

DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

UMA REALIDADE NO BRASIL



ORGANIZADORES

PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO
LENNARA PEREIRA MOTA



DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

UMA REALIDADE NO BRASIL



ORGANIZADORES

PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO
LENNARA PEREIRA MOTA





O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial do SCISAUDE. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.



LICENÇA CREATIVE COMMONS

DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS: UMA REALIDADE NO BRASIL de SCISAUDE está licenciado com uma Licença Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional. (CC BY-NC-ND 4.0). Baseado no trabalho disponível em <https://www.scisaude.com.br/catalogo/doencas-infecciosas-e-parasitarias/36>

2023 by SCISAUDE

Copyright © SCISAUDE

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 SCISAUDE

Direitos para esta edição cedidos ao SCISAUDE pelos autores.

Open access publication by SCISAUDE

DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS: UMA REALIDADE NO BRASIL

ORGANIZADORES

Me. Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

<http://lattes.cnpq.br/5039801666901284>

<https://orcid.org/0000-0003-4104-6550>

Esp. Lennara Pereira Mota

<http://lattes.cnpq.br/3620937158064990>

<https://orcid.org/0000-0002-2629-6634>

Editor chefe

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Projeto gráfico

Lennara Pereira Mota

Diagramação:

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Lennara Pereira Mota

Revisão:

Os Autores

Conselho Editorial

Alanderson Carlos Vieira Mata
Alexsander Frederick Viana Do Lago
Ana Florise Moraes Oliveira
Ana Paula Rezendes de Oliveira
Andrezza do Espirito Santo Cucinelli
Antonio Alves de Fontes-Junior
Antonio Carlos Pereira de Oliveira
Brenda Barroso Pelegrini
Daniela de Castro Barbosa Leonello
Dayane Dayse de Melo Costa
Debora Ellen Sousa Costa
Diego Maradona Cortezzi Guimarães Pedras
Elane da Silva Barbosa
Elayne da Silva de Oliveira
Leandra Caline dos Santos
Lennara Pereira Mota
Leonardo Pereira da Silva
Lucas Matos Oliveira
Luiz Cláudio Oliveira Alves de Souza
Lyana Belém Marinho
Lívia Cardoso Reis
Marcos Garcia Costa Moraes
Maria Luiza de Moura Rodrigues
Maria Rafaela Oliveira Bezerra da Silva
Maria Vitalina Alves de Sousa
Marques Leonel Rodrigues da Silva
Michelle Carvalho Almeida
Yraguacyara Santos Mascarenhas
Igor evangelista melo lins
Juliana de Paula Nascimento
Kátia Cristina Barbosa Ferreira
Rafael Espósito de Lima
Suellen Aparecida Patrício Pereira
Vilmeyze Larissa de Arruda
Fabiane dos Santos Ferreira
Francisco Ronner Andrade da Silva
Gabrielle Nepomuceno da Costa Santana
Noemia santos de Oliveira Silva
Paulo Gomes do Nascimento Corrêa
Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Doenças infecciosas e parasitárias [livro eletrônico] : uma realidade no Brasil / organizadores Paulo Sérgio da Paz Silva Filho, Lennara Pereira Mota. -- Teresina, PI : SCISAUDE, 2023.
PDF

Vários autores.

Bibliografia.

ISBN 978-65-85376-21-1

1. Doenças - Prevenção 2. Doenças infecciosas
3. Doenças parasitárias 4. Saúde pública - Brasil
I. Silva Filho, Paulo Sérgio da Paz. II. Mota, Lennara
Pereira.

CDD-616.96
NLM-WC 695

24-188353

Índices para catálogo sistemático:

1. Doenças infecciosas e parasitárias: Medicina
616.96

Eliane de Freitas Leite - Bibliotecária - CRB 8/8415

 10.56161/sci.ed.202312288

ISBN 978-65-85376-21-1



SCISAUDE
Teresina – PI – Brasil
scienceesaude@hotmail.com
www.scisaude.com.br

APRESENTAÇÃO

O E-BOOK “DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS: UMA REALIDADE NO BRASIL” através de pesquisas científicas aborda em seus 22 capítulos o conhecimento multidisciplinar que compõe essa grande área em diversas modalidades. Almeja-se que a leitura deste e-book possa incentivar o desenvolvimento de estratégias de promoção da saúde visando a prevenção de doenças infecciosas. Causadas por micro-organismos com capacidade patogênica, como bactérias, fungos, protozoários e vírus, as doenças infecciosas podem ocasionar desde doenças fatais, perturbações passageiras até doenças crônicas.

Em todo o mundo, e principalmente em países em desenvolvimento, elas continuam sendo um importante causa de morbidade e mortalidade. Apesar dos avanços no diagnóstico dessas doenças, em nenhuma outra área da medicina o diagnóstico diferencial é tão amplo, contando ainda com restrição de tempo e custo. Entre os principais sintomas, estão: Febre, cefaleia, adinamia (grande fraqueza muscular), cansaço, sensação de mal-estar indefinido, sonolência, corrimento nasal, lacrimejamento, dor de garganta, tosse, dor torácica e abdominal, sopros cardíacos, dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos, icterícia, disúria (dificuldade de urinar), rash cutâneo (aparecimento de manchas na pele), presença de gânglios palpáveis, hepatomegalia (aumento do fígado), esplenomegalia (aumento do baço), rigidez de nuca, convulsões e coma, lesões e / ou corrimentos genitais.

Trata-se de livro útil para estudantes de graduação e pós-graduação e também para profissionais da área de doenças de caráter infeccioso e parasitário, que ainda representam importante fonte de morbidade e letalidade nos países subdesenvolvidos, embora sua relevância para países pertencentes ao chamado Primeiro Mundo não deva ser menosprezada, especialmente após o surgimento da Covid-19

Boa Leitura!!!

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....	11
A ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DAS CONDIÇÕES SOCIOECONÔMICAS NA PREVALÊNCIA DE VERMINOSAS EM CRIANÇAS: UMA ABORDAGEM ABRANGENTE	11
10.56161/sci.ed.202312288c1	11
CAPÍTULO 2.....	20
ACESSO AO REPOSITÓRIO ESTADUAL DA PARAÍBA PARA ANÁLISE DE SITUAÇÃO DE SAÚDE DE SÍFILIS CONGÊNITA.....	20
10.56161/sci.ed.202312288c2.....	20
CAPÍTULO 3.....	34
ANÁLISE DA PRODUÇÃO AMBULATORIAL DA ESQUISTOSOMOSE NO NORDESTE BRASILEIRO NOS ANOS DE 2018 A 2022	34
10.56161/sci.ed.202312288c3	34
CAPÍTULO 4.....	43
ANÁLISE DOS CASOS DE ESQUISTOSOMOSE NO BRASIL NOS ANOS DE 2019-2023....	43
10.56161/sci.ed.202312288c4.....	43
CAPÍTULO 5.....	51
ANÁLISE DOS CASOS DE HANSENÍASE NO PIAUÍ NOS ANOS DE 2000-2023.....	51
10.56161/sci.ed.202312288c5	51
CAPÍTULO 6.....	60
ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE CRIANÇAS COM TUBERCULOSE NO ESTADO DA PARAÍBA: DADOS DO REPOSITÓRIO DATASUS	60
10.56161/sci.ed.202312288c6.....	60
CAPÍTULO 7.....	71
ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS DE AIDS NAS CAPITAIS DO NORDESTE BRASILEIRO NOS ANOS DE 2012 A 2022	71
10.56161/sci.ed.202312288c7	71
CAPÍTULO 8.....	80
ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS DE MENINGITE NO NORTE E NORDESTE BRASILEIRO NOS ANOS DE 2013 A 2023	80
10.56161/sci.ed.202312288c8	80
CAPÍTULO 9.....	91
CASOS DE ESQUISTOSOMOSE NOTIFICADOS NO BRASIL, ENTRE 2010 E 2022: UM ESTUDO DE LEVANTAMENTO	91
10.56161/sci.ed.202312288c9	91
CAPÍTULO 10.....	103
COCCIDIOIDOMICOSE NO BRASIL: UMA REVISÃO DE LITERATURA.....	103

10.56161/sci.ed.202312288c10	103
CAPÍTULO 11.....	116
DANO HEPÁTICO INDUZIDO POR TUBERCULOSTÁTICOS: PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO PRECOCE E MANEJO.....	116
10.56161/sci.ed.202312288c11	116
CAPÍTULO 12.....	132
DESAFIOS E ESTRATÉGIAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: MANEJO DE GESTANTES DIAGNOSTICADAS COM MALÁRIA NA PROMOÇÃO DE SAÚDE MATERNA E INFANTIL	132
10.56161/sci.ed.202312288c12	132
CAPÍTULO 13.....	141
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA HANSENÍASE: RELATO DE EXPERIÊNCIA SOBRE A IMPLEMENTAÇÃO DA BACILOSCOPIA DE RASPADO INTRADÉRMICO.....	141
10.56161/sci.ed.202312288c13	141
CAPÍTULO 14.....	152
DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E SAZONALIDADE DA MALÁRIA EM TERRITÓRIOS INDÍGENAS DO BRASIL.....	152
10.56161/sci.ed.202312288c14	152
CAPÍTULO 15.....	162
EDUCAÇÃO EM SAÚDE NO ENSINO DE PARASITOLOGIA: CONTRIBUIÇÕES DO GRUPO PET-PARASITOLOGIA EM ESCOLAS PÚBLICAS	162
10.56161/sci.ed.202312288c15	162
CAPÍTULO 16.....	180
EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO BRASIL: UMA REVISÃO DOS ASPECTOS ENVOLVIDOS NA DOENÇA	180
10.56161/sci.ed.202312288c16	180
CAPÍTULO 17.....	195
HANSENÍASE: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO NO BRASIL	195
10.56161/sci.ed.202312288c17	195
CAPÍTULO 18.....	210
MECANISMOS PATOGÊNICOS E FISIOPATOLÓGICOS DOS AGENTES CAUSADORES DA MENINGITE	210
10.56161/sci.ed.202312288c18	210
CAPÍTULO 19.....	238
O PAPEL DO <i>Trypanosoma cruzi</i> NA PREVENÇÃO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	238
10.56161/sci.ed.202312288c19	238
CAPÍTULO 20.....	252
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E VULNERABILIDADE À INFECÇÃO POR TUBERCULOSE NA POPULAÇÃO CARCERÁRIA NO ESTADO DE RONDÔNIA	252

10.56161/sci.ed.202312288c120.....	252
CAPÍTULO 21.....	263
TENDÊNCIAS TEMPORAIS DAS NOTIFICAÇÕES DE HIV/AIDS NO ESTADO DO CEARÁ, BRASIL: 2013 - 2022.....	263
10.56161/sci.ed.202312288c121	263
CAPÍTULO 22.....	273
IMPACTO DA INFLAMAÇÃO POR Trichomonas vaginalis NA ORIGEM DO CÂNCER DE PRÓSTATA: UMA REVISÃO NARRATIVA.....	273
10.56161/sci.ed.202312288c122	273



CAPÍTULO 11

DANO HEPÁTICO INDUZIDO POR TUBERCULOSTÁTICOS: PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO PRECOCE E MANEJO

TUBERCULOSTATIC-INDUCED LIVER DAMAGE: PREVENTION, EARLY
DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

 10.56161/sci.ed.202312288c11

Luísa Barbiero Dutra

Universidade Franciscana (UFN).

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0000-0003-4018-2876>

Luísa Mileski Prado Lima

Universidade Franciscana (UFN).

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0005-3166-6360>

Guilherme Albarello Weber

Universidade Franciscana (UFN).

Orcid ID do autor <https://orcid.org/0009-0008-8566-344X>

RESUMO

INTRODUÇÃO: o Brasil apresenta alarmantes taxas de tuberculose (TB), mesmo que seu tratamento seja distribuído de maneira gratuita no país. Nesse sentido, uma das principais justificativas para este cenário é abandono ao tratamento, principalmente no que tange ao desenvolvimento de hepatite medicamentosa por tuberculostáticos. Todavia, aquela apresenta sintomatologia inespecífica e é, por vezes, negligenciada. Com isso, o trabalho objetivou elucidar os mecanismos de indução ao dano hepático por tuberculostáticos, bem como seus principais sintomas e manejo adequado. **METODOLOGIA:** revisão integrativa de literatura com base em pesquisa de artigos nas bases de dados como Scielo, UptoDate e Pubmed. Durante sua realização, foram utilizados os descritores “tuberculosis”; “treatment”; “hepatotoxicity”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: são potencialmente hepatotóxicos os medicamentos rifampicina, isoniazida e pirazinamida, que compõem o esquema de tuberculostáticos RHZE, conhecido como Esquema Básico. A sintomatologia da hepatite medicamentosa é inespecífica e seus fatores de risco são variáveis. Cada um destes medicamentos apresenta níveis de caráter hepatotóxico distintos, além de indução de lesão hepática por meio de diferentes mecanismos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: o desenvolvimento de hepatite medicamentosa deve ser investigado pontualmente nas consultas de retorno de pacientes usuários de tuberculostáticos. A identificação imediata dos sintomas é imprescindível, assim como análises laboratoriais e

suspensão rápida do tratamento. Após normalização do quadro, a reintrodução dos medicamentos deve ser realizada com cautela.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculostáticos; Metabolismo; Terapêutica; Hepatite; Diagnósticos e Exames.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Brazil has alarmingly high rates of tuberculosis (TB), even though its treatment is distributed free of charge in the country. In this sense, one of the main reasons for this scenario is treatment abandonment, especially with regard to the development of tuberculostatic-induced hepatitis. However, it has non-specific symptoms and is sometimes neglected. The aim of this study was to elucidate the mechanisms of induction of liver damage by tuberculostatics, its main symptoms and appropriate management. **METHODOLOGY:** Integrative literature review based on a search for articles in databases such as Scielo, UptoDate and Pubmed. The following descriptors were used: "tuberculosis"; "treatment"; "hepatotoxicity". **RESULTS AND DISCUSSION:** The drugs rifampicin, isoniazid and pyrazinamide, which make up the RHZE (Basic Scheme) tuberculostatic regimen, are potentially hepatotoxic. The symptoms of drug-induced-hepatitis are non-specific and its risk factors are variable. Each of these drugs has different levels of hepatotoxicity, as well as inducing liver damage through different mechanisms. **FINAL CONSIDERATIONS:** the development of drug hepatitis should be investigated promptly at the return visits of patients using tuberculostatic drugs. Immediate identification of symptoms is essential, as are laboratory tests and rapid suspension of treatment. After the symptoms have normalized, the drugs should be reintroduced with caution.

KEYWORDS: Tuberculostatics; Metabolism; Therapeutics; Hepatitis; Diagnostics and Examinations.

1 INTRODUÇÃO

O Brasil apresenta situação alarmante no que tange a prevalência de TB, estando entre os 30 países considerados de alta carga para a infecção. Nessa perspectiva, no ano de 2021, o Ministério da Saúde elaborou a segunda fase do “Plano Nacional pelo fim da Tuberculose”, haja vista a gravidade do problema para a saúde pública do país (Brasil, 2023). O tratamento para TB composto por rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RHZE), também identificado como Esquema Básico, é disponibilizado de maneira gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Durante o tratamento, são realizadas consultas mensais, com o objetivo de identificar sinais e sintomas que evidenciem progressão e/ou regressão da doença após o início do tratamento, monitoramento do peso para possíveis ajustes de dose da medicação e ocorrência de efeitos adversos com o tratamento (Brasil, 2019).

O abandono ao tratamento da TB é um dos principais desafios no combate à doença. Nesse contexto, a hepatite medicamentosa é considerada a segunda principal justificativa dos pacientes usuários Esquema Básico ao abandonarem o tratamento, perdendo apenas para fatores como recursos socioeconômicos e baixa escolaridade (Rodrigues *et al.*, 2010). A

hepatotoxicidade induzida por drogas é um grave efeito adverso em potencial durante a utilização de regimes anti-TB, tanto no tratamento da forma ativa quanto latente da infecção (Rossato Silva *et al.*, 2021). O desenvolvimento de políticas estratégicas de saúde pública parece ter influência nos casos de hepatotoxicidade devido ao uso de medicamentos tuberculostáticos no Brasil (Becker *et al.*, 2021). Desse modo, uma adequada conduta médica frente a hepatite medicamentosa reduziria riscos de recidiva, abandono e resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos tratamentos propostos (Miranda, 2012).

Todavia, a identificação da hepatite medicamentosa por tuberculostáticos é um entrave, seja pela falta de sintomatologia específica, seja pela falta de conhecimentos por parte dos pacientes, ou ainda, devido a um treinamento médico precário para o combate e a prevenção da problemática. Nesse sentido, o presente trabalho objetivou relatar os principais mecanismos de indução do dano hepático por tuberculostáticos, bem como elucidar sua sintomatologia, além de indicar as principais condutas médicas como de suspensão e reintrodução adequada dos medicamentos, visando reduzir os casos de abandono ao tratamento por parte dos pacientes.

2 METODOLOGIA

Foi elaborada uma revisão integrativa de literatura, a partir de dados obtidos em artigos científicos de revisão ou ensaios clínicos. Os artigos foram obtidos a partir das principais bases de dados, como Scielo, UptoDate e Pubmed. Durante a pesquisa pelos artigos, foram utilizados os seguintes descritores: “*tuberculosis*”; “*treatment*”; “*hepatotoxicity*”. Foram selecionados, preferencialmente, trabalhos escritos em língua inglesa ou portuguesa. Os trabalhos foram pré-selecionados a partir da presença de 02 ou mais descritores em seus títulos, ocorrendo, posteriormente, a leitura integral de cada um dos trabalhos. Foram excluídos aqueles cujos títulos não contivessem nenhum dos descritores selecionados. Não foi estabelecido um limite para ano de publicação dos artigos selecionados, haja vista a escassez de estudos ou publicações que abordassem integralmente a temática. Além disso, foram referenciadas, durante o trabalho, notas do Ministério da Saúde do Brasil.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Tratamento da TB

São preconizados, pelo Ministério da Saúde, três principais objetivos para o estabelecimento de um tratamento adequado da infecção por *Mycobacterium tuberculosis*: presença de atividade bactericida precoce (1); capacidade de prevenir emergência de bacilos

resistentes (2); e apresentação de atividade esterilizante, o que capacita evitar recidivas da doença (3).

Os principais fármacos, que melhor atenderiam às exigências propostas para um tratamento adequado seriam, respectivamente: isoniazida, rifampicina (1); necessidade de associação de diferentes fármacos, com mecanismos de ação diferentes (2); rifampicina, pirazinamida (3).

Os esquemas de tratamento da TB atualmente empregados no SUS são definidos em duas fases: intensiva e, posteriormente, de manutenção. A fase inicial possui duração de 2 meses e é composta por isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol (RHZE). Essa fase apresenta o objetivo de induzir uma morte rápida dos bacilos e a melhoria dos sintomas nos infectados. A segunda fase do tratamento apresenta um período de duração de 4 meses, sendo composta por isoniazida e rifampicina (RH). Sua ênfase é a prevenção de recidivas, através da eliminação de bacilos residuais (Molla; Wubetu; Dessie, 2021).

A falta de adesão ao tratamento inclui o abandono completo (cessar, por completo, o uso de todos os medicamentos), o uso errado de medicamentos (utilizar apenas alguns dos medicamentos) ou o uso irregular desses (alternar os dias de uso dos medicamentos). O abandono é considerado uma vez que o paciente deixa de comparecer nas consultas de acompanhamento por mais de 30 dias consecutivos após a data de retorno. Nesse sentido, a desistência do tratamento contra a TB é frequente, sendo a sintomatologia da hepatite medicamentosa, um dos principais motivos para tal (Rodrigues *et al.*, 2010).

Com isso, alternativas como o Tratamento Diretamente Observado (TDO) são adotadas por profissionais da saúde, a fim de garantir um tratamento de qualidade aos pacientes e reduzir o número de abandonos ao tratamento da TB, sendo considerado a principal ação de monitoramento e apoio a esse. A técnica inclui construção de vínculo com o paciente, além da observação direta da ingestão dos medicamentos, por um período mínimo de 03 vezes na semana, durante todo a vigência do tratamento (Brasil, 2019).

3.2 Fisiopatologia da hepatite medicamentosa

Hepatite medicamentosa refere-se a patologia causada pelo dano hepatotóxico induzido por drogas ou seus metabólitos, ou ainda, pela hipersensibilidade hepática aos medicamentos durante o tempo de tratamento (Lu *et al.*, 2016). A maneira de interação dos mecanismos de defesa com a exposição a drogas tóxicas determina a ocorrências danos hepatocelulares (Li; Gao; Niu, 2019).



A metabolização hepática apresenta o principal objetivo de tornar o fármaco mais hidrossolúvel, possibilitando assim, sua excreção renal ou biliar, sendo o peso molecular um fator determinante da via de excreção. Este processo ocorre por duas vias de reações distintas: reação de fase 1 e reação de fase 2. A reação de fase I envolve um complexo de citocromo C e citocromo P450 redutase, a presença de NADPH citosólico como cofator. Eles sofrem reações de hidroxilação e oxidação. Outras reações alternativas são álcool desidrogenase e metilação. As reações de fase II envolvem a conjugação de drogas ou metabólitos com pequenas moléculas endógenas para aumentar sua polaridade. A eliminação de metabolitos faz-se, geralmente, por via urinária ou biliar, sendo o seu peso molecular um dos fatores determinantes da via de excreção (Benet *et al.*, 2019).

De acordo com a sintomatologia apresentada pelo paciente e marcadores séricos laboratoriais, a hepatite medicamentosa pode ser dividida em hepatocelular, colestática ou mista. Nesse sentido o tipo hepatocelular apresentará, predominantemente, um aumento nas transaminases hepáticas, o tipo colestático trará uma elevação predominante da fosfatase alcalina e de bilirrubinas. O padrão misto apresentará características de ambos e apresenta uma menor mortalidade (Oliveira; Domingueti, 2022). O diagnóstico de dano hepático induzido por drogas é baseado principalmente no julgamento clínico e na eliminação de diagnósticos alternativos (Hayashi *et al.*, 2022). Se trata de um diagnóstico de exclusão e, portanto, uma avaliação cuidadosa de outras etiologias de doenças hepáticas devem ser feita antes de se estabelecer um diagnóstico de dano hepático induzido por drogas.

Os mecanismos de lesão hepática ocorrem de duas maneiras distintas: reações do tipo A (intrínsecas), as quais ocorrem de maneira previsível, sendo dose-dependentes, ou reações do tipo B (idiossincráticas). Estas podem incluir múltiplas apresentações, desde elevações assintomáticas em bioquímicas hepáticas até icterícia hepatocelular ou colestática, insuficiência hepática ou hepatites crônicas (Chalasani *et al.*, 2021).

3.3 Hepatite medicamentosa induzida por tuberculostáticos

A hepatite medicamentosa por tuberculostáticos apresenta dois padrões de evolução distintos. O primeiro padrão é caracterizado por um aumento da transaminase sérica, de início precoce, nos primeiros 15 dias de tratamento. Esse padrão pode estar relacionado com a hepatotoxicidade da isoniazida potencializada pela rifampicina. O segundo padrão se trata um aumento da transaminase sérica tardio, que ocorre mais de 1 mês após o início do tratamento. O prognóstico destes pacientes é mais reservado, podendo desencadear insuficiência hepática

fulminante ou subfulminante, mesmo que o tratamento seja rapidamente interrompido (Durand *et al.*, 1996).

A identificação do problema é um desafio para a saúde pública, seja pela ausência de sintomatologia específica seja pela ausência da disponibilidade de biomarcadores específicos para avaliar hepatite medicamentosa, sendo seu monitoramento por via de exames laboratoriais de controle hepático (Molla; Wubetu; Dessie, 2021).

São considerados fatores de risco para o desenvolvimento da hepatite medicamentosa pelo tratamento da TB: baixo estado nutricional, IMC elevado (Li; Gao; Niu, 2019), disfunção renal, hepática e coinfeção com HIV, TB pulmonar e extrapulmonar, consumo de álcool concomitante ao tratamento (Molla; Wubetu; Dessie, 2021), IMC elevado, Diabetes Melito tipo 2 e doença hepática gordurosa não alcoólica (Li; Gao; Niu, 2019). Além disso, o risco de indução de hepatite medicamentosa pode ser agravado pela polifarmácia, a exemplo do uso de tuberculostáticos em associação com valproato de sódio (Chalasani *et al.*, 2021).

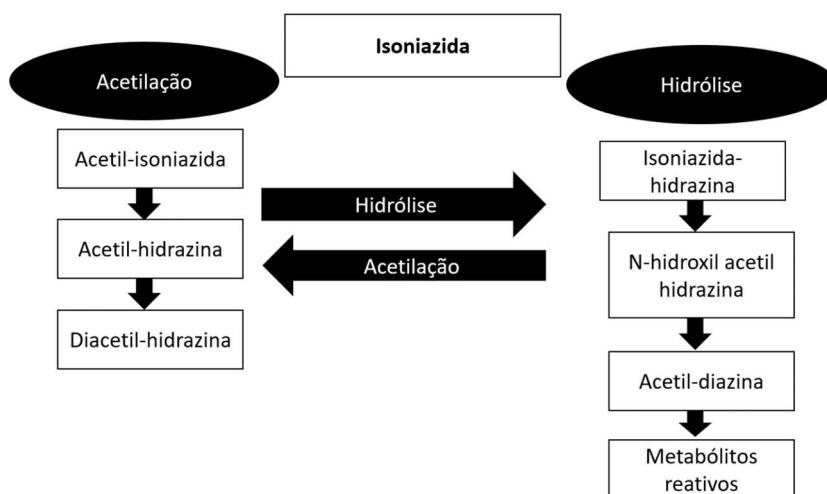
A associação entre tuberculostáticos, no esquema básico do tratamento de TB também é considerado fator de risco para o desenvolvimento de hepatite medicamentosa, a exemplo da associação entre isoniazida e rifampicina. Tanto o dano hepatocelular desencadeado pela isoniazida quanto a toxicidade da pirazinamida e rifampicina apresentam um aumento inicial predominante do marcador transaminase glutâmico pirúvica (TGP) (Tostmann *et al.*, 2008). Por este motivo, este é o marcador mais utilizado para monitorização do desenvolvimento de dano hepático durante o tratamento da TB.

3.3.1 Hepatite medicamentosa induzida por isoniazida

A hepatotoxicidade da isoniazida pode ocorrer tanto de maneira isolada, como no tratamento da TB latente, quanto associada a demais tuberculostáticos do Esquema Básico, no tratamento de TB ativa (Nolan; Goldberg; Buskin, 2012). O risco de hepatotoxicidade da droga não está associado a dosagem de uso ou ao seu nível de concentração sérica. A apresentação sintomatológica do dano hepático por isoniazida pode variar, de indivíduos assintomáticos até a falência hepática fulminante (Hayashi *et al.*, 2022).

As principais implicações hepáticas durante o uso de isoniazida são: necrose hepática aguda, colapso e necrose de parênquima hepático e dano hepático semelhante ao de hepatites vírais (Tujios; Fontana, 2011). Os danos hepáticos da isoniazida são graves quando não detectados precocemente, podendo, inclusive, levar a óbito (Becker *et al.*, 2021).

Figura 1- Metabolismo da Isoniazida.



Fonte: acervo do autor.

A principal hipótese acerca da causa do dano hepático por ação da isoniazida refere-se ao acúmulo de seus metabólitos tóxicos. A principal forma de metabolização da isoniazida é a acetilação da enzima hepática N-acetil transferase 2 (NAT2) (Tostmann *et al.*, 2008). Com isso, a isoniazida é acetilada em acetilisoniazida e, posteriormente, hidrolisada em acetil-hidrazina e ácido isonicotínico. A acetil-hidrazina passa a ser hidrolisada em hidrazina ou acetilada em diacetil-hidrazina. Esta é considerada tóxica aos hepatócitos, assim como suas derivações em metabólitos, através da atividade das enzimas citocromo P450 (Yew; Chang; Chan, 2018), conforme apresentado na **Figura 1**. Este dano pode se apresentar de maneira mais acentuada em pacientes com status de acetilação lenta, com variações na N-acetilação ou alterações no gene CYP 2E1.

3.3.2 Hepatite medicamentosa induzida por rifampicina

A rifampicina é normalmente bem tolerada dentro do tratamento para TB, sendo sua taxa de hepatotoxicidade de 1 a 2% (Tostmann *et al.*, 2008). Em pacientes portadores do vírus HIV, uma vez detectada a infecção por TB, tem-se um risco aumentado de toxicidade, principalmente pela interação da terapia de antirretrovirais inibidores da protease com rifampicina. Todavia, ainda há controvérsias na literatura com relação ao maior desenvolvimento de hepatite medicamentosa por tuberculostáticos em coinfetados por HIV em comparação com a população em geral (Coca *et al.*, 2010).

A hepatite medicamentosa por rifampicina é caracterizada pelo desenvolvimento de colestase intra-hepática. Nesse contexto, pacientes desenvolvem comprometimento do fluxo biliar, o que conduz à retenção hepática dos ácidos biliares, causando danos hepáticos agudos



e crônicos. Suas manifestações clínicas e laboratoriais são, principalmente, icterícia, prurido e elevados níveis de fosfatase alcalina (Tujios; Fontana, 2011).

O uso de rifampicina em doses diárias de 600 mg ou mais e transplante pulmonar prévio foram considerados fator de risco independente para toxicidade hepática em receptores de transplantes de órgãos sólidos. O transplante renal é citado fator de proteção para a hepatotoxicidade induzida por rifampicina (Becker *et al.*, 2021).

Por outro lado, um estudo recente com ensaios randomizados demonstrou que, ao analisar pacientes em tratamento de TB latente e sem contraindicações, é provável que a rifampicina seja a opção mais segura para tratar a infecção (Campbell *et al.*, 2020). Dentro destes ensaios, a rifampicina foi mais segura que a isoniazida e os eventos adversos não estavam associados à idade avançada. Portanto, a rifampicina deveria se tornar uma opção de tratamento primário para a infecção por TB latente, com base em sua segurança.

3.3.4 Hepatite medicamentosa induzida por pirazinamida

O Ministério da Saúde refere pirazinamida como tuberculostático mais frequentemente responsável pelo desenvolvimento de hepatite (Brasil, 2019). Ao contrário da isoniazida, este medicamento é reconhecido por apresentar um caráter de hepatotoxicidade dose-dependente, principalmente quando doses se sobrepõem a 40 mg/kg ao dia (Hussain; Zhu; Ma, 2021). A maioria dos casos de hepatite induzida por pirazinamida está associada a esse tipo de início tardio, a partir da terceira semana de tratamento (Oscanoa; Moscol; Amado, 2020). Além disso, em pacientes em tratamento com hemodiálise, o uso de pirazinamida deve ser cauteloso, uma vez que seus metabólitos podem apresentar acúmulo renal, gerando danos principalmente quando associado ao etambutol (Rabahi *et al.*, 2017).

A hepatite medicamentosa associada a pirazinamida representa cerca de 2% das causas de internação em pacientes diagnosticados com TB, sendo necessário um longo período de internação, passando dos 45 dias (Oscanoa; Moscol; Amado, 2020). A contribuição da pirazinamida para os danos hepáticos durante o tratamento com tuberculostáticos ainda não está totalmente esclarecida, principalmente, devido ao fato de esta ser combinada a outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos, tais como isoniazida e rifampicina (Hussain; Zhu; Ma, 2021).

Um estudo prévio, in vitro, apresentou o objetivo de esclarecer quais metabólitos da pirazinamida são responsáveis por sua hepatotoxicidade. Nesse sentido, o medicamento foi utilizado em células de hepatocarcinoma humano (*HepG2*). Os resultados posteriores demonstraram *5-hydroxy pyrazinoic acid* (5-OH-PA) como o metabólito mais tóxico presente



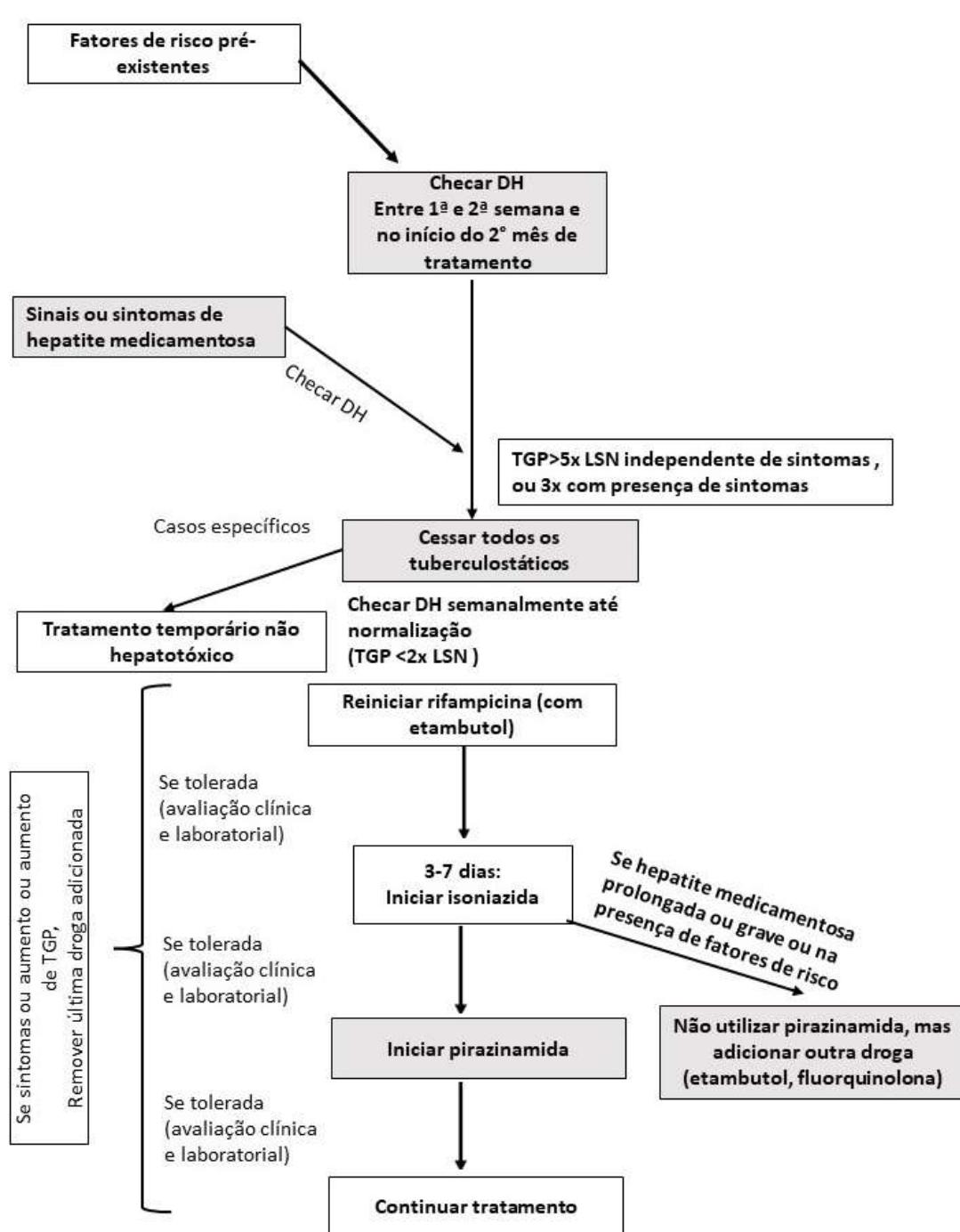
no medicamento (Shih *et al.*, 2013). Todavia, ainda são necessários mais estudos para determinar o papel principal da hepatotoxicidade da pirazinamida.

3.4 Interrupção e reintrodução do tratamento com tuberculostáticos

Durante o tratamento com tuberculostáticos, transaminases séricas, devem ser monitoradas com frequência a fim de verificar danos hepáticos em pacientes com hepatopatias prévias ou com elevações de transaminases prévias ao tratamento contra TB. Além disso, em caso de sintomatologia que indique hepatotoxicidade, danos hepáticos também devem ser investigados. O tratamento deverá ser interrompido quando os valores das transaminases séricas atingirem até cinco vezes o valor normal em pacientes sem sintomas digestivos, três vezes o valor normal, acompanhado de sintomas de hepatite medicamentosa (Brasil, 2019). Se confirmada hepatotoxicidade moderada ou grave induzida por drogas, o tratamento deve ser interrompido e reintroduzido após a hepatotoxicidade ter sido totalmente resolvida (Tostmann *et al.*, 2008).



Figura 2- Monitoramento, interrupção e reintrodução do tratamento com tuberculostáticos.



DH: Dano hepático; LSN – Limite superior da normalidade; TGP – transaminase glutâmico-pirúvica; EB – Esquema Básico.

Fonte: acervo do autor.

A **Figura 2** traz um exemplo ilustrativo do manejo com relação ao uso do Esquema Básico frente ao desenvolvimento de hepatite medicamentosa. A reintrodução ao tratamento está indicada a ocorrer em ordem crescente de hepatotoxicidade, da seguinte maneira:



rifampicina, juntamente com etambutol, com a ocorrência de um intervalo de 7 dias seguida pela reintrodução da isoniazida, e, por último, da pirazinamida. Se após a reintrodução de isoniazida, hepatite medicamentosa apresentar-se prolongada ou grave ou, ainda, na presença de fatores de risco, não introduzir pirazinamida devido ao seu forte caráter hepatotóxico. Nesses casos, deve-se optar por outras drogas, a exemplo de etambutol, levofloxacina ou amicacina. Após a interrupção do tratamento, conforme será discutido posteriormente, em casos específicos citados na literatura, não ocorre reintrodução diretamente com o tratamento anteriormente utilizado, sendo prescrito, nestes casos, um tratamento temporário, uma vez que o paciente se apresente gravemente doente ou com exame de escarro ainda positivo, este tratamento será mantido até que as transaminases séricas voltem ao valor de normalidade, ou seja, com redução do dano hepático.

A reintrodução com o uso de tuberculostáticos não leva invariavelmente a lesões hepáticas mais rápidas ou agravadas em pacientes com hepatite medicamentosa associada a este medicamento e, de fato, alguns pacientes podem ser tratados com sucesso (Tujios; Fontana, 2011).

3.5 Acompanhamento de pacientes em tratamento com RHZE

Pacientes que estejam utilizando tratamento com RHZE, tanto sintomáticos, quanto assintomáticos para hepatite medicamentosa devem realizar acompanhamentos mensais, em consultas de retorno ao setor no qual se encontra o médico responsável pela prescrição deste tratamento. Nesse sentido, ocorrerão um total de 6 consultas de acompanhamento, compondo 2 na fase intensiva do tratamento e 4 na fase bactericida esterilizante. Com isso, avaliações clínicas detalhadas, após a conclusão do tratamento são de extrema importância, a fim de detectar possíveis complicações residuais da hepatite medicamentosa ou possíveis recaídas. Além disso, a solicitação de exames laboratoriais para avaliação dos quadros individuais de cada paciente é pertinente. Logo, a solicitação de exames laboratoriais, hemograma completo, plaquetas, transaminases séricas, bilirrubinas (total e frações) e creatinina, é complementar a avaliação clínica realizada pelo médico, o que garantirá um final de tratamento mais seguro aos pacientes.

3.6 Esquemas especiais de tratamento para hepatopatias ou pacientes com hepatite medicamentosa grave

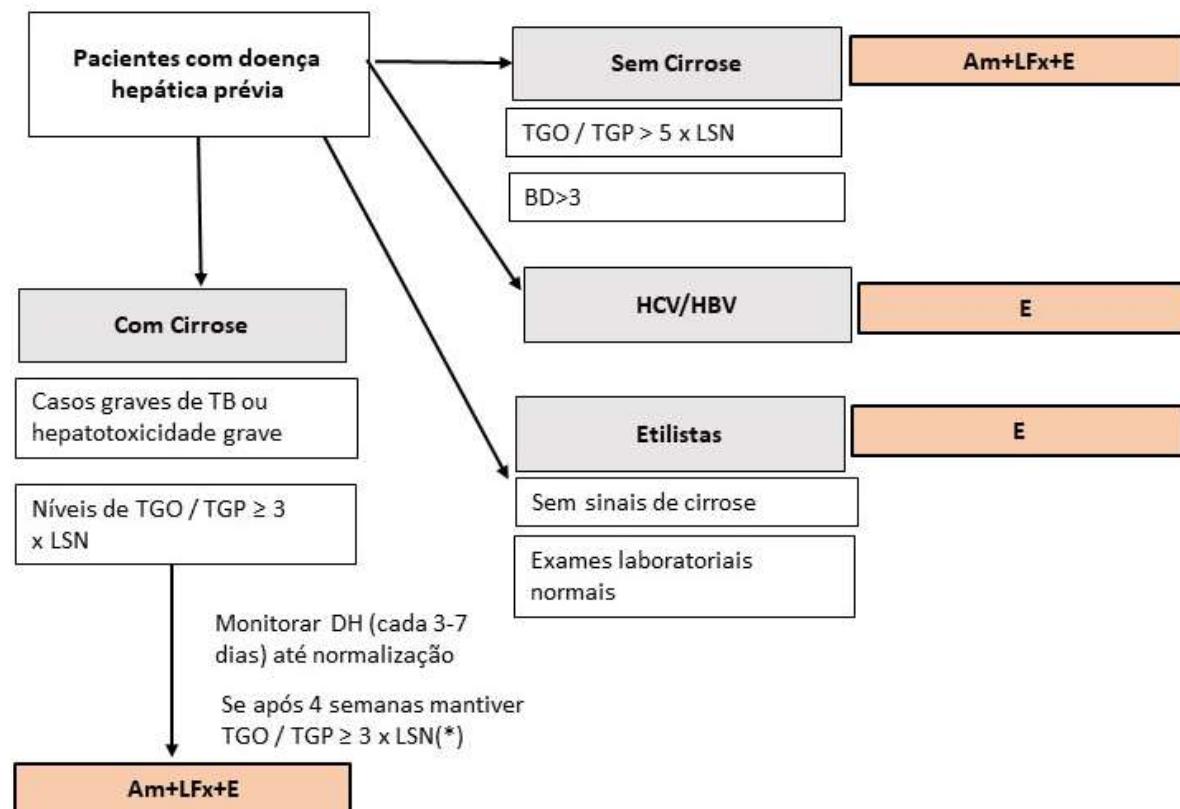
Os esquemas especiais preconizados possuem complexidade clínica e operacional que fazem com que o Ministério da Saúde recomende a sua utilização, preferencialmente, em unidades com perfis assistenciais especializados (referência secundária de tratamento). É

indicada a introdução do Esquema Especial anti-TB em casos de toxicidade, intolerância ou impedimentos ao uso de Esquema Básico (Brasil, 2019).

A utilização do Esquema Especial está dividida em duas classificações: a primeira inclui pacientes portadores de doença hepática prévia: hepatite viral aguda, hepatopatia crônica (viral, autoimune e criptogênica), hepatopatia alcoólica (esteatose hepática, hepatite alcoólica), cirrose hepática. A segunda inclui pacientes sem hepatopatias prévias, cuja hepatotoxicidade se deu exclusivamente após o uso do tratamento com o Esquema Básico. Além disso, se o paciente estiver muito doente ou ainda tiver exame de escarro positivo, tratamento para TB em esquema especial deve ser administrado até que as transaminases séricas (Tostmann *et al.*, 2008).

Na ausência de cirrose hepática e com as dosagens de transaminases abaixo de 5 vezes o limite superior de normalidade, o paciente deverá ser mantido com o uso tuberculostáticos pertencentes ao Esquema Básico. Utilização de esquemas especiais em gestantes requer cautela, uma vez que a amicacina encontra grau de recomendação D, podendo levar a surdez congênita (Brasil, 2019).

Figura 3- Prevenção de casos de hepatite medicamentosa em pacientes portadores de hepatopatias prévias.





TGO - transaminase glutâmico-oxalacética; TGP - transaminase glutâmico-pirúvica; BD- bilirrubina direta; LSN – Limite superior da normalidade; DH – dano hepático; HCV- hepatite por vírus C; HBV- hepatite por vírus B; E – Etambutol; Lfx – Levofloxacino; Am – Amicacina.

Fonte: acervo do autor.

A **Figura 3** demonstra demais casos de hepatopatias as quais apresentam indicações de uso de esquemas especiais no tratamento de TB. Nos casos da hepatite medicamentosa pelo uso de tuberculostáticos, o uso de Esquema Especial é recomendado se, em quatro semanas, a dosagem das enzimas hepáticas não reduzir para menos de três vezes o limite superior da normalidade, ou em casos graves de TB, disfunção hepática e/ou cirrose prévia.

3.7 Prevenção da hepatite medicamentosa por tuberculostáticos

Fatores de risco para desenvolvimento de hepatite medicamentosa devem ser identificados logo antes do início da terapia com tuberculostáticos, a exemplo de: idade avançada, desnutrição, etilismo crônico, hepatites virais B e C e o uso de antirretrovirais (Soedarsono; Riadi, 2020). O uso de tratamentos concomitantes com cetoconazol foi demonstrado como fator de risco para o desenvolvimento de hepatite medicamentosa por tuberculostáticos. Além disso, a avaliação do consumo de álcool deve ser realizada em todas as consultas de acompanhamento do tratamento (Tostmann *et al.*, 2008).

O profissional de saúde deve ser capaz de trabalhar com orientações individualizadas para o uso de álcool durante o tratamento da TB e estabelecer um plano terapêutico que monitore, em especial, o dano hepático com maior frequência. Ressalta-se, ainda, a importância do tratamento diretamente observado em pacientes alcoolistas. Nesses casos, devem ocorrer avaliações individualizadas com relação a necessidade de avaliação de transaminases séricas antes mesmo do início do esquema básico, pois podem apresentar-se alteradas (Brasil, 2019). Em casos de pacientes etílistas, com presença de doença hepática prévia ou atual, portadores de HIV, idosos, em uso de outras medicações hepatotóxicas devem ser solicitados os seguintes exames laboratoriais: TGO, TGP, bilirrubinas, fosfatase alcalina e marcadores para hepatites virais. A interrupção ou reintrodução do tratamento está relacionada a fase em que este se encontra (intensiva ou de manutenção), da gravidade da alteração hepática e da gravidade da TB (Miranda, 2012).

Um monitoramento clínico para a hepatotoxicidade de tuberculostáticos é baseado na educação os pacientes para reconhecimento dos sintomas e da instrução para buscarem atendimento médico e realização de exames laboratoriais imediatamente, para confirmação com



exames laboratoriais (Nolan; Goldberg; Buskin, 2012). Os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico se apresentarem quaisquer sinais ou sintomas de hepatotoxicidade (ou seja, icterícia, mal-estar, inapetência, perda ponderal não intencional dor abdominal, náusea e êmese (Coca *et al.*, 2010).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hepatite induzida por drogas deve ser a hipótese primária no diagnóstico de pacientes sintomáticos quando em uso do Esquema Básico para o tratamento da TB. Cada uma das drogas que compõem o tratamento e que apresentam potencial hepatotoxicidade, levam a gravidades distintas de dano hepático, além de apresentarem diferentes mecanismos de indução a este dano. Os sintomas apresentados pelos pacientes variam entre inapetência, náuseas, êmese, perda de peso não intencional ou icterícia. Com isso, é de extrema importância que a identificação desses sintomas seja realizada pelo próprio paciente, para que ele consulte no pronto-atendimento mais próximo. Além disso, cabe ao médico, a partir da queixa principal relatada pelo paciente, identificar a necessidade de solicitar análises laboratoriais e, assim, suspender o tratamento com o esquema básico o mais breve possível. Posteriormente, após normalização de transaminases e resolução de sintomatologia, os medicamentos deverão ser reintroduzidos por ordem crescente de hepatotoxicidade, ou, ainda, substituídos por Esquema Especial de tratamento, conforme for adequado às demandas de saúde de cada paciente.

REFERÊNCIAS

BECKER, M. W. et al. Overview of drug induced liver injury in Brazil: What is the role of public health policy on the evidence? **World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics**, v. 12, n. 3, p. 40–55, 2021.

BENET, L. Z. et al. Understanding drug–drug interaction and pharmacogenomic changes in pharmacokinetics for metabolized drugs. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v. 7, 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS, B. **Manual de para o Controle da Tuberculose**, v.2, 2019.

CAMPBELL, J. R. et al. Adverse events in adults with latent tuberculosis infection receiving daily rifampicin or isoniazid: post-hoc safety analysis of two randomised controlled trials. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 3, p. 318–329, 2020.

CHALASANI, N. P. et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. **American Journal of Gastroenterology**, v. 116, n.

COCA, N. S. M. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: A comparison between patients with and without human immunodeficiency virus seropositivity. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 6, p. 624–628, 2010.

DURAND, F. et al. Hepatotoxicity of Antitubercular Treatments: Rationale for Monitoring Liver Status. **Drug Safety**, v. 15, n. 6, p. 394–405, 1996.

HAYASHI, P. H. et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. **Hepatology**, v. 76, n. 1, p. 18–31, 2022.

HUSSAIN, Z.; ZHU, J.; MA, X. Metabolism and hepatotoxicity of pyrazinamide, an antituberculosis drug. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 49, n. 8, p. 679–682, 2021.

LI, X.; GAO, P.; NIU, J. Metabolic Comorbidities and Risk of Development and Severity of Drug-Induced Liver Injury. **BioMed Research International**, v. 19, 2019.

LU, R. J. et al. Clinical characteristics of drug-induced liver injury and related risk factors. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 12, n. 4, p. 2606–2616, 2016.

MIRANDA, S. S. DE. Tratamento da tuberculose em situações especiais. **Pulmão RJ**, v. 21, n. 1, p. 68–71, 2012.

MOLLA, Y.; WUBETU, M.; DESSIE, B. Anti-Tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity and Associated Factors among Tuberculosis Patients at Selected Hospitals, Ethiopia. **Hepatic Medicine: Evidence and Research**, v. Volume 13, n. 1, p. 1–8, 2021.

NOLAN, C. M.; GOLDBERG, S. V; BUSKIN, S. E. Hepatotoxicity Associated With Isoniazid Preventive Therapy. **American Medical Association**, v. 281, n. 11, p. 1014–1018, 2012.

OLIVEIRA, W. N.; DOMINGUETI, C. P. Hepatotoxicidade e Alterações de Exames Laboratoriais de Avaliação da Função Hepática por Fármacos Hepatotoxicity and Alterations of Laboratory Tests to Assess Liver Function by Drugs Palloma Aline de Mello. p. 3–28, 2022.

OSCANOA, T.; MOSCOL, S.; AMADO, J. Clinical characteristics of pyrazinamide-associated hepatotoxicity in patients at a hospital in lima, peru. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica**, v. 37, n. 3, p. 516–520, 2020.

RABAHI, M. F. et al. Tratamento da tuberculose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 5, p. 472–486, 2017.

RODRIGUES, I. L. A. et al. Abandono do tratamento de tuberculose em co-infectados TB/HIV. **Revista da Escola de Enfermagem**, v. 44, n. 2, p. 383–387, 2010.

ROSSATO SILVA, D. et al. Diagnosis of tuberculosis: a consensus statement from the Brazilian Thoracic Association. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, n. 2, p. e20210054, 2021.



SAÚDE, M. DA. Boletim Epidemiológico Tuberculose. n. Número Especial, 2023.

SHIH, T. Y. et al. A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 57, n. 4, p. 1685–1690, 2013.

SOEDARSONO, S.; RIADI, A. R. W. Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury. **Jurnal Respirasi**, v. 6, n. 2, p. 49, 2020.

TOSTMANN, A. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, v. 23, n. 2, p. 192–202, 2008.

TUJIOS, S.; FONTANA, R. J. from bedside to bench. **Nature Publishing Group**, v. 8, n. 4, p. 202–211, 2011.

YEW, W. W.; CHANG, K. C.; CHAN, D. P. Oxidative stress and first-line antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 8, 2018.