

# Artigo de Revisão

## Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: Fármacos de primeira linha\*

Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: First-line drugs

Marcos Abdo Arbex, Marília de Castro Lima Varella,  
Hélio Ribeiro de Siqueira, Fernando Augusto Fiúza de Mello

### Resumo

Os objetivos principais do tratamento da tuberculose são curar o paciente e minimizar a possibilidade de transmissão do bacilo para indivíduos saudáveis. Reações adversas ou interações das drogas antituberculose entre si e com outros fármacos podem causar modificação ou descontinuação da terapêutica. Revisamos sucintamente o novo tratamento farmacológico da tuberculose introduzido pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2009 e mostramos os mecanismos gerais de ação, absorção, metabolização e excreção dos medicamentos utilizados no esquema básico. Descrevemos as reações adversas e as interações (com medicamentos, alimentos e antiácidos) assim como a abordagem mais adequada para situações especiais, como gravidez, amamentação, insuficiência hepática e renal. Também descrevemos os mecanismos pelos quais as interações das drogas antituberculose do esquema básico podem causar hepatite medicamentosa e as possíveis alternativas nessa situação.

**Descritores:** Tuberculose; Interações de medicamentos; Antibióticos antituberculose; Ações farmacológicas; Toxicidade de drogas; Doença hepática induzida por drogas.

### Abstract

The main objectives of tuberculosis therapy are to cure the patients and to minimize the possibility of transmission of the bacillus to healthy subjects. Adverse effects of antituberculosis drugs or drug interactions (among antituberculosis drugs or between antituberculosis drugs and other drugs) can make it necessary to modify or discontinue treatment. We briefly review the new guidelines for the pharmacological treatment of tuberculosis, introduced by the Brazilian National Ministry of Health in 2009, and describe the general mechanism of action, absorption, metabolization, and excretion of the first-line drugs used in the basic regimen. We describe adverse drug reactions and interactions (with other drugs, food, and antacids), as well as the most appropriate approach to special situations, such as pregnancy, breastfeeding, liver failure, and kidney failure. We also describe the mechanisms by which the interactions among the antituberculosis drugs used in the basic regimen can cause drug-induced hepatitis, and we discuss the alternatives in this situation.

**Keywords:** Tuberculosis; Drug interactions; Antibiotics, antitubercular; Pharmacologic actions; Drug toxicity; Drug-induced liver injury.

### Introdução

No Brasil, os esquemas de tratamento da tuberculose são padronizados desde 1979 pelo Ministério da Saúde. Na última norma técnica, publicada em outubro de 2009, o tratamento indicado para todos os casos novos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, assim como para todos os casos de recidiva e

de retorno após abandono, é a utilização de quatro drogas em um único comprimido com dose fixa combinada: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol por dois meses e, numa segunda fase, isoniazida e rifampicina por mais quatro meses (esquema 2RHZE/4RH).<sup>(1,2)</sup> Nos casos de meningoencefalite por tuberculose,

\* Trabalho realizado no Hospital Nestor Goulart Reis, Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo, Américo Brasiliense (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Marcos Abdo Arbex. Rua Voluntários da Pátria, 2104, CEP 14801-320, Araraquara, SP, Brasil.

Tel 55 16 9714-2882. E-mail: arbexma@techs.com.br ou arbex@unifesp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 8/4/2010. Aprovado, após revisão, em 1/6/2010.

é preconizado o mesmo esquema inicial, estendendo-se a segunda fase por sete meses e associando-se um corticosteroide no primeiro mês de tratamento. Existem propostas de tratamento para casos de intolerância a uma das drogas de primeira linha e para outras situações clínicas, como as hepatopatias.<sup>(1,2)</sup>

Os pacientes portadores de bacilos resistentes a isoniazida e rifampicina, de bacilos resistentes a isoniazida, rifampicina e outro fármaco de primeira linha ou pacientes com falência ao esquema básico constituem um grupo de doentes classificados como portadores de tuberculose multirresistente. Para esses casos, foi proposto um esquema constituído por estreptomomicina, etambutol, terizidona, pirazinamida e uma quinolona (levofloxacina ou ofloxacina).<sup>(1,2)</sup> Na impossibilidade de se utilizar estreptomomicina, essa é substituída por amicacina.<sup>(1,2)</sup> Pacientes portadores de tuberculose extensivamente resistente (do inglês *extensively drug resistant*) devem ser encaminhados para centros de referência terciários e utilizarem esquemas individualizados com fármacos de reserva, que incluem capreomicina, moxifloxacina, ácido para-aminossalicílico e etionamida.<sup>(2)</sup>

O Quadro 1 mostra as doses preconizadas pelo Ministério da Saúde/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia,<sup>(1,2)</sup> *American Thoracic Society (ATS)/Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/Infectious Diseases Society of America (IDSA)*<sup>(3)</sup> e Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>(4,5)</sup> para as drogas acima citadas.

Apesar da grande eficácia dos esquemas terapêuticos, estudos mostram que os fármacos utilizados podem produzir interações medicamentosas indesejáveis entre si ou com outros medicamentos em uso pelo paciente, assim como reações adversas que podem apresentar diferentes graus de severidade.<sup>(3)</sup>

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. As interações medicamentosas podem interferir nas concentrações séricas e, conseqüentemente, na eficácia dos fármacos envolvidos.<sup>(6)</sup>

Os fatores relacionados às reações adversas aos tuberculostáticos são variados, estando relacionados, sobretudo, à dose, horários de administração da medicação, idade do paciente e seu estado nutricional, bem como à presença

de doenças ou disfunções pré-existentes, tais como alcoolismo, comprometimento da função hepática ou renal e coinfeção pelo HIV.<sup>(7)</sup>

Reações adversas mais graves contribuem para mudanças no esquema terapêutico, ao uso de drogas menos ativas e eventualmente mais tóxicas,<sup>(8,9)</sup> com substancial elevação nos custos do tratamento, assim como no número de consultas domiciliares, ambulatoriais e de hospitalizações.<sup>(10)</sup> Essas reações podem causar a interrupção ou o abandono do tratamento,<sup>(11)</sup> com conseqüente aumento da resistência adquirida, falência do tratamento, aumento do número de casos de tuberculose<sup>(12)</sup> e, ainda que raramente, do número de óbitos.<sup>(13)</sup>

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, a incidência de reações adversas menores ou leves em pacientes tratados com o antigo esquema I (2RHZ/4RH) era de 5-20% e não implicava na modificação imediata do esquema padronizado. As reações maiores ou graves eram menos frequentes (em torno de 2%), podendo chegar a 8% em serviços especializados, e implicavam na interrupção ou na alteração do tratamento. São considerados efeitos adversos menores náuseas, vômitos, epigastralgia, dor abdominal, artralgia, artrite, neuropatia periférica, prurido cutâneo, cefaleia e mudança de comportamento (insônia, ansiedade, diminuição da libido e euforia). Os efeitos adversos maiores são exantema, vertigem, psicose e efeitos relacionados à hepatotoxicidade (vômitos, alteração das provas de função hepática e hepatite). Entretanto, em um estudo recente avaliando 329 prontuários de pacientes de um serviço acadêmico, foram relatados 41,1% de reações adversas menores e 12,8% de reações maiores.<sup>(14)</sup> A diferença entre os resultados sugere que, durante o acompanhamento no dia a dia da prática clínica, nem todos os possíveis efeitos colaterais sejam questionados. Talvez esses efeitos ocorram de uma forma tão leve ou mesmo fugaz que os pacientes não considerem relevante relatá-los ao médico.<sup>(14)</sup> Além disso, por vezes, há dificuldades em se avaliar a eficácia ou a toxicidade de uma determinada droga em particular, considerando-se que a medicação para a tuberculose é usualmente administrada em regimes de vários fármacos combinados, o que torna necessário que o profissional da saúde tenha um amplo conhecimento sobre a farmacodinâmica, as interações e possíveis efeitos colaterais das drogas utilizadas na associação.

**Quadro 1** – Doses dos fármacos preconizadas pelo Ministério da Saúde do Brasil/Programa Nacional de Controle da Tuberculose/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, *American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America* e Organização Mundial de Saúde.

Fármaco	Tipo de paciente	Dose diária		
		MS/PNCT/SBPT <sup>(1,2)</sup>	ATS/CDC/ISDA <sup>(3)</sup>	OMS <sup>(4,5)</sup>
Rifampicina	Adulto	35-50 kg: 450 mg >50 kg: 600 mg	10 mg/kg (máximo 600 mg)	10 mg/kg (8-12 mg/kg; máximo 600 mg)
	Criança e adolescente	10 mg/kg ao dia 20-35 kg: 300 mg	10-20 mg/kg (máximo 600 mg)	10 mg/kg (8-12 mg/kg; máximo 600 mg)
Isoniazida	Adulto	35-50 kg: 225 mg >50 kg: 300 mg	5 mg/kg (máximo 300 mg)	5 mg/kg (4-6 mg/kg; máximo 300 mg)
	Criança e adolescente	10 mg/kg ao dia 20-35 kg: 150 mg	10-15 mg/dia (máximo 300 mg)	5 mg/kg (4-6 mg/kg; máximo 300 mg)
Pirazinamida	Adulto	36-50 kg: 1.200 mg >50 kg: 1.600 mg	20-25 mg/kg (máximo 2.000 mg)	25 mg/kg (20-30 mg/kg)
	Criança e adolescente	35 mg/kg/dia 20-35 kg: 800 mg	15-30 mg/kg (máximo 2.000 mg)	25 mg/kg (20-30 mg/kg)
Etambutol <sup>a</sup>	Adulto	36-50 kg: 825 mg (800 mg para TBMR) > 50 kg: 1.100 mg (1.200 mg para TBMR)	15-20 mg/kg (máximo 1.600 mg)	15 mg/kg (15-20 mg/kg)
	Criança e adolescente	Até 20 kg: 7,5-10 mg/kg 21-35 kg: 550 mg (400-800 mg para TBMR)	15-20 mg/kg (máximo 1.000 mg)	15 mg/kg
Estreptomicina	Adulto	36-50 kg: 750-1.000 mg  > 50 kg: 1.000 mg	15 mg/kg (máximo 1.000 mg)  > 60 anos: máximo 750 mg/dia.	15-20 mg/kg (máximo 1.000 mg).  > 60 anos, < 50 kg: máximo 500-750 mg/dia
	Criança e adolescente	Até 20 kg: 15-20 mg/kg 21-35 kg: 500 mg/dia	20-40 mg/kg (máximo 1.000 mg)	20-40 mg/kg
Amicacina / Canamicina	Adulto		15 mg/kg (máximo 1.000 mg). Acima de 60 anos: máximo 750 mg.	15-20 mg/kg (máximo 1.000 mg). Usualmente 750-1.000 mg/dia.
	Criança e adolescente		15-30 mg/kg (máximo 1.000 mg/dia)	15-30 mg/kg
Ofloxacin <sup>a</sup>	Adulto	20-50kg: 400 mg > 50 kg: 800 mg		15-20 mg/kg. Usualmente 800 mg/dia.
	Criança e adolescente	10 mg/kg		15-20 mg/kg
Levofloxacin <sup>a</sup>	Adulto	36-50 kg: 500-750 mg > 50 kg: 750 mg	500-1.000 mg/dia	7,5-10 mg/kg. Usualmente 750 mg/dia.
	Criança e adolescente	Até 20 kg: 7,5-10 mg/kg 21-35 kg: 250-500 mg		7,5-10 mg/kg

MS: Ministério da Saúde; PNCT: Programa Nacional de Controle da Tuberculose; SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; ATS: *American Thoracic Society*; CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*; ISDA: *Infectious Diseases Society of America*; OMS: Organização Mundial de Saúde; e TBMR: tuberculose multirresistente. <sup>a</sup>Drogas que devem ser utilizadas com cautela em crianças.

**Quadro 1** – Continuação...

Fármaco	Tipo de paciente	MS/PNCT/SBPT <sup>(1,2)</sup>	Dose diária	
			ATS/CDC/IDSA <sup>(3)</sup>	OMS <sup>(4,5)</sup>
Moxifloxacina <sup>a</sup>	Adulto		400 mg/dia	7,5-10 mg/kg. Usualmente 400 mg/dia.
	Criança e adolescente			7,5-10 mg/kg
Cicloserina / Terizidona	Adulto	36-50 kg: 750 mg > 50 kg: 750 mg	10-15 mg/kg (máximo 1.000 mg). Usualmente 500-750 mg/dia.	10-15 mg/kg (máximo 1.000 mg). Usualmente 500-750 mg/dia.
	Criança e adolescente	Até 20 kg: 15-20 mg/kg 21-35 kg: 500 mg	10-15 mg/kg (máximo 1.000 mg)	10-20 mg/kg
Etionamida	Adulto		15-20 mg/dia (máximo 1.000 mg/dia). Usualmente 500-750 mg/dia.	15-20 mg/kg (máximo 1.000 mg). Usualmente 500-750 mg/dia.
	Criança e adolescente		15-20 mg/dia (máximo 1.000 mg/dia)	15-20 mg/kg
Capreomicina	Adulto		15 mg/kg (máximo 1.000 g/dia). > 60 anos: máximo 750 mg/dia.	15-20 mg/kg. Usualmente 1.000 mg/dia.
	Criança e adolescente		15-30 mg/dia (máximo 1.000 mg/dia)	15-30 mg/kg
Ácido para-aminossalicílico	Adulto		8-12 g/dia	150 mg/kg. Usualmente 10-12 g/dia
	Criança e adolescente		200-300 mg/kg	150 mg/kg

MS: Ministério da Saúde; PNCT: Programa Nacional de Controle da Tuberculose; SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; ATS: *American Thoracic Society*; CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*; IDSA: *Infectious Diseases Society of America*; OMS: Organização Mundial de Saúde; e TBMR: tuberculose multirresistente. <sup>a</sup>Drogas que devem ser utilizadas com cautela em crianças.

Neste artigo de revisão, descrevemos as características principais de cada droga do esquema básico utilizado no tratamento da tuberculose, conforme proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil e pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia,<sup>(1,2)</sup> assim como os aspectos de sua farmacocinética que são relevantes para a compreensão dos mecanismos de interação e dos possíveis efeitos adversos.

## Isoniazida

A isoniazida é um dos mais importantes fármacos no tratamento da tuberculose. É utilizada desde 1952. Tem estrutura simples, constituída de um anel piridina e um grupo hidrazida, e sua concentração inibitória mínima (CIM) para o *Mycobacterium tuberculosis* varia

de 0,02-0,20 µg/mL. Tem função bactericida sobre os bacilos de multiplicação rápida, mas tem ação restrita sobre os bacilos de crescimento lento (geralmente intracelulares) e aqueles de multiplicação intermitente (geralmente extracelulares).<sup>(15,16)</sup>

### Mecanismo de ação

A isoniazida é uma pré-droga que necessita ser ativada pela enzima catalase/peroxidase (KatG) do *M. tuberculosis*, consequentemente produzindo radicais reativos de oxigênio (superóxido, peróxido de hidrogênio e peroxinitrato) e radicais orgânicos que inibem a formação de ácido micólico da parede celular, causando dano ao DNA e subsequente morte do bacilo. O mecanismo mais comum de resistência

à isoniazida consiste em mutações na KatG, que diminuem sua atividade, impedindo a conversão do pró-fármaco em seu metabólito ativo.<sup>(15,17)</sup>

### **Metabolização e excreção**

A metabolização é hepática, por acetilação pela N-acetiltransferase, que produz acetilisoniazida e ácido isonicotínico. A velocidade de acetilação é característica genética de cada paciente. Há pacientes com fenótipo para a acetilação rápida ou lenta, sendo controverso se esses últimos são mais propensos a manifestações de hepatotoxicidade, apesar de não haver diferença na atividade antimicrobiana. A isoniazida é excretada por via renal (70-96%), gerando, na sua maior parte, metabólitos inativos; 7% da isoniazida excretada na urina podem aparecer de forma livre nos pacientes com acetilação rápida, e 37% dessa pode aparecer de forma conjugada nos pacientes com acetilação lenta. Uma pequena proporção é eliminada pelas fezes. A meia-vida fica em torno de 1 h nos pacientes com fenótipo de acetilação rápida (variação: 0,5-1,6 h) e de 2-5 h naqueles com fenótipo de acetilação lenta, elevando-se ainda mais na presença de hepatopatias e de insuficiência renal.<sup>(16,18)</sup>

### **Sistema Nervoso Central (SNC)**

A concentração no líquido cefalorraquidiano (LCR) é similar àquela no plasma.<sup>(3)</sup>

### **Efeitos adversos**

A isoniazida, quando utilizada como droga única na profilaxia da tuberculose, na dose de 10 mg/kg ao dia até um máximo de 300 mg, geralmente não causa efeitos colaterais em indivíduos sem hepatopatia ou insuficiência renal.<sup>(3)</sup> Essa é a dose proposta para o tratamento atual da tuberculose no Brasil em associação com outros fármacos.<sup>(1,2)</sup>

#### **Efeitos adversos menores**

- Náuseas, vômitos e epigastria: Ocorrem com pouca frequência no início do tratamento com isoniazida quando usada isoladamente na quimioprofilaxia da tuberculose. A tomada do medicamento 2 h após a primeira refeição e o uso de medicação sintomática (metoclopramida,

ranitidina ou omeprazol) podem aliviar os sintomas.<sup>(7)</sup>

- Elevação transitória e assintomática das enzimas hepáticas: O aumento em até três vezes, acima dos níveis séricos normais, da enzima alanina aminotransferase (anteriormente denominada transaminase pirúvica), que é mais específica para indicar dano hepático que a aspartato aminotransferase (anteriormente denominada transaminase oxalacética), pode ocorrer em até 10-20% dos pacientes que utilizam a isoniazida isoladamente. Os níveis das enzimas retornam ao normal com a continuidade do tratamento.<sup>(3,19-22)</sup>
- Artralgia: É rara e responde ao tratamento com o uso de anti-inflamatórios não hormonais.<sup>(7,23)</sup>
- Alterações de comportamento: Podem ocorrer cefaleia, insônia, euforia, agitação, ansiedade e sonolência.<sup>(7,23)</sup>
- Acne na face e tronco: É uma manifestação comum que desaparece com a suspensão do medicamento.<sup>(23)</sup>
- Prurido cutâneo ou febre: O paciente identifica o sintoma após ingerir o medicamento.<sup>(23)</sup>

#### **Efeitos adversos maiores**

- Psicose, crise convulsiva, confusão mental e coma: São manifestações menos frequentes, mais graves e, por vezes, de difícil diagnóstico. Deve-se considerar o diagnóstico diferencial com meningite tuberculosa e encefalopatia hepática. Há relatos de tentativa de suicídio com o uso da isoniazida.<sup>(24-26)</sup>
- Alterações hematológicas ou vasculite: São raras e ocorrem por hipersensibilidade.<sup>(23)</sup>
- Neuropatia periférica: Ocorre em cerca de 20% dos casos. É dose dependente e incomum quando a posologia é de 5 mg/kg ao dia. A frequência aumenta com doses maiores que 300 mg/dia. O risco de polineurite aumenta em condições associadas, tais como idade avançada, diabetes mellitus, alcoolismo, deficiência nutricional, fenótipo de acetilação lenta, infecção pelo HIV, insuficiência renal, gravidez e amamentação. A profilaxia pode ser obtida com a utilização de piridoxina na dose de 25-50 mg/dia. O desenvolvimento de poli-

neurite requer o uso de 100-200 mg/dia da vitamina.<sup>(3,5,27,28)</sup>

- **Hepatite clínica:** Estudos recentes mostram que a incidência de hepatite clínica é menor do que se imaginava previamente. A incidência de hepatite foi de 0,6% em uma meta-análise que reuniu seis estudos que analisaram o uso da isoniazida isoladamente. Quando associada à rifampicina, esse índice atingia 2,7%. Quando se utiliza a isoniazida isoladamente, o risco aumenta com o aumento da idade, sendo rara em indivíduos abaixo de 20 anos, mas chegando a 2% em pacientes entre 50-64 anos. O risco também aumenta em indivíduos com doença hepática prévia, com o consumo diário ou elevado de álcool e em mulheres no pós-parto imediato. A hepatite fatal é extremamente rara e pode ocorrer em menos que 0,023% dos casos. É necessário suspender o tratamento e identificar a droga causadora, em caso de esquema com múltiplas drogas (Ver também o tópico Hepatotxicidade).<sup>(3,7,19-22)</sup>
- **Lupus-like:** Os pacientes podem desenvolver anticorpos antinucleares durante o uso do fármaco. Menos que 1% desenvolve lúpus eritematoso sistêmico. Nesse caso, a incidência é a mesma em ambos os sexos. O fármaco também pode agravar o lúpus pré-existente.<sup>(3,29,30)</sup>

### **Utilização na gravidez**

Categoria C. Considera-se seguro o uso na gravidez, mas há risco de hepatite no período pós-parto. A OMS recomenda o uso de piridoxina (25-50 mg/dia) a toda a gestante em uso de isoniazida. Há risco de crise convulsiva no recém-nascido.<sup>(3,5,31)</sup>

### **Utilização na amamentação**

Considera-se a droga compatível com a amamentação, mas sugere-se monitorar a criança quanto à ocorrência de icterícia.<sup>(32)</sup>

### **Utilização na insuficiência hepática**

É uma droga hepatotóxica, cujo efeito fica mais evidente nas hepatopatias, no alcoolismo e nos indivíduos acima de 50 anos, pacientes esses que apresentam meia-vida da isoniazida

mais longa e níveis séricos mais elevados. Recomenda-se, nessas situações, um controle clínico laboratorial mais frequente.<sup>(3,33)</sup>

### **Utilização na insuficiência renal**

Não é necessário ajustes de doses em pacientes portadores de insuficiência renal ou em pacientes submetidos à hemodiálise.<sup>(3,4,34)</sup>

### **Interações**

#### **Alimentos**

A isoniazida deve ser administrada com o estômago vazio e requer um meio ácido para sua absorção. Os alimentos, particularmente os carboidratos, provocam uma diminuição na absorção do medicamento em até 57% e uma diminuição de até 30% na concentração plasmática. Deve-se evitar administrar o medicamento com líquidos contendo uma excessiva quantidade de glicose ou lactose. A isoniazida inibe a enzima monoaminoxidase, razão pela qual se deve evitar a ingestão concomitante com alimentos ricos em tiramina e histamina, como por exemplo, certos tipos de queijo (suíço e Cheshire), peixes (atum e arenque) e álcool, especialmente o vinho tinto. Os sintomas dessas associações incluem palpitação, sudorese, rubor facial, calafrios, cefaleia, diarreia, eritema e prurido.<sup>(35)</sup>

#### **Antiácidos**

Medicamentos que aumentam o pH gástrico retardam a absorção da isoniazida. Antiácidos contendo hidróxido de alumínio e ranitidina devem ser administrados uma hora após a administração de isoniazida.<sup>(35)</sup>

#### **Medicamentos**

A isoniazida é inibidora das famílias CYP2C9, CYP2C19 e CYP2E1 do sistema citocromo P450 (CYP450), mas tem um efeito mínimo na família CYP3A. Essa ação inibidora da isoniazida pode elevar a concentração plasmática de alguns medicamentos a níveis tóxicos.<sup>(3,36)</sup> Anticonvulsivantes, como fenitoína e carbamazepina, podem ter suas concentrações plasmáticas aumentadas quando utilizadas em associação com isoniazida.<sup>(37)</sup> O mesmo acontece com os benzodiazepínicos metabolizados por

oxidação, como diazepam e triazolam, assim como com teofilina, ácido valproico, dissulfiram, acetaminofeno e anticoagulantes orais. A associação isoniazida/levodopa pode provocar hipertensão, palpitações e rubor facial.<sup>(3,5,6,38)</sup>

## Rifampicina

A rifampicina é o fármaco mais importante no tratamento da tuberculose. É utilizada desde 1966 e a CIM para o *M. tuberculosis* é de 0,05-0,50 µg/mL.<sup>(15)</sup> É um fármaco bactericida que atua tanto no bacilo em crescimento e metabolicamente ativo quanto na fase estacionária, com metabolismo reduzido. Essa característica e sua associação com a pirazinamida permitem o encurtamento no tratamento da tuberculose para seis meses.<sup>(3)</sup>

### Mecanismo de ação

A rifampicina inibe a transcrição gênica da micobactéria por bloqueio da RNA polimerase DNA dependente, o que impede a síntese de RNA mensageiro (RNAm) e de proteína pelo bacilo, produzindo morte celular.<sup>(39)</sup> A resistência à rifampicina ocorre devido à mutação do gene *rpoB*, que codifica a cadeia beta da RNA polimerase.<sup>(15,39)</sup>

### Metabolização e excreção

Após a ingestão oral de uma dose de 600 mg, o pico sérico plasmático de 5-10 µg/mL é atingido entre 2 e 4 h. Aproximadamente 85% do medicamento é metabolizado no fígado através de enzimas microsossomais integrantes do sistema CYP450. A excreção se faz por via biliar (60-65%). Parte da rifampicina (6-15%) é excretada, não metabolizada e reabsorvida no intestino, aumentando progressivamente o nível sérico do fármaco. Ao final de aproximadamente 14 dias, ocorre a produção de enzimas que aumentam o metabolismo do fármaco (autoindução metabólica), com redução da meia-vida de 3-5 h para 2-3 h. Uma menor parte do fármaco é excretada pela urina.<sup>(40,41)</sup>

### SNC

A concentração da droga no SNC atinge somente 10-20% da concentração sérica. Entretanto, é suficiente para a eficácia clínica. A concentração aumenta quando as meninges estão inflamadas.<sup>(3)</sup>

## Efeitos adversos<sup>(3,4,5,7)</sup>

### Menores

- Reações gastrointestinais: Podem ocorrer náuseas, anorexia e dor abdominal. A incidência é variável, mas os sintomas raramente são severos o suficiente para levar à retirada da droga. Podem ser tratadas conforme o descrito para a isoniazida.
- Lágrima, suor e urina cor de laranja: Alertar o paciente quanto a esta possibilidade. Pode provocar manchas em lentes de contato.
- Reação cutânea: Prurido com ou sem eritema pode ocorrer em 6% do pacientes. Essa reação geralmente é discreta e, na grande maioria das vezes, não impede a continuação do tratamento. Pode ser necessário o uso de medicação local ou sistêmica (hidratantes, anti-histamínicos ou mesmo corticoides).
- Síndrome *flu-like*: São sintomas semelhantes à gripe. É de aparecimento raro e ocorre em casos que usam esquema intermitente.
- Podem também ocorrer cansaço, tonturas, cefaleia, dispneia e ataxia.

### Maiores

- Exantema: Pode ser devido ao uso de rifampicina ou ter sido produzido por outro medicamento associado. Suspender o tratamento e introduzir os medicamentos um a um, para identificar o fármaco causador.
- Hepatotoxicidade: Pode ocorrer elevação transitória e assintomática nos níveis séricos das bilirrubinas e das enzimas hepáticas em 5% dos pacientes, seguida de sua normalização, sem a necessidade de interrupção da medicação. Entretanto, pode ocorrer hepatite clínica com padrão colestatático em 2,7% dos pacientes, quando a droga é administrada em combinação com isoniazida, e em até 1,1%, quando administrada em associação com outras drogas tuberculostáticas sem o uso de isoniazida concomitante.
- Reações imunológicas: Podem ocorrer trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia,

anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite, nefrite intersticial aguda e choque. Essas reações são raras, ocorrendo em menos de 0,1% dos pacientes, mas em geral são graves, com a necessidade de modificação do esquema terapêutico.

### **Utilização na gravidez**

Categoria C. A rifampicina tem sido usada durante a gestação sem relatos de efeitos teratogênicos.<sup>(3,5,31)</sup> Deve-se administrar, por precaução, vitamina K ao recém-nascido para evitar a ocorrência de hemorragia pós-natal.<sup>(42)</sup>

### **Utilização na amamentação**

A droga é compatível com a amamentação, mas sugere-se monitorar a criança quanto à ocorrência de icterícia.<sup>(5,32)</sup>

### **Utilização na insuficiência hepática**

O *clearance* do medicamento pode estar comprometido na presença de insuficiência hepática, causando elevação do medicamento nos níveis séricos. Todavia, em virtude da importância da rifampicina nos esquemas para tratamento da tuberculose, a droga geralmente é incluída sob avaliação clínica e laboratorial frequente (Ver também o tópico Hepatite Medicamentosa).<sup>(3)</sup>

### **Utilização na insuficiência renal**

Pelo fato de ter metabolismo hepático, a rifampicina pode ser usada em pacientes portadores de insuficiência renal em doses plenas.<sup>(3-5)</sup>

## **Interações**

### **Alimentos**

A rifampicina deve ser ingerida com o estômago vazio. Os alimentos provocam uma diminuição na absorção em até 26% e prolongam o tempo para a droga atingir a concentração máxima, que pode estar diminuída em 15-36%.<sup>(35)</sup>

### **Antiácidos**

Antiácidos contendo hidróxido de alumínio retardam a absorção da rifampicina.<sup>(35)</sup>

## **Medicamentos**

A rifampicina apresenta um grande número de interações medicamentosas. O fármaco é um potente indutor do sistema citocromo P450 (CYP450), incluindo as subfamílias CYP3A e CYP2C, que representam mais de 80% das isoenzimas da CYP450. Portanto, a rifampicina pode aumentar o metabolismo de numerosos fármacos que são metabolizados de forma parcial ou total pelo CYP450, quando administrados de maneira concomitante. Além disso, a rifampicina também induz a UDP-glicuroniltransferase, outra enzima implicada no metabolismo de diversos medicamentos que podem ter seus níveis plasmáticos reduzidos quando administrados em conjunto.<sup>(43,44)</sup>

A possibilidade das interações medicamentosas com a rifampicina requer uma anamnese terapêutica rigorosa em relação aos medicamentos em uso. Os seguintes fármacos têm sua concentração plasmática diminuída quando administrados concomitantemente à rifampicina: hipoglicemiantes orais (sua dosagem possivelmente terá que ser aumentada e, por vezes, é necessário sua substituição por insulina)<sup>(45)</sup>; inibidores de proteases e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, podendo-se, entretanto, utilizar efavirenz ou saquinavir com ritonavir, sem a necessidade de suspensão da rifampicina<sup>(46)</sup>; anticoagulantes orais, com a monitorização cuidadosa da dose e da *international normalized ratio*; e outras drogas, como ácido valproico, antidepressivos (nortriptilina, sertralina), barbitúricos, benzodiazepínicos, bloqueadores beta-adrenérgicos, cetoconazol, cloranfenicol, anticoncepcionais, corticosteroides, ciclosporina, dapsona, digoxina, diltiazem, enalapril, fenitoína, fluconazol, haloperidol, itraconazol, macrolídeos, nifedipina, quinidina, rapamicina, sinvastatina, teofilina e verapamil.<sup>(3,6,7,47)</sup> A administração de rifampicina em conjunto com cetoconazol ou ácido para-aminossalicílico diminui os níveis séricos da mesma. Aconselha-se espaçar em até 12 h o intervalo de administração entre os fármacos.<sup>(48,49)</sup>

## **Pirazinamida**

A pirazinamida é um derivado do ácido nicotínico, com estrutura molecular similar a da isoniazida, mas sem resistência cruzada

com a mesma. A droga foi sintetizada em 1936 e é utilizada como tuberculostático desde 1952. A CIM para o *M. tuberculosis* varia de 6,25-50,0 µg/mL em pH = 5,5. É bem absorvida após a administração oral e distribui-se amplamente em todo o organismo. Atinge a concentração máxima plasmática em 2 h. É bactericida e tem uma potente ação esterilizante, principalmente em meio ácido no interior dos macrófagos e em áreas de inflamação aguda. Na lesão pulmonar por tuberculose, os bacilos fagocitados pelos macrófagos apresentam seu crescimento inibido pelo ambiente ácido do interior dos fagolisossomas. O crescimento também se encontra inibido nas zonas inflamatórias da parede cavitária pelo pH ácido. Esses bacilos, denominados persistentes e em fase de multiplicação esporádica, são os responsáveis pela recaída bacteriológica da tuberculose. A pirazinamida é o medicamento mais eficaz para eliminar essa população. Essa atividade da pirazinamida, denominada esterilizante, permitiu a redução do esquema de tratamento RHZ para seis meses.<sup>(3,50,51)</sup> O *M. tuberculosis* é o único microorganismo suscetível a pirazinamida.<sup>(50,51)</sup>

### **Mecanismo de ação**

É uma pré-droga que necessita ser convertida por enzimas bacterianas (nicotinamidase/pirazinamidase) em sua forma ativa, o ácido pirazinoico. O mecanismo de ação da pirazinamida ainda é pouco conhecido. Supõe-se que a pirazinamida penetre no bacilo de forma passiva, seja convertida em ácido pirazinoico pela pirazinamidase e atinja altas concentrações no citoplasma bacteriano em virtude de um ineficiente sistema de efluxo. O acúmulo de ácido pirazinoico diminui o pH intracelular a níveis que causam a inativação de enzimas, como a ácido graxo sintase I, fundamental para a síntese dos ácidos graxos e, em consequência, prejudicando a biossíntese do ácido micólico. A resistência à pirazinamida decorre de mutações no gene *pncA*, que codifica a enzima nicotinamidase/pirazinamidase e impede a conversão da pirazinamida para a forma ativa.<sup>(50,52,53)</sup>

### **Metabolização e excreção**

A metabolização é hepática e 70% da droga é excretada pela urina (3% de forma não metabolizada), principalmente por filtração

glomerular. A meia-vida é de 9-10 h, mas pode atingir até 26 h em pacientes com insuficiência renal se não houver a correção de doses.<sup>(3,51)</sup>

### **SNC**

A pirazinamida ultrapassa a barreira meníngea e atinge concentrações no LCR similares às no plasma.<sup>(3,51)</sup>

### **Efeitos adversos**

#### *Menores*

- Sintomas gastrointestinais: Náuseas, vômitos e anorexia são frequentes.<sup>(3,7)</sup>
- Artralgia não gotosa: é um sintoma comum, associado à hiperuricemia não gotosa. O mecanismo se deve ao ácido pirazinoico, principal metabólito da pirazinamida, que inibe a secreção tubular renal do ácido úrico. Esse fato raramente exige a suspensão ou o ajuste de dose da pirazinamida. A dor responde bem ao tratamento com aspirina ou anti-inflamatório não hormonal.<sup>(3,7,13)</sup>
- Hiperuricemia não gotosa: A hiperuricemia assintomática ocorre com relativa frequência, e a pirazinamida não precisa ser suspensa.<sup>(3,7,13)</sup>
- Exantema e prurido: São relativamente comuns. Na maioria dos casos, melhoram com anti-histamínicos.<sup>(3,7)</sup>
- Dermatite: Pode ocorrer devido à fotosensibilidade.<sup>(3)</sup>

#### *Maiores*

- Exantema e prurido graves: Exigem a suspensão do fármaco.<sup>(3,7)</sup>
- Rabdomiólise, com mioglobinúria e insuficiência renal: É rara e exige a suspensão do medicamento.
- Artrite gotosa aguda: É rara, exceto em pacientes que apresentam história prévia de gota. O uso de hidratação, dieta e alopurinol melhora os sintomas.<sup>(3,7)</sup>
- Hepatotxicidade: A pirazinamida é a mais hepatotóxica das drogas até aqui citadas. Por isso, é essencial a observação das doses da droga ajustada ao peso do paciente. O comprometimento hepático é raro se administrada nos limites de 35 mg/kg ao dia. A nova diretriz para o tratamento da

tuberculose no Brasil<sup>(1,2)</sup> preconiza a dose de 1.600 mg para pacientes acima de 50 kg, o que provavelmente reduzirá os efeitos adversos hepáticos produzidos pelo fármaco. Em situações de hepatite medicamentosa por pirazinamida, é necessário suspender seu uso temporariamente ou mesmo substituí-la.<sup>(7)</sup>

### **Utilização na gravidez**

Categoria C. A OMS considera o seu uso seguro. A experiência nacional de mais de duas décadas com uso de esquema I (RHZ) não revelou riscos em seu uso.<sup>(7,30,51)</sup>

### **Utilização na amamentação**

Considera-se a droga compatível com a amamentação, mas é aconselhável monitorar a criança quanto à ocorrência de icterícia.<sup>(3,32,51)</sup>

### **Utilização na insuficiência hepática**

É uma droga hepatotóxica, cujo efeito fica mais evidente nos indivíduos com hepatopatias. Recomenda-se, nesses casos, um controle clínico e laboratorial mais frequente.<sup>(3,7)</sup>

### **Utilização na insuficiência renal**

Os metabólitos da pirazinamida são eliminados pelo rim e podem acumular-se em pacientes com insuficiência renal, o que obriga a diminuição da droga; o risco de hiperuricemia causado pelo medicamento também aumenta em pacientes nessa condição. Recomenda-se a redução da dose diária à metade quando o *clearance* da creatinina for inferior a 10 mL/min. Os pacientes com *clearance* de creatinina menor que 30 mL/min ou recebendo hemodiálise devem fazer uso de 25-35 mg/kg por dose, três vezes por semana.<sup>(3,4,51)</sup>

### **Interações**

#### **Alimentos**

A absorção do medicamento é muito pouco influenciada pelos alimentos. Pode ser administrada junto às refeições.<sup>(35)</sup>

#### **Antiácidos**

Os antiácidos não interferem na absorção do fármaco.<sup>(35)</sup>

### **Medicamentos**

Probenecida, rifampicina, isoniazida e etionamida podem potencializar os efeitos tóxicos da pirazinamida. A associação com zidovudina pode reduzir a ação da pirazinamida. A pirazinamida antagoniza os efeitos da probenecida e diminui a concentração sérica da ciclosporina. A pirazinamida pode aumentar as concentrações séricas de ácido úrico, podendo ser necessário um ajuste das doses de alopurinol e de colchicina em pacientes em tratamento para gota.<sup>(3,47,51)</sup>

### **Etambutol**

Foi sintetizado em 1961 e é utilizado no tratamento da tuberculose desde 1966. Atua sobre os bacilos intra e extracelulares, mormente os de multiplicação rápida. A CIM para o *M. tuberculosis* é de 1-5 µg/mL. Sua ação é bacteriostática nas doses usuais.<sup>(3,15,54)</sup>

### **Mecanismo de ação**

O etambutol interfere na biossíntese de arabinogalactano, principal polissacarídeo da parede celular da micobactéria. Atua inibindo a enzima arabinosil transferase codificada pelo gene *embB*, que media a polimerização de arabinose para arabinogalactano. A resistência ao etambutol *in vitro* desenvolve-se de maneira lenta e provavelmente acontece por mutação do gene *embB*.<sup>(15,50,54)</sup>

### **Metabolização e excreção**

Após sua administração por via oral, 75-80% da dose é absorvida, atingindo o pico sérico em 2-4 h. Uma dose única de 25 mg/kg produz concentrações plasmáticas de 2-5 µg/mL. Sua meia-vida sérica é de 3-4 h, podendo atingir 10 h em pacientes portadores de insuficiência renal grave. Uma parte da droga (20-30%) se une às proteínas plasmáticas. Tem ampla distribuição corporal, exceto no LCR com a meninge íntegra. A metabolização é hepática, e o mecanismo principal é a oxidação para um aldeído intermediário, seguido de conversão para ácido dicarboxílico. Grande parte (50-80%) é excretada pela urina (a maior parte de forma inalterada e 8-15% como metabólitos) e 20% pelas fezes.<sup>(3,40,51,54)</sup>

## **SNC**

O etambutol não atravessa a meninge íntegra. Em caso de inflamação meningea, os níveis do fármaco no LCR atingem 10-50% dos níveis plasmáticos.<sup>(3,40,51)</sup>

## **Efeitos adversos**

O etambutol é geralmente bem tolerado. Os efeitos adversos são em geral dose e tempo dependente e são mais comuns em doses acima de 15 mg/kg.

- **Neurite retrobulbar:** É geralmente reversível e dependente de dose e do tempo de administração. As fibras centrais do nervo óptico são afetadas com maior frequência, causando sintomas de visão borrada; o exame oftalmológico revela queda da acuidade visual, presença de escotomas e perda da capacidade de discriminar a cor verde e, em algumas vezes, também a vermelha. O comprometimento das fibras periféricas é menos comum, manifestando-se por redução no campo visual. A reação é dose dependente. O risco é pequeno (1%) com doses de 15 mg/kg ao dia, mas pode ocorrer em 15-18% dos pacientes que receberam doses de 35 mg/kg ao dia por mais de dois meses. O risco também aumenta em pacientes portadores de insuficiência renal e em idosos cuja função renal esteja comprometida. É reversível quando os sintomas são detectados precocemente e com a pronta interrupção da droga. Seu uso deve ser evitado em crianças cuja acuidade visual seja de difícil avaliação.<sup>(3,40,51,54-56)</sup>
- **Neurite periférica:** É rara, e o uso de piridoxina melhora os sintomas.<sup>(3,40,51)</sup>
- **Outros efeitos:** Efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal e hepatotoxicidade), hematológicos (eosinofilia, neutropenia e trombocitopenia), cardiovasculares (miocardite e pericardite), neurológicos (cefaleia, tonturas e confusão mental), hiperuricemia e gota (por redução da excreção renal de ácido úrico), hipersensibilidade (*rash* cutâneo, artralgia e febre) e infiltrados pulmonares ocorrem eventualmente.<sup>(3,40,51,54)</sup>

## **Utilização na gravidez**

Categoria B1. O etambutol atravessa a barreira placentária, e sua concentração plasmática no feto pode atingir 30% da materna. A OMS o considera uma droga segura na gravidez.<sup>(3,51)</sup>

## **Utilização na amamentação**

Atinge o leite materno em concentrações similares às plasmáticas. A Academia Americana de Pediatria considera a droga compatível com a amamentação.<sup>(32)</sup>

## **Utilização na insuficiência hepática**

Pode ser usada em doses plenas. Não necessita ajuste de doses.<sup>(3,51)</sup>

## **Utilização na insuficiência renal**

O fármaco e os seus metabólitos podem se acumular em pacientes com insuficiência renal. Pacientes com *clearance* entre 30 e 50 mL/min devem usá-lo em intervalos maiores das doses, usualmente a cada 36 h. Em pacientes em hemodiálise ou com *clearance* de creatinina menor que 30 mL/min, uma dose de 15-20 mg/kg deve ser administrada três vezes por semana. O fármaco é removido por diálise peritoneal e, em menor magnitude, por hemodiálise.<sup>(3,4,57)</sup>

## **Interações**

### *Alimentos*

Os efeitos dos alimentos na biodisponibilidade da droga são mínimos.<sup>(35)</sup>

### *Antiácidos*

Os antiácidos podem reduzir em 28% a concentração máxima da droga. Sugere-se espaçar a administração dos medicamentos.<sup>(35)</sup>

### *Medicamentos*

A etionamida pode exacerbar os efeitos tóxicos do etambutol.<sup>(58)</sup>

## **Hepatite medicamentosa por interação das drogas antituberculose**

Três das drogas do esquema básico proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil (rifampicina,

isoniazida e pirazinamida) são potencialmente hepatotóxicas. Essas drogas são metabolizadas pelo fígado. As três drogas apresentam interações entre si e com outros medicamentos, o que eventualmente possibilita o aumento do risco de hepatotoxicidade. Os fatores que predisõem à hepatotoxicidade incluem causas genéticas, idade avançada, extensão da doença, gênero feminino, estado nutricional, doses excessivas das drogas, associação com outras drogas hepatotóxicas, alcoolismo, hepatite crônica viral (tipos B e C) e infecção por HIV. Cerca de 5% dos pacientes com tuberculose em uso do esquema RHZ apresentam elevações das enzimas hepáticas entre três e cinco vezes, assim como aumento de bilirrubinas, sem que apresentem manifestações clínicas, alterações essas que diminuem espontaneamente com o decorrer do tratamento. O risco médio de ocorrência de hepatite medicamentosa com esses medicamentos, segundo a literatura internacional, é de 1-10%, dependendo de fatores como raça, condições socioeconômicas e localização geográfica. As hepatites medicamentosas, incluindo aquelas causadas por drogas tuberculostáticas, podem ter como origem mecanismos de hipersensibilidade por medicamentos que são intrinsecamente hepatotóxicos ou por drogas com a capacidade de dar origem a um metabólito tóxico que o tecido hepático pode ou não ter a capacidade de depurar. Podem ocorrer ainda fenômenos de colestase, com manifestações clínicas precoces, evidenciadas pelo aumento das bilirrubinas e da fosfatase alcalina, que tem melhor prognóstico que as anteriores. A maioria dos casos de hepatotoxicidade induzida por drogas ocorre em até dois meses após o início do tratamento, podendo ser considerada leve (enzimas hepáticas entre três e cinco vezes o valor normal), moderada (enzimas aumentadas em até dez vezes) ou grave (enzimas aumentadas acima de dez vezes).

A pirazinamida é considerada o medicamento mais hepatotóxico do esquema básico, e esse efeito adverso é dose dependente. A chance aumenta quando a dose for maior que 30 mg/kg ao dia, daí a necessidade da dose ajustada ao peso dos pacientes.

A isoniazida de forma isolada, em doses adequadas ao peso, raramente produz hepatite medicamentosa, sendo praticamente inexistente na infância e mais comum em etilistas e idosos. As lesões do hepatócito causadas por

isoniazida parecem estar mais relacionadas à formação do radical hidrazina produzido pela sua metabolização direta. A característica histopatológica da hepatite medicamentosa por isoniazida pode ser a necrose celular aguda ou a colestase. Na colestase, as manifestações clínicas são mais precoces, devido a mecanismos de sensibilização laboratorialmente evidenciados pelo aumento das bilirrubinas e da fosfatase alcalina. Essas formas colestáticas têm prognóstico melhor. A necrose celular aguda é indistinguível da hepatite viral, razão pela qual podemos encontrar níveis muito elevados de aminotransferases. Nesses casos, é conveniente solicitar testes de sorologia para hepatites virais. Associada a rifampicina, pode levar a uma hepatite medicamentosa aguda e fulminante, felizmente rara. A isoniazida, particularmente se também associada à rifampicina, pode reativar infecções virais inaparentes em portadores assintomáticos, com consequente instalação de hepatite viral, especialmente a do tipo B.

A rifampicina de forma isolada dificilmente provoca alterações hepáticas, podendo, entretanto, potencializar o efeito hepatotóxico da isoniazida, pois induz enzimas microsossomais hepáticas integrantes do citocromo P450 que, por sua vez, facilitam a conversão da isoniazida em monoacetil-hidrazina e hidrazina (metabólitos tóxicos da isoniazida), agentes esses implicados na gênese da necrose hepática. Estatisticamente, não foi comprovada uma maior incidência de hepatotoxicidade nos indivíduos com fenótipo de acetilação rápida em relação aos do tipo lento, pois a quantidade de metabólitos finais seria semelhante nos dois grupos de pacientes. O uso isolado da rifampicina pode induzir a colestase, pois, após ser absorvida pelo hepatócito e parcialmente sofrer desacetilação, é finalmente excretada na bile. A absorção da rifampicina compete com a absorção e a conjugação da bilirrubina pela inibição da glicuroniltransferase. Pode-se então observar icterícia nas primeiras semanas de tratamento (que desaparece com a suspensão ou não da droga).

Recomendações no advento de hepatotoxicidade causada por tuberculostáticos:

- 1) Observar com cuidado aqueles pacientes com queixas de vômitos, e investigar se apresentam icterícia, dor em hipocôndrio direito, prurido, acolia fecal e colúria. Solicitar, nesses casos, dosagem das

aminotransferases, fosfatase alcalina e bilirrubinas. Afastar a hipótese de hepatite viral ou de colecistite (principalmente quando houver dor).

- 2) Atenção especial deve ser dada aos casos em que o paciente tenha baixo peso, mau estado geral, antecedentes de hepatopatia ou de etilismo crônico ou que tenha mais que 60 anos.
- 3) A associação isoniazida/ rifampicina com hidantoinatos, imidazólicos, carbamazepina, azatioprina e ciclosporina exige um rigoroso monitoramento clínico e laboratorial para a detecção precoce de possível hepatite medicamentosa.
- 4) Se houver suspeita clínica e laboratorial de hepatotoxicidade (níveis séricos das enzimas hepáticas três vezes superior ao nível basal com sintomas, ou níveis séricos cinco ou mais vezes superiores ao nível basal com ou sem sintomas), deve-se suspender a medicação e encaminhar o paciente para um serviço de maior poder resolutivo.

Se após a interrupção do tratamento houver redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas e resolução dos sintomas, indica-se a reintrodução do esquema básico droga a droga, com intervalos semanais. As diretrizes da ATS/CDC/IDSA<sup>(3)</sup> e as III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia<sup>(2)</sup> recomendam o reinício do esquema com a rifampicina, por ser a droga mais potente e menos hepatotóxica (com ou sem o etambutol), seguida por isoniazida e, por último, pirazinamida. As III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia sugerem os seguintes esquemas em caso de intolerância a um medicamento: a) intolerância à rifampicina: 2HZES5\10HE; b) intolerância à isoniazida: 2RZES5\7RE; c) intolerância à pirazinamida: 2RHE\7RH; e d) intolerância ao etambutol: 2RHZ\4RH.<sup>(1-3,10,59-63)</sup>

## Considerações finais

O tratamento da tuberculose pode causar reações adversas. O manejo das situações de maior gravidade, felizmente não muito frequentes, é de competência, em geral, de serviços de referência e de profissionais com boa experiência e conhecimento das alternativas terapêuticas disponíveis.

O diagnóstico correto dessas situações e o conhecimento das particularidades farmacológicas das drogas envolvidas permitem a adoção da conduta mais adequada em cada caso e para cada paciente.

## Referências

1. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes - versão 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
2. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):1018-48.
3. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(4):603-62.
4. World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: Emergency Update 2008. Geneva: World Health Organization, Stop TB Department; 2008.
5. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. Geneva: World Health Organization; 2003.
6. Pai MP, Momary KM, Rodvold KA. Antibiotic drug interactions. *Med Clin North Am.* 2006;90(6):1223-55.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT; 2002.
8. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 1996;9(10):2026-30.
9. Javadi MR, Shalviri G, Gholami K, Salamzadeh J, Maghooli G, Mirsaedi SM. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(10):1104-10.
10. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(11):1472-7.
11. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Schwenk A, Holmes W, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax.* 2006;61(9):791-4.
12. Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, Peremitin GG, Strelis AK, Mishustin S, et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(12):1314-20.
13. Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbagh Mi, Shalviri G. Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients. *Pharm Pract.* 2006;4(3):134-8.

14. Vieira DE, Gomes M. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1049-55.
15. Zhang Y. The magic bullets and tuberculosis drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:529-64.
16. Handbook of Anti-Tuberculosis Agents. Tuberculosis (Edinb). 2008;88(2):112-6.
17. Slayden RA, Barry CE 3rd. The genetics and biochemistry of isoniazid resistance in mycobacterium tuberculosis. *Microbes Infect*. 2000;2(6):659-69.
18. Srivastava A, Maggs JL, Antoine DJ, Williams DP, Smith DA, Park BK. Role of reactive metabolites in drug-induced hepatotoxicity. *Handb Exp Pharmacol*. 2010;(196):165-94.
19. Baghaei P, Tabarsi P, Chitsaz E, Saleh M, Marjani M, Shemirani S, et al. Incidence, clinical and epidemiological risk factors, and outcome of drug-induced hepatitis due to antituberculous agents in new tuberculosis cases. *Am J Ther*. 2010;17(1):17-22.
20. Gupta NK, Lewis JH. Review article: The use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(9):1021-41.
21. Bliven EE, Podewils LJ. The role of chronic hepatitis in isoniazid hepatotoxicity during treatment for latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(9):1054-60.
22. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Twenty isoniazid-associated deaths in one state. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(3):700-5.
23. Silva Jr JB. Tuberculose: Guia de vigilância epidemiológica. *J Bras Pneumol*. 2004;30(Suppl 1):S57-S86.
24. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect*. 2009;59(3):167-87.
25. Tajender V, Saluja J. INH induced status epilepticus: response to pyridoxine. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2006;48(3):205-6.
26. Tai WP, Yue H, Hu PJ. Coma caused by isoniazid poisoning in a patient treated with pyridoxine and hemodialysis. *Adv Ther*. 2008;25(10):1085-8.
27. Forget EJ, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(2):231-49.
28. Nisar M, Watkin SW, Bucknall RC, Agnew RA. Exacerbation of isoniazid induced peripheral neuropathy by pyridoxine. *Thorax*. 1990;45(5):419-20.
29. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*. 2009;301(1):99-105.
30. Rakotoson JL, Randriamanana D, Rakotomizao JR, Andrianasolo R, Rakotoarivelo R, Andrianarisoa AC. Severe systemic lupus erythematosus induced by isoniazid [Article in French]. *Rev Pneumol Clin*. 2009;65(6):361-4.
31. Nardiello S, Pizzella T, Triviello R. Risks of antibacterial agents in pregnancy [Article in Italian]. *Infez Med*. 2002;10(1):8-15.
32. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001;108(3):776-89.
33. Sun HY, Chen YJ, Gau CS, Chang SC, Luh KT. A prospective study of hepatitis during antituberculous treatment in Taiwanese patients and a review of the literature. *J Formos Med Assoc*. 2009;108(2):102-11.
34. Vikrant S, Agarwal SK, Gupta S, Bhowmik D, Tiwari SC, Dash SC, et al. Prospective randomized control trial of isoniazid chemoprophylaxis during renal replacement therapy. *Transp Infect Dis*. 2005;7(3-4):99-108.
35. Caminero Luna JA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Paris: Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias; 2003.
36. Desta Z, Soukhova NV, Flockhart DA. Inhibition of cytochrome P450 (CYP450) isoforms by isoniazid: potent inhibition of CYP2C19 and CYP3A. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(2):382-92.
37. Campos-Franco J, González-Quintela A, Alende-Sixto MR. Isoniazid-induced hyperacute liver failure in a young patient receiving carbamazepine. *Eur J Intern Med*. 2004;15(6):396-7.
38. Self TH, Chrisman CR, Baciewicz AM, Bronze MS. Isoniazid drug and food interactions. *Am J Med Sci*. 1999;317(5):304-11.
39. Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in Mycobacterium tuberculosis: 1998 update. *Tuber Lung Dis*. 1998;79(1):3-29.
40. Petri Jr WA. Quimioterapia da tuberculose, complexo Mycobacterium avium e hanseniae. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006. p. 1083-1101.
41. Wallace, Jr RC, Griffith DE. Antimycobacterial agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2009. p. 533-48.
42. Chouraqui JP, Bessard G, Favier M, Kolodie L, Rambaud P. Haemorrhage associated with vitamin K deficiency in pregnant women and newborns. Relationship with rifampicin therapy in two cases [Article in French]. *Therapie*. 1982;37(4):447-50.
43. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin and rifabutin drug interactions. *Am J Med Sci*. 2008;335(2):126-36.
44. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(9):819-50.
45. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(12):737-46.
46. Kwara A, Ramachandran G, Swaminathan S. Dose adjustment of the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors during concurrent rifampicin-containing tuberculosis therapy: one size does not fit all. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6(1):55-68.
47. Yew WW. Clinically significant interactions with drugs used in the treatment of tuberculosis. *Drug Saf*. 2002;25(2):111-33.
48. Engelhard D, Stutman HR, Marks MI. Interaction of ketoconazole with rifampin and isoniazid. *N Engl J Med*. 1984;311(26):1681-3.
49. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax*. 1998;53(7):536-48.

50. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(11):1320-30.
51. World Health Organization. *The Treatment of Tuberculosis Guidelines*. Geneva: World Health Organization; 2010.
52. Somoskovi A, Parsons LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Res*. 2001;2(3):164-8.
53. Handbook of Anti-Tuberculosis Agents. *Tuberculosis (Edinb)*. 2008;88(2):141-4.
54. Handbook of Anti-Tuberculosis Agents. *Tuberculosis (Edinb)*. 2008;88(2):102-5.
55. Citron KM, Thomas GO. Ocular toxicity from ethambutol. *Thorax*. 1986;41(10):737-9.
56. Chan RY, Kwok AK. Ocular toxicity of ethambutol. *Hong Kong Med J*. 2006;12(1):56-60.
57. Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, Childs JM, Peloquin CA. The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1580-4.
58. Migliori GB, D'Arcy Richardson M, Sotgiu G, Lange C. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in the West. Europe and United States: epidemiology, surveillance, and control. *Clin Chest Med*. 2009;30(4):637-65, vii.
59. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):935-52.
60. Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology*. 2006;11(6):699-707.
61. Tost JR, Vidal R, Caylà J, Díaz-Cabanela D, Jiménez A, Broquetas JM, et al. Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(5):534-40.
62. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(2):192-202.
63. Chang KS. Treatment of tuberculosis in presence of hepatic and renal impairment. *Respirology*. 2008;13(Suppl 3):S100-S107.

## ***Sobre os autores***

---

### ***Marcos Abdo Arbex***

Médico. Disciplina de Clínica Médica, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina. Pneumologista. Hospital Estadual Nestor Goulart Reis, Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo, Américo Brasiliense (SP) Brasil.

### ***Marília de Castro Lima Varella***

Professora Assistente. Disciplina de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes (SP) Brasil.

### ***Hélio Ribeiro de Siqueira***

Professor Visitante. Disciplina de Pneumologia e Fisiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Médico Responsável. Ambulatório de Tuberculose, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

### ***Fernando Augusto Fiúza de Mello***

Diretor. Instituto Clemente Ferreira, Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.