



**CAPACITAÇÃO  
REFERÊNCIAS SECUNDÁRIAS  
TB | SES-RJ**

Secretaria de  
Saúde



GOVERNO DO ESTADO  
**RIO DE JANEIRO**



# **TUBERCULOSE DROGA RESISTENTE**

**DRA. LUANA DE SOUZA ANDRADE**

**MD, MSc**

# TUBERCULOSE DROGA RESISTENTE

**NÃO TENHO CONFLITO DE INTERESSES**

# AGENDA

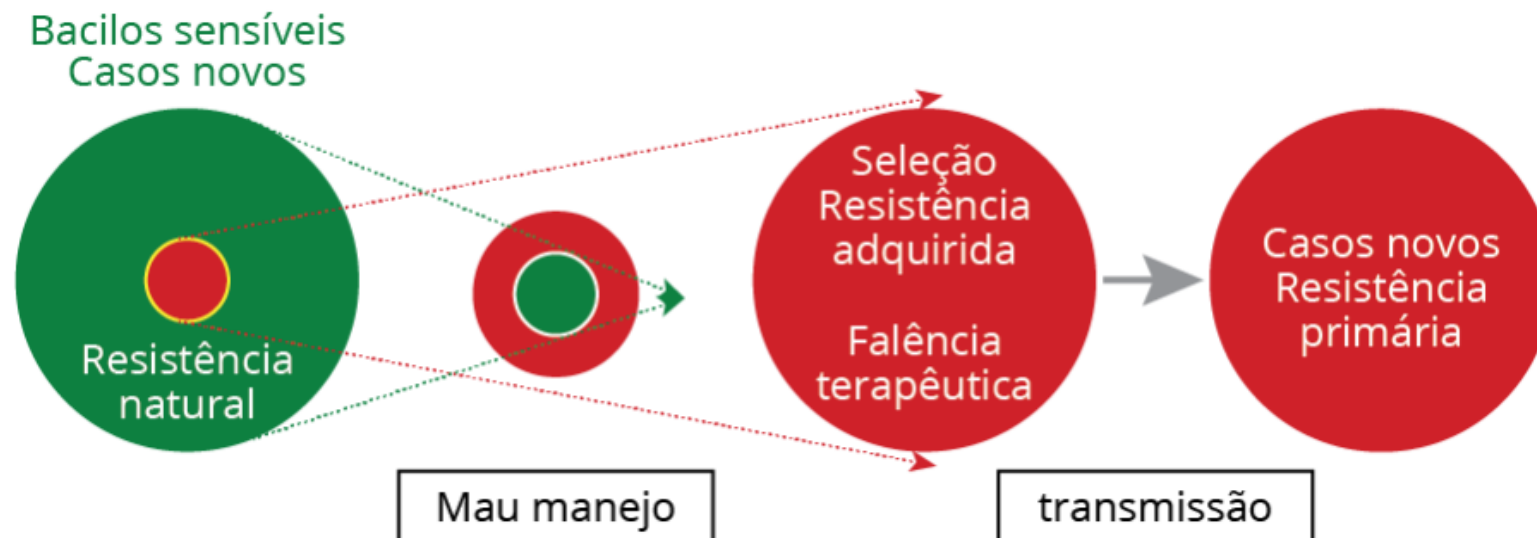
- **Classificação**
- **Encaminhamento ao Centro de Referência**
- **Tratamento TBDR**
- **Efeitos adversos**

# CLASSIFICAÇÃO

**Resistência Primária** - resulta da exposição à tuberculose drogarresistente, com conseqüente infecção por bacilos resistentes, em pessoas nunca antes tratadas para tuberculose.

**Resistência Secundária** - resulta do inadequado ou incompleto regime de tratamento para tuberculose, com a seleção de bacilos mutantes resistentes.

# CLASSIFICAÇÃO



# CLASSIFICAÇÃO

- 1. Monorresistência:** resistência a somente um fármaco antituberculose. As monorresistências que são objeto de vigilância e implicam reavaliação para a tomada de decisão quanto ao esquema terapêutico apropriado são as que envolvem a rifampicina e a isoniazida.
- 2. Resistência à rifampicina (TB RR):** resistência à rifampicina identificada por meio do TRM-TB exclusivamente (ainda sem TS, portanto sem outras resistências conhecidas).
- 3. Polirresistência:** resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto à associação rifampicina e isoniazida.

# CLASSIFICAÇÃO

**4. Multirresistência (TB MDR):** resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida, os dois mais importantes fármacos para o tratamento da TB.

**5. Resistência extensiva (TB XDR):** resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência a fluoroquinolona (qualquer delas) e linezolida ou bedaquilina.



# TUBERCULOSE DROGA RESISTENTE

## CENTRO DE REFERÊNCIA



# SITETB



Clique aqui para entrar no SITETB

Clique aqui para entrar no ILTB

**SITETB**  
Sistema de Informação de Tuberculose

**Detalhes do caso - Caso de TBDR**

**ATLANTIDE DOS SANTOS**  
6703  
En tratamento

Sitios de validação: Validado

Detalhes do caso | Exames complementares | Consulta | Informações adicionais | Tratamento | Resumo do caso

mês	Evolução clínica	Apresentação de radiografia	Exame de Baciloscopia	Exame de Cultura	1	2	3	4	5	6
Diagnóstico			++	Positivo	●	●	●	●	●	●
1	Instável	Bilateral cavitária								
2										
3										
4										
5										
6										

**Desfecho dos tratamentos**

Gráfico de pizza mostrando o desfecho dos tratamentos:

- Parado
- Tratamento completo
- Óbito
- Abandono
- Cureto

Tipo de gráfico: Pizza

# PRINCÍPIOS DE TRATAMENTO DA TB

## 1. Fase inicial ou de ataque

- pelo menos 4 fármacos
- atividade bactericida e esterilizante

## 2. Fase de manutenção

- pelo menos 2-3 fármacos
- atividade esterilizante

# PRINCÍPIOS DE TRATAMENTO DA TB

ATIVIDADE	PREVENÇÃO DE RESISTÊNCIA	ATIVIDADE BACTERICIDA	ATIVIDADE ESTERELIZANTE	TOXICIDADE
<b>Alta</b>	Rifampicina Isoniazida Etambutol	Isoniazida Rifampicina Levofloxacino Moxifloxacino	Rifampicina Pirazinamida Levofloxacino Moxifloxacino	PAS <sup>1</sup> Etionamida Linezolida Outras
<b>Moderada</b>	Injetáveis FQN <sup>1</sup> Etionamida Cicloserina PAS <sup>1</sup> Linezolida	Injetáveis Linezolida Bedaquiina Delamanid	Injetáveis Linezolida Clofazimina Bedaquiina Delamanid	Injetáveis Pirazinamida
<b>Baixa</b>	Pirazinamida	Etionamida Pitazinamida	Isoniazida	Etambutol Rifampicina Isoniazida FQN <sup>1</sup>

Fonte: Adaptado CAMINERO; VAN DEUN; FUJIWARA, 2013.

<sup>1</sup>FQN – Fluoroquinolonas; PAS – Ácido paraminossalicílico.

# CONDUTAS FRENTE À RESISTÊNCIA À ISONIAZIDA

Momento do diagnóstico da resistência à H	Evolução clínica, laboratorial e radiológica	Conduta ou Esquema Recomendado	Observação
Antes do início do tratamento com esquema básico (EB) ou nos primeiros 30 dias do EB	Não se aplica	2 R Lfx Z E / 7 R Lfx E ou 9RHZE Lfx (WHO 2018)	Esquema preferencial  Esquema indicado quando, previamente ao tratamento, for identificada dificuldade de adesão ao esquema com maior número de comprimidos.
Fase intensiva do EB	Favorável	9 R H Z E	No momento do diagnóstico de monorresistência, solicitar TRM-TB e nova cultura com TS. Se TRM-TB resultar em resistência à R – iniciar esquema para TB MDR. Reavaliar o esquema de tratamento após o resultado do novo TS
	Desfavorável	Solicitar TRM-TB. Se TRM-TB resultar em sensível à R, manter RHZE por mais um mês e reavaliar.	Se evoluir bem, manter RHZE até completar 9 meses de tratamento. Se evoluir desfavoravelmente: iniciar esquema TB MDR
		Se TRM-TB resultar em resistência à R – iniciar esquema para TB MDR	
Fase de manutenção do EB	Favorável	R H (até completar 9 meses de tratamento)	Solicitar TRM-TB e nova cultura com TS. Se TRM-TB resultar em resistência à R – iniciar esquema para TB MDR. Reavaliar o esquema de tratamento após o resultado do novo TS.
	Desfavorável	Iniciar esquema para TB MDR	

# **COMO COMPOR ESQUEMA TERAPÊUTICO PARA TB MDR / XDR**

# COMO COMPOR ESQUEMA TERAPÊUTICO

## ➤ Recomendações:

- Medicamento nunca ter sido usado anteriormente pelo paciente;
- Nunca usar medicamentos quando o TS indicou resistência;
- Compor o esquema de tratamento com 3-4 medicamentos efetivos e com fase de manutenção com pelo menos 3;
- Sensibilidade demonstrada pelo TS, considerando a confiabilidade do teste e a possibilidade de resistências cruzadas (entre as fluoroquinolonas, entre os injetáveis, entre a etionamida e a isoniazida (gene inhA));

# COMO COMPOR ESQUEMA TERAPÊUTICO

## ➤ Quanto à seleção de medicamentos

- Usar sempre que possível todos os medicamentos do grupo A e pelo menos um medicamento do grupo B.
- Quando não for possível compor um esquema com esses dois grupos, utilizar o grupo C em ordem decrescente de prioridade;
- O etambutol e pirazinamida devem ser utilizados somente para os casos que receberam o medicamento no esquema básico sem falência identificada;



# CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DA TBDR

Grupo A	Levofloxacino (Lfx) Moxifloxacino (Mfx)
	Bedaquilina (Bdq)
	Linezolida (Lzd)
Grupo B	Clofazimina (Cfz)
	Terizidona (Trd)
Grupo C	Etambutol (E)
	Delamanida (Dlm)
	Pirazinamida (Z)
	Imipenem-cilastatina (Ipm) Meropenem (Mpm)
	Amicacina (Am) ou Estreptomicina (S)
	Etionamida (Et)
	Ácido Paraminossalicílico (PAS)

Bactericida e esterilizante

Grupo	Medicamento	Abreviatura	Atuação
<b>Grupo A</b>	Levofloxacino ou Moxifloxacino	Lfx – Mfx	Essencial
	Bedaquilina	Bdq	Essencial
	Linezolida	Lzd	Essencial
<b>Grupo B</b>	Olofazimina	Cfz	Essencial
	Terizidona	Trd	Acompanhante
<b>Grupo C</b>	Etambutol	E	Acompanhante
	Delamanida	Dlm	Essencial
	Pirazinamida	Z	Essencial
	Imipenem ou Meropenem	Imp – Mpn	Essencial
	Amicacina ou Estreptomicina	Am – S	Essencial
	Etionamida	Et	Essencial
	Ácido paraminossalicílico	PAS	Acompanhante

# COMO COMPOR ESQUEMA TERAPÊUTICO

## ➤ Quanto à seleção de medicamentos

- Até o momento não se recomenda utilizar a bedaquilina juntamente com a delamanida, pelo risco de efeitos adversos graves, principalmente cardiotoxicos (aumento do intervalo QT);

# COMO COMPOR ESQUEMA TERAPÊUTICO

## ➤ Quanto a duração do tratamento

- Fase intensiva de seis a oito meses, com pelo menos duas culturas negativas;
- Estender a fase intensiva por mais 2 meses se demora na negativação da baciloscopia ou se não houver três fármacos efetivos na fase de manutenção;
- Tempo total de tratamento de 18 meses, podendo estender para no máximo 20 meses, com pelo menos três culturas negativas nos últimos 12 meses;

# COMO COMPOR ESQUEMA TERAPÊUTICO

## ➤ Quanto ao regime de tratamento

- TDO durante todo o tratamento, idealmente, cinco vezes por semana;
- Os serviços devem se organizar para oferecer sempre o TDO (na unidade de saúde, no domicílio, ou em outro local acordado com o paciente);
- Considerando a complexidade do tratamento, a proposta do cuidado conjunto deve ser discutida com o paciente e seus familiares, de forma acolhedora e solidária.

# ESQUEMAS PARA TB MDR / RR (1)

INDICAÇÕES	ESQUEMAS
TB RR (TRM-TB)	6 Bdq Lfx Lzd Trd / 12 Lfx Lzd Trd
TB MDR (RH)	6 Bdq Lfx Lzd Trd / 12 Lfx Lzd Trd

## Bedaquilina

- 400 mg/dia 7/7 (primeiros 14 dias)
- 200 mg 3/7 (até completar 6 meses)

# ESQUEMAS PARA TB MDR

INDICAÇÕES	ESQUEMAS
TB MDR (RH + Lfx) A	6 Bdq Cfz Lzd Trd / 12 Cfz Lzd Trd
TB MDR (RH + Lfx) B*	6 Bdq Cfz Lzd Trd Am3 / 12 Cfz Lzd Trd

\* B- Doença avançada, principalmente com múltiplas cavidades

# ESQUEMAS PARA FALÊNCIA AO ESQUEMA TB MDR

INDICAÇÕES	ESQUEMA
Falência TBMDR (6 Bdq Lfx Lzd Trd / 12 Lfx Lzd Trd)	6 DIm Am3 Mfx Cfz Et / 2 Am3 Mfx Cfz Et / 10 Mfx Cfz Et



# ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

## SEGUIMENTO DE TRATAMENTO DE TB-DR

Procedimentos	Observações
Consultas	Mensal ou maior frequência a critério clínico
Avaliação da adesão	Mensal
Baciloscopias de controle	Mensal
Cultura	Mensal até conversão, depois trimestral
Teste de sensibilidade	No caso de baciloscopia e/ou cultura positivas no 6º mês de tratamento ou quando suspeita de falência.
Radiografia de tórax	Quadrimestral ou com maior frequência a critério clínico.
Eletrocardiograma	Realizar pelo menos a cada dois meses quando utilizando Bdq ou Dlm1
Audiometria	Realizar se identificação de sintomas auditivos quando utilizando Am e S

# REAÇÕES ADVERSAS

## BEDAQUILINA

### Mais frequentes

- náuseas;
- vômitos;
- dor abdominal;
- artralgia;
- cefaleia.

### Menos frequentes

- prolongamento do intervalo QT;
- aumento de aminotransferases;
- aumento do risco de pancreatite;
- hiperuricemia.

# REAÇÕES ADVERSAS

## BEDAQUILINA

### Suspender o uso/não usar

- se intervalo QT > 500ms (confirmado com repetidos ECG);
- arritmias cardíacas graves e bradicardias clinicamente relevantes, torsades de pointes e insuficiência cardíaca descompensada.

# REAÇÕES ADVERSAS

## DELAMANIDA

### Mais frequentes:

- náuseas;
- vômitos;
- tontura.

### Menos frequentes:

- o prolongamento do intervalo QT;
- evitar uso/não usar: em pessoas com arritmias cardíacas graves e bradicardias clinicamente relevantes.

# REAÇÕES ADVERSAS

## DELAMANIDA

### **Importante o monitoramento do tratamento com ECG**

Suspender a sua utilização quando intervalo QT >500ms (confirmado com repetidos ECG) e albumina sérica inferior a 2.8.

# REAÇÕES ADVERSAS DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NOS ESQUEMAS ESPECIAIS E DE TB DR

REAÇÕES ADVERSAS	MEDICAMENTOS	CONDUTA	OBSERVAÇÕES
Acidose láctica	Linezolida	Suspender o fármaco e substituí-lo pela melhor opção.	Embora esse efeito seja raro, recomenda-se o monitoramento de sintomas de acidose láctica (cefaleia, dor muscular, náuseas, vômitos e dispneia).
Artralgia	Bedaquilina Levofloxacino Moxifloxacino Pirazinamida	Iniciar terapia com anti-inflamatórios não esteroides. Reduzir a dose e, caso não haja controle do sintoma, suspender o medicamento e substituí-lo pela melhor opção.	Usualmente o sintoma desaparece mesmo sem intervenção. Avaliar a necessidade de acompanhamento fisioterápico.
Cefaleia, zumbido e insônia	Etambutol Levofloxacino Moxifloxacino Terizidona	Podem ser usados sintomáticos. Caso haja manutenção do sintoma, reduzir a dose temporariamente. Para que não represente prejuízo ao esquema terapêutico, o retorno da dose inicial deve ser progressivo em uma a duas semanas.	
Convulsão	Terizidona	Suspender os medicamentos até a resolução das convulsões. Iniciar anticonvulsivantes.	Substituir o medicamento se possível. Reiniciar o fármaco em doses reduzidas, se essencial para o esquema terapêutico.

# REAÇÕES ADVERSAS DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NOS ESQUEMAS ESPECIAIS E DE TB DR

REAÇÕES ADVERSAS	MEDICAMENTOS	CONDUTA	OBSERVAÇÕES
Diarreia	Bedaquilina Clofazimina Levofloxacino Linezolid Moxifloxacino PAS	Sintomáticos, dieta e hidratação. Avaliar desidratação e, se necessário, iniciar terapia de reposição hídrica. Caso não haja controle do sintoma, suspender o medicamento e substituí-lo pela melhor opção.	O sintoma é usualmente mais frequente com o uso do PAS em formulação de grânulos. As fluoroquinolonas (levofloxacino e moxifloxacino) são geralmente bem toleradas, sendo a diarreia um sintoma menos frequente.
Distúrbios eletrolíticos (hipopotassemia e hipomagnesemia)	Amicacina Capreomicina Estreptomicina	Monitorar e corrigir as alterações eletrolíticas.	
Hepatite medicamentosa	Etionamida PAS Pirazinamida	Suspender o fármaco. Considerar indicação de hospitalização. Monitorar as enzimas hepáticas.	A pirazinamida é usualmente o fármaco mais frequentemente responsável pela hepatite.
Hipotireoidismo	Etionamida PAS	Iniciar tratamento para o hipotireoidismo e suspender o fármaco. Substituí-lo pela melhor opção.	Embora não seja um efeito adverso frequente, a função tireoidiana deve ser monitorada em pacientes em uso desses fármacos.
Mielotoxicidade (anemia, leucopenia e trombocitopenia)	Linezolid	Suspender o fármaco temporariamente e iniciar tratamento. Com a normalização dos exames, o medicamento pode ser reiniciado, em dose reduzida.	A mielotoxicidade é dose e tempo dependente. Importante realização de hemograma mensalmente para monitoramento.

# REAÇÕES ADVERSAS DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NOS ESQUEMAS ESPECIAIS E DE TB DR

REAÇÕES ADVERSAS	MEDICAMENTOS	CONDUTA	OBSERVAÇÕES
Náuseas e vômitos	Bedaquilina Clofazimina Etionamida Levofloxacino Linezolida Moxifloxacino PAS Pirazinamida	Avaliar desidratação e, se necessário, iniciar terapia de reposição hídrica e antieméticos. Avaliar a função hepática. Caso não haja controle dos sintomas, suspender o medicamento e substituí-lo pela melhor opção.	Os sintomas são comuns no início do uso do medicamento e melhoram com a conduta indicada. Caso os vômitos sejam severos, os eletrólitos devem ser monitorados e repostos.
Nefrotoxicidade	Amicacina Capreomicina Streptomicina	Avaliar a correção dos distúrbios hidroeletrólíticos. Em casos de insuficiência renal severa, o medicamento injetável deve ser suspenso e a hospitalização deve ser considerada	Devem ser retirados outros agentes nefrotóxicos e estimulada a ingestão de líquidos para minimizar os riscos
Neurite óptica	Etambutol Linezolida	O medicamento deve ser suspenso e substituído pela melhor opção.	Pode ser irreversível, por isso é importante o diagnóstico precoce. Interrogar a respeito da acuidade visual em cada consulta e realizar o monitoramento oftalmológico quando necessário.



# REAÇÕES ADVERSAS DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NOS ESQUEMAS ESPECIAIS E DE TB DR

REAÇÕES ADVERSAS	MEDICAMENTOS	CONDUTA	OBSERVAÇÕES
Neuropatia periférica	Amicacina Capreomicina Estreptomicina Etambutol Levofloxacino Linezolida Moxifloxacino	Antiinflamatórios não esteroides podem aliviar os sintomas. Considerar aumento de dose da piridoxina até dose máxima de 200 mg/dia. Iniciar tratamento com antidepressivo tricíclico (amitriptilina). Reduzir a dose ou, caso não haja controle dos sintomas, suspender o medicamento e substituí-lo pela melhor opção.	Pacientes com comorbidades (diabetes mellitus, HIV, alcoolismo) têm maior chance de desenvolver esse sintoma. Entretanto esses medicamentos não são contraindicados nessas condições. Usualmente é irreversível, mas há melhora após a suspensão do fármaco.
Pancreatite	Linezolida	Suspender o fármaco e substituí-lo pela melhor opção.	Pacientes devem ser monitorados clinicamente para sintomas de pancreatite.
Perda auditiva	Amicacina Capreomicina Estreptomicina	O medicamento deve ser suspenso se houver qualquer queixa de alteração de acuidade auditiva referida pelo paciente ou comprovada pela audiometria.	Documentar a perda auditiva e comparar com alterações anteriores, se houver. O uso prévio de outros agentes aminoglicosídeos pode ter reduzido a acuidade auditiva e, nesses casos, será útil obter uma audiometria antes do início do novo medicamento para avaliar possíveis perdas futuras. A perda auditiva, em geral, é irreversível.

# REAÇÕES ADVERSAS DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NOS ESQUEMAS ESPECIAIS E DE TB DR

REAÇÕES ADVERSAS	MEDICAMENTOS	CONDUTA	OBSERVAÇÕES
Pigmentação rósea ou marrom-escuro em pele, córnea e conjuntivas	Clofazimina	Orientar. Não há necessidade de suspender o medicamento e substituí-lo pela melhor opção.	
Prolongamento do intervalo QT (risco de arritmia ventricular)	Bedaquilina Clofazimina Levofloxacino Moxifloxacino	Suspender o fármaco se o prolongamento do intervalo QT for superior a 500 ms devido ao risco de arritmia ventricular.	Pacientes com idade superior a 60 anos, com cardiopatia, insuficiência renal ou em uso concomitante de outros fármacos que prolonguem o intervalo QT, periodicamente, devem ser monitorados com ECG
Reações alérgicas graves/Anafilaxia	Levofloxacino Moxifloxacino Pirazinamida	Usar corticoides e antihistamínicos. O medicamento deve ser suspenso e substituído pela melhor opção.	Reações graves podem ocorrer minutos após a administração do medicamento manifestando-se como choque e insuficiência respiratória associados a lesões cutâneas, como a Síndrome de Stevens-Johnson, entre outras.

# ATENÇÃO

1. Novos medicamentos possibilitam esquemas orais exclusivamente;
2. Melhor adesão ao tratamento;
3. Estratégias de adesão devem ser fortalecidas para evitar selecionar bacilos resistentes
  - TDO
  - Consultas mais frequentes
  - Comunicação por wzp, telefone, etc
4. Monitoramento próximo é sempre importante (organizar ECG e outros exames quando indicado).

# TB-PRACTECAL

<b>ESQUEMA BPALM POR 6 MESES</b>	
BEDAQUILINA	400MG/DIA POR 2 SEMANAS 200MG/DIA POR 3X SEMANA
PRETOMANID	200MG/DIA
LINEZOLIDA	600MG/DIA POR 16 SEMANA 300MG/DIA POR 8 SEMANAS
MOXIFLOXACINA	400MG/DIA

# OBRIGADA!!!

pneumologia.luana@gmail.com

Secretaria de  
Saúde



GOVERNO DO ESTADO  
**RIO DE JANEIRO**

