



Níveis sanguíneos de pirazinamida no tratamento da tuberculose pulmonar

Stefania de Medeiros Araujo Lucena^{1,a}, Carlos Augusto Abreu Alberio^{2,b}, Ana Carla Godinho Pinto^{3,c}, José Luiz Fernandes Vieira^{2,4,d}

AO EDITOR,

A tuberculose é uma importante questão de saúde pública no Brasil. Apesar da redução do coeficiente de incidência e do aumento das taxas de cura evidenciados ao longo dos últimos anos no país, ainda foram registrados 69.569 casos novos da doença em 2017.^(1,2) A exposição do *Mycobacterium tuberculosis* a concentrações sanguíneas efetivas de quimioterápicos é um requisito para a manutenção e o incremento das taxas de cura, assim como para a redução do risco de surgimento de bacilos resistentes.⁽³⁾ A medição dos níveis sanguíneos de quimioterápicos é considerada o padrão-ouro para a avaliação da exposição do *M. tuberculosis* a esses fármacos. Entretanto, essa ferramenta tem sido pouco usada em pacientes com tuberculose, e a maioria dos estudos se deteve na medição dos níveis de rifampicina e isoniazida.⁽⁴⁾ Em relação à pirazinamida, há poucos relatos acerca dos níveis sanguíneos alcançados após o uso de doses terapêuticas, o que pode ser devido ao fato de que esse fármaco seja usado apenas na fase intensiva de tratamento da doença.

A pirazinamida é um pró-fármaco que requer ativação ao ácido pirazinoico pela enzima pirazinamidase, presente no bacilo. Sua eficácia terapêutica depende dos níveis sanguíneos alcançados após a administração de doses convencionais; para o tratamento da tuberculose, as doses devem variar de 20 a 50 µg/ml.^(3,4) Entretanto, há uma elevada variação interindividual nas concentrações sanguíneas de pirazinamida no decorrer do tratamento da tuberculose, o que requer a monitorização periódica dessas concentrações em estudos de eficácia terapêutica.^(4,5) Além disso, há poucos estudos avaliando a influência do sexo e do tempo de tratamento sobre os níveis de pirazinamida no sangue. Por fim, há uma carência de relatos de avaliação da exposição do *M. tuberculosis* a esse fármaco no Brasil. Para elucidar tais questões, investigamos os níveis sanguíneos de pirazinamida em 46 pacientes com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico e laboratorial (baciloscopia e cultura de escarro positivas) de tuberculose por *M. tuberculosis*. Os pacientes foram selecionados em duas unidades de saúde na cidade de Belém (PA) onde iniciaram o tratamento contra a tuberculose. Foram excluídos casos de retratamento, abandono de tratamento, multirresistência, tuberculose extrapulmonar, grávidas, lactantes, portadores de comorbidades e usuários de drogas ilícitas ou lícitas.

Os pacientes foram tratados com o esquema-padrão recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil, que é constituído de comprimidos com doses fixas combinadas de rifampicina (150 mg), isoniazida (75 mg), pirazinamida (400 mg) e etambutol (275 mg), observando-se o tempo de tratamento e a adequação das doses ao peso de cada paciente.⁽²⁾ A administração foi em dose única diária, de preferência em jejum, e na presença de um familiar. O seguimento clínico e laboratorial foi de seis meses. Foram coletadas amostras de sangue antes da instituição da terapia, assim como antes (pré-dose) e depois (pós-dose) da administração do medicamento em 30 e 60 dias de tratamento, que correspondiam aos dias nos quais os pacientes se dirigiam a sua unidade de saúde para o recebimento mensal e gratuito do medicamento. Nesses dias os pacientes se apresentavam em jejum a sua unidade de saúde para a administração supervisionada da medicação pela equipe do projeto. A concentração sanguínea de pirazinamida foi medida por cromatografia líquida de alta eficiência.⁽⁶⁾

As concentrações sanguíneas foram expressas como mediana (variação) e comparadas de acordo com os dias de coleta (30 e 60 dias) e do sexo dos pacientes utilizando-se o teste U de Mann-Whitney. Foi aceito o nível de 5% para a rejeição da hipótese da nulidade. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (protocolo no. 1.591.019).

Todos os 46 pacientes concluíram o seguimento clínico e laboratorial e apresentaram baciloscopia negativa ao final do segundo mês de tratamento. Todas as amostras coletadas no dia da inclusão dos pacientes no estudo (n = 46) não apresentaram concentrações mensuráveis de pirazinamida, indicando que não houve uso recente do fármaco. O tempo decorrido entre a administração do fármaco e a coleta das amostras pré-dose nos dias 30 (n = 46) e 60 (n = 46) variou de 22 a 24 h; em relação às amostras pós-doses, o tempo variou de 40 a 70 min nos dias 30 (n = 25) e 60 (n = 25). Nas amostras pré-dose, as medianas das concentrações plasmáticas foram de 3,75 µg/ml (0,3-10,9 µg/ml) e 2,7 µg/ml (0,4-10,7 µg/ml) nos dias 30 e 60, respectivamente. Os níveis sanguíneos do fármaco foram semelhantes nesses dois momentos do estudo (U = 890; p = 0,191).

Dadas as propriedades farmacocinéticas da pirazinamida, como sua meia-vida biológica em torno de 8 a 11 h, as concentrações presentes nas amostras pré-dose possuem

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

3. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

4. Núcleo de Doenças Tropicais, Universidade Federal do Pará, Belém (PA) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0003-1865-3264>; b. <http://orcid.org/0000-0002-9364-3990>; c. <http://orcid.org/0000-0001-7498-8865>;

d. <http://orcid.org/0000-0003-4842-8762>

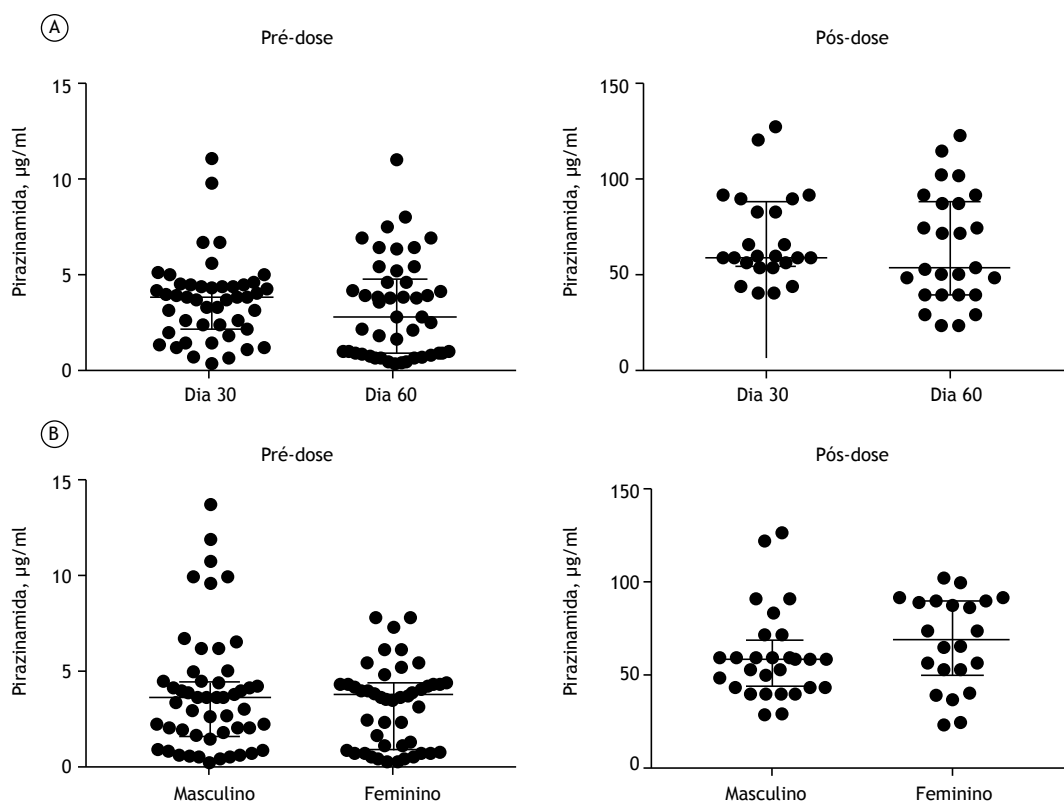


Figura 1. Níveis de pirazinamida nas amostras de sangue coletadas dos pacientes do estudo antes (pré-dose) e depois (pós-dose) da administração supervisionada do fármaco. Comparação de acordo com os dias de coleta (30 e 60 dias; em A) e o sexo dos pacientes (em B). O eixo horizontal principal representa a mediana dos resultados, e os eixos secundários representam os intervalos.

um valor limitado para a avaliação da exposição ao fármaco, pois correspondem a valores residuais.⁽⁵⁾ Além disso, o fármaco não se acumula de maneira significativa em compartimentos orgânicos, o que pode ser aferido pelas baixas concentrações presentes nessas amostras, assim como pela ausência de diferenças significativas nos níveis sanguíneos das amostras coletadas nos dias 30 e 60.

As amostras pós-dose indicam de maneira mais fidedigna a exposição do bacilo ao fármaco, especialmente para fármacos de meia-vida biológica curta.⁽⁵⁾ Além disso, a avaliação da exposição a esse tipo de fármaco pode ser realizada em qualquer dia de tratamento.⁽⁵⁾ No presente estudo, as medianas das concentrações plasmáticas de pirazinamida foram de 59,5 µg/ml (40,3-127,0 µg/ml) e 53,6 µg/ml (23,4-122,7 µg/ml) nos dias 30 e 60, respectivamente (Figura 1A). Os níveis sanguíneos do fármaco foram semelhantes nesses dois momentos do estudo ($U = 253$; $p = 0,254$). Esses resultados situaram-se no intervalo das concentrações sanguíneas efetivas para cepas sensíveis de *M. tuberculosis* (variação: 20,0-50,0 µg/ml).⁽³⁻⁵⁾ De fato, níveis sanguíneos inferiores a 20 µg/ml são considerados baixos e sugerem alteração da biodisponibilidade oral do fármaco, bem como estão associados ao aumento de falha terapêutica.⁽³⁻⁵⁾ Dessa forma, os níveis séricos de pirazinamida nos pacientes incluídos no presente estudo indicaram que o esquema

terapêutico em uso no Brasil proporcionou a exposição adequada do bacilo ao fármaco. Esse achado foi corroborado pela negativação da baciloscopia de todos os pacientes ao final da fase intensiva de tratamento. O intervalo das concentrações do fármaco tanto nas amostras pré-dose quanto nas amostras pós-dose foi amplo. Tal achado já foi reportado em estudos de farmacocinética da pirazinamida e tem sido relacionado às variações na absorção e depuração. Além disso, é provável que o tempo decorrido entre a administração do fármaco e a coleta de sangue tenha contribuído para a variação das concentrações do fármaco.^(4,5) De fato, foi relatado que concentrações de pirazinamida medidas em amostras de sangue coletadas após 2 h de sua administração refletem de forma mais fidedigna o término da fase de absorção e apresentam menor variação interindividual.^(3,5) Entretanto, é provável que o intervalo de tempo para a coleta das amostras no presente estudo não tenha influenciado de forma significativa a avaliação da exposição do bacilo ao fármaco, dado que os valores encontrados foram semelhantes àqueles relatados em estudos com outros grupos populacionais.⁽³⁻⁵⁾

O sexo influencia os níveis sanguíneos de vários quimioterápicos em virtude das diferenças de concentração de hormônios e da distribuição de gordura corporal.⁽⁵⁾ As medianas e as variações das concentrações sanguíneas nas amostras pré-dose

em homens (n = 25) e mulheres (n = 21) foram de 3,7 µg/ml (0,3-13,9 µg/ml) e 3,8 µg/ml (0,3-7,9 µg/ml), respectivamente (Figura 1B). Nas amostras pós-dose em homens (n = 14) e mulheres (n = 11) respectivamente (Figura 1B), as medianas e variações das concentrações sanguíneas foram de 59 µg/ml (29,5-127,0 µg/ml) e 70,1 µg/ml (23,4-102,5 µg/ml). No presente estudo, o sexo não influenciou de maneira significativa as concentrações pré-dose (U = 112; p = 0,659) ou pós-dose (U = 250; p = 0,261) de pirazinamida.

As principais limitações do estudo foram o tamanho amostral e o horário de coleta das amostras pós-dose, que podem ter contribuído para a variação dos níveis sanguíneos do fármaco entre os pacientes. Outra

limitação refere-se ao fato de que a administração dos quimioterápicos foi sendo realizada com a supervisão da equipe de saúde apenas nos dias de coleta das amostras; nos demais, essa era supervisionada por um familiar, o que não assegura a adesão plena dos pacientes ao tratamento instituído, apesar dos resultados de negatização microbiológica ao final do segundo mês de tratamento em todos os pacientes do estudo.

Em conclusão, os resultados do presente estudo confirmam que o esquema terapêutico para o tratamento da tuberculose adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil promove a exposição adequada do *M. tuberculosis* à pirazinamida. Além disso, eles demonstram que o sexo e o dia de coleta das amostras de sangue não influenciaram as concentrações sanguíneas do fármaco.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico 11. Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
3. Park JS, Lee JY, Lee YJ, Kim SJ, Cho YJ, Yoon HI. Serum Levels of Antituberculosis Drugs and Their Effect on Tuberculosis Treatment Outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;60(1):92-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.00693-15>
4. Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs*. 2014;74(8):839-54. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0222-8>
5. Chirehwa MT, Moller H, Rustomjee R, Mthiyane T, Onyebujoh P, Smith P. Pharmacokinetics of Pyrazinamide and Optimal Dosing Regimens for Drug-Sensitive and -Resistant Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(8). pii: e00490-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00490-17>
6. Prasanthi B, Ratna JV, Phani RSC. Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in human plasma. *J Anal Chem*. 2015;70(8):1015-1022. <https://doi.org/10.1134/S1061934815080146>