

# ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR

RICARDO DURÃES DE CARVALHO<sup>1,2</sup>  
ANCELMO RABELO DE SOUZA<sup>2</sup>  
WILLIAN SILVA SOUZA<sup>2</sup>  
HUGO CÉSAR<sup>2</sup>  
FRANCISCO JOSÉ PACHECO<sup>3</sup>  
MARTA SACRAMENTO<sup>4</sup>

1. Mestrando em Biologia Funcional e Molecular, Departamento de Bioquímica, Universidade Estadual de Campinas-Unicamp, SP.
2. Farmacêutico Generalista, Curso de Farmácia, Faculdade de Tecnologia e Ciências de Salvador, BA.
3. Farmacêutico, Coordenador do Curso de Farmácia, Faculdade de Tecnologia e Ciências de Salvador, BA.
4. Farmacêutica, Docente do Curso de Farmácia, Faculdade de Tecnologia e Ciências de Salvador, BA.

Autor Responsável: R.D. Carvalho. E-mail: rduraes@unicamp.br

## INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença crônica, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, que se distingue por uma resposta tecidual granulomatosa necrosante (caseosa) aos microorganismos invasores. Em geral, a transmissão ocorre por inalação de gotículas infectadas produzidas com a tosse ou espirro de indivíduo infectado. Os fatores predisponentes incluem qualquer condição debilitante ou imunossupressora (p. ex.: diabetes, alcoolismo, doença pulmonar crônica) (ROBINS, 1986).

A tuberculose é a doença infecciosa mais comum da espécie humana, acometendo 8,4 milhões de pessoas em todo o mundo em 1999. Esta incidência supera a de 1997, quando foram notificados 8 milhões de casos novos (WHO, 2001).

O diagnóstico da tuberculose pulmonar, em nosso meio, baseia-se no encontro de duas baciloscopias diretas positivas no escarro ou uma cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis*. Na ausência desses achados, imagens radiológicas sugestivas ou outros exames complementares associados a achados clínicos são indicativos de doença ativa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, PNCT, 2000). O adequado conhecimento das imagens compatíveis com atividade da tuberculose é, portanto, um importante recurso para o seu diagnóstico.

As micobactérias são bacilos imóveis, aeróbicos, não-formadores de esporos, com uma cápsula gordurosa

responsável pela retenção do corante vermelho quando tratadas por coloração com álcool-ácido. O crescimento destas micobactérias em uma cultura é muito lento (20 a 100 vezes mais lento do que o das outras bactérias); de forma que leva de quatro a seis semanas para se obter uma colônia de micobactérias para identificação ou estudos de sensibilidade. Um teste tuberculínico positivo, a demonstração de hipersensibilidade retardada ao derivado protéico purificado (PPD) do *M. tuberculosis* injetado na via subcutânea, confirma exposição prévia à micobactéria, mas não comprova doença micobacteriana ativa. Atualmente são desenvolvidas técnicas moleculares para identificar espécies de micobactéria com maior rapidez (ROBINS, 1986).

A radiografia do tórax é o método de imagem de escolha na avaliação inicial e no acompanhamento da tuberculose pulmonar. A tomografia computadorizada do tórax (TC) é utilizada na suspeita clínica de tuberculose pulmonar, especialmente nos casos em que a radiografia inicial é normal, na diferenciação com outras doenças torácicas e em pacientes com AIDS ou com febre de origem desconhecida (BOMBARDA *et al*, 2001).

As imagens obtidas pela radiografia e pela TC são representativas das alterações estruturais ou anatômicas dos órgãos ou tecidos comprometidos. No entanto, alterações bioquímicas podem estar presentes e preceder as alterações visualizadas por esses recursos diagnósticos (BOMBARDA *et al*, 2001).

A tabela 1 mostra os principais fármacos utilizados no tratamento da tuberculose.

**Tabela 1.** Fármacos utilizados no tratamento da Tuberculose.

Principais fármacos	Sigla (OMS)	Dose (mg/kg/dia)	Dose máxima (mg/dia)
Rifampicina	R	10	600
Isoniazida	H	10	400
Pirazinamida	Z	35	2000
Etambutol	E	25	1200
Estreptomicina	S	20	1000
Etionamida	Et	12	750

Os agentes de “primeira linha”, ou seja, os principais fármacos usados na terapêutica contra a tuberculose associam-se o seu maior nível de eficácia a um grau aceitável de toxicidade; inclui a isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomicina e a pirazinamida. A grande maioria dos pacientes com tuberculose podem ser tratados com sucesso com esses fármacos. Podem se obter resultados excelentes em paciente com tuberculose não resistente a fármacos com um curso de tratamento em seis meses de duração; os primeiros dois meses administram-se isoniazida, rifampicina e pirazinamida, seguidas de isoniazida e rifampicina durante quatro meses. A administração da rifampicina em combinação com a isoniazida durante nove meses também constitui uma terapia eficaz em todas as formas de doença causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* sensíveis a ambos os fármacos (BASS *et al*, 1994).

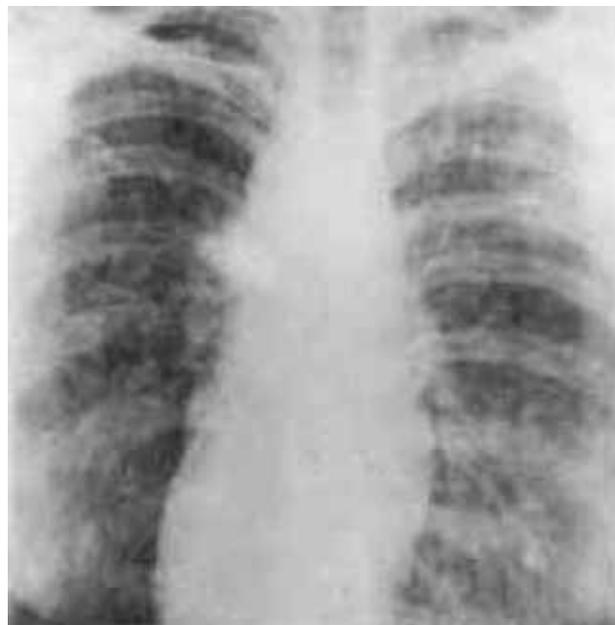
Nas áreas onde ocorre resistência primária a isoniazida, a terapia geralmente é iniciada com quatro fármacos – rifampicina, isoniazida, etambutol (ou estreptomicina) – até a conclusão do teste de sensibilidade. Todavia, em certas ocasiões, devido à resistência microbiana, pode ser necessário recorrer a fármacos de “segunda linha”, de modo que o tratamento pode ser iniciado com 5-6 fármacos (GOODMAN, L.S., 2003).

Para o acompanhamento da correta farmacoterapia nos pacientes é recomendável a Atenção Farmacêutica: “Atenção farmacêutica é modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da assistência farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especifici-

dades bio-psico-sociais sob a ótica da integralidade das ações de saúde” (OPAS, 2002).

## RELATO DE CASO

J.B.S., 32 anos, solteira, doméstica, ex-fumante (7.200 cigarros/ano), natural de Mata de São João, procedente de Dias D’ávila, renda mensal de menos de um salário mínimo, etilista crônica, cursando com tosse produtiva, febre vespertina, perda ponderal, adinamia há um mês. Foi encaminhada do Hospital Geral de Dias D’ávila para o HEOM (Hospital Especializado Octávio Mangabeira) com raio X de tórax apresentando infiltrado com extensão bilateral.



**Figura 1.** Raio X com a presença de Infiltrado bilateral.

O objetivo desse trabalho foi de prestar Atenção Farmacêutica ao paciente com tuberculose pulmonar, visando uma farmacoterapia racional, a identificação, prevenção e a eliminação dos possíveis PRM's (*Problemas Relacionados ao Medicamento*) que poderiam surgir ao longo do tratamento.

J.B.S. foi internada no curso de uma infecção crônica respiratória do tipo pneumonia bilateral e infiltrado no terço superior do pulmão direito, com um quadro tóxico de 52.300 leucócitos, 3% de metamielócitos, 13% de bastões, 70% de segmentados e 9% de linfócitos. Fez várias baciloscopias para BK com resultados negativos e cultura para fungos mostrou *Candida tropicalis*. Paciente nega diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica. Ao exame físico, paciente lúcida e orientada no tempo e no espaço, sem mais alterações.

Apresentou paresia em membros inferiores e o exame do líquido cefalorraquidiano negativo, para HTLV sorologia não reativa. Paciente foi internada com o diagnóstico de pneumonia e Tuberculose pulmonar. Para HIV, apresentou quadro de pelagra, fez uso de Rocefin, Metronidazol e com suspeita de hiato leucêmico não confirmado. Como não houve mudança no padrão radiológico e com melhora clínica satisfatória (próximo da normalidade), foi feita broncoscopia no dia 01/08/05 que apresentou resultado negativo. Foi realizada a biópsia transbrônquica, LDA, estudo histológico da biópsia que mostrou quadro de Tuberculose pulmonar.

Na biópsia transbrônquica foi visualizado seções mostrando fragmentos de tecido conjuntivo exibindo focos de infiltrado inflamatório linfocitário, ao lado de eventuais células gigantes multinucleadas e focos de necrose. Durante todo esse período de internamento, J.B.S. nunca tivera feito o uso de tuberculostáticos. Na admissão hospitalar, a paciente apresentou exames laboratoriais cujos resultados podem ser vistos na tabela 2.

**Tabela 2.** Exames laboratoriais de J.B.S. após admissão no HEOM.

Exames	16/6/2005
Hb	9,3 mg/dL
Leucócitos	37300 mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	29490 mm <sup>3</sup>
Eosinófilos	0 mm <sup>3</sup>
Plaquetas	645.000 mm <sup>3</sup>
Bilirrubinas	0 mg/dL
Fosfatase alcalina	147 U/L
TGO	38 U/L
TGP	14 U/L
Creatinina	0 mg/dL
PPD	NR

Após a variação dos dados laboratoriais, a equipe médica instituiu a seguinte terapia: no dia 16/06/2005, foi prescrito penicilina cristalina 3 milhões de UI diluída em 100 mL de soro fisiológico E.V. de 4/4 horas, e Berotec 5 gotas + Atrovent + 20 gotas + 5 mL de soro fisiológico, essa terapia foi mantida até o dia 17/06/2005.

No dia 18/06/05, foi acrescentada na terapia Amicacina de 500 mg I.V. de 12/12 horas diluída em 50 mL de água destilada, essa terapia foi mantida até o dia 19/06/2005. No dia 20/06/05, foi acrescentado Benzoato de benzila. No dia 16/06/2005 até o dia 20/06/2005 os resultados laboratoriais apresentou intensa leucocitose (tabela 2). No dia 21/06/2005 foi acrescentada Metronidazol de 500mg de 8/8 horas, essa terapia foi mantida até o dia

24/06/2005. Foi observado que após a introdução do metronidazol na terapia o hemograma desta paciente ocorreu uma diminuição no número de leucócitos, mas a paciente continuou apresentando um quadro de leucocitose.

No dia 25/06/2005, foi prescrita Dipirona sódica, se necessário, até o fim da terapia, e foi retirada a penicilina cristalina e introduzida na terapia Ceftriaxona de 1g de 12/12 horas. A partir do dia 26/06/2005 a terapia ficou assim: Berotec + Atrovent + soro fisiológico, Amicacina de 500mg, Dipirona, Benzoato de benzila, Metronidazol de 500mg e Ceftriaxona de 1g, essa terapia ficou mantida até o dia 29/06/2005. No dia 30/06/2005, foi acrescentado Citoneurim 5.000 drágeas 1 comprimido de 8/8 horas.

No dia 01/07/2005, foi retirada a Amicacina 500mg, sendo acrescentado Sulfato ferroso, após o almoço, mantendo a terapia anterior, até o dia 22/07/2005. No dia 23/07/2005, foi retirada toda a terapia anterior e mantendo somente a Dipirona de 6/6 horas, até o dia 30/07/2005. No dia 01/08/2005, foi introduzido juntamente com a Dipirona, Complexo B de 8/8 horas, permanecendo esta terapia, até o dia 21/08/2005. No dia 22/08/2005, foi prescrito para sua terapia somente Fluconazol de 150mg 1 comprimido, até o dia 24/08/2005.

Foi iniciado o uso do Esquema I (INH + RMP + PZA) no dia 25/08/05, mantendo-o, até o dia 29/08/2005, quando a paciente recebeu alta hospitalar.

Exames laboratoriais apresentam leucocitose e hemograma, com um clássico quadro de desvio à esquerda, e linfócitos atípicos. Apesar de não apresentar febre, cursa com aumento global de leucócitos. Paciente apresenta FR = 20 e FC = 121 bpm.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico presuntivo da tuberculose pulmonar faz-se através de dados da história clínica e achados radiológicos; a confirmação do diagnóstico é obtida através da baciloscopia e/ou cultura. A baciloscopia identifica os Bacilos-Álcool-Ácido-Resistentes (BAAR). É um método diagnóstico rápido e barato, eleito pelos serviços de saúde pública, mas que apresenta uma baixa sensibilidade. A cultura tem alta sensibilidade, mas a reprodução do bacilo é lenta. Dessa forma, o diagnóstico define-se em 4 a 8 semanas, o que pode influenciar no controle da endemia, pois o diagnóstico precoce interrompe o ciclo de transmissão da doença. No Brasil, cerca de 26,7% dos pacientes são tratados sem confirmação para tuberculose pulmonar, com base apenas no quadro clínico-radiológico (BOLLELA, V.R. *et al*, 1999., MELLO, L.C.Q. *et al*, 2001).

A baciloscopia é um dos métodos de diagnóstico utilizados em saúde pública (MS, Guia de Vigilância Epidemiológica, 2002) que se mostra eficaz tanto pela rapi-

dez quanto pelo custo. No entanto, apresenta limitações, pois a positividade do exame só é alcançada com uma contagem significativa de bacilos álcool-ácido-resistentes ( $5.000 \text{ cm}^3$ ), o que acarreta uma grande probabilidade da ocorrência de falsos-negativos. A negatividade desse método diagnóstico pode apresentar-se tanto em função do estágio inicial da doença, tendo em vista que o bacilo apresenta um crescimento lento, quanto devido à imunidade do indivíduo, que pode manter os níveis de infecção sob controle. A despeito de ser menos utilizado, o método de diagnóstico considerado padrão ouro para confirmação da tuberculose é a cultura. No entanto, o diagnóstico tardio pode favorecer a transmissão, propagação e severidade da doença (ROSSETI, M.L.R., *et al.*, 2002).

A broncoscopia desponta como alternativa que, embora mais invasiva e dispendiosa, procura oferecer um diagnóstico “definitivo e precoce, idealmente antes da contaminação de outras pessoas” (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 1997). As razões por adotar o exame endoscópico como rotina nos pacientes com escarro negativo estão relacionadas, dentre outros, aos problemas da AIDS e à crescente multirresistência adquirida aos quimioterápicos (SCHLUGER, N.W. *et al.*, 1994).

Como nesses doentes a apresentação radiológica é freqüentemente atípica (ELS, N.J.V. *et al.*, 1994. CHIN, D.P. *et al.*, 1996), a lista de outras etiologias é variada e, em geral, os pacientes são considerados paucibacilíferos (BARNES, P.F. *et al.*, 1991), o diagnóstico presuntivo torna-se ainda mais especulativo. Por fim, considerando o longo tempo de tratamento e os altos índices de não-adesão em nosso meio (DEHEINZELIN, D. *et al.*, 1996), é justo acreditar que, ao estabelecer o diagnóstico preciso, a compreensão dos pacientes aumenta em relação à gravidade e infectividade da doença, facilitando estratégias para garantir a efetividade de seu tratamento.

Embutidos no exame endoscópico estão à coleta do lavado broncoalveolar (LBA) e a biópsia transbrônquica (BTB). A positividade do LBA tem incluído em seu rendimento os resultados da cultura, considerada por alguns como *gold standard* para o diagnóstico de tuberculose (RICHELDI, L. *et al.*, 1995). Existe o inconveniente, entretanto, de a técnica habitual exigir tempo mínimo de incubação entre 20 e 60 dias, espera sujeita a críticas por atribuir ao LBA positividade tardia muitas vezes não explícita, vindo a comprometer o melhor momento de iniciar a terapêutica. A biópsia transbrônquica, por sua vez, enfrenta o receio sempre presente de suas complicações, em especial o pneumotórax. O avanço tecnológico baseado nas recentes técnicas de biologia molecular pareceu ser, num primeiro momento, o passo definitivo para alcançar um método rápido, de alta sensibilidade e especificidade e com uso viável em amostras menos invasivas. (BAMMANN, R.H., *et al.*, 1999)

É relevante destacar a participação dos vários profissionais no tratamento dos pacientes com tuberculose, principalmente aqueles envolvidos diretamente com a farmacoterapia. E como o sucesso terapêutico depende do uso correto dos medicamentos e de uma boa adesão ao tratamento é necessário o acompanhamento do médico e a presença do farmacêutico que prestará a assistência ao paciente no momento da dispensação.

É muito comum observar no paciente sob terapêutico o surgimento de problemas relacionados a medicamentos (PRM), que segundo STRAND *et al.* (1990) é uma experiência indesejável do paciente que envolve a farmacoterapia que interfere real ou potencialmente com os resultados desejados do paciente (FAUS *et al.*, 1998).

Um dos PRMs mais experimentado pelo paciente sob uso de medicamentos contra tuberculose são as reações adversas aos medicamentos (RAMs) as quais motivam o abandono terapêutico (problema de adesão) que pode causar sérias conseqüências ao paciente. Neste contexto surge a atenção farmacêutica que é o modelo de prática voltado para o paciente e seus problemas farmacoterapêuticos e requer a participação ativa do farmacêutico para a assistência ao paciente na dispensação e seguimento de um tratamento terapêutico, a fim de se conseguir resultados que melhorem a qualidade de vida do paciente (FAUS *et al.*, 2002).

Seguimento farmacoterapêutico é a prática profissional em que o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do paciente relacionadas com os medicamentos, mediante a detecção, prevenção e solução de PRM de forma contínua, sistematizada e documentada, em colaboração com o próprio paciente e com os demais profissionais do sistema de saúde, com a finalidade de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente (FAUS *et al.*, 1998).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALGRANTI, E. Tabagismo e ocupação: elo de exposições pouco explorado como estratégia de combate ao tabagismo. *J. Pneumologia*, v.27, n.4, p.7. 2001.
- BAMMANN, R.H., FERNANDEZ, A., VÁZQUEZ, C., LEITE., K. Broncoscopia no diagnóstico de tuberculose: papel da biópsia transbrônquica em imunocompetentes e em HIV positivo. *J. Pneumol.* p.207-12. 1999
- BARNES, P.F., BLOCH, A.B., DAVIDSON, P.T., SNIDER, D.E. Tuberculosis in patients with HIV infection. *N. Engl. J. Med.* p.1644-1650, 1991.
- BASS, J.B. *et al.* **Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children.** American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am. J. Respiratory Critical Care Med.* v.149, 1994.

- BRASIL, Ministério da Saúde. Plano Nacional de Controle da Tuberculose. Brasília, 2000.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Vigilância Epidemiológica. Tuberculose Guia de vigilância epidemiológica. Brasília, 12-13. 2002.
- BRITISH THORACIC ASSOCIATION and the Swedish Association for Lung Medicine. Uppsala, May 15th-17th, 1975.
- BRODIE, D.C., PARISH., P.A., POSTON, J.W. Societal needs for drugs and drug related services. *Am. J. Pharm. Educ.* v.44, p. 276-8, 1980.
- BOLLELA, V.R., SATO, D.N., FONSECA, B.A.L. Problemas na padronização da reação em cadeia da polimerase para diagnóstico da tuberculose pulmonar. *Rev. Saúde Pública.* v.3, n.3, p.281-6, 1999.
- BOMBARDA, S., FIGUEIREDO, C.M., SEISCENTO, M., SOARES, J.J., FUNARI, M.B.G., TERRA-FILHO, M. Imagem em tuberculose. *J. Pneumol.* v.27, p.329-40, 2001.
- CHIN, D.P., HOPEWELL, P.C. Mycobacterial complications of HIV infection. *Clin. Chest. Med.* p. 697-711, 1996
- CONSENSO DE GRANADA sobre problemas relacionados com medicamentos. *Pharm Care.* Esp, Madrid, v. 1, n. 1, p. 107-112, 1999.
- DEHEINZELIN, D., TAKAGAKI, T.Y., SARTORI, A.M.C., LEITE, O.H.M., AMATO NETO, V., CARVALHO, C.R.R. Fatores preditivos de abandono de tratamento por pacientes com tuberculose. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo*, p. 131-135, 1996.
- ELS, N.J.V., STOVER, D.E. Approach to the patient with pulmonary disease. *Clin. Chest. Med.* p.767-785, 1996.
- FAUS, M.J., ROMERO-MARTINEZ, F., LLIMÓS-FERNANDEZ, F. Programa dáder de implantación del seguimiento del tratamiento farmacológico. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Granada. Universidad de Granada; 1998. Primeiro Consenso. 33p.
- FAUS, M.J., ROMERO-MARTINEZ, F., LLIMÓS-FERNANDEZ, F. Programa dáder de implantación del seguimiento del tratamiento farmacológico. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Granada. Universidad de Granada; 2002. Segundo Consenso. 46p
- GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica, 10 ed., Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.
- GRANDE, N.S., NAKAYAMA, R.A., MACHADO, A.M.O. Avaliação do risco de contaminação por bactérias, no paciente submetido à broncoscopia, após o reprocessamento do broncoscópio. *J. Pneumologia*, v.28, n.5, p.250-260, 2002.
- GROSSET, J., LEVENTIS, S. Adverse effects of rifampin. *Rev. Infect. Dis.*, v.5, 1983.
- MELLO, L.C.Q. Modelos preditivos para o diagnóstico da tuberculose pulmonar aucibacilar [Tese Doutorado]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina da UFRJ; 2001
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). Proposta: Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica. Atenção farmacêutica no Brasil: "trilhando caminhos". Brasília: OPAS; 2002.
- RICHELDI, L., BARNINI, S., SALTINI, C. Molecular diagnosis of tuberculosis. *Eur. Respir. J.* p. 689-700, 1995.
- ROBINS, S.L. Patologia Estrutural e Funcional, 3 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1404 p., 1986.
- ROSSETI, M.L.R. Tuberculose resistente: revisão molecular. *Rev. Saúde Pública*, v.36, p.525-32. 2002.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. I Consenso Brasileiro de Tuberculose. *J. Pneumol.* p.294-301, 1997
- STRAND, L.M., MORLEY, P.C., CIPOLLE, R.J., RAMSEY, R., AMSAM, G.D. *Ann Pharmacother.* v.24, p.1093-1097, 1990.
- SCHLUGER, N.W., ROM, W.N. Current approaches to the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* p. 264-267, 1994.
- TAKAYAMA, K., SCHNOES, H K., ARMSTRONG, E L., BOYLE, R W. Site of inhibitory action of isoniazid in the synthesis of mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Lipid Res.* v.16, p.308-317, 1975.
- ZIMHONY, O., COX, J.S., WELCH, J.T., VILCHEZE, C., JACOBS, W.R.J. Pyrazinamide inhibits the eukaryotic-like fatty acid synthetase I (FASI) of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Medicine*, v.6, 2000.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Tuberculosis Control WHO Report 2001. Geneva, Switzerland, WHO/CDS/TB/2001.