

Nota Informativa 12 PMCT/2023

Reações adversas ao uso das drogas do tratamento de tuberculose (TB)

20 de janeiro de 2023

2023

Prefeitura do Município de São Paulo
Secretaria Municipal da Saúde
Coordenadoria de Vigilância em Saúde - COVISA
Divisão de Vigilância Epidemiológica



**CIDADE DE
SÃO PAULO**
SAÚDE

Reações adversas ao uso das drogas do tratamento de tuberculose (TB)

De maneira geral, qualquer medicação pode levar a reações adversas. Medicamentos utilizados para o tratamento da Tuberculose (TB) podem provocar algum tipo de reação, desde leve cefaléia até hepatotoxicidade grave.

As reações adversas associadas aos medicamentos do tratamento da TB, seja com esquema básico ou tratamentos alternativos, são classificadas como menores e maiores (Quadro 1 e 2).

Dentre as reações adversas aos medicamentos do esquema básico, as mais comuns são: alteração da coloração de urina, intolerância gástrica, alterações cutâneas, icterícia e dores articulares. Em geral, o uso de medicamentos que tratam esses sintomas (sintomáticos) são suficientes para o controle das reações adversas, mas em alguns casos, há necessidade de suspender o esquema básico e alterar para um esquema alternativo.

Alguns pacientes possuem algumas condições que os predispõem aos eventos adversos, são elas:

- Idade (pessoas acima de 40 anos);
- Dependência química;
- Desnutrição (perda de peso de mais de 15% do peso corporal);
- Histórico de doença hepática prévia;
- Coinfecção pelo vírus HIV, em fase de imunossupressão.

Para a prevenção e vigilância dos eventos adversos, as recomendações são as seguintes:

1. Pesar o paciente em todas as consultas.
2. Adequar as doses dos medicamentos ao peso do paciente.
3. Colher exames de função hepática – TGO, TGP e Bilirrubinas (principalmente para pacientes alcoolistas, diabéticos, maiores de 40 anos, HIV positivo) no início do tratamento, e nos 1º e 2º meses de acompanhamento e quando necessário, caso apresente novos sintomas durante o tratamento.
4. Instituir o tratamento supervisionado (TDO), para que, no contato diário, o profissional de saúde possa identificar precocemente as possíveis intercorrências ou intolerâncias.
5. Encaminhar o paciente para atendimento médico, imediatamente, ao identificar sinais de alerta de intolerância ou toxicidade, tais como: náuseas, vômitos, icterícia, perda de apetite, urticária, prurido, mudança de comportamento, dor muscular ou outros sinais e sintomas. Quando possível, encaminhar com os resultados de exames realizados.
6. Os casos de eventos adversos graves devem ser encaminhados às Referências Secundárias para acompanhamento.

Quadro 1. Reações adversas menores

Efeitos adversos	Prováveis fármacos responsáveis	Condutas
Intolerância digestiva (náusea e vômito) e epigastralgia	Etambutol Isoniazida Pirazinamida Rifampicina	Fazer a medicação após o café da manhã (duas horas após); considerar o uso de antiemético. Orientar o uso à noite. Avaliar a função hepática.
Suor/urina de cor avermelhada	Rifampicina	Reação esperada. Apenas orientar.
Prurido e exantema leve	Isoniazida Rifampicina	Medicar com anti-histamínico (Loratadina ou Hidroxizina)
Dor articular	Isoniazida Pirazinamida (mais comum)	Medicar com analgésicos ou anti-inflamatórios não hormonais.
Neuropatia periférica	Etambutol (incomum) Isoniazida (comum)	Medicar com piridoxina (vitamina B6) na dosagem de 40mg/dia e avaliar a evolução. Dose máxima de 200mg/dia.
Hiperuricemia (com ou sem sintomas)	Etambutol Pirazinamida	Orientar dieta hipopurínica e medicar com Alopurinol ou Colchicina (para redução de ácido úrico associado a dor). Após a suspensão da Pirazinamida os sintomas desaparecem.
Cefaleia e mudança de comportamento (euforia, insônia, depressão leve, ansiedade e sonolência)	Isoniazida	Apenas orientar. Em pacientes com problemas de álcool/drogas ou problemas psiquiátricos descartar piora do quadro de base.
Febre	Isoniazida Rifampicina	Orientar e medicar com antitérmico. A febre causada pela TB pode demorar para desaparecer. Se outros sinais de piora clínica, investigar resistência ao tratamento.

Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde, Brasília, 2019.

Quadro 2. Reações adversas maiores

Efeitos adversos	Prováveis fármacos responsáveis	Condutas
Exantema ou hipersensibilidade de moderada a grave	Etambutol Isoniazida Rifampicina	Suspender o tratamento. Nos casos moderados, reintroduzir os medicamentos um a um após a resolução do quadro. Substituir o fármaco identificado como alérgeno. Nos casos graves, após a resolução do quadro, iniciar esquema especial.
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica ou coma	Isoniazida	Suspender a Isoniazida e reiniciar o esquema especial sem a referida medicação. Em pacientes com problemas de álcool/drogas ou problemas psiquiátricos descartar piora do quadro de base.
Neurite óptica (perda de visão, dificuldade de distinguir cores ou dor ocular) Questionar perda de visão nas consultas mensais	Etambutol	Suspender o Etambutol e reiniciar esquema especial sem a referida medicação. 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 Raro	Rifampicina	Suspender a Rifampicina e reiniciar o esquema especial sem a referida medicação.
Nefrite intersticial (sangue na urina, alteração de função renal, diminuição de débito urinário)	Rifampicina	Suspender a Rifampicina e reiniciar o esquema especial sem a referida medicação.
Rabdomiólise com mioglobinúria e insuficiência renal (tríade: mialgia intensa, fraqueza intensa, urina escura) Presença de elevação de mioglobulina e CPK	Pirazinamida	Suspender a Pirazinamida e reiniciar o esquema especial sem a referida medicação.

Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde, Brasília, 2019.

Hepatotoxicidade

Todos os medicamentos dos esquemas terapêuticos de tratamento da TB são potencialmente hepatotóxicos, sendo essa reação mais frequente no uso da Pirazinamida, nos primeiros dias de uso do esquema básico. A reação é dose dependente, sendo fundamental adequar a dosagem da medicação ao peso do paciente. Após o início da medicação é importante a medida de TGO/TGP em 15 dias.

A alteração das enzimas hepáticas (até 3 vezes maior que os níveis considerados normais) geralmente é transitória com resolução espontânea, sem manifestações clínicas, não sendo necessária a suspensão do tratamento ou a alteração do mesmo.

Ao paciente apresentar sinais e sintomas clínicos de hepatite, evidenciada por anorexia, náuseas, vômitos, aumento do volume hepático e icterícia, deve-se: solicitar as provas de função hepática, suspender imediatamente toda a medicação, e encaminhar o paciente para referência secundária. Não reiniciar o esquema de tratamento para TB antes dos resultados dos exames.

Após a resolução da alteração de enzimas hepáticas (TGO/TGP), o tratamento poderá ser reintroduzido droga a droga, com objetivo de identificar o medicamento responsável (Quadro 3).

Quadro 3. Conduta para hepatotoxicidade

Paciente com doença hepática prévia: hepatite viral, hepatites crônicas; hepatite alcoólica; esteatose hepática	Sem cirrose	TGO/ TGP > 3 x LSN	9 R E Lfx ou 5 Am ³ E Lfx / 7 E Lfx
		TGO/TGP < 3x LSN	Esquema Básico
Paciente sem doença hepática prévia	Com cirrose	5 Am ³ E Lfx / 7 E Lfx	
	TGO/ TGP > 3 x LSN (sem sintomas)		
	TGO/ TGP > 3 x LSN (com sintomas, incluindo a presença de icterícia)	Interromper o tratamento. Monitorar função hepática (cada 3 a 7 dias) até normalização.	Reintrodução: (RE – RE+H – REHZ) do esquema básico ou início de esquema especial
	Casos graves de TB ou hepatotoxicidade grave	Interromper o tratamento. Monitorar função hepática (cada 3 a 7 dias) até normalização.	5 Am ³ E Lfx / 7 E Lfx
Níveis de TGO / TGP ≥ 3 X LSN	Se após 4 semanas manter TGO/TGP ≥ 3 x LSN		

TGO- Transaminase glutâmico-oxalacética; TGP – Transaminase glutâmico-pirúvica; R- Rifampicina; E- Etambutol; Lfx – Levo loxacina; Am – Amicacina; LSN- limite superior normal.

Atenção: o número grande na frente da sigla da medicação, informa a quantidade de meses, e o número pequeno junto da sigla é a quantidade de vezes que deve ser administrado por semana

Fonte: Ofício conjunto nº 7/2020/CGDR/DCCI/SVS/MS.

Reintrodução droga a droga

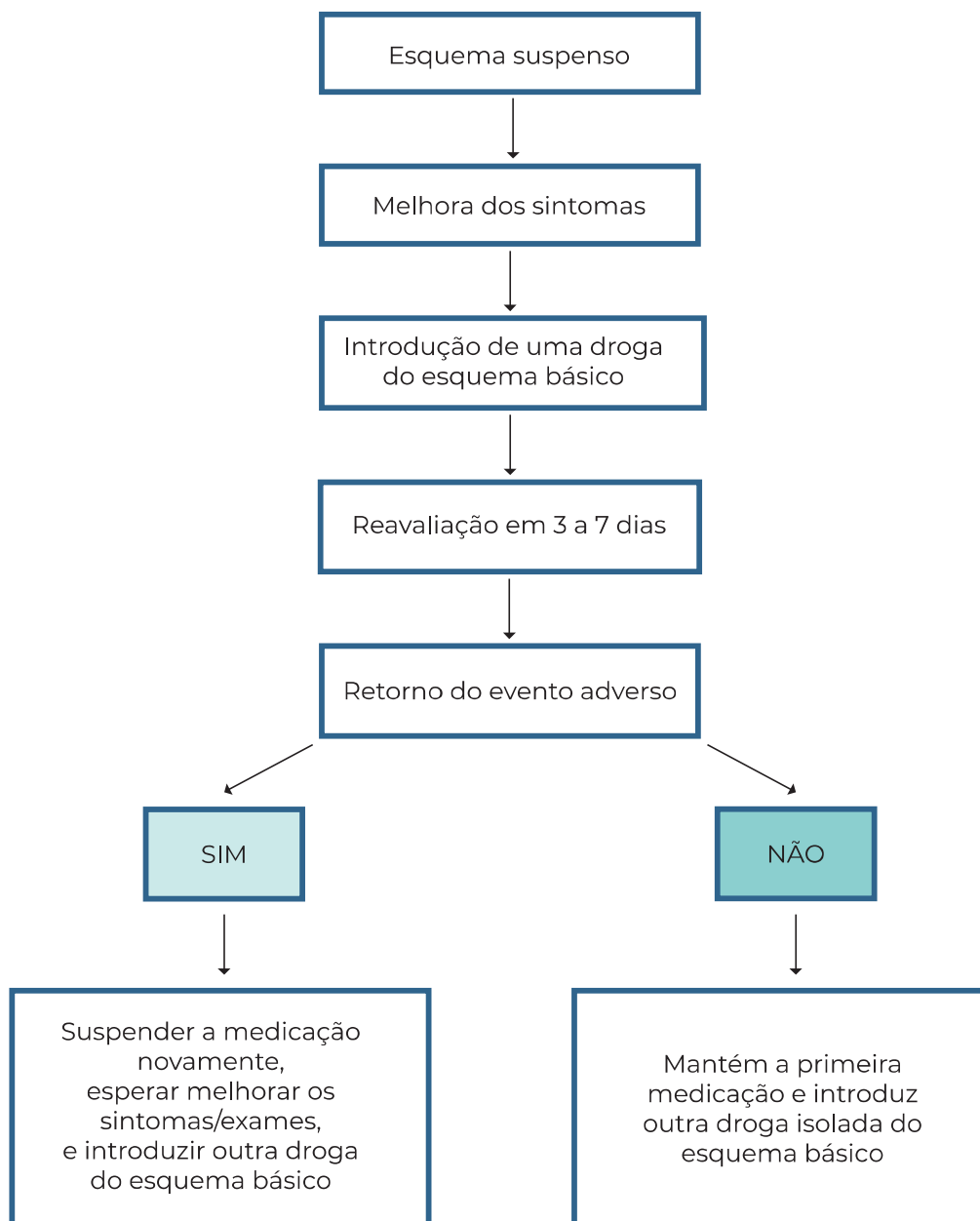
Na reintrodução droga a droga, não há uma ordem determinada para a introdução, exceto na hepatopatia (Quadro 3).

Na impossibilidade de uso de uma medicação do esquema básico seguir o **Fluxograma 1**.

Após a descoberta de qual droga do esquema básico deve ser substituída, e com o esquema alternativo definido, a contagem do tempo de tratamento começa do zero.

Os esquemas alternativos de tratamento de TB devem ser notificados no sistema nacional SITETB.

Fluxograma 1. Introdução droga a droga



Após a identificação da(s) droga(s) do esquema básico associada(s) a reação adversa, deve ser realizada a substituição do(s) medicamento(s) de acordo com o esquema indicado abaixo (Quadro 4).

Quadro 4. Recomendações de substituição de medicamentos

Medicamentos que devem ser substituídos	Esquemas indicados
Rifampicina	2 H Z E Lfx /10 H E Lfx
Isoniazida	2 R Z E Lfx / 4 R E Lfx
Pirazinamida	2 R H E / 7 R H
Etambutol	2 R H Z / 4 R H

R – Rifampicina; H- Isoniazida; E – Etambutol; Z- Pirazinamida; Lfx – Levofloxacina

Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde, Brasília, 2019

Referências Bibliográficas:

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde, Brasília, 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Ofício conjunto nº 7/2020/CGDR/DCCI/SVS/MS. Orientação sobre a retirada da capreomicina 1g das recomendações de tratamento da tuberculose nos esquemas especiais e as recomendações para sua substituição. Ministério da Saúde, Brasília, 2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Ofício conjunto nº 3/2022/CGDR/DCCI/SVS/MS. Normalização da distribuição do medicamento Amicacina 250mg/ml, solução injetável. Ministério da Saúde, Brasília, 2020.

