado manejo de reações adversas e necessidades individuais daquele paciente a depender do seu nível de vulnerabilidade, por isso, atenta-se a esses efeitos em pacientes portadores de HIV.

Nesse sentido, entende-se importante que trabalhos futuros possam dar continuidade ao debate acerca das nuances e desafios inerentes ao tratamento da tuberculose, bem como explorar outros cenários em que ocorra a sobreposição de esquemas terapêuticos, e conseqüentemente, de efeitos adversos, a fim de contribuir para o arcabouço informacional para a população e fortalecer a tomada de decisões clínicas, aprimorando a qualidade do tratamento e a segurança dos pacientes afetados.

Referências

- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. (2023). *Boletim Epidemiológico de Tuberculose*. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-mar.2023/>
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). (2022). *Dia Mundial da Tuberculose 2022*. <https://www.paho.org/pt/campanhas/dia-mundial-da-tuberculose-2022>
- Sales, C. (2015). Tuberculosis and social issues: a systematic review of Brazilian studies. *Rev Bras Pesq Saúde*, 156–175.
- Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. (2014). *Panorama da tuberculose no Brasil: indicadores epidemiológicos e operacionais*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Secretaria da Saúde. (2021). <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Tuberculose>
- Azulay R. D. (2021). *Dermatologia* (8a ed.). Guanabara Koogan.
- Ministério da Saúde. Tratamento e prevenção. (2023) <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose/tratamento-e-prevencao>
- Ministério da Saúde. (2019). *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde. http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciências T e IE. (2019) Relatório de Recomendação da CONITEC 488: *Dolutegravir para o tratamento de pacientes coinfectados com HIV e tuberculose*. Brasília: Ministério da Saúde. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/09/1120416/relatorio_dolutegravir_hiv_tuberculose-2.pdf
- Kumar, V. (2016). *Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas Das Doenças* (8a ed., 1440 p.). Elsevier Editora Ltda.
- Carvalho, M. V. de F., Taminato, M., Bertolozzi, M. R., Nichiata, L. Y. I., Fernandes, H., & Hino, P. (2021). Tuberculosis/HIV coinfection from the perspective of quality of life: scope review. *Revista brasileira de enfermagem*, 74(3). <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0758>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 372(71). <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Donato, H., & Donato, M. (2019). Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. *Acta medica portuguesa*, 32(3), 227–235. <https://doi.org/10.20344/amp.11923>
- Higgins, J. (2022). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Versão 6.3. (Atualizado em Fevereiro 2022). www.training.cochrane.org/handbook.

- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e. IED de C e. T. (2014) Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. https://bvsm.s.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf
- Gonçalves, L. D. S., Lourenço, L. G., Baptista, M. Á., Oliveira, J. F. de, Ximenes Neto, F. R. G., & Gazetta, C. E. (2020). Efeitos adversos no tratamento da tuberculose. *Enfermagem em Foco*, 11(3). <https://doi.org/10.21675/2357-707x.2020.v11.n2.3438>
- García-García, Y., Camilo-Pantaleón, E., & Sánchez-Sánchez, V. (2019). Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes de 0 a 18 años atendidos en la unidad de tuberculosis del Hospital Infantil Doctor Robert Reid Cabral, junio - diciembre 2017. *Ciencia y Salud*, 3(2), 43–48. República Dominicana. <https://doi.org/10.22206/cysa.2019.v3i2.pp43-48>
- Amalba, A., & Adapalala, B. A. (2021). Assessing the prevalence and effect of adverse drug reactions among patients receiving first line anti-tubercular medicines in the Tamale Teaching Hospital, Ghana. *The Pan African Medical Journal*, 38. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.191.24301>
- Demir, A. D., Kut, A., Ozaydin, E., Nursoy, M., Cakir, F. B., Kahraman, F. U., Erenberk, U., Uzuner, S., Collak, A., Cakin, Z. E., & Cakir, E. (2022). Evaluation of diagnostic components and management of childhood pulmonary tuberculosis: a prospective study from Istanbul, Turkey. *Journal of infection in developing countries*, 16(01), 112–119. <https://doi.org/10.3855/jidc.14505>
- Sobral, M. A. O., Lacet, C. M. C., Mota, M. de F. A., Silva, M., Calazans, M. E. L., Alécio, C. C. A., & Bastos, S. M. O. (2020). Efeitos adversos às drogas antituberculose: hepatotoxicidade. *Rev Soc Bras Clin Med*, 18(4), 200–205. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/03/1361602/200-205.pdf>
- Kim, T.-O., Shin, H.-J., Kim, Y.-I., Lim, S.-C., Koh, Y.-I., & Kwon, Y.-S. (2019). Cutaneous adverse drug reactions in patients with peripheral blood eosinophilia during antituberculosis treatment. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 34(5), 1050–1057. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.063>
- Souleymane, M. B., Kadri, S., Piubello, A., Tsoumanis, A., Soumana, A., Issa, H., Amoussa, A. K., Van Deun, A., Lynen, L., de Jong, B. C., & Decroo, T. (2023). High rate of adverse drug reactions with a novel tuberculosis re-treatment regimen combining triple doses of both isoniazid and rifampicin. *International Journal of Infectious Diseases (IJID): Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 133, 78–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.05.002>
- Sant’Anna, F. M., Araújo-Pereira, M., Schmaltz, C. A. S., Arriaga, M. B., Andrade, B. B., & Rolla, V. C. (2023). Impact of adverse drug reactions on the outcomes of tuberculosis treatment. *PLoS One*, 18(2), e0269765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269765>
- Tweed, C. D., Crook, A. M., Amukoye, E. I., Dawson, R., Diacon, A. H., Hanekom, M., McHugh, T. D., Mendel, C. M., Meredith, S. K., Murphy, M. E., Murthy, S. E., Nunn, A. J., Phillips, P. P. J., Singh, K. P., Spigelman, M., Wills, G. H., & Gillespie, S. H. (2018). Toxicity associated with tuberculosis chemotherapy in the REMoxTB study. *BMC Infectious Diseases*, 18(317). <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3230-6>
- Kwon, B. S., Kim, Y., Lee, S. H., Lim, S. Y., Lee, Y. J., Park, J. S., Cho, Y.-J., Yoon, H. I., Lee, C.-T., & Lee, J. H. (2020). The high incidence of severe adverse events due to pyrazinamide in elderly patients with tuberculosis. *PLoS One*, 15(7), e0236109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236109>
- Valadares, R. M. C., Carvalho, W. da S., & Miranda, S. S. de. (2019). Association of adverse drug reaction to anti-tuberculosis medication with quality of life in patients in a tertiary referral hospital. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 53:e20190207. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0207-2019>
- Ranzani, O. T., Carvalho, C. R. R., Waldman, E. A., & Rodrigues, L. C. (2016, 23 de março). The impact of being homeless on the unsuccessful outcome of treatment of pulmonary TB in São Paulo State, Brazil. *BMC Medicine*, 14(41). <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0584-8>
- Hino, P., Yamamoto, T. T., Bastos, S. H., Beraldo, A. A., Figueiredo, T. M. R. M. de, & Bertolozzi, M. R. (2021, 5 de abril). Tuberculosis in the street population: a systematic review. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 55:e03688. <https://doi.org/10.1590/s1980-220x2019039603688>
- Kisaka, S. M. B., Rutebemberwa, E., Kasasa, S., Ocen, F., & Nankya-Mutyoba, J. (2016, 18 de outubro). Does health-related quality of life among adults with pulmonary tuberculosis improve across the treatment period? A hospital-based cross sectional study in Mbale Region, Eastern Uganda. *BMC Research Notes*, 9(467). <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2277-y>
- Hansel, N. N., Wu, A. W., Chang, B., & Diette, G. B. (2004, abril). Quality of life in tuberculosis: Patient and provider perspectives. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 13, 639–652. <https://doi.org/10.1023/b:qure.0000021317.12945.f0>
- Thontham, A., & Polsook, R. (2021, 28 de junho). Symptom experience of adverse drug reaction among male and female patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis in Thailand. *Belitung Nursing Journal*, 7(3), 195–202. <https://doi.org/10.33546/bnj.1337>
- Raftery, A., Tudor, C., True, L., Navarro, C. (2018). Nursing guide for managing side effects to drug-resistant TB treatment. Geneva: International Council of Nurses and Curry International Tuberculosis Center. https://www.icn.ch/sites/default/files/2023-04/Managing_side_effects_TB_2018_FINAL.pdf
- Hase, I., Toren, K. G., Hirano, H., Sakurai, K., Home, D. J., Saito, T., & Narita, M. (2021, 5 de julho). Pulmonary tuberculosis in older adults: Increased mortality related to tuberculosis within two months of treatment initiation. *Drugs & Aging*, 38(9), 807–815. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00880-4>
- Tweed, C. D., Crook, A. M., Dawson, R., Diacon, A. H., McHugh, T. D., Mendel, C. M., Meredith, S. K., Mohapi, L., Murphy, M. E., Nunn, A. J., Phillips, P. P. J., Singh, K. P., Spigelman, M., & Gillespie, S. H. (2019). Toxicity related to standard TB therapy for pulmonary tuberculosis and treatment outcomes in the REMoxTB study according to HIV status. *BMC Pulmonary Medicine*, 19(152). <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0907-6>
- Ruiz, L., Maya, M. A., Rueda, Z. V., López, L., & Vélez, L. A. (2018). Current characteristics of tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in a cohort of hospitalized patients in Medellín, Colombia. *Biomedica: Revista Del Instituto Nacional de Salud*, 38(Sup. 2), 59–67. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.3862>
- Enoh, J. E., Cho, F. N., Manfo, F. P., Ako, S. E., & Akum, E. A. (2020). Abnormal levels of liver enzymes and hepatotoxicity in HIV-positive, TB, and HIV/TB-coinfected patients on treatment in Fako Division, southwest region of Cameroon. *BioMed Research International*, 2020, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2020/9631731>
- Cameia, S. S., Meirelles, B. H. S., Costa, V. T., & Souza, S. S. (2020). Challenges in tuberculosis coinfection treatment in people with HIV/aids in Angola. *Texto & contexto enfermagem*, 29:e20180395. <https://doi.org/10.1590/1980-265x-tce-2018-0395>