



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

Secretaria de  
Saúde



GOVERNO DO ESTADO  
**RIO DE JANEIRO**





**Dra. Maria Armanda Vieira**  
**Tisiologia-Pneumologia**

# **Tratamento Tuberculose**

## **Efeitos Adversos**

# REAÇÕES ADVERSAS AO FÁRMACOS ANTI-TUBERCULOSE

## Efeitos menores

- ⇒ Não implicam em modificação imediata do esquema padronizado
- Unidades Básicas de Saúde

## Efeitos maiores 3 a 8%

- ⇒ Implicam na interrupção ou alteração do tratamento ameaçadores a vida / bem estar
- Atendimento especializado - Unidades de Referência.

# Reações adversas aos fármacos antituberculose

Principais fatores relacionados às reações adversas

- Dosagem inadequada;
- Horário da tomada dos medicamentos;

Fatores de Risco

- Idade (a partir da quarta década)
- Dependência química ao álcool - ingestão diária de álcool > 80 g
- Desnutrição - perda de mais de 15% do PC
- História de doença hepática prévia.
- Co-infecção pelo vírus HIV, em fase avançada de imunossupressão
- Doença renal prévia / comorbidades

## *Lembrete:*

O paciente deve ser orientado da ocorrência dos principais efeitos adversos e da necessidade de retornar ao serviço de saúde na presença de algum sintoma que identifique como possivelmente associado ao uso dos medicamentos.

## *Lembrete:*

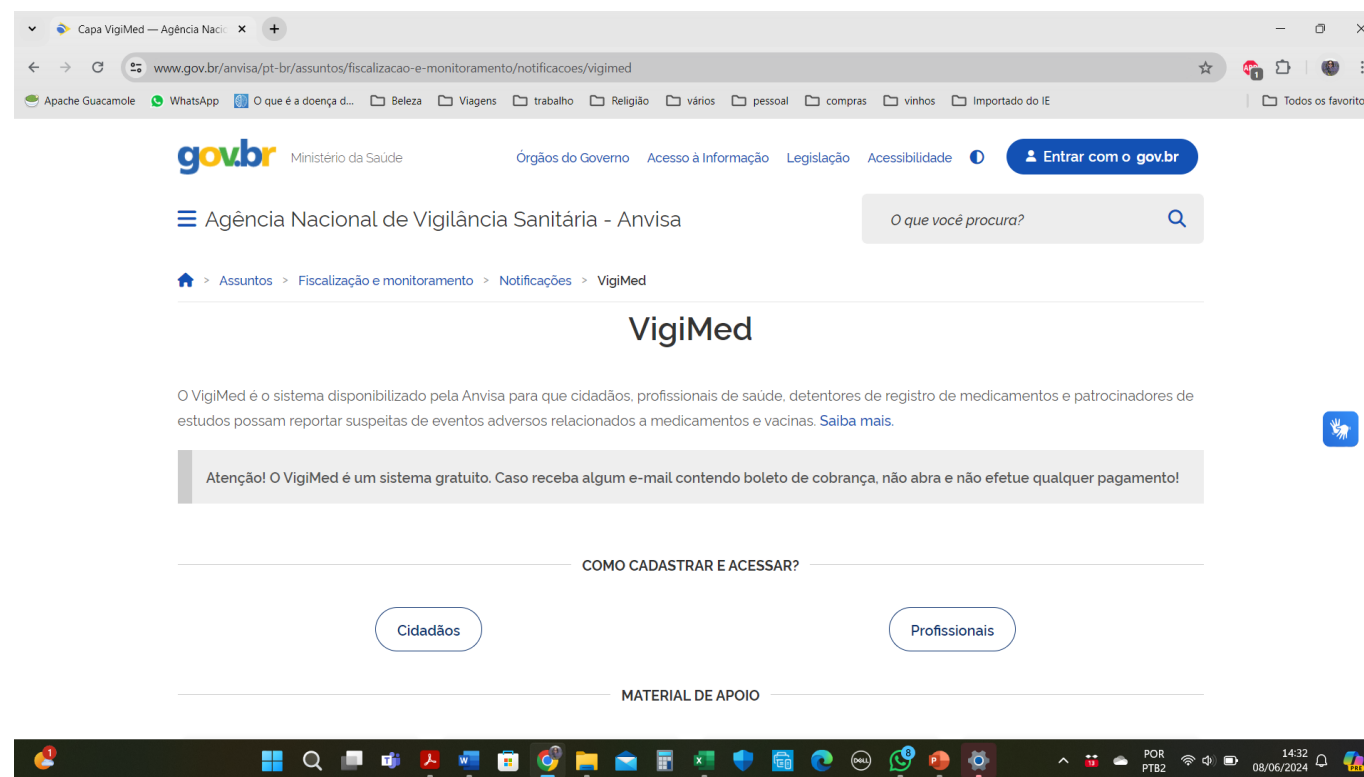
O paciente deve ser orientado da ocorrência dos principais efeitos adversos e da necessidade de retornar ao serviço de saúde na presença de algum sintoma que identifique como possivelmente associado ao uso dos medicamentos.

## *Lembrete:*

O monitoramento laboratorial com hemograma e bioquímica (função renal e hepática) em pacientes com sinais e/ou sintomas relacionados e em pacientes com maior risco de desenvolvimento de efeitos adversos deve ser realizado mensalmente ou em intervalos menores de acordo com critério médico.

# Lembrete:

Como parte importante da farmacovigilância, recomendamos que as reações adversas aos medicamentos antiTB sejam notificadas à Anvisa, pelo sistema VigiMed (<<http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>>), para o monitoramento da sua frequência.



The screenshot shows a web browser window displaying the VigiMed website. The address bar shows the URL [www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed](http://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed). The page header includes the gov.br logo, the text "Ministério da Saúde", and navigation links for "Órgãos do Governo", "Acesso à Informação", "Legislação", and "Acessibilidade". There is a blue button labeled "Entrar com o gov.br". Below the header, the text "Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa" is displayed, along with a search bar containing the placeholder text "O que você procura?". A breadcrumb trail reads "Assuntos > Fiscalização e monitoramento > Notificações > VigiMed". The main heading is "VigiMed". A paragraph explains that VigiMed is a system provided by Anvisa for reporting adverse events related to drugs and vaccines. A grey box contains the warning: "Atenção! O VigiMed é um sistema gratuito. Caso receba algum e-mail contendo boleto de cobrança, não abra e não efetue qualquer pagamento!". Below this, there are two buttons: "Cidadãos" and "Profissionais". At the bottom, there is a section titled "MATERIAL DE APOIO". The browser's taskbar at the bottom shows the time as 14:32 on 08/06/2024.



# Reações adversas

**Menores**  
ajustar horário,  
sintomáticos



*suspender medicamentos*

**Maiores**



**Temporariamente**

**Definitivamente**

**Reintroduzir fármaco a fármaco**

**a cada 3/7 dias**

**com avaliação clínica**

**e/ou laboratorial**

## Reações adversas MENORES

Efeito	Prováveis Fármacos	Conduta
Intolerância digestiva (náusea e vômito) e epigastralgia 40%	Etambutol Isoniazida Pirazinamida Rifampicina	Reformular o horário da administração dos medicamentos (duas horas após o café da manhã). Considerar o uso de medicação sintomática. Avaliar a função hepática.
Suor/urina de cor avermelhada	Rifampicina	Orientar
Dor articular 4%	Isoniazida Pirazinamida	Medicar com analgésicos ou anti- inflamatórios não hormonais.
Hiperuricemia (com ou sem sintomas)	Pirazinamida Etambutol	Orientar dieta hipopurínica e medicar com alopurinol ou colchicina, se necessário

# Reações adversas MENORES

Efeito	Prováveis Fármacos	Conduta
Febre	Isoniazida Rifampicina	Orientar e medicar com antitérmico.
Prurido e exantema leve	Isoniazida Rifampicina	Medicar com anti-histamínico. 1ª geração funciona melhor
Neuropatia periférica	Etambutol (incomum) Isoniazida (comum)	Medicar com piridoxina (vitamina B6) na dosagem de 50mg/dia e avaliar a evolução.
Cefaleia e mudança de comportamento (euforia, insônia, depressão leve, ansiedade e sonolência)	Isoniazida	Orientar

# Reações adversas MAIORES

Efeito	Prováveis Fármacos	Conduta
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica ou coma	Isoniazida (H)	Suspender a Isoniazida e reiniciar ESQUEMA ESPECIAL sem H
Exantema ou hipersensibilidade de moderada a grave	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol Estreptomicina	Suspender o tratamento; reintroduzir fármaco à fármaco após a resolução; substituir o fármaco identificado como causador nos casos reincidentes ou graves

# Reações adversas MAIORES

Efeito	Prováveis Fármacos	Conduta
Neurite óptica!!!	Etambutol (E)	Suspender o Etambutol e reiniciar ESQUEMA ESPECIAL sem E. A neurite óptica é dose dependente e reversível, quando detectada precocemente. Raramente acontece durante os dois primeiros meses com as doses recomendadas
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite	Rifampicina (R)	Suspender a R e iniciar ESQUEMA ESPECIAL

## Reações adversas MAIORES

Efeito	Prováveis Fármacos	Conduta
Nefrite intersticial	Rifampicina (R)	Suspender a R e iniciar ESQUEMA ESPECIAL
Rabdomiólise com mioglobinúria e Insuficiência renal	Pirazinamida (Z)	Suspender a Z e iniciar o ESQUEMA ESPECIAL
Vertigem, nistagmo Hipoacusia	Estreptomicina	Suspender o fármaco e iniciar o ESQUEMA ESPECIAL
HEPATOTOXICIDADE	Isoniazida Pirazinamida Rifampicina	<b>A seguir</b>

## Esquemas especiais para substituição dos medicamentos por efeitos adversos

Intolerância medicamentosa	Esquema
Rifampicina	2HZELfx / <u>10</u> HELfx
Isoniazida	2RZELfx / 4RELfx
Pirazinamida	2RHE / 7RH
Etambutol	2RHZ / 4RH

# Pacientes sem doença hepática prévia: Hepatotoxicidade ao Esquema Básico

- ❖ Hepatotoxicidade é potencializada
  - interações medicamentosas e
  - uso de doses acima das preconizadas >>
    - ❖ Peso corporal DEVE ser aferido a cada consulta
  
- ❖ Avaliação prévia de prova de função hepática
  - Alcoolistas
  - Quadros graves de tuberculose e tuberculose miliar
  - Hepatopatias prévias



# Pacientes sem doença hepática prévia: Hepatotoxicidade ao Esquema Básico

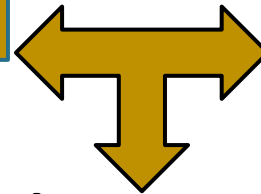
- ❖ Elevação assintomática dos níveis séricos das enzimas hepáticas nos dois primeiros meses de forma transitória
- Interrupção do tratamento
  - Enzimas em valores superior a 5 vezes independente de sintomas ou
  - Enzimas em valores superior a 3 vezes o LSN associados a sintomas dispépticos, ou icterícia.

LSN: limite superior da normalidade

# Pacientes sem doença hepática prévia: Hepatotoxicidade ao Esquema Básico

*Com sintomas e/ou icterícia*  
+  
*AST ou ALT  $\geq 3$  x LSN(\*)*

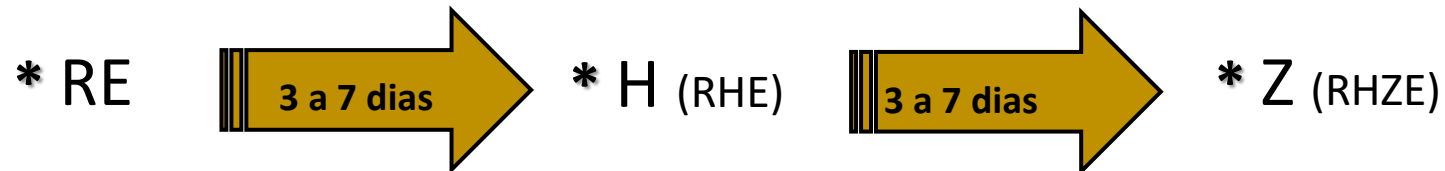
*AST ou ALT  $\geq 5$  x LSN(\*)*  
mesmo sem sintomas



**Suspender o tratamento**

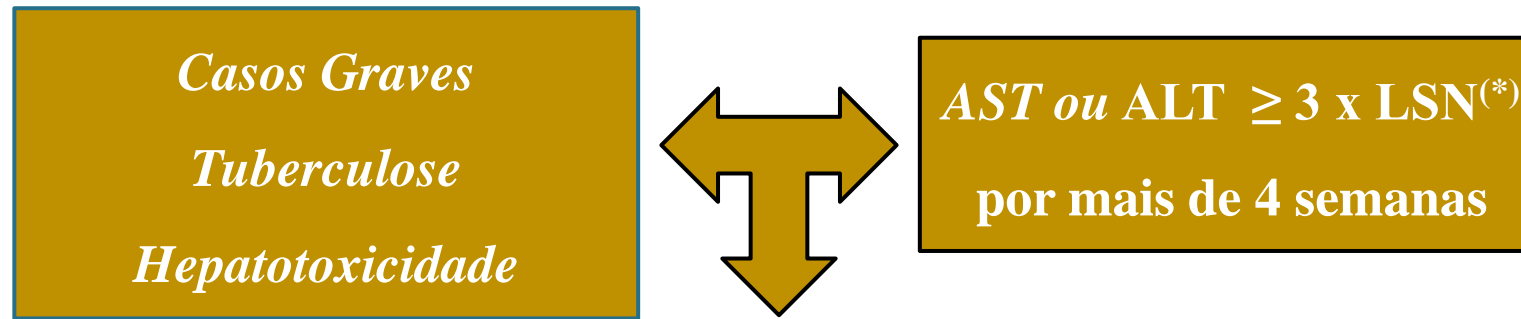
Aguardar a normalização da AST e ALT para  $\leq 3$  vezes o LSN

Reintroduzir as medicações do EB ou iniciar EE



**Reintrodução de cada medicamento deverá ser precedida da  
análise da função hepática \***

# Pacientes sem doença hepática prévia: Hepatotoxicidade ao Esquema Básico



Esquema alternativo

**5 Am<sub>3</sub> E Lfx / 7 E Lfx**

- Substituir Am no esquema alternativo de hepatotoxicidade por S:
  - se TSA mostrar sensibilidade ou
  - não tiver sido usado antes.

## Pacientes sem doença hepática prévia: Hepatotoxicidade ao Esquema Básico

- ✓ No caso da impossibilidade de utilizar a Am ou Sm por efeito adverso maior
  - ⇒ Substituir o injetável por linezolida;
  - ⇒ Pessoas com IRC não dialítica , preferir a **linezolida**  
(risco de piora da função renal com os injetáveis)
- ✓ Monitorizar peso

Considerar tempo do início de tratamento  
após reintrodução do esquema completo

# Pacientes sem doença hepática prévia: Hepatotoxicidade ao Esquema Básico

- ❖ AST também pode ser produzido a partir do músculo, coração, rim.
- ❖ Se  $AST > ALT$ , avaliar o consumo excessivo de álcool
- ❖ Elevação transitória de transaminases –
  - 10 a 20 % dos pacientes com uso isolado de H
- ❖ INH, RFP, PZA podem produzir padrão hepatocelular
  - (AST / ALT elevado independente do aumento de bilirrubina)
- ❖ Aumento isolado de FA não é indicação de suspensão do esquema
  - hepatite granulomatosa
- ❖ Fosfatase (FAL) isolada não é utilizada para definir LHID
  - ❖ lesão hepatocelular X padrão colestático

# Hepatotoxicidade ao Esquema Básico

## Algumas observações

### Sintomas

Febre, rash, prurido

Astenia e mal estar

Dor abdominal, **náuseas e /ou vômitos**

### **Sinais de falência hepática**

Distúrbio de coagulação

Hipoalbuminemia

Hipoglicemia

# Pacientes sem doença hepática prévia: Hepatotoxicidade ao Esquema Básico

- ⇒ Após LHIT manter monitorização da função hepática a cada 15 dias e depois 30 dias ou em caso de sintomas
  
- ⇒ Persistência dos sintomas ou alteração da PFH por > 15 dias após a suspensão
  - VHC subjacente, HBV, infecção aguda por HAV
  - Associação medicamentosa (não-TB)
  - Alcoolismo (geralmente AST > ALT)
  - **Solicitar perfil viral de hepatite sempre que possível (\*grave)**

<b>Fármacos</b>	<b>Efeito no fígado</b>
<b>Isoniazida</b>	<b>Tipicamente lesão hepatocelular (ALT/AST)</b> <b>Rapidamente reversível após suspensão</b>
<b>Rifampicina</b>	<b>Padrão colestático é mais comum - aumento modesto nas transaminases</b> <b>Aumento de bilirrubina isolado</b> <b>↑ B Indireta não é toxicidade</b> <b>↑ BD sem ↑ ALT não é hepatotoxicidade</b>
<b>Pirazinamida</b>	<b>Sintomas mais severos</b> <b>Resolução lenta</b>

**Toxicidade hepática: Lembretes**



# Levofloxacino

Náusea

Edema

Dor de cabeça

Tontura

Insônia

Tremores.

Artralgias , ruptura de tendão

Prolongamento do intervalo QTc

Hipoglicemia.

# Amicacina

## Comuns:

Dor local com injeções intramusculares.

Proteinúria.

## Ocasional: (idade e duração do uso)

Nefrotoxicidade

Ototoxicidade

Toxicidade vestibular (vertigens, ataxia, tontura)

Anormalidades eletrolíticas

Hipocalcemia, hipocalcemia, e hipomagnesemia

## Raras:

Neuropatia

Erupção cutânea

# Interações Medicamentosas Esquema Básico

Fármaco anti TB	Fármaco da interação	Efeito	Recomendação
Etambutol	Antiácidos	Menor absorção do E	Evitar uso concomitante
Pirazinamida	Cetoconazol	Maior hepatotoxicidade	Monitorar sintomas e função hepática
	Rifampicina	Maior hepatotoxicidade; menor excreção de ácido úrico.	Monitorar sintomas e enzimas hepáticas Orientar dieta hipopurínica e medicar com alopurinol ou colchicina, se necessário

(-): Reduz ; (+): Aumenta

# Interações Medicamentosas Esquema Básico

Fármaco anti TB	Fármaco da interação	Efeito	Recomendação
I S O N I A Z I D A	Antiácidos	(-) absorção da H	Evitar uso concomitante
	Derivados imidazólicos	(-) absorção da H	Evitar uso concomitante
	<b>Difenilhidantoína</b>	<b>Maior hepatotoxicidade</b>	<b>Evitar uso concomitante</b>
	Acetaminofen	Maior hepatotoxicidade	Evitar uso concomitante
	Benzodiazepínicos	Potencializa o efeito dos benzodiazepínicos	Monitorar sintomas e considerar redução de dose do benzodiazepínico

(-): Reduz ; (+): Aumenta

# Interações Medicamentosas Esquema Básico

Fármaco anti TB	Fármaco da interação	Efeito	Recomendação
I S O N I A Z I D A	<b>Carbamazepina</b>	<b>Indução de toxicidade neurológica.</b>	<b>Se possível, evitar uso concomitante.</b>
	Cicloserina/ Terizidona	Maior neurotoxicidade.	Monitorar sintomas.
	Corticoide	Maior metabolismo da isoniazida.	Monitorar sintomas.
	Queijos e vinhos	Inibição da MAO.	Evitar uso concomitante.
	Sulfonilureia	Hipoglicemia.	Evitar uso concomitante. Caso necessário, ajustar a dose das sulfonilureias.

# Interações Medicamentosas Esquema Básico

Fármaco anti TB	Fármaco da interação	Efeito	Recomendação
R I F A M P I C I N A	Analgésicos	(-) níveis séricos dos analgésicos	Ajustar dose dos analgésicos, se preciso
	Antiácidos	(-) absorção da rifampicina	Evitar uso concomitante
	<b>Anticoagulantes orais</b>	<b>(-) nível sérico do anticoagulante</b>	<b>Evitar uso concomitante</b>
	<b><u>Anticoncepcionais</u></b>	<b>(-) nível sérico dos anticoncepcionais</b>	<b>EVITAR uso concomitante E considerar uso de outros métodos contraceptivos.</b>
	Barbitúricos	(-) nível sérico dos barbitúricos	Avaliar necessidade de ajuste de dose.
	Beta-agonistas	(-) nível sérico dos beta-agonistas	Evitar uso concomitante

(-): Reduz ; (+): Aumenta

# Interações Medicamentosas Esquema Básico

Fármaco anti TB	Fármaco da interação	Efeito	Recomendação
<b>R I F A M P I C I N A</b>	Cetoconazol e Fluconazol	(-) nível sérico de ambos e maior hepatotoxicidade	Considerar uso de outros agentes terapêuticos
	Corticoides	(-) nível sérico de CTC	Avaliar ajuste de dose de CTC
	Digitálicos	(-) nível sérico de digitálicos	Avaliar necessidade de reajuste de dose.
	Enalapril	(-) o nível sérico do enalapril	Evitar uso concomitante
	Difenilhidantoína	Maior hepatotoxicidade	Monitorar sintomas e enzimas hepáticas
	Hipoglicemiante	(-) Reduz o nível sérico dos hipoglicemiantes	Monitorar níveis glicêmicos e considerar uso de insulina.

(-): Reduz ; (+): Aumenta

# Interações Medicamentosas Esquema Básico

Fármaco anti TB	Fármaco da interação	Efeito	Recomendação
R I F A M P I C I N A	<b>Inibidores de protease</b>	<b>(-) níveis séricos dos IP.</b>	<b>Evitar uso concomitante</b>
	Metadona	(-) nível sérico da metadona	Avaliar ajuste de dose e evitar uso concomitante
	Propafenona	(-) nível sérico da propafenona	Evitar uso concomitante
	Quinidina	(-) nível sérico da quinidina.	Evitar uso concomitante
	<b>Sulfas</b>	<b>Maior hepatotoxicidade</b>	<b>Monitorar sintomas e enzimas hepáticas</b>
	Teofilina	(-) nível sérico da teofilina	Evitar uso concomitante

(-): Reduz ; (+): Aumenta





## **An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy**

Jussi J. Saukkonen, David L. Cohn, Robert M. Jasmer, Steven Schenker, John A. Jereb, Charles M. Nolan, Charles A. Peloquin, Fred M. Gordin, David Nunes, Dorothy B. Strader, John Bernardo, Raman Venkataramanan, and Timothy R. Sterling, on behalf of the ATS Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee

THIS OFFICIAL STATEMENT WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, MARCH 2006

- **TOXICIDADE HEPÁTICA**
- **An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006, 174: 935–952. DOI: 10.1164/rccm.200510-1666ST**

# OBRIGADA!!!

Secretaria de  
Saúde



GOVERNO DO ESTADO  
**RIO DE JANEIRO**

