



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



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:

Orientação ao paciente

- da ocorrência dos principais efeitos adversos
- ❖ necessidade de retorno precoce a unidade de saúde na presença de algum sintoma que possa estar associado aos medicamentos.

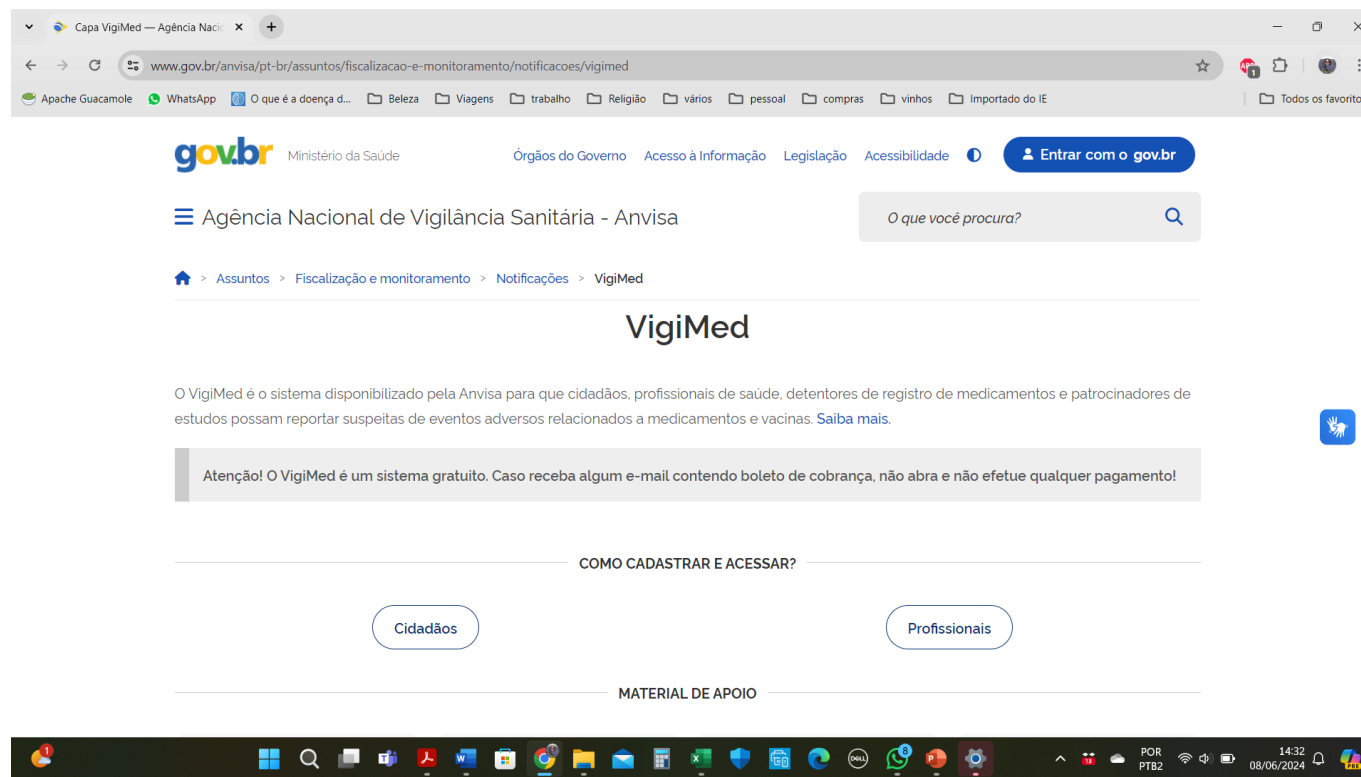
Lembrete:

Monitoramento laboratorial:

- hemograma e
- bioquímica (função renal e hepática)
- pacientes com maior risco de efeitos adversos
com sinais / sintomas relacionados
- ❖ mensalmente ou a 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.



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 mioglobínúria 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	A seguir

Esquemas especiais para substituição dos medicamentos por efeitos adversos

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

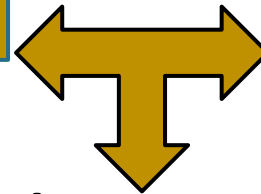
- ❖ Elevação assintomática dos níveis séricos das enzimas hepáticas nos dois primeiros meses de forma transitória
- Interrupção do tratamento
 - Enzimas em valores superior a 5 vezes independente de sintomas ou
 - Enzimas em valores superior a 3 vezes o LSN associados a sintomas dispépticos, ou icterícia.

LSN: limite superior da normalidade

Pacientes sem doença hepática prévia: Hepatotoxicidade ao Esquema Básico

Com sintomas e/ou icterícia
+
AST ou ALT $\geq 3 \times \text{LSN}^{()}$*

AST ou ALT $\geq 5 \times \text{LSN}^{()}$*
mesmo sem sintomas

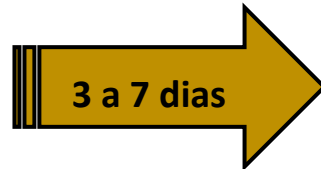


Suspender o tratamento

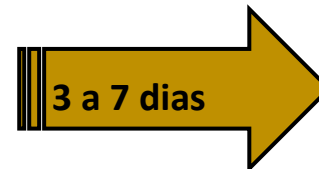
Aguardar a normalização da AST e ALT para ≤ 3 vezes o LSN

Reintroduzir as medicações do EB ou iniciar EE

* RE



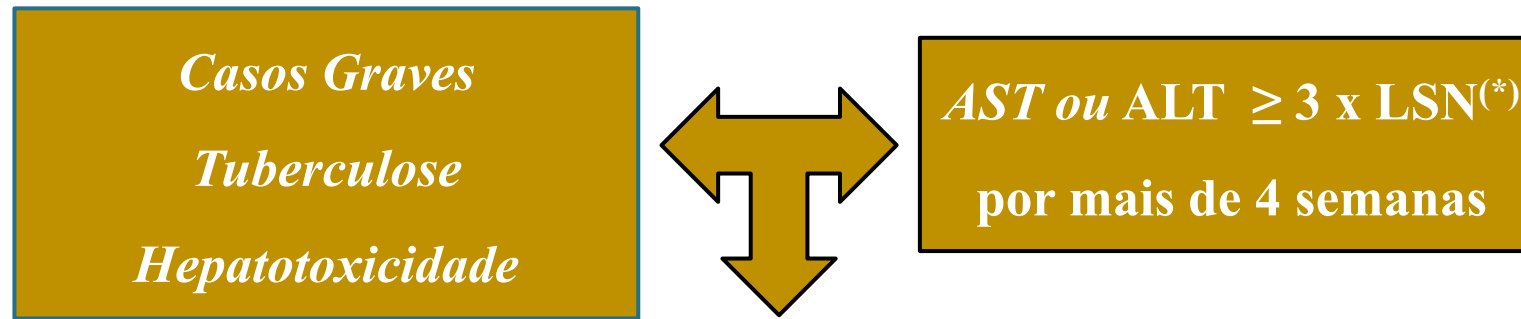
* H (RHE)



* Z (RHZE)

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

Pacientes sem doença hepática prévia: Hepatotoxicidade ao Esquema Básico



Esquema alternativo

5 Am₃ 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)**

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

Toxicidade
hepática:
Lembretes

Levofloxacin

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
	Difenilhidantoína	Maior hepatotoxicidade	Evitar uso concomitante
	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	Carbamazepina	Indução de toxicidade neurológica.	Se possível, evitar uso concomitante.
	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
	Anticoagulantes orais	(-) nível sérico do anticoagulante	Evitar uso concomitante
	<u>Anticoncepcionais</u>	(-) nível sérico dos anticoncepcionais	EVITAR uso concomitante E considerar uso de outros métodos contraceptivos.
	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
R I F A M P I C I N A	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

Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da TB, 2019

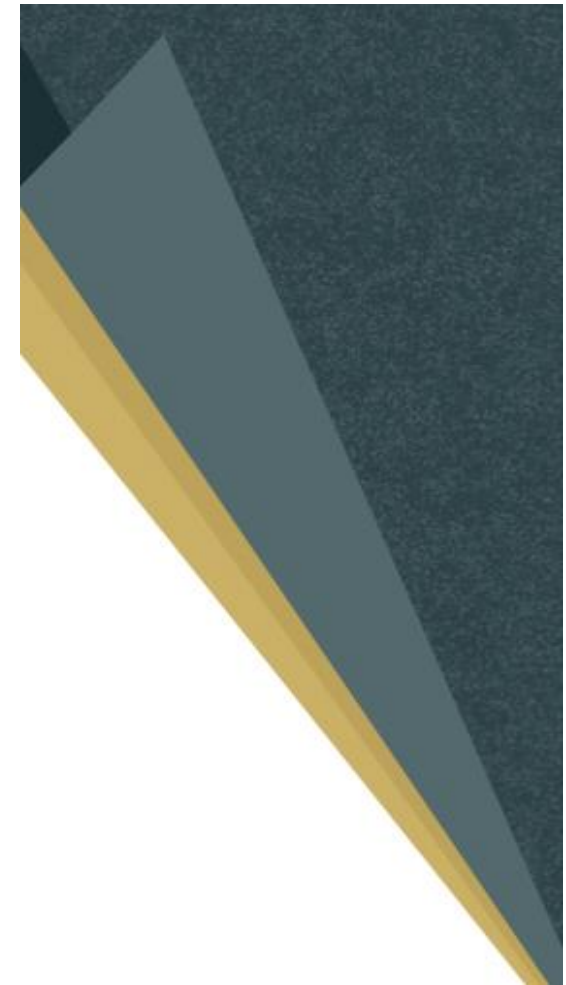
Interações Medicamentosas Esquema Básico

Fármaco anti TB	Fármaco da interação	Efeito	Recomendação
R I F A M P I C I N A	Inibidores de protease	(-) níveis séricos dos IP.	Evitar uso concomitante
	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
	Sulfas	Maior hepatotoxicidade	Monitorar sintomas e enzimas hepáticas
	Teofilina	(-) nível sérico da teofilina	Evitar uso concomitante

(-): Reduz ; (+): Aumenta

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



(