



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA**

**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA**

**CURSO DE FARMÁCIA**

**LARISSA DOS SANTOS SILVA**

**TRATAMENTO TERAPÊUTICO DA TUBERCULOSE EM  
PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA**

**SALVADOR- BA**

**2022**

**LARISSA DOS SANTOS SILVA**

**TRATAMENTO TERAPÊUTICO DA TUBERCULOSE EM PACIENTES  
COM DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), como requisito para obtenção do título de Farmacêutica.

Orientadora: Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior

**SALVADOR- BA**

**2022**

FICHA CATALOGRÁFICA  
Sistema de Bibliotecas da UNEB

S586t

Silva, Larissa dos Santos

Tratamento terapêutico da tuberculose em pacientes com diabetes mellitus:: uma revisão integrativa / Larissa dos Santos Silva, Aníbal de Freitas Santos , Júnior. - Salvador, 2022.  
45 fls : il.

Orientador(a): Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior.  
Inclui Referências  
TCC (Graduação - Farmácia) - Universidade do Estado da Bahia.  
Departamento de Ciências da Vida. Campus I. 2022.

1. Tuberculose. 2. Diabetes Mellitus. 3. Diabetes - Tratamento.

CDD: 007

**LARISSA DOS SANTOS SILVA**

**TRATAMENTO TERAPÊUTICO DA TUBERCULOSE EM PACIENTES  
COM DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como requisito para obtenção do bacharelado em Farmácia. Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Aníbal de Freitas Santos Júnior (UNEB)  
Orientador

---

Prof. Esp. Jader Fernando Ribeiro dos Santos  
PPGFARMA/UNEB

---

Prof. MSc. Magno Oliveira Ramos  
PPGFARMA/UNEB

Dedico este trabalho a todos aqueles que se fazem presentes em minha vida, pelo apoio e pelas orações.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar devo a Deus todos os dons que me foram dados, inclusive a vida e a força para que eu conseguisse encerrar esse ciclo.

Agradeço aos meus pais, que sempre esteve presente nesta caminhada, me apoiando, me motivando e ensinando que uma das coisas mais importante na vida é o estudo.

Agradeço aos meus irmãos, Luara e Luan pela paciência, dedicação e muito amor.

Agradeço toda minha família e amigos, as quais em todo momento da minha jornada estiveram ao meu lado com suas orações e apoio.

Agradeço ao grupo “Fusão dos trios” composto por Ana Carolina Pimentel, Caio Matheus, Jessica Aiana, Yasmin Oliveira e Eduardo Marques por segurarem a minha mão e permanecerem ao meu lado nos momentos bons e ruins e pelas palavras de incentivo quando mais precisei na faculdade.

Agradeço também, ao Cesub por me acolher e permitir realizar este sonho.

Agradeço em especial, ao meu orientador Prof. Dr. Aníbal por ter aceitado me orientar neste processo.

*Por isso não tema, pois estou com você; não tenha medo, pois sou o seu Deus, eu o fortalecerei e o ajudarei; eu o segurarei com a minha mão direita vitoriosa.*

*(Isaías 41:10)*

## RESUMO

A Tuberculose é considerada uma doença negligenciada, sendo responsável pela contaminação de milhões de pessoas a cada ano. Nessa perspectiva, o risco é maior em grupos socioeconômicos mais vulneráveis e portadores de outras doenças, como AIDS, alcoolismo, câncer, desnutrição e diabetes. Dentre as comorbidades em prevalência, destaca-se o Diabetes Mellitus (DM). O objetivo do estudo foi discutir a partir da literatura, a associação da diabetes mellitus na resposta do tratamento da tuberculose. Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura. A busca foi realizada nas bases de dados: Pubmed e Scielo. Os critérios de inclusão foram: artigos científicos e protocolos clínicos, incluindo estudos clínicos, transversal, retrospectivo, caso controle e terem sido publicados em inglês, espanhol e português no período de 2012 a 2022. Já os critérios de exclusão foram os itens que não abordassem os aspectos terapêuticos da Diabetes e Tuberculose, artigos duplicados e aqueles que não estivessem de acesso livre na íntegra. A busca desse estudo originou-se em 112 artigos, nos quais, após leitura e aplicação dos critérios estabelecidos, 10 artigos foram incluídos. As análises dos dados foram dispostas em categorias e os resultados obtidos indicaram que o sexo masculino está mais vulnerável para infecção. As pessoas portadoras da Diabetes Mellitus são mais suscetíveis adquirirem a tuberculose por apresentarem um sistema imunológico debilitado e propício para infecção do *Mycobacterium Tuberculosis*, ocasionando a falha no tratamento farmacológico devido às interações existentes, recidiva da doença, e podendo levar complicações severas para saúde do indivíduo. Conclui-se a importância dos profissionais que atuam nos serviços de saúde, tendo como objetivo desenvolver ações para assegurar uma melhor qualidade de vida ao paciente e resultados satisfatórios a fim de controlar e reduzir novos casos diante deste cenário.

**Palavras-Chave:** Tuberculose; Diabetes Mellitus; Interações Medicamentosas.

## ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is still considered a neglected disease, being responsible for the contamination of millions of people each year. From this perspective, the risk is greater in more vulnerable socioeconomic groups and those with other diseases, such as AIDS, alcoholism, cancer, malnutrition and diabetes. Among the prevalent comorbidities, Diabetes Mellitus (DM) stands out. The objective of the study was to discuss, based on the literature, the association of diabetes mellitus in the response to tuberculosis treatment. This is an integrative literature review study. The search was carried out in the following databases: Pubmed, Scielo. Inclusion criteria were: being a scientific article and clinical protocols, including clinical, cross-sectional, retrospective, case-control studies and having been published in English, Spanish and Portuguese in the period 2012 and 2022. Exclusion criteria were items that did not address the therapeutic aspects of Diabetes and Tuberculosis, duplicate articles and those that were not freely accessible in full. The search for this study originated in 112 articles, in which, after reading and applying the established criteria, 10 articles were included. Data analyzes were arranged into categories and the results obtained indicated that males are more vulnerable to infection. People with Diabetes Mellitus are more susceptible to acquiring tuberculosis because they have a weakened immune system and are prone to Mycobacterium tuberculosis infection, causing failure in pharmacological treatment due to existing interactions, disease recurrence, and may lead to severe complications for the individual's health . The importance of professionals who work in health services is concluded, with the objective of developing actions to ensure a better quality of life for the patient and satisfactory results in order to control and reduce new cases in this scenario.

**Keywords:** *Tuberculosis; Diabetes Mellitus; Drug Interactions.*

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Figura 01 | – Esquema básico para o tratamento de TB em adultos e adolescentes.....  | 21 |
| Figura 02 | – Fluxograma da seleção dos artigos que compuseram para a busca de dados sobre a associação da tuberculose e diabetes..... | 28 |
| Tabela 01 | – Artigos selecionados sobre a associação entre Tuberculose e Diabetes nos últimos 10 anos .....                           | 30 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|       |   |
|-------|---|
| AIDS  | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida          |
| DM    | Diabetes Mellitus                               |
| ILTB  | Infecção Latente da Tuberculose                 |
| OMS   | Organização Mundial da Saúde                    |
| PRMs  | Problemas Relacionados a Medicamentos           |
| TB    | Tuberculose                                     |
| SINAN | Sistema de Informação de Agravos de Notificação |

## SUMÁRIO

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>INTRODUÇÃO</b> .....  | <b>13</b> |
| <b>2</b>   | <b>OBJETIVOS</b> .....   | <b>16</b> |
| <b>2.1</b> | <b>Objetivos Gerais</b> .....                                    | <b>16</b> |
| <b>2.2</b> | <b>Objetivos Específicos</b> .....                               | <b>16</b> |
| <b>3</b>   | <b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....                               | <b>17</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Diabetes Mellitus</b> .....                                   | <b>17</b> |
| <b>3.2</b> | <b>Epidemiologia da Diabetes Mellitus</b> .....                  | <b>18</b> |
| <b>3.3</b> | <b>Tratamento da Diabetes Mellitus</b> .....                     | <b>18</b> |
| 3.3.1      | <i>Não farmacológico</i> .....                                   | 19        |
| 3.3.2      | <i>Tratamento farmacológico</i> .....                            | 19        |
| <b>3.4</b> | <b>TUBERCULOSE</b> .....   | <b>19</b> |
| 3.4.1      | <i>Epidemiologia da Tuberculose</i> .....                        | 19        |
| 3.4.2      | <i>Tratamento da Tuberculose</i> .....                           | 20        |
| <b>3.5</b> | <b>ASSOCIAÇÃO ENTRE TUBERCULOSE E DIABETES MELLITUS</b> .....    | <b>23</b> |
| <b>3.6</b> | <b>O PAPEL DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO</b> .....                | <b>26</b> |
| <b>4</b>   | <b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....                                 | <b>29</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Primeira Fase - Elaboração da pergunta norteadora</b> .....   | <b>29</b> |
| <b>4.2</b> | <b>Segunda Fase - Busca ou amostragem na literatura</b> .....    | <b>30</b> |
| <b>4.3</b> | <b>Terceira fase - Coleta de dados</b> .....                     | <b>30</b> |
| <b>4.4</b> | <b>Quarta fase - Análise crítica dos estudos incluídos</b> ..... | <b>30</b> |
| <b>4.5</b> | <b>Quinta fase - Discussão dos resultados</b> .....              | <b>30</b> |
| <b>4.6</b> | <b>Sexta fase - Apresentação da revisão integrativa</b> .....    | <b>31</b> |
| <b>5</b>   | <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....                              | <b>32</b> |
| <b>6</b>   | <b>CONCLUSÃO</b> .....   | <b>41</b> |
|            | <b>REFERÊNCIAS</b> .....   | <b>42</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, um bacilo que possui afinidade pelos pulmões, porém pode se instalar em qualquer sistema do organismo humano (BRASIL, 2018). O *M. tuberculosis* é um bacilo álcool-ácido resistente aeróbio, com parede celular predominantemente em lipídios o que lhe confere baixa permeabilidade, reduz a efetividade da maioria dos antibióticos e facilita sua sobrevivência nos macrófagos. É comumente transmitido de pessoa para pessoa por meio de gotículas de saliva, espirro ou fala, entretanto, as gotículas menores conseguem ficar suspensas no ar por horas e constituem uma forma importante de contaminação. A mortalidade no Brasil nos anos de 2011 e 2020, variou de 4.563 a 4.543, respectivamente, e o coeficiente de mortalidade se manteve constante, entre 2,1 e 2,3 óbitos por 100 mil habitantes em toda a série histórica (BRASIL, 2022).

No entanto, é possível certificar que a patologia em evidência, ainda é considerada uma doença negligenciada, sendo responsável pela contaminação de milhões de pessoas a cada ano. Representa um problema de saúde global, ocupando a segunda colocação nas causas de morte por doenças infecciosas no mundo. De acordo com a literatura, o risco é maior em grupos socioeconômicos mais vulneráveis e portadores de outras doenças, como AIDS, alcoolismo, câncer, desnutrição e diabetes. Dentre as comorbidades em relevância destaca-se o Diabetes Mellitus (BRASIL, 2019).

Segundo os Protocolos Clínicos em Endocrinologia e Diabetes (2021), o diabetes mellitus inclui um conjunto de distúrbios metabólicos de diferentes etiologias, caracterizado por hiperglicemia crônica, resultante, principalmente, da diminuição da sensibilidade dos tecidos à ação da insulina e/ou da deficiência de sua secreção. Em longo prazo, a hiperglicemia associa-se a lesões em vários órgãos, principalmente nos olhos, rins, coração, nervos e vasos sanguíneos.

A associação entre diabetes mellitus (DM) e tuberculose (TB) representa um desafio importante e crescente para o controle global. Diante disso, o paciente portador de DM desenvolver a forma ativa da TB é bem tênue, ou seja, estudos demonstram que a diabetes mellitus apresenta uma ameaça ao controle mundial da

tuberculose. Por ser uma doença crônica que debilita o sistema imunológico, acaba aumentando o risco geral de infecção, fazendo com que seus portadores tenham uma probabilidade três vezes maior de contrair tuberculose ativa. Como também, pacientes que apresentam estas duas condições associadas, possuem chances de insucesso no tratamento terapêutico da TB, isso se dá por desenvolver resistência às drogas utilizadas no tratamento (KANG *et al.*, 2022).

Por outro lado, a TB pode induzir intolerância à glicose e dificultar o controle glicêmico de indivíduos portadores de Diabetes. Desse modo, os pacientes com DM em tratamento para TB exibem maior carga bacteriana, um período maior para negatificação da bacterioscopia, levando a extensão da fase de manutenção do tratamento de seis para nove meses, o que contribui para o maior risco de falha terapêutica nestes pacientes, de acordo com o Ministério da Saúde (2018).

Nessa perspectiva, o tratamento das patologias em estudo, se faz necessário para evitar complicações. A interação medicamentosa pode ser definida como a influência recíproca entre um ou mais fármacos e tem como consequência um efeito diferente do esperado ou desejado, uma vez que podem interferir nas concentrações séricas e, conseqüentemente, na eficácia dos fármacos envolvidos. Dessa forma, a interação medicamentosa é considerada um fator de nocivo de grande magnitude, visto que pode causar evolução negativa da condição clínica do paciente.

Por este lado, compreende-se a importância dos profissionais que atuam nos serviços de saúde, tendo como objetivo desenvolver ações para assegurar uma melhor qualidade de vida ao paciente e obter resultados satisfatórios. Desse modo, a Atenção Farmacêutica é uma prática que possui uma relação direta do farmacêutico com o paciente. Nesse sentido, é de suma importância a conduta do trabalho do profissional farmacêutico, possuindo assim, um reflexo positivo na adesão ao tratamento do paciente, bem como no acompanhamento farmacoterapêutico, na avaliação sobre os aspectos farmacêuticos e farmacológicos, com a finalidade de identificar porventura os possíveis riscos de interação medicamentosa.

A fim de contribuir com o conhecimento acerca do tratamento terapêutico da tuberculose em pacientes com diabetes mellitus, propõe-se no presente estudo

analisar e comparar as evidências disponíveis na literatura diante das duas condições associadas.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVOS GERAIS**

Discutir a partir da literatura, a implicação da DM na resposta do tratamento da tuberculose.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Descrever, através das evidências contidas na literatura, sobre a prevalência da diabetes mellitus do tipo 2, como um fator de risco em pacientes portadores da tuberculose.

Discorrer sobre as interações medicamentosas potenciais entre os fármacos e a relação das condições fisiopatológicas entre a associação da TB e DM.

Abordar o cuidado farmacêutico no tratamento da tuberculose em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 DIABETES MELLITUS

A diabetes consiste em um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia e ligadas a complicações, disfunções e insuficiências em vários órgãos. Este evento acontece devido a defeitos na secreção e/ou ação da insulina podem ocorrer em decorrência de processos patogênicos específicos, como a destruição das células beta do pâncreas responsável pela produção da insulina, resistência à insulina, discrepâncias na secreção de insulina, entre outros fatores (BRASIL, 2019). A diabetes mellitus classifica-se em: DM do tipo 1 (insulino dependente), DM do tipo 2 (não insulino dependente) e DM gestacional.

O Diabetes melito do tipo 1 é caracterizada pela deficiência insulínica por destruição das células beta pancreáticas decorrente da insulinite autoimune, que ocorre frequentemente em jovens, com instalação rápida dos sintomas clínicos, propensão à cetose e presença de auto anticorpos circulantes. Em outros casos, o processo etiopatogênico é desconhecido e não há evidências de autoimunidade. Já do tipo 2, é uma síndrome heterogênea com patogênese diversa, que envolve fatores genéticos e ambientais e resulta em defeitos da secreção e ação da insulina. (Protocolos Clínicos em endocrinologia e Diabetes, 2021)

Quanto ao Diabetes Gestacional, definido na Diretriz Sociedade Brasileira de Diabetes (2020, p; 270) afirma:

*A gestação consiste em condição diabetogênica, uma vez que a placenta produz hormônios hiperglicemiantes e enzimas placentárias que degradam a insulina, com consequente aumento compensatório na produção de insulina e na resistência à insulina, podendo evoluir com disfunção das células  $\beta$ . O DMG trata-se de uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a*

*gestação atual, sem ter previamente preenchido os critérios diagnósticos de DM.*

## **3.2 EPIDEMIOLOGIA DA DIABETES MELLITUS**

De acordo com os dados obtidos no Atlas do Diabetes da Federação Internacional de Diabetes (IDF) afirma que o Brasil é o 5º país em incidência de diabetes no mundo, com 16,8 milhões de doentes adultos (20 a 79 anos), perdendo apenas para China, Índia, Estados Unidos e Paquistão. A estimativa da incidência da doença em 2030 chega a 21,5 milhões. Mundialmente, o diabetes se tornou um sério problema de saúde pública, cujas previsões vêm sendo superadas a cada nova triagem. Por exemplo, em 2000, a estimativa global de adultos vivendo com diabetes era de 151 milhões. Em 2009, havia crescido 88%, para 285 milhões. Já em 2020, verifica-se que 9,3% dos adultos, entre 20 e 79 anos (assombrosos 463 milhões de pessoas) vivem com diabetes. Além disso, 1,1 milhão de crianças e adolescentes com menos de 20 anos apresentam diabetes tipo 1.

## **3.3 TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS**

### **3.3.1 NÃO FARMACOLÓGICO**

As seguintes estratégias são utilizadas no tratamento do diabetes mellitus e no controle da glicemia: adoção de uma vida saudável, prática regular de atividade física, moderação no uso de álcool e diminuição do tabagismo. O tratamento não medicamentoso é a primeira estratégia no tratamento do diabetes (BRASIL, 2020).

Nessa perspectiva, portadores da Diabetes Mellitus precisam de apoio para mudar seus estilos de vida e informação de como realizar essas mudanças. Estratégias cognitivo-comportamentais que promovam mudança de comportamento, adesão às recomendações e programas de educação em saúde que visam o apoio ao autocuidado por parte do paciente corroboram no tratamento do DM de forma significativa (BRASIL, 2020).

Um dos fatores primordiais é a educação alimentar é um dos pontos fundamentais no tratamento do DM, podendo reduzir a hemoglobina glicada entre 1-2%. Sem uma nutrição adequada, é impossível manter um bom controle metabólico.

É importante ressaltar a importância da atividade física regular para todos os pacientes diabéticos, uma vez que melhora o controle da glicemia, reduz a necessidade de insulina, auxilia na promoção da perda de peso em pacientes obesos, diminui o risco de doenças cardiovasculares e melhora qualidade de vida geral.

Em vista disso, o estudo *The Diabetes Remission Clinical Trial* (DiRECT) mostrou remissão do diabetes através de dieta, com perda de peso significativa (10 a 15% do peso inicial) e manutenção a longo prazo quando a intervenção ocorreu nos primeiros 6 anos desde o diagnóstico. Logo, esse fato reforça a importância da terapia não farmacológica, no controle dos níveis glicêmicos e no manejo do diabetes associada à obesidade, sendo que a redução de 5 a 10% do peso corporal evidencia benefício na redução de hiperglicemia. (Protocolos Clínicos em Endocrinologia e Diabetes, 2021).

### **3.3.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**

Os medicamentos antidiabéticos devem ser empregados quando não se tiver atingido os níveis glicêmicos desejáveis após o tratamento apenas com mudanças de hábitos.

De acordo com o Ministério da Saúde o uso de antidiabéticos orais é considerado a primeira escolha para o tratamento de DM2, quando estes não respondem às medidas não farmacológicas isoladas (BRASIL, 2018). Desse modo, esses medicamentos orais conseguem controlar a glicemia do paciente, além de terem uma boa aceitação entre os pacientes, possuem fácil prescrição e evitam as complicações provenientes da doença. Nesse sentido, o tratamento do DM do tipo 2 pode ser iniciado muitas vezes com a monoterapia, mas as associações podem ser necessárias devido à característica progressiva da doença (Protocolos Clínicos em Endocrinologia e Diabetes, 2021).

Com base na Diretriz Sociedade Brasileira (2020), as biguanidas reduzem a hiperglicemia aumentando a sensibilidade à insulina, diminuindo a absorção de glicose e inibindo a gliconeogênese hepática. O tratamento farmacológico de primeira linha de escolha é a metformina, devido ao seu perfil de segurança em longo prazo, com efeitos neutros ou até de perda de peso, ausências de

hipoglicemias e sua capacidade de reduzir efeitos macrovasculares, tendo como uma das poucas contraindicações pacientes com insuficiência renal (BRASIL, 2020).

Acarbose é um inibidor de  $\alpha$ -glicosidases intestinais (maltase, isomaltase, sacarase, glicoamilase), retardando a absorção de carboidratos e, conseqüentemente, a entrada da glicose na circulação. Isto permite que a célula beta com menor capacidade de produzir insulina tenha mais tempo para secretar insulina e metabolizar a glicose absorvida. Os efeitos adversos mais frequentes são gastrointestinais - meteorismo, desconforto abdominal, flatulência e diarréia em cerca de 30% dos pacientes (BRASIL, 2020).

A classe de Tiazolidinedionas engloba três compostos: troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona. Atuam aumentando a sensibilidade à ação da insulina no tecido muscular, hepático e adiposo. Desta forma, favorecem o consumo de glicose pelos tecidos periféricos (muscular e adiposo) e diminuem a produção hepática de glicose (BRASIL, 2020).

### **3.4 TUBERCULOSE**

#### **3.4.1 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE**

A tuberculose (TB) é uma doença transmissível que está classificada entre as dez principais causas de morte em todo o mundo e a principal causa de morte por um único agente infeccioso, *M. tuberculosis*. De acordo com os dados, o Brasil é um dos 30 países com maior carga da doença. Em 2017, foram notificados 91 mil casos novos de TB. A taxa de incidência no mesmo ano foi de 44 casos para cada 100 mil habitantes e a de mortalidade de 3,31 óbitos para cada 100 mil habitantes (WHO, 2021). Estima-se que 10,6 milhões de pessoas ficaram doentes por tuberculose em 2021, um aumento de 4,5% em relação a 2020, e 1,6 milhão de pessoas morreram de TB (incluindo 187 mil entre as pessoas vivendo com HIV), de acordo com o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2022 sobre tuberculose global.

Os homens adultos foram os mais acometidos pela enfermidade (70%) e a TB pulmonar foi responsável por 87% da casuística. De acordo com o relatório global da Tuberculose da OMS, registrado em 2021, consiste na diminuição do número de pacientes diagnosticados com TB e conseqüentemente no número de

mortalidade (WHO, 2021).

### **3.4.2 TRATAMENTO DA TUBERCULOSE**

O esquema de tratamento da tuberculose é padronizado e compreende duas fases: a intensiva (ou de ataque), e a de manutenção. A fase intensiva tem o objetivo de reduzir rapidamente a população bacilar e a eliminação dos bacilos com resistência natural a algum medicamento. Por outro lado, já na fase de manutenção tem o objetivo de eliminar os bacilos latentes ou persistentes e a redução da possibilidade de recidiva da doença (COURA, 2013). No Brasil, o esquema básico de tratamento para adultos, adolescentes e crianças >10 anos de idade atualmente é composto por quatro fármacos: rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E). Todavia, a associação e o tempo de uso visam atender os principais objetivos da terapia: atividade bactericida precoce, prevenção do surgimento de bacilos resistentes e ação esterilizante, que é capacidade de eliminação de todos os bacilos (BRASIL, 2018).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) o tempo de tratamento padrão de seis meses deve-se às diferentes populações bacilares, principalmente as de crescimento lento e intermitente presentes nas lesões caseosas e no interior de macrófagos, que precisam ser eliminados para que não ocorra recidiva da doença. A terapia é dividida em duas fases: intensiva (dois meses). Nesta fase, os quatro fármacos utilizados (RHZE) são associados para eliminar a população de bacilos resistentes e não resistentes aos fármacos, diminuindo a carga bacilar e conseqüentemente o risco de transmissão da doença, no período de duas a três semanas após o início do tratamento. Em contrapartida, na fase de manutenção com duração de (quatro meses) objetiva eliminar os bacilos persistentes ou latentes, dessa forma dois fármacos com elevada ação esterilizante e bactericida permanecem na terapia: Rifampicina e Isoniazida (Figura 01).

**Figura 01.** Esquema básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes ( $\geq$  10 anos de idade). R-Rifampicina, H-isoniazida, Z- Pirazinamida, E-Etambutol.

| ESQUEMA   | FAIXAS DE PESO | UNIDADE/DOSE   | DURAÇÃO                         |
|---|----------------|--|---------------------------------|
| <b>RHZE</b><br>150/75/400/275 mg<br>(comprimidos em doses fixas combinadas)                     | 20 a 35 Kg     | 2 comprimidos  | 2 meses<br>(fase intensiva)     |
|   | 36 a 50 Kg     | 3 comprimidos  |                                 |
|   | 51 a 70 Kg     | 4 comprimidos  |                                 |
|   | Acima de 70 Kg | 5 comprimidos  |                                 |
| <b>RH</b><br>300/150 mg <sup>1</sup><br>ou 150/75 mg<br>(comprimidos em doses fixas combinadas) | 20 a 35 Kg     | 1 comp 300/150 mg ou<br>2 comp 150/75 mg                       | 4 meses<br>(fase de manutenção) |
|   | 36 a 50 Kg     | 1 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg<br>ou 3 comp 150/75 mg |                                 |
|   | 51 a 70 Kg     | 2 comp 300/150 mg ou<br>4 comp 150/75 mg                       |                                 |
|   | Acima de 70 Kg | 2 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg<br>ou 5 comp 150/75 mg |                                 |

Fonte: BRASIL, 2018.

A Rifampicina é um fármaco administrado oralmente, distribuída nos tecidos e fluidos, parcialmente excretada na urina e bile, o que faz sofrer recirculação entero hepática que é posteriormente excretado nas fezes, e mal absorvido pelo trato gastrointestinal. Liga-se altamente a proteínas (KATZUNG *et al.*, 2014). É um fármaco bactericida que atua tanto no bacilo em crescimento e metabolicamente ativo quanto na fase estacionária, com metabolismo reduzido (ARBEX *et al.*2010).

O Etambutol é um fármaco sintético, solúvel em água e termoestável sem atividade a outras bactérias. Utilizado de forma isolada pode criar resistência das bactérias. Seu mecanismo de ação se dá através da inibição arabinosil transferase III, impedindo sua transferência para síntese de arabinogalactan, o que modifica prejudicialmente a parede celular das micobactérias (ARBEX *et al.*, 2010). A pirazinamida, segundo Katzung e colaboradores (2014) é estável e um pouco hidrossolúvel, inativada em pH neutro exercendo sua atividade contra micobactérias que residem no ambiente ácido dos lisossomas intracelulares.

A isoniazida é um dos mais importantes fármacos no tratamento da tuberculose. Possui ação bacteriostática para os bacilos que se multiplicam mais lentamente, e bactericida para os que se multiplicam rapidamente. Ela penetra nos macrófagos através da difusão passiva e é eficiente contra organismos extra e

intracelulares. Seu mecanismo de ação se dá pela inibição da síntese de ácidos micólicos, componentes essenciais nas paredes celulares micobacterianas (ARBEX *et al.*, 2010).

O tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*- ILTB é uma das principais estratégias para a eliminação da tuberculose como problema de saúde pública no Brasil. Este esquema tem como objetivo reduzir o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa nas pessoas que tiveram contato com o bacilo bem como interromper a transmissão da doença. Deste modo, é utilizado o 3HP, um novo esquema de tratamento da ILTB de curta duração. Consiste na tomada uma vez por semana dos medicamentos Isoniazida (H) e Rifapentina (P), durante três meses, que já se encontram disponíveis no Sistema Único de Saúde. Logo, comparando aos demais esquemas, o 3HP apresenta vantagem na comodidade posológica para o paciente, favorecendo assim, a adesão ao tratamento e segurança.

### **3.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE TUBERCULOSE E DIABETES MELLITUS**

Nos pacientes com diabetes e tuberculose deve-se ficar atento às complicações referentes ao tratamento de ambas as doenças. Como o diabetes retarda a resposta microbiológica, pode ocorrer diminuição das taxas de cura, aumento das recaídas, além de maior evolução para tuberculose resistente. Visto que, para estes pacientes é de fundamental importância um manejo cauteloso no tratamento terapêutico, observando adequadamente o controle glicêmico bem como o controle do tratamento da TB por meio das baciloscopias mensais (WHO, 2011).

Pacientes com tuberculose e DM apresentam um risco maior de desenvolver TB ativa, possuindo maiores chances de óbito durante o tratamento da TB, como também maior risco de recorrência e de reativação de casos latentes da infecção, além de requerem tempo mais prolongado para conversão da baciloscopia do escarro, e, por conseguinte, maior tempo de tratamento. Por outro lado, a TB dificulta o controle da glicemia em pacientes com DM (KANG *et al.*, 2022).

Pessoas com diabetes possuem um risco maior de desenvolver tuberculose do que pessoas que não têm diabetes. Em um estudo de coorte, realizado por Leung e colaboradores (2008) resultados revelaram um risco de 7% de desenvolver tuberculose em pacientes diabéticos com um valor inicial de hemoglobina glicada maior ou igual.

Já Martens e colaboradores (2007), Sugawara *et al.* (2008) e Yamashiro *et al.* (2005) elucidaram a partir de estudos clínicos elucidaram que em pacientes diabéticos são mais susceptíveis a infecção por tuberculose do que os paciente não diabéticos, além de apresentarem deteriorações clínicas mais rápidas e significativas.

Como resultado, ao estudar DM e TB, fica claro que as duas doenças estão intimamente ligadas, seja como fatores de risco ou como comorbidades. De acordo com Lonroth *et al.* (2009), por exemplo, abordaram que o DM, assim como o tabagismo, o HIV positivo e o uso nocivo de álcool são importantes fatores de risco para o desenvolvimento da tuberculose.

O DM pode ser considerado como um dos fatores que prejudicam o sistema imunológico do ser humano, predispondo o desenvolvimento da TB (STEVENSON *et al.*, 2007). Dessa forma, com o estudo realizado por Martins *et al.* (2009) elucidaram que o DM leva a diminuição da imunidade celular e humoral com defeitos na função dos leucócitos polimorfonucleares, na quimiotaxia, na fagocitose e atividade bacteriana intracelular.

Al-Attayah *et al.* (2009) realizaram um estudo clínico com o objetivo de elucidar a base imunológica da relação entre pacientes diabéticos e portadores de tuberculose, bem como o motivo pelo qual estes pacientes apresentam deterioração clínica mais rápida do que aqueles que não são diabéticos. Nesse viés, o pesquisador realizou uma análise sobre as células mediadoras da imunidade que são células efetoras mais imprescindíveis para a contenção da tuberculose e teve como resultado que as mesmas apresentaram danos em pacientes que possuíam TB e DM.

Além disso, a taxa de recidiva da TB também é maior quando comparada com grupos de pacientes com TB e DM, em um estudo retrospectivo, realizado por

Quing *et al.* (2009) em Xangai na China evidenciou que a taxa de recidiva de TB em pacientes diabéticos é de 20% enquanto em pacientes não diabéticos esse valor é de 5,3%. Logo, todos os estudos supramencionados nos parágrafos anteriores apontam o diabetes como fator de risco e /ou contribuinte para o desenvolvimento da tuberculose.

Nos pacientes com TB pulmonar e outras comorbidades, por exemplo, a diabetes mellitus, a fase de manutenção pode ser prolongada por até três meses, alcançando nove meses, se a baciloscopia permanecer positiva (BRASIL, 2018).

As infecções, incluindo a tuberculose, frequentemente pioram o controle da glicose em pacientes diabéticos, e o diabetes mal controlado pode exacerbar a gravidade das infecções. Muitos estudos utilizaram o teste oral de intolerância à glicose para demonstrar que pacientes com tuberculose apresentam taxas mais altas de intolerância à glicose do que a população geral, assim como apontam que a mesma pode ocasionar diabetes em pessoas que nunca foram diagnosticadas como diabéticas (DOOLEY *et al.*, 2009).

Além disso, as implicações desses achados dependem se o diabetes mellitus persiste nesses pacientes e se sua presença é significativamente mais comum na tuberculose do que em outras doenças infecciosas. Os achados ainda são relativamente indefinidos e precisam de avaliação detalhada se o diabetes mellitus persiste nesses pacientes e sua presença é significativamente mais comum na tuberculose do que em outras patologias. Nesse sentido, a tuberculose pode causar intolerância à glicose e predispor o paciente ao diabetes, por meio dos medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose, ocasionando uma piora no controle glicêmico em pacientes diabéticos. Em virtude disso, torna-se necessário o conhecimento das possíveis interações com os medicamentos utilizados, uma vez que a interação medicamentosa pode resultar no aumento ou diminuição da ação de um ou ambos os medicamentos, como também na ocorrência de reações adversas.

Quanto ao tratamento de ambas as comorbidades, com a utilização da Rifampicina que é proposto no esquema básico, verifica-se que o fármaco é um potente indutor do complexo enzimático P450, que tem por fim, acelerar o metabolismo de vários medicamentos, incluindo os hipoglicemiantes orais. Por este motivo, é necessária uma atenção especial na conduta terapêutica. Em virtude

disso, pacientes que estão em uso de hipoglicemiante oral, deve-se aumentar a dose e realizar um controle rigoroso da glicemia, que deve ser mantida abaixo de 160 mg/dL. Desse modo, a OMS orienta a troca do hipoglicemiante por insulina para um melhor controle da glicemia, devido à interação existente na literatura (PEREIRA *et al.*, 2016).

O medicamento Etambutol ocasiona a diminuição na taxa de excreção da Metformina, o que pode resultar em níveis séricos mais elevados e resultando assim, a ineficácia do seu efeito terapêutico hipoglicemiante. Já a Rifapentina é conhecida por provocar uma forte indução do sistema enzimático do citocromo P450, embora a duração desta indução não seja clara, sendo necessário observar precauções na prescrição com o uso de outros medicamentos. Com base no estudo de Arbex *et al.* (2010), houve a presença de interação medicamentosa com agentes hipoglicêmicos orais pertencentes da classe Sulfonilureias.

No tratamento da tuberculose e do diabetes, bem como no tratamento da neuropatia periférica causada pelo uso da Isoniazida, deve-se levar em consideração o risco de toxicidades. À vista disso, a Piridoxina deve ser administrada com a Isoniazida durante o tratamento. A Isoniazida é caracterizada como um inibidor do complexo citocromo e, portanto, pode retardar a eliminação dos medicamentos administrados em simultâneo, esta situação pode levar ao aumento da ocorrência de efeitos colaterais. Logo, as possibilidades de interações medicamentosas existentes com o uso desses medicamentos, se faz necessário uma anamnese terapêutica rigorosa.

Desse modo, a associação entre TB e DM necessita de intervenções que abordem ambas as doenças, utilizando métodos que garantem uma efetividade, por exemplo, o rastreio de tuberculose em pessoas com DM como também a triagem para DM em pessoas com TB poderia oferecer oportunidades para aumentar a detecção e prevenir o DM ou a TB e as complicações relacionadas (DOOLEY *et al.*, 2009).

### **3.6 O PAPEL DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO**

Algumas questões relacionadas, como reações adversas a medicamentos, a não adesão do paciente ao tratamento e a dificuldade de acesso

aos sistemas de saúde, podem estar ligadas a terapêutica dos pacientes portadores de DM e tuberculose. Diante dos fatores mencionados, a intervenção do profissional farmacêutico se faz de grande relevância, com intuito de identificar os PRMS relacionados à terapia medicamentosa, interferir e melhorar a qualidade de vida do paciente (FREITAS, 2006).

Segundo Bazotte (2011), elucida a relevância do profissional farmacêutico para reverter os problemas associados à terapêutica da diabetes, bem como da tuberculose. O farmacêutico é o profissional da área de saúde que tem a maior frequência de contato com o paciente, ocupa uma posição estratégica na detecção da doença e encaminhamento para o diagnóstico, exerce um papel crucial na iniciação e manutenção do tratamento e no alcance dos alvos estabelecidos pelo médico e equipe multiprofissional.

Diante dos desafios encontrados pelas equipes de saúde no controle da doença, é possível observar que o abandono e a falha na adesão ao tratamento favorecem a permanência da fonte de infecção na população, possíveis sequelas e óbito do paciente, assim como o surgimento da resistência bacteriana (BRASIL, 2011).

Em vista disso, atuação do farmacêutico no cuidado aos pacientes acometidos com tuberculose, vem contribuindo de forma significativa, uma vez que o tratamento apresenta alto grau de complexidade, envolvendo a tomada de grande número de medicamentos por período prolongado, é importante que o profissional acolha estes portadores e estabeleçam metas para o controle da doença, a fim de garantir, dentre outros aspectos, o fortalecimento dessa adesão e a prevenção do abandono do tratamento farmacológico. Dessa forma, existem alguns aspectos importantes que podem ser realizados no atendimento farmacêutico, por exemplo, elucidar sobre a doença, as formas de contágio e o período de transmissibilidade bem como avaliar as possíveis interações medicamentosas de modo a averiguar criteriosamente as prescrições médicas antes da dispensação, com objetivo de reorientar os pacientes ao uso seguro dos medicamentos prescritos (BRASIL, 2018).

Além disso, reforça-se a importância do farmacêutico em unidades de atenção básica, a fim de desempenhar o cuidado com o paciente, auxiliando no tratamento de doenças sejam elas na fase aguda ou crônica, e, na prevenção de

agravos através da orientação sobre as prescrições, bem como, estimular a educação em saúde para que os indivíduos se tornem conscientes e esclarecidos sobre o uso múltiplo de medicamentos e sua relação com as reações adversas que possam surgir pelo uso inadequado dos medicamentos. (LOPES *et al.*, 2018).

Ressalta-se a importância da atenção farmacêutica, pois possibilita identificar os problemas relacionados ao medicamento, assim como esclarecimento de possíveis dúvidas e melhorias das informações sobre as doenças na qual contribui de forma significativa para melhor adesão do paciente no tratamento terapêutico. No entanto, ainda há necessidade de mais pesquisas e maior aplicação da prática farmacêutica, a fim de propagar o trabalho dos farmacêuticos e ocasionar uma mudança na percepção pública sobre a importância dos farmacêuticos como profissionais de saúde (FREITAS, 2006).

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

O presente estudo sintetizou os achados mais importantes dos artigos sobre a associação tuberculose-diabetes com enfoque aos portadores de Diabetes Mellitus do tipo dois, com base nas seis fases da revisão integrativa. Trata-se de um método que possibilita a identificação, síntese e a realização de uma análise ampla na literatura acerca de uma temática específica (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2020).

### **4.1 PRIMEIRA FASE – ELABORAÇÃO DA PERGUNTA NORTEADORA**

A formulação da pergunta é considerada a etapa mais importante para o desenvolvimento do estudo, pois determina quais serão os estudos incluídos, os meios adotados para a identificação e as informações coletadas de cada estudo selecionado (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2020). A formulação do problema é uma etapa usada para nortear a pesquisa para obtenção de respostas através da definição de um problema específico extraído do tema em estudo. Em vista disso, a construção da pergunta se dispôs em encontrar respostas que abordassem na literatura sobre a associação da tuberculose e diabetes. Sendo assim, delimitou-se a questão de pesquisa em: Qual a implicação do tratamento da tuberculose em pacientes diabéticos?

### **4.2 SEGUNDA FASE - BUSCA OU AMOSTRAGEM NA LITERATURA**

Os estudos foram selecionados por meio de busca eletrônica nas bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PUBMED) e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO). Os critérios de inclusão foram: ser artigo científico e protocolos clínicos, incluindo estudos clínicos transversais, retrospectivo, caso controle e terem sido publicados em inglês, espanhol e português no período 2012 a 2022 por meio dos descritores em língua inglesa com uso dos operadores booleano: (“Treatment” AND “diabetes” AND “tuberculosis”). Para os critérios de exclusão foram: itens que não abordassem os aspectos terapêuticos da Diabetes e Tuberculose, artigos duplicados e aqueles que não estivessem de acesso livre na íntegra.

### **4.3 TERCEIRA FASE - COLETA DE DADOS**

A partir da seleção dos artigos que compuseram a pesquisa do estudo, as informações foram organizadas em variáveis: título do artigo, ano, autor, nível de evidência com o objetivo de garantir a obtenção das informações importantes.

### **4.4 QUARTA FASE - ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

Diante dos artigos selecionados, foi possível extrair destes estudos uma ordem prioritária dos níveis de evidências que garantem a confiabilidade das informações, estabelecidos da seguinte forma: Nível um, consiste em evidências resultantes da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados. Já o nível dois são evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental. O nível quatro são evidências de estudos descritivo (não-experimentais) ou com abordagem qualitativa, nível cinco são evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência e por fim, o nível seis que é caracterizado por evidências baseadas em opiniões de especialistas.

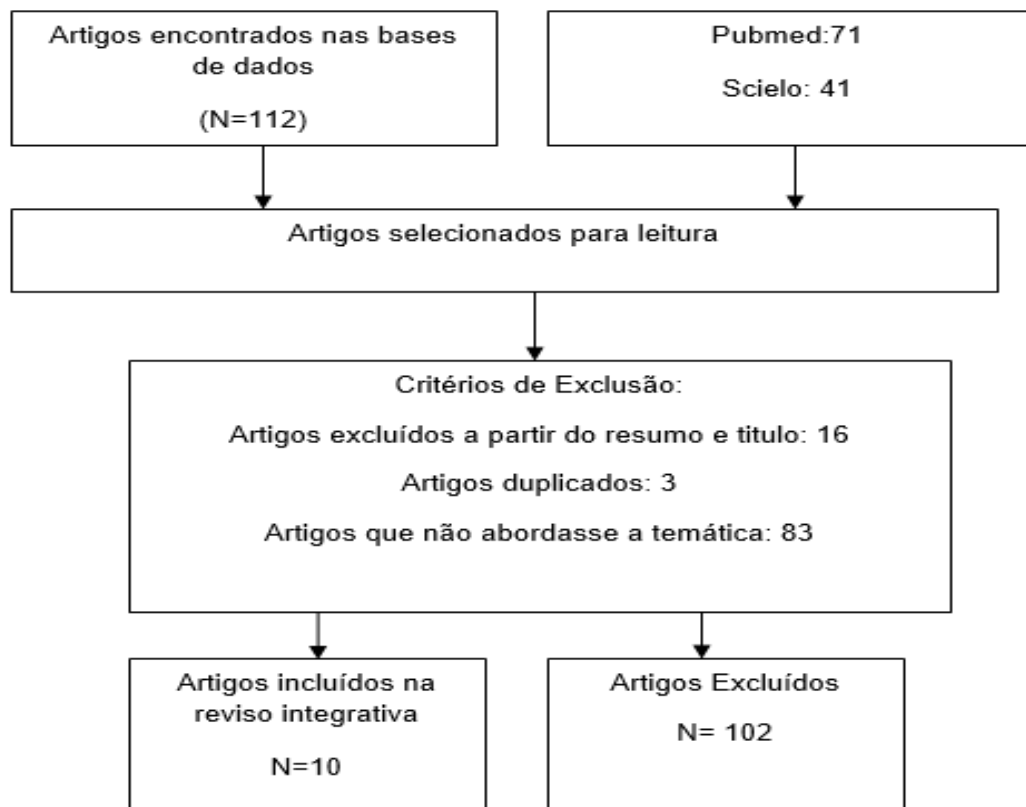
### **4.5 QUINTA FASE - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

Os resultados obtidos são analisados, interpretados e relacionados com a literatura, tornando-se possível um fator contribuinte para discussões, assim como reflexões sobre a realização de futuros estudos. Dessa forma para a discussão dos resultados, essa revisão realizou uma divisão de categorias, com o objetivo de organizar melhor as informações de acordo com os resultados encontrados. Em vista disso, foi estabelecido 3 categorias de acordo com as variáveis mais relevantes e agravantes da tuberculose encontradas na literatura. Nesse sentido, as categorias dispostas no estudo foram: Categoria 01: Disparidade de Gênero; Categoria 02: Fatores de risco; Categoria 03: Associação da diabetes e tuberculose: Condições fisiopatológicas e interações potenciais.

#### 4.6 SEXTA FASE - APRESENTAÇÃO DA REVISÃO INTEGRATIVA

Após todas as etapas, o presente estudo evidencia estratégias diferenciadas e efetivas, em prol a estes pacientes acometidos, garantindo a segurança, qualidade de vida e resultados satisfatórios na adesão ao tratamento farmacológico. Após a pesquisa em todas as bases, que estavam associadas aos descritores evidenciou um total de 112 estudos. Logo após, foram utilizados alguns critérios de filtros para delimitar os estudos e obter o melhor resultado referente ao tema proposto (Figura 01).

**Figura 01.** Fluxograma da seleção dos artigos que compuseram para a busca de dados sobre a associação da tuberculose e diabetes.



Fonte: AUTOR, 2022.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao utilizar a busca de artigos com os descritores indexados nas bases de dados pré-selecionadas, foram encontrados um total de 112 artigos, sendo eles, encontrados 71 estudos na Pubmed e 41 na Scielo. Com a utilização de estratégia de busca, inserção do filtro temporal dos últimos 10 anos e considerando alguns critérios, foram excluídos artigos que abordassem outra temática, duplicados a partir da leitura do título e resumo, verificou-se um total final de 10 artigos.

A partir da seleção destes artigos que compuseram a amostra deste trabalho, foram consideradas as seguintes variáveis: nome dos autores, título, objetivos de cada estudo, país, tipo de estudo e o nível de evidência de cada estudo. Com respeito ao ano de publicação, 2 artigos foram publicados em 2013; 2 em 2015; 2 em 2016; 2 em 2017; 1 em 2019 e, 1 em 2020. No que concerne à distribuição geográfica, verificou-se que o tema em evidência é relevante nas diversas realidades mundiais. O Brasil liderou as publicações com 6 estudos, 2 no Peru, 1 Taiwan, 1 Gondar e 1 na Coréia do Sul. Em relação aos estudos no Brasil, com a vertente sobre a associação entre tuberculose e diabetes, notou-se ser subestimada por não ser considerada uma prioridade de saúde pública e até mesmo pelo número de questões não esclarecidas relacionadas a essa associação.

A tabela 01 representa os estudos que foram incluídos nessa revisão com base nos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Diante disso, os dados indexados na tabela foram classificados levando em consideração autor, tipo de estudo, ano em que o artigo foi publicado, país, título, objetivo e o nível de evidência.

**Tabela 01** - Artigos selecionados sobre a associação entre Tuberculose e Diabetes nos últimos 10 anos.

| AUTOR                     | TIPO DE ESTUDO             | ANO<br>PAÍS    | TÍTULO  | OBJETIVO  | NÍVEL DE EVIDÊNCIA |
|---------------------------|----------------------------|----------------|---|---|--------------------|
| ABREU<br><i>et al.</i>    | Estudo descritivo          | 2017<br>Brasil | Tuberculose e diabetes: relacionamento probabilístico de bancos de dados para estudar a associação entre as duas doenças. | Descrever o perfil dos casos de comorbidade tuberculose-diabetes no Brasil.   | VI                 |
| ABREU<br><i>et al.</i>    | Estudo transversal         | 2020<br>Brasil | Tuberculose e diabetes: associação com características sociodemográficas e de diagnóstico e tratamento. Brasil, 2007-2011 | Analisar o perfil sociodemográfico e as características do diagnóstico e tratamento dos casos de tuberculose com e sem diabetes no Brasil.  | IV                 |
| LACERDA<br><i>et al.</i>  | Epidemiológico transversal | 2016<br>Brasil | A Comorbidade Tuberculose E Diabetes Mellitus   | Investigar as características de doentes com tuberculose que possuíam como agravo associado o diabetes mellitus e o efeito da comorbidade na situação de encerramento (cura, abandono, recidiva e óbito). | IV                 |
| PEREIRA<br><i>et al.</i>  | Caso-controle              | 2016<br>Brasil | Association between diabetes and tuberculosis: casecontrol study  | Testar a associação entre DM e TB.  | IV                 |
| CONTRERA<br><i>et al.</i> | Descritivo                 | 2017<br>Peru   | Addressing tuberculosis patients' medical and socioeconomic needs: a comprehensive programmatic                           | Descrever a prevalência de comorbidades médicas e necessidades socioeconômicas dos pacientes com TB, os   | VI                 |

|                           |                                  |                       | approach   | esforços exigidos por um programa de enfrentamento da TB e o sucesso deste  |    |
|---------------------------|----------------------------------|-----------------------|--|---|----|
| CHIANG<br><i>et al.</i>   | Descritivo                       | 2015<br>Taiwan        | A influência do diabetes, controle glicêmico e comorbidades relacionadas ao diabetes na tuberculose pulmonar         | Avaliar a influência do DM, controle glicêmico e comorbidades relacionadas ao Diabetes nas manifestações e no resultado do tratamento da TB pulmonar  | VI |
| CARRION<br><i>et al.</i>  | Descritivo                       | 2015<br>Peru          | Características do diagnóstico e tratamento da tuberculose pulmonar em pacientes com e sem diabetes mellitus tipo 2. | Determinar se existem diferenças demográficas, clínicas e radiológicas entre os pacientes com TB pulmonar e pacientes com TB-DM.  | VI |
| AYELIGN<br><i>et al.</i>  | Revisão Sistemática              | 2019<br>Gondar        | Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis                                | Identificar a associação entre diabetes e tuberculose, com foco na epidemiologia, patogênese e disfunção imune no diabetes mellitus, e sua associação com suscetibilidade, gravidade e falha no tratamento da tuberculose | V  |
| KANG<br><i>et al.</i>     | Estudo de Coorte Retrospectivo   | 2013<br>Coréia do Sul | Impacto do diabetes nos resultados do tratamento e sobrevida a longo prazo na tuberculose multirresistente           | . Analisar os resultados em uma coorte para avaliar o impacto do DM nos resultados do tratamento de pacientes com TBMR.   | IV |
| AUGUSTO.<br><i>et al.</i> | Estudo Epidemiológico Descritivo | 2013<br>Brasil        | Characteristics of tuberculosis in the state of Minas  | Analisar o perfil de casos de TB no estado de Minas Gerais entre 2002 e 2009, segundo   | VI |

---

Gerais, Brazil:  
2002-2009

características  
sociodemográficas,  
clínicas e  
laboratoriais, assim  
como presença de  
comorbidades e  
mortalidade.

---

Fonte: AUTOR, 2022.

Para melhor organização dos achados, foi realizada uma categorização dos artigos da seguinte forma: Categoria 01: Disparidade de Gênero; Categoria 02: Fatores de risco; Categoria 03: Associação da diabetes e tuberculose: condições fisiopatológicas e interações potenciais.

### **CATEGORIA 1: DISPARIDADE DE GÊNERO**

Estudos que analisaram a prevalência da combinação tuberculose e diabetes chegaram à conclusão de que o sexo masculino é o mais vulnerável. Achados semelhantes foram encontrados nos estudos realizados nas bases de dados brasileiras. Nos pacientes que possuíam associação da diabetes com tuberculose, analisados por Lacerda e colaboradores (2016) teve como resultado uma frequência de 3,8%, com predomínio do sexo masculino (85%) com faixa etária de 40 a 59 anos (75%) e baixa escolaridade (35%). Assim como, resultados semelhantes foram encontrados no estudo abordado por Abreu e colaboradores (2017), evidenciaram que 57,2% eram também do sexo masculino.

Em contrapartida, apenas um dos estudos que examinaram a variável gênero identificaram o sexo feminino como o mais afetado. No presente estudo transversal realizado por Abreu (2020), os pacientes com tuberculose foram categorizados em dois grupos, um sem diabetes e outro com diagnóstico laboratorial, notificados nas bases nacionais do Sinan-tuberculose. Desse modo, foram analisados 338.825 registros de pessoas com TB. Deste total, 7,2% tinham TB e diabetes e 92,8% tinham somente TB. Entre os casos com comorbidade, em relação ao sexo, 6,8% foram do sexo masculino, e 8,1% do sexo feminino.

Inúmeros fatores contribuem para a maior incidência de TB no sexo masculino, incluindo os comportamentos sociais dos indivíduos e o fato de serem o provedor na maioria das famílias, o que aumenta o risco de exposição à bactéria em ambiente extra doméstico. Em relação à faixa etária, os estudos revelaram que os

participantes tinham idade média entre 30 a 59 anos, destacando que a TB com a comorbidade DM acomete predominantemente os adultos em fase produtiva. Dados da OMS também indicam que a TB é mais prevalente entre indivíduos com esta faixa etária (WHO, 2012).

## **CATEGORIA 2: FATORES DE RISCO**

Existem alguns fatores de risco comórbidos condicionantes para o agravamento da tuberculose, entre eles, o tabagismo, desnutrição, AIDS e diabetes. Tais fatores devem ser levados em consideração pelo seu potencial poder de apresentação mais grave, quando associadas. Em vista disso, pacientes que apresentam estas condições, tornam-se mais vulneráveis à infecção pela bactéria *Mycobacterium Tuberculosis* (LOPES *et al.*, 2022).

No estudo realizado por Lopes e colaboradores (2020) foi realizada uma análise dos fatores de riscos mais prevalentes para TB. A frequência relativa determinou o predomínio de diabetes, afetando 24% do total de casos, seguido do tabagismo 10,93%, do alcoolismo 9,83%, do AIDS 2,29% e da situação de rua com 0,55% das notificações. Partindo dessa perspectiva, os resultados apontam que a diabetes mellitus tem desempenhado um fator crucial, causando quase 14% de todas as mortes.

Nesta categoria, os resultados obtidos indicaram que o diabetes mellitus é a comorbidade mais prevalente em portadores de tuberculose. O DM é uma doença crônica que, se não tratada e manejada adequadamente, pode progredir e causar uma série de complicações graves que afetam negativamente a qualidade de vida das pessoas.

Além de tudo, o diabetes mellitus tem sido um fator que dificulta o tratamento da TB, pois os pacientes com DM têm maior risco de contrair a doença ou apresentar recidiva bem como apresentar altos níveis glicêmicos que dificultam a eficácia do tratamento. Outro aspecto relevante, pessoas diabéticas tendem a desenvolver três vezes mais a TB (BRASIL, 2018).

Os achados do artigo elaborado por Pereira e colaboradores obtiveram 323 casos novos de tuberculose com resultados positivos à baciloscopia e 323 controles. Outro aspecto relevante abordado no estudo, foram alguns fatores que dificultam o manejo adequado da TB. Entre eles, destacaram-se também nesta pesquisa, a DM como a principal comorbidade agravante a estes pacientes. Em virtude disso, se faz a necessidade de novas estratégias para o manejo efetivo da convergência entre TB e DM, reduzindo o ônus da doença (PEREIRA *et al.*, 2016).

Outro fator que agrava a situação desses pacientes que possuem TB e são portadores de DM, como se refere no estudo abordado por Contrera e colaboradores (2017) é a presença de alguma comorbidade. Teve como amostra 192 pacientes com TB, 83 tinha pelo menos uma comorbidade, oito tinham AIDS e 12 possuíam DM. Resultados apontam, que as necessidades socioeconômicas bem como, as comorbidades médicas de pacientes com TB foram variadas. Por outro lado, observou-se a diabetes como a maior predisposição associada.

Kang e colaboradores (2013) evidenciaram através de uma amostra de pacientes com tuberculose e diabetes mellitus o insucesso do tratamento neste grupo, quando comparado ao que não possuía diabetes. Desse modo, o estudo mostrou que o número de pacientes que desenvolvem tuberculose resistente e convivem com DM é crescente, tornando esse fator um dos que mais influência no insucesso do tratamento e contribui para o aumento da mortalidade.

Já o estudo de Augusto (2013) mostrou dados relevantes quanto à caracterização da TB no estado de Minas Gerais, na qual este público demonstrou baixa escolaridade e apresentaram, em sua maioria, três comorbidades (alcoolismo, AIDS e DM).

Através dos estudos que integraram esta categoria, evidenciam que o DM é uma doença prevalente e que está se disseminando entre os portadores de TB. Em virtude disso, o tratamento e controle da DM são dificultados, favorecendo o surgimento de inúmeras complicações e potencialmente aumentando as taxas de mortalidade em populações vulneráveis. Logo, devido à alta prevalência, os resultados abordados pelos pesquisadores apontam que pacientes com níveis alterados de glicose são mais propensos a desenvolver complicações clínicas. Em virtude disso, se faz necessário um acompanhamento de profissionais capacitados

reforçando a importância de ações integradas de cuidado nos serviços de saúde para evitar futuros casos e mudar o cenário dessa desafiadora taxa de mortalidade.

### **CATEGORIA 03: ASSOCIAÇÃO DA DIABETES E TUBERCULOSE: CONDIÇÕES FISIOPATOLÓGICAS E INTERAÇÕES POTENCIAIS.**

A confluência da tuberculose e diabetes representa uma séria ameaça à saúde pública global. A diabetes desencadeia um grande fator de risco para o desenvolvimento da tuberculose na forma ativa e latente (MARTINEZ *et al.*, 2014). Diante da literatura, este fato é explicado, devido a uma disfunção no sistema imunológico, por ocasionar o comprometimento no reconhecimento bacteriano, na atividade fagocítica e na ativação celular, que resulta em impacto negativo na produção de quimiocinas e citocinas (AYELIGN *et al.*, 2019).

É importante ressaltar, que o aumento da suscetibilidade à TB em pacientes com DM tem sido associado por vários fatores, entre os quais, destacam-se os resultados diretamente associados à hiperglicemia, insulinoopenia e efeitos referentes à função de defesa da resposta do sistema imune (AYELIGN *et al.*, 2019).

No estudo baseado por Taiwan e colaboradores (2015), utilizaram uma amostra de 705 pacientes que iniciaram tratamento para tuberculose com diabetes e 768 sem diabetes. Os resultados mostraram que os pacientes diabéticos ficaram mais propensos a ter quaisquer sintomas, ou seja, estavam predispostos a complicações graves da doença. Resultados apontaram que pacientes diabéticos com dois meses de tratamento para TB foram mais propensos a apresentarem positividade no escarro do que os não diabéticos.

Evidências biológicas que apontam a hiperglicemia como fator agravante do sistema imunológico, principalmente nas respostas imunes e adaptativas, consideradas importante em pessoas que foram diagnosticadas com tuberculose (CHIANG *et al.*, 2015).

A imunidade adaptativa acontece no comprometimento da função das células apresentadoras de antígeno em pacientes hiperglicêmicos. Em decorrência, resulta em frequências reduzidas de células Th1, Th2 e Th17 e sua secreção de citocinas, responsável na ativação dos macrófagos e na resposta inflamatória da tuberculose (AYELIGN *et al.*, 2019). A resposta imune prejudicada e a morte de

bactérias intracelulares alongam a carga bacteriana, a inflamação crônica e a necrose central que encorajam a propagação de infecção bacteriana e tuberculose miliar.

Outro aspecto importante, presente no estudo de Carrión e colaboradores (2015) evidenciaram que os pacientes com tuberculose sem diabetes podem levar até dois meses na melhora da sua condição, diferentemente dos pacientes com TB/DM, que chegam a demorar o dobro do tempo para ver um declínio em sua condição. É importante ressaltar que, pacientes acometidos por essa associação, podem apresentar maior risco de insucesso do tratamento farmacológico, como também, maior probabilidade de troca do esquema medicamentoso e chances de evoluir para um quadro clínico fatal. Em virtude disso, se faz importante o papel dos profissionais de saúde adotarem estratégias diferenciadas visando à investigação dos principais fatores associados à TB e à adesão ao tratamento destes pacientes.

A interação medicamentosa ocorre quando o efeito de um medicamento é alterado pela presença da substância de outro medicamento, ou de algum alimento, o que pode causar diminuição da sua eficiência ou até mesmo provocar sua toxicidade. Nesse sentido, a maior preocupação para interação medicamentosa é quando surge um quadro exacerbado de toxicidade ou redução do efeito do fármaco, e como consequência, aparição de complicações adversas por não tratar a patologia do paciente em questão (CORRER *et al.*, 2007).

As interações medicamentosas dos fármacos para a tuberculose podem ocorrer em duas situações: na absorção e no metabolismo do fármaco. Nesse sentido, a Rifampicina, Isoniazida e o Etambutol requerem meio ácido para sua absorção, podendo ser reduzida com o uso concomitante de fármacos que aumentam o pH gástrico. Em virtude disso, a presença de comorbidades com a utilização concomitante de outros medicamentos associados ao tratamento da tuberculose requer monitoramento clínico diferenciado.

O tratamento para TB em indivíduos com DM é equivalente ao esquema básico. Em contrapartida, existem algumas interações potenciais presentes na literatura. Os hipoglicemiantes orais possuem interação com a Rifampicina e a Isoniazida. Uma leva a diminuição da ação dos níveis séricos do hipoglicemiante,

podendo desencadear hiperglicemia. Já a Isoniazida, inibe o metabolismo das sulfonilureias, possibilitando assim, causar uma hipoglicemia. Em virtude disso, o Ministério da Saúde, orienta a troca dos hipoglicemiantes orais pela insulina com o objetivo de melhorar o controle glicêmico. Outro aspecto importante, é que o Ministério da Saúde (2018) enfatiza, nos casos que a evolução clínica não for satisfatória, o esquema básico na fase de manutenção poderá ser mantido por mais 3 meses.

Diante dos estudos em evidência dessa categoria, os achados e conclusões dos autores foram semelhantes, em que todos apontaram que a DM causa alterações no sistema imunológico, principalmente quando associada à TB. Diante disso, é de extrema importância o diagnóstico precoce da DM com controle adequado da glicemia para diminuir o desenvolvimento da TB ativa, reduzindo drasticamente a prevalência mundial e complicações do quadro clínico do paciente (BRASIL, 2018).

Em vista disso, é necessário que as associações da tuberculose e diabetes sejam compreendidas de forma detalhada, isso se explica devido os desfechos potencialmente deletérios que essa associação pode trazer a estes pacientes acometidos. Nesse sentido, estudos recentes vêm sendo realizados na busca de respostas mais satisfatórias ao tratamento e, em outros casos, na diminuição de agravos (CARREIRA *et al.*, 2012).

É de extrema importância o papel do profissional farmacêutico diante desse cenário, a fim de analisar a farmacoterapia e juntamente com a equipe de saúde, proporcionar ao paciente um tratamento adequado (BAZOTTE, 2011). Desse modo, o farmacêutico poderá atuar como educador, orientando o paciente particularmente nos aspectos relacionados ao uso correto dos medicamentos, entre eles, na adesão do tratamento, nas interações medicamentosas possíveis, visando assim, interromper o desenvolvimento das complicações crônicas, garantindo sucesso na farmacoterapia e segurança do paciente.

## 6 CONCLUSÃO

Ao considerar, os resultados expostos no trabalho, conclui-se que a associação entre a tuberculose com a diabetes mellitus são problemas de saúde pública de grande relevância. Em vista disso, ao se debruçar sobre diversos estudos relatados na literatura acadêmica acerca dessas associações, foi possível identificar que estes pacientes expostos a estas condições, podem apresentar uma maior probabilidade de insucesso no tratamento farmacológico da tuberculose e desenvolver muitas vezes resistência às drogas utilizadas.

Além disso, em relação aos estudos em análise, sobre a comorbidade TB/DM em âmbito nacional e internacional, verificou-se que as pessoas que possuem diabetes mellitus (DM) são mais suscetíveis a desenvolver TB. Em virtude disso, os estudos demonstram que a DM apresenta uma ameaça ao controle mundial da tuberculose, sendo mais um fator que contribui para o aumento da mortalidade por TB como causa principal.

Nessa perspectiva, intervenções se fazem necessárias para evitar complicações diante deste cenário. Por este lado, compreende-se a importância dos profissionais que atuam nos serviços de saúde, tendo como objetivo desenvolver ações para assegurar uma melhor qualidade de vida ao paciente e resultados satisfatórios. E para isso, se faz necessário capacitação da equipe de saúde a fim de rever o paradigma de cuidado e educação do paciente, desenvolvendo intervenções diferenciadas para adesão ao tratamento farmacológico como também é de grande relevância a implementação de estratégias efetivas que informem a população sobre o diagnóstico, tratamento e complicações relacionadas à comorbidade TB/DM para evitar futuros casos e mudar o cenário dessa desafiadora comorbidade.

Este estudo, portanto, mostra-se de grande importância por contribuir para a literatura e estimular suas produções científicas no desenvolvimento de estudos sobre este tema.

## REFERÊNCIAS

ABREU, Ricardo *et al.* Tuberculose e diabetes: associação com características sociodemográficas e de diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 23, p.6-11, 2020.

ABREU, Ricardo *et al.* Tuberculose e diabetes: relacionamento probabilístico de bases de dados para o estudo da associação entre ambas doenças. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. v. 26, p. 59-368, 2017

ARBEX, Marcos *et al.* Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1: fármacos de primeira linha. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. V.36, p.5-40, 2010.

AYELIN, B *et al.* T. Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis. **J Immunol Res**. v.26, p.3-8,2019.

BAILEY, Sarah *et al.* Tubercular diabetic': the impact of diabetes mellitus on tuberculosis and its threat to global tuberculosis control. **Clinical Medicine**. v. 11, p. 344-347, 2011.

BOURÉE, P. Tuberculose de l'enfant. **Médecine et santé tropicales**. v. 26, p. 240-240, 2016.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico**. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-marco-2022.pdf>. Acesso 3 de out. 2022.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília, 2019. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil\\_2\\_ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf). Acesso 3 de out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Estratégias de cuidado em pessoas com diabetes mellitus**: caderno de Atenção Básica. Brasília, 2013. Disponível em:

[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias\\_cuidado\\_pessoa\\_diabetes\\_mellitus\\_cab36.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_diabetes_mellitus_cab36.pdf). Acesso em 3 de out.2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.**

(RENAME) Disponível em:

[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf). Acesso em 4 de out.2022.

DESTA, Z *et al.* Inhibition of cytochrome P450 (CYP450) isoforms by isoniazid: potent inhibition of CYP2C19 and CYP3A. **Antimicrob Agents Chemother.** v. 45(2), p. 382-92, 2001.

DOOLEY, Kelly *et al.* Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. **The Lancet Infectious Diseases.** v. 10, p. 737-746, 2009.

KANG, Y. A. *et al.* Impact of Diabetes on Treatment Outcomes and Long-Term Survival in Multidrug-Resistant Tuberculosis. **Respiration**, Coréia do Sul, v. 86, n.6, p.472-478, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689646>. Acesso em: 07 de novembro de 2022.

MARTINEZ, N; KORNFELD, H. Diabetes and immunity to tuberculosis. **Eur J Immunol.** v. 44(3): p. 617-626, 2014.

NASCIMENTO, Cíntia *et al.* Manejo integrado de tuberculose e diabetes: uma revisão integrativa. **Revista Panamericana de Salud Pública.** v. 43, p. 1, 1 jun. 2018.

SANTOS, Cristina *et al.* A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, São Paulo, v. 15, p.3- 12, 2007. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n3/pt\\_v15n3a23.pdf](https://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n3/pt_v15n3a23.pdf). Acesso em: 01 nov. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Tipos de diabetes.** Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/tipos-de-diabetes>. Acesso em: 12 de julho de 2022.

WHO. **Global Tuberculosis Report (2021).** Global tuberculosis report 2021: supplementary material. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global->

tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021. Acesso em: 07 de novembro de 2022.