

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ  
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

Juanaina Cristina de Souza Mariano

**Tuberculose e o uso da isoniazida 300 mg no combate à doença no  
Brasil**

Rio de Janeiro

2019

Juanaina Cristina de Souza Mariano

**Tuberculose e o uso da isoniazida 300 mg no combate à doença no Brasil**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: Dr. Eduardo Gomes Rodrigues de Sousa

Rio de Janeiro

2019

Juanaina Cristina de Souza Mariano

**Tuberculose e o uso da isoniazida 300 mg no combate à doença no Brasil**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz– FIOCRUZ, como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Aprovada em 26/03/2019.



---

Dr. Eduardo Gomes Rodrigues de Sousa  
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ



---

Dr. Marcus Vinícius Nora de Souza  
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ



---

Dra. Alessandra Lifschit Viçosa  
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2019

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

M333t Mariano, Juanaina Cristina de Souza

Tuberculose e o uso da isoniazida 300 mg no combate à doença no Brasil. / Juanaina Cristina de Souza Mariano. – Rio de Janeiro, 2019.

xiv, 37 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Eduardo Gomes Rodrigues de Sousa.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas, 2019.

Bibliografia: f. 34-37

1. Tuberculose. 2. Isoniazida 300 mg. 3. Eficácia Terapêutica. I. Título.

CDD 615.1

Dedico este trabalho a minha mãe que sempre me incentivou a continuar estudando, a minha filha que sempre entendeu minha ausência em sua vida, ao meu companheiro pelo seu otimismo e paciência, e aos meus familiares que com muito carinho me apoiaram para que eu chegasse até aqui.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por ter concedido perseverança para não desistir durante toda esta longa caminhada.

Ao meu orientador, Dr. Eduardo Gomes Rodrigues de Sousa, de Farmanguinhos-FIOCRUZ, pela oportunidade, conhecimento, confiança, por não me deixar desistir e por me ajudar a tornar possível a conclusão desse estudo.

A todos os professores do curso de especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, por todo conhecimento passado e por me ajudar a superar os desafios e limites no processo ensino-aprendizagem.

A minha colega Marcia Aparecida da Silva Pereira, Bióloga, Me. em Pesquisa Clínica pelo INI-FIOCRUZ, por me ajudar desde o início na escolha do curso e a na organização do projeto.

A toda a equipe do centro de referência professor Hélio Fraga, pelo acolhimento e amizade

A todos que ajudaram direta ou indiretamente, meu mais sincero agradecimento e gratidão.

## RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa, curável em praticamente 90% dos casos novos, sensíveis aos medicamentos antituberculose (antiTB), desde que o clínico e os pacientes obedeam aos princípios básicos da terapia. Os fármacos utilizados para o tratamento da TB são bastante eficientes. O tratamento preconizado para a doença é baseado na combinação dos chamados fármacos de primeira linha com os fármacos de segunda linha. Para o tratamento da TB latente (ILTB) e prevenção da doença, o tratamento preconizado é com isoniazida (INH) por 6 meses. Em 2014, a Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso da INH 300 mg em dose única para o tratamento da TB. Em julho de 2018, a nova dosagem de INH foi distribuída por Franguinhos-FIOCRUZ para o Sistema Único de Saúde (SUS). Objetivo desse trabalho foi avaliar a implementação do medicamento INH 300 mg no tratamento da TB no Brasil, com base em uma revisão preliminar da literatura. O método utilizado foi de caráter retrospectivo e prospectivo pela revisão da literatura em Inglês e Português utilizando-se as bases de dados *SCIELO*, *PUB MED* e *Science Direct*. Como resultado encontrou-se o estudo de DAHER et al. (2015), que comprovaram que a nova formulação é bioequivalente ao medicamento já utilizado no SUS administrado em três doses de 100 mg. O tratamento da TB continua como um desafio em função da necessidade que em sua abordagem seja considerado o contexto da saúde do indivíduo e da saúde coletiva. Um grupo de pesquisa da UFES iniciou um projeto para avaliar a implementação da nova formulação com previsão de relatório final para 2020. Até a presente data, existem poucos estudos que comprovem os benefícios, a eficácia e o aumento da taxa de adesão ao tratamento que preconiza o uso da INH 300 mg dose única no Brasil.

Palavras-chave: tuberculose. isoniazida 300 mg. eficácia terapêutica.

## ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease, curable in almost 90% of new cases. It is sensitive to anti-tuberculosis drugs (antiTB) and it is one of the main agents for controlling the main drugs in therapy. The drugs used to treat TB are quite effective. The treatment for the disease is based on the therapy of first-line drugs combined with second-line drugs. For treatment of latent TB (ILTb) and prevention of disease, the treatment recommended is isoniazid (INH) for 6 months. In 2014, the National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA) approved the use of INH 300 mg in a single dose for the treatment of TB. In July 2018, a new dosage of INH was distributed by Franguinhos-FIOCRUZ to the Unified Health System (SUS). The objective of this study was to evaluate INH 300 mg in the TB treatment in Brazil, based on a preliminary review of the literature. The method used was retrospective and prospective searching on the literature in English and Portuguese using databases like SCIELO, PUB MED and Science Direct. As a result it is found the study by DAHER et al. (2015), which confirmed that the new formulation is bioequivalent to the formulation already used in SUS, but administered in three doses of 100 mg. TB treatment continues as a challenge in the context of individual health and collective health. A UFES research group initiated a project for studying the use of the new formulation and a final report and results is expected for 2020. To date, there are few studies that prove the benefits, and the increasing of the rate of adherence to the treatment with INH 300 mg single dose in Brazil.

Keywords: tuberculosis. isoniazid 300 mg. therapeutic efficacy.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 2.1</b> Fórmula estrutural da INH.....	<b>26</b>
<b>Figura 2.2</b> Ácidos micólicos da parede celular bacteriana como local de ação da INH.....	<b>27</b>
<b>Figura 2.3</b> Mecanismo de ação da INH.....	<b>28</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 2.1</b> Esquema básico de tratamento para adultos e adolescentes.....	<b>25</b>
---	-----------

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>TB</b>	Tuberculose
<b>antiTB</b>	Antituberculose
<b>INH</b>	Isoniazida
<b>a.C.</b>	Antes de Cristo
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>AIDS</b>	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
<b>SIDA</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<b>HIV</b>	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
<b>PNCT</b>	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
<b>SVS</b>	Secretaria de Vigilância Sanitária
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>PNCTB</b>	Programas Nacionais de Controle da Tuberculose
<b>ILTB</b>	Tuberculose Latente
<b>TNF</b>	Fator de necrose tumoral
<b>BRICS</b>	Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul
<b>PN</b>	Penicilina
<b>SM</b>	Estreptomicina
<b>RIF</b>	Rifampicina
<b>EMB</b>	Etambutol
<b>PZA</b>	Pirazinamida
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>AM</b>	Amicacina
<b>KM</b>	Kanamicina
<b>CAP</b>	Capreomicina
<b>FLO</b>	Fluoroquinolonas
<b>OFL</b>	Ofloxacina
<b>LEV</b>	Levofloxacina
<b>KatG</b>	Enzima catalase-peroxidase
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional da Vigilância Sanitária
<b>DAF</b>	Departamento de Assistência Farmacêutica

<b>CONITEC</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
<b>UFES</b>	Universidade federal do Espírito Santo
<b>CLAE-EM-EM</b>	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas tandem
<b>ARV</b>	Antirretroviral

## LISTA DE SÍMBOLOS

XIX	dezenove
mg	miligrama
XVIII	dezoito
XX	vinte
XXI	vinte e um
%	porcentagem
kg	quilograma
mL	mililitro

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REFERENCIAL TEORICO .....	16
2.1	Breve histórico da tuberculose no mundo.....	16
2.2	A tuberculose no Brasil.....	17
2.3	Tuberculose.....	19
3	OBJETIVOS.....	21
3.1	Objetivo Geral.....	21
3.2	Objetivos Específicos.....	21
4	JUSTIFICATIVA.....	22
5	METODOLOGIA.....	23
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	24
6.1	Quimioterapia da tuberculose.....	24
6.2	Isoniazida.....	25
6.2.1	Isoniazida 300 mg.....	28
6.3	Principais estudos relacionados a INH 300 mg.....	29
6.4	Toxicidade da INH.....	31
7	CONCLUSÃO.....	33
8	REFERÊNCIAS.....	34

## 1. INTRODUÇÃO

Desde meados do século XIX a indústria farmacêutica expandiu-se globalmente, e alcançou sua atual proeminência e grande abrangência na prática clínica. O sistema produtivo da saúde é reconhecidamente intensivo na geração de inovações. Inclui segmentos de alta complexidade e dinamismo, tais como a moderna biotecnologia e as ciências da vida (genética e terapia celular, por exemplo), a química avançada, a nanotecnologia, os novos materiais, a microeletrônica e a tecnologia da informação que têm impacto estruturante na dinâmica do desenvolvimento nacional (GADELHA; BRAGA, 2016).

A inovação de um medicamento pode levar à modificação de uma ou mais propriedades do composto, incluindo-se a estrutura química, a síntese do princípio ativo, a fórmula farmacêutica, a farmacocinética, a concentração do fármaco, a apresentação farmacêutica, dentre outras propriedades químicas terapêuticas. Ao longo dos anos a indústria tem investido na melhoria da qualidade, da eficácia, e na diminuição da toxicidade dos fármacos (BRASIL, 2018a). Um medicamento inovador deve oferecer melhorias em relação aos tratamentos terapêuticos já existentes e uma mudança radical no que se refere aos resultados para os pacientes (AKKARI et al., 2016).

Com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente e aumentar a adesão ao tratamento da tuberculose (TB), foi desenvolvida uma nova formulação do medicamento antituberculose (antiTB) isoniazida (INH) na dosagem de 300 mg para ser tomado em dose única. A grande vantagem da nova dosagem desenvolvida é possibilitar que o paciente tenha maior conforto na quimioterapia, uma vez que não será necessário tomar a dose fracionada de 100 mg, ao longo do dia, o que pode colaborar para a diminuição do abandono do tratamento e até de recidiva da doença.

Este trabalho é uma revisão bibliográfica preliminar que pretende descrever a TB, ainda nos dias atuais, como um grave problema de saúde pública, apresentar dados da doença no Brasil e no mundo, e investigar a implementação da INH 300 mg, em dose única, a partir de 2018, nos protocolos de tratamento antiTB, praticados no país.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Breve histórico da tuberculose no mundo

O nome TB foi proposto pelo médico Johann Schonheim, em 1839. Por volta de 1865, Jean Villemin comprovou que a TB era uma doença que acometia os pulmões e, finalmente, em 1882, o médico alemão Robert Koch isolou e cultivou o *Mycobacterium tuberculosis*, agente causador da doença. Existem registros arqueológicos que relatam que a doença acometia diversos povos da antiguidade (ROSEMBERG, 1999).

Para exemplificar, pesquisadores encontraram sinais da presença da TB em múmias do antigo Egito, datadas de 3.400 a.C. (ROSEN, 1994). Outro registro da ocorrência da TB na antiguidade foi encontrado no Peru. Neste caso, pesquisadores analisaram os restos mortais de uma múmia, datada de 1.100 a.C., para investigar a presença do bacilo de Koch com DNA conservado, na região do pulmão. Com recurso de biologia molecular os pesquisadores identificaram a sequência específica do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, e confirmaram a hipótese de TB. Essa descoberta foi considerada pelos pesquisadores como primeiro diagnóstico da TB em múmia milenar, e comprovou a ocorrência da doença na América da era pré-colombiana. Esses achados reforçaram a hipótese de que a doença vitimava as camadas mais pobres da sociedade da época (ROSEMBERG, 1999).

Estima-se que entre o final do século XVIII e as últimas décadas do século XIX, a TB atingiu seu auge de pessoas infectadas. Outro fato que pode ser mencionado é que na época, com o “surto de romantismo”, a doença foi chamada de “doença romântica” pois poderia ser transmitida pelo beijo. Acredita-se que, desde a antiguidade, passando pelas conquistas territoriais da colonização da África, Ásia, Américas e Polinésias, a TB esteve sempre presente e infectou milhões de pessoas no mundo (ROSEMBERG, 1999).

Apesar da TB ser uma doença que se tem registro há seis mil anos, somente nos últimos cinquenta anos a ciência pôde ajudar os doentes no que concerne ao

tratamento. Seis décadas depois de encontrada a cura para a doença, a TB ainda mata milhões de pessoas todos os anos (OMS, 2009).

## 2.2 A tuberculose no Brasil

No Brasil, a história da TB está associada ao contexto político, social e científico vigente no país. A doença nunca deixou de existir, continua atingindo todas as camadas sociais, acredita-se que surgiu no Brasil desde a colonização do país, e que assumiu a condição de epidemia na população indígena. A TB seguramente foi introduzida no Brasil pelos portugueses e missionários jesuítas, a partir do ano de 1500 (RUFFINO-NETO, 2002). O padre Manuel da Nóbrega foi certamente um dos primeiros ilustres que vieram para o Brasil com a doença (HIJJAR, 2001).

A razão de ocorrência de TB no Brasil, no início do século XIX, era de 1 por 150 habitantes. No meado do século, por volta de 1855, supunha-se que um quinto dos doentes internados em hospitais estavam infectados pela doença, e o coeficiente de mortalidade nesse período chegou a 700 por 100.000 habitantes. Durante todo o século XIX, a concepção da doença como “mal romântico” também foi difundida no país entre os poetas, romancistas e pintores brasileiros da época. Estimativas apontavam que a mortalidade por TB no Brasil era alta e são inúmeros os relatos de mortalidade e morbidade por TB (LEITE; TELAROLLI JR., 1997). Infelizmente, nessa época, era difícil um diagnóstico precoce da TB em grande escala para conter a transmissão.

Somente no início do século XX, mais precisamente em 1936, o médico brasileiro Manoel Dias de Abreu, desenvolveu um novo método diagnóstico com o objetivo de identificar casos de TB precocemente. O método combinava a radiografia de tórax e a fotografia, e ficou oficialmente conhecido como “abreugrafia”. O procedimento difundiu-se mundialmente como um exame de triagem para a TB, visto que permitia aplicação em larga escala, com custos inferiores aos da radiografia convencional. Entretanto, não era muito aceito pela comunidade científica. Apesar de muitas críticas quanto a sua utilização, esse método permaneceu em uso por mais algumas décadas no país. Porém, em 1974, a Organização Mundial de Saúde (OMS)

pronunciou-se oficialmente contra o uso da “Abreugrafia em massa”, por acreditar que era desnecessário expor a população a doses de radiação (BEDRIKOW, 2001).

É importante destacar que com a chegada dos antibióticos na década de 1940, a TB começou a apresentar um panorama epidemiológico distinto. A mortalidade provocada pela doença teve um grande declínio, o que levou os governantes a acreditarem na sua completa erradicação. Como consequência dessa convicção, ocorreu uma redução nos investimentos em campanhas e nos programas de combate a TB. Todavia, com o surgimento da AIDS – do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome* ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) – no final da década de 80, e com a disseminação de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes, houve o ressurgimento da TB no país. Por isso, no final do século XX, a TB apresentava altas taxas de mortalidade, foi considerada como a principal causa de óbito nas principais capitais brasileiras e passou a ser novamente percebida como um grave problema de saúde pública em termos individuais e coletivos (ANTUNES et al., 2000).

Diante desse cenário alarmante tinha-se a preocupação de conter a transmissão da doença, e inúmeros foram os esforços para conter a TB, incluindo-se investimentos na pesquisa e em novas tecnologias. O Brasil adotou um conjunto de ações e medidas na tentativa de contribuir para a redução da mortalidade da TB em todo o país, uma vez que a doença ainda era vista com descaso pelo poder público no final desse século (ROSEMBERG, 1999).

Na primeira década do século XXI, o setor público do país comprometeu-se oficialmente a conter a TB. Surgiu então, em 2000, o movimento *STOP-TB* que envolveu cerca de 15.000 participantes, de mais de 100 países, voltados a promoção da prevenção e controle da TB, e da coinfeção TB-HIV (do inglês *Human Immunodeficiency Virus* ou Vírus da Imunodeficiência Adquirida) por meio de esforços conjuntos e articulados com o Programa Nacional Contra a Tuberculose (PNCT), Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) e Ministério da Saúde (MS). O objetivo principal desse movimento foi eliminar a TB como um problema de saúde pública, e reduzir drasticamente em 50% o número de mortes associadas à doença, por meio de investimentos em pesquisa e em novas ferramentas de diagnósticos. As ações desenvolvidas pelo PNCT têm como meta principal a redução da incidência, da mortalidade e do abandono do tratamento principalmente em casos de TB pulmonar. Além disso, o programa tem uma grande preocupação com o aumento da

disseminação da TB resistente (HAGGSTRÄM; TONIETTO, 1998). As ações dos vários programas antiTB nos últimos anos, aliadas ao PNCT, tem proporcionado avanços na luta contra a TB no país, mas ainda há muito o que fazer. A doença é um sério problema da saúde pública com profundas raízes sociais (HIJJAR et al., 2001). A cada ano, são notificados aproximadamente 70 mil novos casos de TB no Brasil e estima-se que ocorram cerca de 4,5 mil mortes em decorrência da doença no país (BRASIL, 2017).

A TB é um dos temas centrais das atividades da OMS desde 1964, ano em que essa entidade propôs a elaboração de Programas Nacionais de Controle da Tuberculose (PNCTB). Desde então, a OMS tem apoiado iniciativas técnicas e operacionais que atuem no desenvolvimento de novas tecnologias e inovações que aprimorem o tratamento da doença (YAÑEZ, 1991).

De acordo com a OMS, para o Brasil atingir as metas de eliminação da TB como problema de saúde pública serão necessários esforços adicionais, com o comprometimento das três esferas do SUS: municipal, estadual e federal (BRASIL, 2016).

### **2.3 Tuberculose**

A TB é uma doença infecciosa e transmissível, que acomete especialmente os pulmões, embora possa afetar outros órgãos e sistemas do corpo humano. A doença é curável em praticamente todos os casos sensíveis aos medicamentos antiTB, desde que o clínico e os pacientes obedeçam aos princípios básicos da terapia. Nos dias atuais, a TB ainda permanece como um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo (VIANA, et al., 2018).

O agente causador da TB é o bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, conhecido como bacilo de Koch, como já mencionado no texto. A maioria das pessoas infectadas pelo bacilo de Koch não desenvolve a doença. Entretanto, a infecção pode persistir por anos, é a chamada TB latente (ILTB) e a pessoa infectada pode acabar desenvolvendo a doença (TB ativa), uma vez que este bacilo tem a capacidade de assumir parasitismo intracelular facultativo e permanecer sob um estado de latência.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da TB ativa incluem: infecção por HIV, contatos com caso de TB pulmonar, terapia com bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF), diálise, transplante de órgãos ou transfusão sanguínea e silicose. A avaliação de contatos com casos de TB doença é de relevante importância para o rastreamento da ILTB. O MS considera contato toda pessoa que convive no mesmo ambiente que o caso-índice, no momento do diagnóstico da TB. A avaliação do grau de exposição do contato deve ser individualizada, considerarem-se a forma da doença, o ambiente e o tempo de exposição. Contatos menores de cinco anos, pessoas com HIV-AIDS e portadores de condições de alto risco devem ser considerados prioritários no processo de avaliação de contatos e tratamento de ILTB (BRASIL, 2011).

Para a OMS, a TB está associada diretamente à pobreza e às populações mais vulneráveis de países subdesenvolvidos (BRASIL, 2017). Os BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul) são responsáveis por 53% de todos os casos de tuberculose no mundo (MELLO, et al., 2018).

Depois da AIDS, a TB é a primeira infecção bacteriana e a segunda doença infecciosa que mais mata no mundo. Em 2017, 10 milhões de pessoas desenvolveram a doença mundialmente. Dessas pessoas, 5,8 milhões eram homens, 3,2 milhões eram mulheres e 1 milhão eram crianças. Os dados sobre a mortalidade demonstram que 1,3 milhão de pessoas, que não vivem com HIV, e outras 300 mil soropositivas, morreram em decorrência da doença (OMS, 2018).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar a implementação do medicamento INH 300 mg no tratamento da TB no Brasil, com base em uma revisão preliminar da literatura.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- ✓ Identificar os principais estudos relacionados à INH 300 mg, desde seu desenvolvimento até sua introdução no SUS do Brasil.
  
- ✓ Buscar estudos que relatem os principais aspectos sobre o uso e os benefícios da INH 300 mg no tratamento e na prevenção da TB no Brasil, bem como dados toxicológicos sobre o fármaco.

#### 4. JUSTIFICATIVA

Ao longo dos anos, a INH tem se demonstrado um fármaco eficaz, específico e bem tolerado em todos os esquemas antiTB. A duração do tratamento (mínimo 6 meses) e o número de vezes que os pacientes tem que tomar o medicamento ao longo do dia, pode levar o indivíduo ao esquecimento, e ocasionar ou uma superdosagem, ou uma dosagem insuficiente do fármaco. O uso prolongado dos fármacos, segundo a OMS, é um dos maiores motivos do abandono e da não adesão ao tratamento de TB. Além do uso no tratamento contra a ILTB, a INH também é utilizada na profilaxia da TB (monoterapia), na concentração de 300 mg/dia (BRASIL, 2011). No Brasil, até junho de 2018, o fármaco era distribuído em comprimidos de 100 mg com recomendação de tomada de 3 comprimidos de 100 mg ao longo do dia (BRASIL, 2018b).

A partir de julho de 2018, a INH 300 mg em dose única começou a ser distribuída no país (BRASIL, 2018b), e de acordo com o PNCT este medicamento pode ser um forte aliado na adesão à monoterapia para o tratamento da ILTB, na redução dos casos de abandono e no favorecimento da prevenção da TB resistente. Além disso, a dose única poderá contribuir na dispensação do medicamento, pois com um volume menor do produto, o custo do MS para enviar o fármaco às unidades de saúde do país será reduzido (BRASIL, 2011).

Por todos os motivos expostos, é importante buscar na literatura estudos que comprovem os reais benefícios que a INH 300 mg pode trazer ao tratamento antiTB nos protocolos de tratamento praticados no Brasil, desde sua implementação. Por isso, foi feito um levantamento preliminar de publicações que relatam o uso da INH 300 mg em dose única, com a intenção de descrever os benefícios e/ou danos ao paciente durante o tratamento da TB com a nova dosagem no país.

## 5. METODOLOGIA

O estudo realizado foi de caráter retrospectivo e prospectivo, a fim de buscar informações sobre o uso da nova apresentação da INH 300 mg no tratamento da TB no Brasil. A literatura em Português e Inglês foi revisada nas bases de dados *SCIELO*, *PubMed* e *Science Direct*, publicados principalmente no período de 2014 a 2019. Foram utilizadas as palavras chave: “isoniazida”, “isoniazida 300 mg”, “tuberculose”, “tratamento da tuberculose com INH 300 mg”, “história da isoniazida”, “farmacologia da isoniazida” e “hepatotoxicidade da isoniazida 300 mg”. Foram consultados, também, dados sobre a TB em fontes como a ANVISA, MS e OMS. As mesmas palavras chaves foram utilizadas para buscas na língua Inglesa.

Essa revisão aborda os principais temas relacionados à nova dosagem do fármaco no país, desde os estudos de bioequivalência entre a nova dosagem de 300 mg utilizada (1 vez ao dia) e o fármaco de referência de 100 mg (3 vezes ao dia) até os estudos que demonstram os efeitos adversos e a hepatotoxicidade do fármaco nos diferentes esquemas terapêuticos já utilizados, bem como benefícios do uso da nova dosagem ao paciente.

O critério de inclusão utilizado foi o de revisar publicações que abordassem o tratamento da TB no Brasil, os mecanismos de ação da INH, a utilização da INH na quimioprevenção da TB, o uso da INH 300 mg dose única e seus efeitos hepatotóxicos no tratamento da TB no Brasil.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 Quimioterapia da Tuberculose

Os fármacos utilizados no combate à TB evoluíram desde a descoberta da penicilina (PN), em 1928, por Alexander Fleming. Apesar da PN ser um fármaco extremamente eficaz contra diversas formas bacterianas e doenças em geral, não apresentou atividade no combate ao bacilo de Koch. A estreptomicina (SM) foi o primeiro antibiótico capaz de atuar de maneira eficaz no combate ao bacilo da TB, por volta de 1944. Após a descoberta da SM, novos fármacos foram utilizados com sucesso, destacando-se, em 1952, a isoniazida (INH), seguida pela rifampicina (RIF), em 1975, etambutol (EMB) em 1968, e pela pirazinamida (PZA) em 1970 (FRIEDEN; DRIVER, 2003; SOUZA; VASCONCELOS, 2005).

O tratamento da TB dura, no mínimo, 6 meses, e é oferecido gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). No Brasil, os esquemas de tratamento da TB são padronizados desde 1979 pelo MS (ARBEX et al., 2010). O protocolo de tratamento preconizado contra a doença é baseado na combinação dos chamados fármacos de primeira linha, como a INH, a RIF, o EMB e a PZA, com os fármacos de segunda linha, como a SM, a amicacina (AM), a kanamicina (KM), a capreomicina (CAP), as fluoroquinolonas (FLO), a ofloxacina (OFL) e a levofloxacina (LEV). Os esquemas terapêuticos são administrados pelo médico de acordo com a forma clínica e o histórico do tratamento anterior, caso haja.

O tratamento primário da TB (indivíduo não tratado anteriormente) tem duração de 6 meses, é desenvolvido sob regime ambulatorial, e a hospitalização só é recomendada em casos especiais. No caso da ILTB, o tratamento preconizado pelo PNCT (BRASIL, 2011) é feito com INH 5-10 mg/kg com máximo de 300 mg, ao dia, por 6 meses, para prevenir que a infecção seja ativada. Existem, também, esquemas especiais e esquemas alternativos, que variam de acordo com a gravidade da doença. Esses esquemas são denominados como I, II e III. O esquema I é o esquema básico. Nesse tipo de tratamento o paciente é tratado com a combinação de RIF, INH, PZA e EMB durante 2 meses, seguido por uma fase de manutenção com RIF e INH por mais

4 meses (TABELA 2.1). O esquema II é utilizado contra a meningoencefalite, que é uma das complicações mais graves da TB, e consiste na utilização do regime na fase intensiva composto por RIF, INH, PZA e EMB, com uma fase de manutenção de 7 meses. Já o esquema III é denominado de multirresistência e dura 18 meses ou mais. Nesse esquema são utilizados fármacos de primeira e de segunda linha, de acordo com a resistência apresentada pelo paciente (BRASIL, 2011).

**Tabela 2.1.** Esquema básico de tratamento para adultos e adolescentes (BRASIL, 2011).

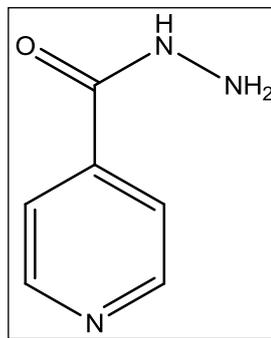
Regime	Fármacos	Faixa de peso	Nº de unidades/dose	Nº de meses
<b>2RHZE*</b> <b>Fase intensiva</b>	RHZE comprimido em Dose fixa combinada 150/75/400/275 mg	20 a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 a 50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	
<b>4RH</b> <b>Fase de manutenção</b>	RH cápsulas ou comprimidos de 300/200 mg ou 150/100 mg	20 a 35 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg	4
		36 a 50 Kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg + 1 comprimido ou cápsula de 150/100 mg	
		> 50 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg	

\*R = rifampicina, H = isoniazida, Z = pirazinamida, E = etambutol.

## 6.2 Isoniazida

A INH (FIGURA 2.1), ou isonicotinilhidrazina, é uma hidrazida derivada do ácido isonicotínico. A fórmula molecular da INH é  $C_6H_7N_3O$ . Os primeiros a sintetizar a hidrazida do ácido isonicotínico, a partir do isonicotinato etílico e da hidrazida, foram Hans Meyer e Josef Mally, em 1912. As propriedades antiTB da INH foram descobertas em 1945, mas somente em 1951 a indústria da Alemanha Ocidental demonstrou que essa molécula teria grande atividade contra a doença. Por esse motivo, em 1952, a INH foi incluída no protocolo de tratamento da TB (FRIEDEN; DRIVER, 2003). Ainda hoje, a INH é considerada como fármaco-base da

quimioterapia antiTB, tanto para infecções ativas quanto para aquelas latentes. Isso é devido à excelente atividade, ao baixo custo e à toxicidade deste fármaco, considerada relativamente baixa (SANTOS et al., 2012). Entretanto, deve-se ter atenção ao uso da INH, principalmente por pacientes com histórico de complicações hepáticas ou comorbidade como a AIDS, pois existe o risco de causar hepatotoxicidade, que pode variar entre a elevação assintomática das enzimas do fígado até uma hepatite severa (AKOLO et al., 2015).



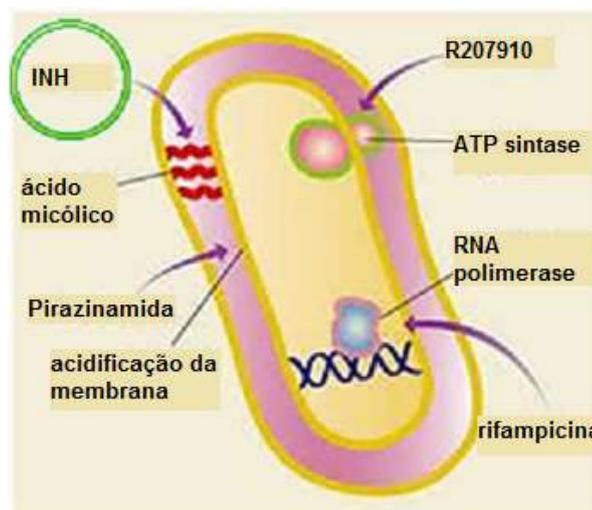
**Figura 2.1.** Fórmula estrutural da Isoniazida INH.

Para combater a TB, a INH atua como inibidor da síntese de ácido micólico (FIGURA 2.2) do *Mycobacterium tuberculosis*, e tem como alvo farmacológico a enzima 2-trans-enoil- ACP(CoA) redutase ou InhA, que faz parte da constituição da parede celular bacteriana. A INH é um pró-fármaco, ativado pela enzima catalase-peroxidase (KatG) micobacteriana que a converte em um metabólito ativo, produzindo radicais reativos de oxigênio (superóxido, peróxido de hidrogênio e peroxinitrato) e radicais orgânicos que inibem a formação de ácido micólico da parede celular, causando danos ao DNA (ácido desoxirribonucleico) e subsequente morte do bacilo (FIGURA 2.3). A INH ativada pela catalase-peroxidase, liga-se ao produto do gene InhA, a enoil-ACP redutase do ácido graxo sintase II, que converte os ácidos graxos insaturados em ácidos graxos saturados na via de biossíntese do ácido micólico (AGÜERO et al., 2008; SANTOS et al., 2012).

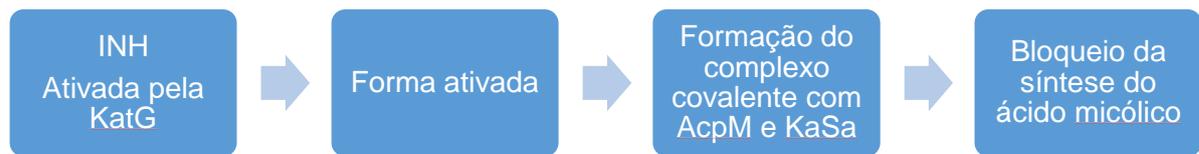
A INH é apresentada nas concentrações de 100 e 300 mg, em blister ou envelopes com 10 comprimidos. Pode ser administrada via oral e fracionada, mas também pode ser administrada via intramuscular. A dose diária de INH recomendada é de 5 mg/kg/dia com dose máxima de 300 mg para adultos, e de 10 a 20 mg/kg/dia

para crianças. A INH é absorvida rapidamente após administração oral atingindo todos os fluidos da célula. O pico plasmático (tempo de entrada do fármaco no citoplasma da célula) ocorre entre 1 e 2 horas após administração do fármaco. A INH apresenta ampla distribuição nos diversos tecidos e fluidos do corpo, incluindo-se o líquido cefalorraquidiano, e atravessa a barreira placentária que também é secretada no leite materno (HARDMAN; LIMBIRD, 2004). Pode ser excretada na urina, nas fezes, salivas, e pela expectoração. É importante destacar que no caso do uso da INH 300 mg, a meia vida não afeta a eficácia do fármaco quando administrado em dose única diária (KASHUBA et al., 1998).

A INH, quando utilizada como único fármaco na profilaxia da TB, na dose de 10 mg/kg ao dia até um máximo de 300 mg, geralmente não causa efeitos colaterais em indivíduos sem hepatopatia ou insuficiência renal (ARBEX et al., 2010). Mas, como todo fármaco, a INH pode causar reações adversas como neurite óptica, descoordenação motora e também sintomas como artrites, além de hepatites tóxicas. A hipersensibilidade à INH pode provocar febre e várias erupções cutâneas, hepatites graves e reações hematológicas. Outros efeitos adversos relatados são o aparecimento de diversas anormalidades mentais e convulsões em pacientes com história de crises convulsivas (KASHUBA et al., 1998). Essas reações podem causar a interrupção ou o abandono do tratamento, aumento do número de casos de TB e, ainda que raramente, o aumento do número de óbitos (ARBEX et al., 2010). Os problemas de adesão ao tratamento são responsáveis não somente pela falência terapêutica, mas também pela seleção de germes resistentes e pela recidiva da doença (RABAHI et al., 2017).



**Figura 2.2.** Ácidos micólicos da parede celular bacteriana como local de ação da INH (MAYOR e GONÇALVES, 2013).



**Figura 2.3.** Mecanismo de ação da INH.

### **6.2.1 Isoniazida 300 mg**

O uso da INH 300 mg em dose única para o tratamento da TB foi aprovado pela Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da resolução nº 2.631 de 18 julho de 2014. O Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – DAF/SCTIE/MS solicitou à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) a avaliação da inclusão da apresentação de INH 300 mg, para uso no tratamento da ILTB, em consonância ao atual protocolo de uso do medicamento, conforme Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (BRASIL, 2011) e Guia de Vigilância em Saúde (BRASIL, 2017). Em junho de 2018, a CONITEC recomendou a incorporação da INH 300 mg para o tratamento da ILTB no país (BRASIL, 2018a).

Em julho de 2018, Farmanguinhos-FIOCRUZ passou a distribuir a INH 300 mg no Brasil, e alertou para o cuidado que médicos e pacientes deveriam ter para que não houvesse confusão entre as dosagens (100 mg e 300 mg), já que a dosagem de INH 100 mg continuou a ser distribuída pelo MS para o tratamento de casos de ILTB em crianças ou pacientes de baixo peso, e para a reintrodução de fármacos no caso de haver reações adversas às combinações de dose fixa (BRASIL, 2018b).

A eficácia do esquema antiTB padronizado, que inclui a INH 100 mg, a ser tomada em 3 doses ao dia, é de 95%. Porém, essa taxa pode variar de acordo com a região geográfica do país, em consequência do compromisso político e apoio financeiro para a manutenção das atividades de controle da TB, e também das estratégias para acompanhar cada paciente no decorrer do tratamento. A baixa efetividade e a falta de adesão ao tratamento da TB, segundo a OMS, estão relacionadas ao abandono e ao uso irregular do medicamento (BRASIL, 2011). Em

2017, por exemplo, foram registrados cerca de 69,5 mil novos casos de TB e 13,3 mil casos de abandono do tratamento da TB (SILVA, et al., 2017). Estudos afirmam que a falta de adesão ao tratamento é responsável tanto pela falência terapêutica quanto pela seleção de germes resistentes (RABAHI et al., 2017). A INH 300 mg em dose única apresenta a vantagem de reduzir o número de comprimidos necessários a serem tomados durante o tratamento. A dose indicada não foi alterada, apenas a posologia, ou seja, o paciente deve tomar apenas 1 comprimido de INH 300 mg ao invés de 3 comprimidos de INH 100 mg ao dia. Essa redução no número diário de comprimidos contribui para a maior adesão ao tratamento, pois promove maior conforto ao paciente, especialmente àqueles com morbidade, como a AIDS, que exige a tomada de um grande número de comprimidos rotineiramente. Além disso, favorece o sucesso da prevenção da infecção por TB sensível e droga resistente, e otimiza as atividades de assistência farmacêutica em todos os níveis federativos com a distribuição/dispensação/controle de um volume menor de medicamento (BRASIL, 2018a). Por tudo isso, a expectativa é de que a introdução da INH 300 mg no tratamento melhore, consideravelmente, a eficácia do esquema terapêutico antiTB.

### **6.3 Principais estudos relacionados a INH 300 mg no Brasil**

A revisão preliminar da literatura evidenciou que o medicamento em dose única pode ser bastante promissor e eficaz no tratamento da TB no Brasil, como já é em alguns países do mundo, e que a frequência de efeitos tóxicos pode estar relacionada com a gravidade da TB e com o histórico clínico do paciente. No Brasil, a implementação da nova dosagem de INH 300 mg é bastante recente no SUS, por isso foram encontrados apenas dois trabalhos que evidenciam o uso da nova formulação de INH do tratamento da ILTB. O primeiro deles é o trabalho de DAHER et al. (2015) e o segundo é um projeto de pesquisa desenvolvido pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) que ainda está em andamento. (BRASIL, 2018C). Outros estudos encontrados, tratam do uso da INH de forma genérica, ou seja, não especificam o uso da dose única diária de 300 mg, e descrevem a hepatotoxicidade

da INH em grupos de risco, como pacientes soropositivos ou com insuficiência hepática.

O estudo mais completo, encontrado no Brasil, que está relacionado à implementação da nova dosagem de INH, é o estudo de DAHER et al. (2015). Os autores avaliaram a biodisponibilidade e a bioequivalência da nova formulação de INH frente a três comprimidos INH 100 mg utilizados como referência. Recomendadas para o tratamento contra a ILTB. O estudo foi conduzido para dar suporte ao pedido de registro à ANVISA da nova dosagem de INH produzida por Farmanguinhos-FIOCRUZ. Nesse estudo, os autores também avaliaram a tolerância ao uso da dose única. Os testes de bioequivalência foram realizados em 28 voluntários humanos saudáveis, de ambos os sexos, com idades entre 21 e 50 anos. Destes, 14 voluntários apresentaram 25 tipos de efeitos adversos, dentre eles os mais comuns foram anemia ou níveis de hemoglobina baixos, e dores de cabeça. Para determinar o nível de INH no plasma humano, os autores desenvolveram e validaram uma metodologia analítica utilizando-se a cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas tandem (CLAE-EM-EM). Os resultados obtidos mostraram que a nova formulação de INH 300 mg é bioequivalente às formulações de referência de 100 mg, e a biodisponibilidade é a mesma. Além disso, os estudos de bioequivalência também reportaram dados importantes sobre a farmacocinética da INH para que seja considerado incluí-la como um fármaco Classe I (solubilidade e permeabilidade alta), segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica. Os autores concluíram que a utilização da dose única de INH poder ser uma estratégia de tratamento contra a ILTB, e que essa nova formulação pode aumentar a adesão dos pacientes ao tratamento e melhorar sua qualidade de vida.

Após o registro da nova formulação na ANVISA em 2014, e posterior distribuição no SUS em 2018, ficou a cargo da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) fazer o acompanhamento do uso da INH 300 mg, dose única, no Brasil. O projeto da UFES deseja avaliar a implementação da nova formulação de INH 300 mg, dose única, nos protocolos de tratamento contra a ILTB no Brasil, e é financiado pelo MS. Segundo o cronograma do projeto da equipe da pesquisadora Ethel Leonor Noia Maciel, responsável do Laboratório de Epidemiologia da UFES, o relatório final do trabalho está previsto para fevereiro de 2020. Nessa pesquisa, pretende-se fundamentar estratégias teóricas e operacionais que respondam à demanda de

incorporação de uma nova apresentação da INH para tratamento da ILTB na rede do SUS pelo PNCT/MS que não acrescente riscos aos pacientes. Nesse sentido, o projeto espera identificar elementos do processo de assistência desde a dispensação até a tomada do medicamento pelo indivíduo (BRASIL, 2018c). Os pesquisadores utilizaram o trabalho de DAHER e colaboradores (2015) como importante ferramenta para o presente estudos.

Existem diversos estudos na literatura internacional sobre o uso da INH no tratamento da ILTB. Um trabalho bastante recente é o de HUANG e colaboradores (2018), que avaliaram a eficácia da INH (doses de 5 mg/kg ou máximo de 300 mg/dia) no tratamento de ILTB. Os autores acompanharam os casos de indivíduos com desordens inflamatórias mediadas pelo sistema imune, como artrite reumatoide, psoríase, etc., que faziam uso de agentes biológicos e terapia com INH, na tentativa de determinar a probabilidade e a frequência de TB ativa nessa população. Eles concluíram que a terapia com INH foi a mais eficaz na prevenção da TB ativa nesse grupo de pacientes. Entretanto, para pacientes que já haviam recebido terapia com agentes biológicos por longo período, e com histórico de ILTB ou exposição à TB ativa desconhecido, a prevalência de ILTB e a eficácia da terapia com INH não foi esclarecida.

#### **6.4 Toxicidade da INH**

A INH é um medicamento com potencial hepatotoxicidade, e seu uso na quimioprofilaxia da TB pode resultar em toxicidade para o fígado. Alguns estudos relatam baixa toxicidade no uso da INH, porém seu uso pode resultar em severos efeitos adversos. Em 2015, foi publicado um estudo de caso que relatou a toxicidade desse fármaco em uma mulher de 65 anos, com insuficiência hepática fulminante, e que estava recebendo INH 300 mg para tratamento da ILTB. A paciente desenvolveu efeitos hepatotóxicos com o uso desse fármaco. Entretanto, a literatura de vários países europeus e dos Estados Unidos da América revelam baixa incidência de mortalidade devido à hepatotoxicidade induzida pela INH 300 mg, desde que o fármaco não seja utilizado em pacientes com histórico comprovado de problemas

hepáticos (MIYAZAWA et al., 2015; KABBARA et al., 2016). O quadro de hepatotoxicidade pode ser agravado quando o paciente tem uma comorbidade como a AIDS, por exemplo.

MUDZVITI e colaboradores (2019) conduziram um estudo para estimar a incidência de efeitos adversos hepáticos avaliados pela elevação dos níveis de alanina aminotransferase, depois do início do tratamento preventivo com INH, em pacientes infectados com HIV em tratamento com antirretrovirais (ARV). Os autores avaliaram a tolerância de 438 pacientes durante a terapia preventiva com INH, e os resultados mostraram que 28 pacientes tiveram os níveis de alanina aminotransferase elevados em grau 3 ou 4. Os autores associaram o aumento nos níveis da enzima ao uso de nevirapina (ARV) concomitantemente ao uso da INH no tratamento preventivo da TB, ou seja o uso da nevirapina foi o único fator que mostrou associação significativa com a hepatotoxicidade. Os autores recomendaram, portanto, o monitoramento constante das enzimas do fígado nos pacientes em tratamento concomitante com ARV.

Nesta revisão preliminar sobre o uso da INH 300 mg no Brasil, foi possível perceber que o medicamento já é bastante utilizado mundialmente, e que o uso da nova formulação é bastante recente no Brasil. Contudo, o trabalho de DAHER et al. (2015) apresentou dados bastante robustos, que contribuíram para o sucesso no registro do medicamento junto à ANVISA e, posteriormente, para a sua produção e distribuição à população. Após a conclusão dos estudos da UFES, prevista para fevereiro de 2020, será possível obter mais dados relevantes sobre a implementação da INH 300 mg nos protocolos de tratamento da TB utilizados no SUS.

## 7. CONCLUSÃO

O tratamento da TB permanece como um desafio em função da necessidade de que, em sua abordagem, seja considerado o contexto da saúde do indivíduo e da saúde coletiva. Além disso, não existem inovações radicais no que concerne à fármacos para o tratamento da TB. Neste contexto, as inovações incrementais são muito importantes para aumentar a qualidade de vida dos pacientes.

Nesta revisão preliminar, buscou-se abordar estudos que avaliassem o uso da nova formulação de INH 300 mg, em dose única, no tratamento da TB no Brasil. Foi encontrado um único estudo no Brasil sobre a INH 300 mg dose única. O estudo de DAHER e colaboradores (2015) serviu como base para o pedido de registro da nova formulação à ANVISA e continua sendo uma importante fonte de pesquisa para os estudos realizados nos dias atuais.

Após a distribuição do primeiro lote de INH 300 mg ao SUS, por Farmanguinhos/FIOCRUZ em julho de 2018, um grupo de pesquisa da UFES iniciou um projeto para avaliar a implementação da nova formulação nos protocolos de tratamento da TB, com previsão de relatório final para fevereiro de 2020.

No que diz respeito à hepatotoxicidade da INH, o fármaco é considerado de baixa toxicidade e pode ser utilizado no tratamento da ILTB, desde que o paciente não tenha histórico de distúrbios hepáticos ou que não tenha alguma comorbidade como a AIDS, por exemplo.

## 8. REFERÊNCIAS

AGUERO, F.; AL-LAZIKANI, B.; ASLETT, M.; BERRIMAN, M.; et al. INNOVATION Genomic-scale prioritization of drug targets: the TDR Targets database. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 7, n. 11, p. 900-907, 2008.

AKKARI, A.C.S.; MUNHOZ, I.P.; TOMIOKA, J.; SANTOS, N.M.B.F.; SANTOS, R.F. Inovação tecnológica na indústria farmacêutica: diferenças entre a Europa, os EUA e os países farmaemergentes. **Gest. Prod.**, v. 23, n. 2, p. 365-380, 2016.

AKOLO, C.; BADA, F.; OKPOKORO, E.; NWANNE, O.; IZIDUH, S.; USOROH, E.; et al. Debunking the myths perpetuating low implementation of isoniazid preventive therapy amongst human immunodeficiency virus-infected persons. *World J Virol.*, v. 4, n. 2, p. 105–112, 2015.

ANTUNES, J.L.F.; WALDMAN, E.A.; MORAES, M. A tuberculose através do século: ícones canônicos e signos do combate à enfermidade. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 5, n. 2, p. 367-379, 2000.

ARBEX, M.A.; VARELLA, M.C.L.; SIQUEIRA, H.R.; MELLO, F.A.F. Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: Fármacos de primeira linha. **J. Bras. Pneumol.**, v. 36, n. 5, p. 626-640, 2010.

BEDRIKOW, R. Carta ao editor “Manoel de Abreu”. **J. Pneumol.**, v. 27, n. 1, p. 56-58, 2001.

BRASIL. 2011. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf)>. Acesso em: 10 dez. 2018.

BRASIL. 2016. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico, v. 47, n. 13, p.1-5. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/24/2016-009-Tuberculose-001.pdf>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

BRASIL. 2017. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>>. Acesso em 22 fev. 2019.

BRASIL. 2018a. **Ministério da Saúde**. CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS. Relatório de recomendações – Isoniazida utilizada para o tratamento da tuberculose (TB): Comprimido de 300 mg. n. 370. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_INH300\\_InfeccaoLatente\\_MycobacteriumTuberculosis.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_INH300_InfeccaoLatente_MycobacteriumTuberculosis.pdf)>. Acesso em: 31 jan. 2019.

BRASIL. 2018b. **Ministério da Saúde**. Fundação Oswaldo Cruz. Farmanguinhos. Nova concentração de isoniazida no país. Disponível em <<http://www.far.fiocruz.br/2018/07/nova-concentracao-de-isoniazida-no-pais/>>. Acesso em 20 fev. 2019.

BRASIL. 2018c. **Ministério da Educação**. UFES – Universidade Federal do Espírito Santo – Departamento de Contratos e Convênios. Avaliação da Segurança e da Adesão ao Tratamento da Infecção Latente da Tuberculose. 2018. Disponível em: <[http://contratos.ufes.br/sites/contratoseconvenios.ufes.br/files/field/anexo/projeto\\_bico\\_4.pdf](http://contratos.ufes.br/sites/contratoseconvenios.ufes.br/files/field/anexo/projeto_bico_4.pdf)>. Acesso em: 27 fev. 2019.

DAHER, A.; PITTA, L.; SANTOS, T.; BARREIRA, D.; PINTO, D. Using a single tablet daily to treat latent tuberculosis infection in Brazil: bioequivalence of two different isoniazid formulations (300 mg and 100 mg) demonstrated by a sensitive and rapid high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method in a randomised, crossover study. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 543-550, 2015.

FRIEDEN, T.R.; DRIVER, C.R. Tuberculosis control: past 10 years and future progress. **Tuberculosis**, v. 83, n. 1-3, p. 82-85, 2003.

GADELHA, C.A.G.; BRAGA, P.S.C. Saúde e inovação: dinâmica econômica e Estado de Bem-Estar Social no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 32, 2016.

HAGGSTRÄM FM, BARROS ED, HORN AM, SCHERER NO, TONIETTO, V. Prevalência de tabagismo entre estudantes da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. **Revista de Medicina da PUCRS**, v. 9, p. 234-238, 1999.

HARDMAN JG, LIMBIRD L.E. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. p. 955-961, 2004.

HIJJAR, M.A.; PROCÓPIO, M.J.R.O.; TEIXEIRA, G.M. A tuberculose no Brasil e no Mundo. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 9, p. 9-16, 2001.

HUANG, S.F.; CHEN, M.H.; WANG, F.D.; TSAI, C.Y.; FUNG, C.P.; SU, W.J. Efficacy of isoniazid salvage therapy for latent tuberculosis infection in patients with immune-mediated inflammatory disorders – A retrospective cohort study in Taiwan. *Jurnal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 51, p. 784-793, 2018.

KABBARA, W.K.; SARKIS, A.T.; SAROUFIM, P.G. Acute and fatal isoniazid-induced Hepatotoxicity: A case report and review of the literature. **Case Rep. Infect. Dis.**, v. 2016, p. 1-6, 2016.

KASHUBA, A.D.M.; BERTINO, J.S.; KEARNS, G.L.; LEEDER, S.; JAMES, A.; GOTSCHALL, R.; NAFZIGER, A. Quantitation of three-month intraindividual variability and influence of sex and menstrual cycle phase on CYP1A2, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activity determined with caffeine phenotyping. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 63, n. 5, p. 540-551, 1998.

LEITE, C. Q. F.; TELAROLLI JR., R. Aspectos epidemiológicos e clínicos da tuberculose. **Revista de Ciências Farmacêuticas**, v.18, n.1, p. 17-28, 1997.

MAYOR, N.S.; GONÇALVES, P. Ácidos micólicos da parede celular bacteriana como local de ação da Isoniazida. 2013. Disponível em: <<https://nelmamayor.wixsite.com/isoniazida/mecanismo-de-ao>>. Acesso em: 11 mar. 2019.

MELLO, F.C.Q.; SILVA, D.R.; DALCOMO, M.P. Tuberculose: onde estamos? **J. Bras. Pneumol.**, v. 44, n.2, p. 82-82, 2018.

MIYAZAWA, S.; MATSUOKA, S.; HAMANA, S.; NAGAI, S.; NAKAMURA, H.; NIREI, K.; MORIYAMA, M. Isoniazid-induced acute liver failure during preventive therapy for latent tuberculosis infection. **Internal Medicine**, vol. 54, n. 6, p. 591–595, 2015.

MUDZVITI, T.; SHAMU, T.; CHIMBETETE, C.; MUNENGERWA, T.; BOTE, S.; PASCOE, M. Tolerability of Isoniazid Preventive Therapy in an HIV-Infected Cohort of Pediatric and Adolescent Patients on Antiretroviral Therapy from a Resource-Limited Setting: A Retrospective Cohort Study. **Drugs - Real World Outcomes**, p.1-6, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. 2009. **Manual de diagnóstico e tratamento de tuberculose resistente e multi-droga resistente**. Disponível em: <[https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/mozambique\\_tb2.pdf](https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/mozambique_tb2.pdf)>. Acesso em: 18 jan. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. 2018. **Global Tuberculosis Report 2018**. Disponível em: <[https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)>. Acesso em: 28 jan. 2019.

RABAHI, M.F.; JÚNIOR, J.L.R.S.; FERREIRA, A.C.G.; TANNUS-SILVA, D.G.S.; CONDE, M.B. Tratamento da tuberculose. **J. Bras. Pneumol.**, v. 45, n. 5, p. 472-486, 2017.

ROSEMBERG, J. Tuberculose – aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transculturação. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 7, n. 2, p. 5-29, 1999.

ROSEN, G. Uma história da saúde pública. São Paulo: Ed. Unesp: Hucitec, 1994.

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

SANTOS, D.P.; SOUZA, D.V., RODRIGUES, S.; AVELAR, K.E.S. Resistência aos fármacos de primeira escolha utilizados no tratamento da tuberculose pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis*. **Revista de Saúde**, v. 3, n. 1, p. 13-25, 2012.

SILVA, V.D.; MELLO, F.C.Q.; FIGUEIREDO, S.C.A. Estimativas das taxas de recidiva, cura e abandono de tratamento em pacientes com tuberculose pulmonar tratados com esquema de dose fixa combinada de quatro drogas em uma unidade de saúde terciária na cidade do Rio de Janeiro. **J. Bras. Pneumol.**, v. 43, n. 2, p. 113-120, 2017.

SOUZA, M.V.N; VASCONCELOS, T.R.A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. **Quím. Nova**, v. 28, n.4, p. 678-682, 2005.

VIANA, P.V.S.; REDNER, P.; RAMOS, J.P. Fatores associados ao abandono e ao óbito de casos de tuberculose drogaresistente (TBDR) atendidos em um centro de referência do Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 34, n. 5, 2018.

YAÑEZ, A. V. La tuberculosis en la década de 1990. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, v. 111, n. 5, p. 461-469, 1991.