
	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				

1. CID – 10: T87.7; Y57.8; Y57,9

2. Revisão das Alterações

	Nº REVISÃO	ALTERAÇÃO
10/10/2022		Elaboração do Protocolo

3. Objetivo – Público Alvo



Objetivo: Auxiliar os profissionais de saúde do Instituto de Infectologia Emílio Ribas no diagnóstico e manejo de toxicidades relacionadas ao tratamento da tuberculose, na indicação de troca e escolha de esquema alternativo ou especial e na notificação de casos de toxicidade no SITE-TB.

- **Público alvo:** médicos residentes e assistentes do Instituto de Infectologia Emílio Ribas

4. Introdução

Os eventos adversos a medicamentos diminuem, de modo geral, a eficácia do tratamento, pois contribuem de forma significativa para não adesão e, eventualmente, à falha, recidiva ou surgimento de resistências aos medicamentos. A adesão ao tratamento, por sua vez, é um pilar essencial para a cura da tuberculose (TB) ativa. O paciente deve se sentir motivado a manter e finalizar o tratamento mesmo quando não apresente mais sintomas da doença. Além disso, a

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				

interrupção e a mudança para medicamentos de segunda linha obrigam a prolongarmos o tratamento em até 12 meses podendo resultar em resposta terapêutica insatisfatória. Considerando a adesão ao tratamento, é essencial avaliar a necessidade de tratamento diretamente observado, especialmente em pessoas com vulnerabilidade social.



Entre as principais toxicidades aos tuberculostáticos estão hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, reações cutâneas e toxicidade hematológica. O primeiro cuidado ao prescrever o tratamento de TB é a administração das medicações de acordo com o peso do paciente, que pode mudar ao longo do tratamento e deve ser verificado com frequência a fim de evitar toxicidade por dose elevada da medicação e evitar subdose quando o paciente recupera peso.

5. Hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade é considerada a lesão hepática induzida pelas drogas utilizadas no tratamento da TB. Causa morbidade e mortalidade substanciais, bem como diminui a eficácia e adesão ao tratamento (1).

A estimativa da hepatotoxicidade durante o tratamento de TB é desafiadora, uma vez que são utilizados múltiplos regimes em populações com diferentes situações de vulnerabilidade, e que carece de muitos dados de monitoramento e notificação, bem como a existência de conclusões definitivas de riscos individuais. Estudos recentes apontam uma estimativa próxima a 6% de pacientes que elevarão de três ou mais vezes o nível sérico de ALT durante o tratamento, principalmente nas primeiras duas a quatro semanas. A elevação acentuada (> 10 vezes o limite superior de normalidade - LSN) e precoce das aminotransferases é um importante preditivo de DILI (do inglês *drug-induced liver injury*)(2).

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				

Se por um lado a elevação assintomática das aminotransferases é comum ao tratamento, por outro, a hepatotoxicidade pode ser fatal quando não reconhecida e interrompida a tempo. A maioria dos pacientes que elevam transitoriamente os níveis séricos de aminotransferases ou mesmo de bilirrubina apresentam bom desfecho(1, 3). Globalmente, as taxas de DILI são baixas, no entanto, requerem intervenção, pois a insuficiência hepática induzida por DILI tem alta taxa de mortalidade(2).



Os fatores de risco para hepatotoxicidade incluem idade (crianças e adultos maiores de 35 anos), desnutrição, doença hepática pré-existente (como hepatites crônicas), etilismo, imunossupressão grave, uso de TARV concomitante ao tratamento, TB disseminada e elevação basal dos níveis séricos das aminotransferases(4).

A definição de toxicidade hepática no tratamento de TB é considerada como aumento emergente de ALT > 3 ou 5 vezes o LSN, com ou sem sintomas, respectivamente, enquanto a elevação sérica de bilirrubinas não possui um consenso de corte estabelecido na literatura(5).

A conduta frente à elevação sérica das aminotransferases durante as primeiras semanas de tratamento geralmente é expectante, pois na maioria das vezes é autolimitada e a resposta hepática adaptativa permite a continuação do tratamento (3). No entanto, na presença de sintomas relacionados à hepatite, que incluem anorexia, náuseas, icterícia e fadiga, em pacientes com exames bioquímicos anormais, o tratamento deve ser interrompido imediatamente(3, 5).

Não existem terapias específicas para danos hepáticos induzidos pelo esquema de tratamento da TB. O uso de corticosteroides e n-acetilcisteína não são validados (6). A terapêutica é sempre de suporte e raramente o transplante hepático se faz necessário, como nos casos muito graves.



SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				

Manejo da hepatotoxicidade:

- Recomendado suspender o fármaco em caso de:
 - Bilirrubina total > 3 mg/dL;
 - Enzimas hepáticas ≥ 5 vezes LSN na ausência de sintomas ;
 - Enzimas hepáticas ≥ 3 LSN na presença de sintomas ;
- Repetir coleta de exames laboratoriais a cada 3 a 7 dias
- Tempo de interrupção: até a normalização dos níveis de aminotransferases ou até atingir os níveis basais.
- Reintroduzir uma medicação por vez a cada 5 dias ou 7 dias: Rifampicina (R) e Etambutol (E), após Isoniazida (H) e por último a Pirazinamida (Z), com necessidade de monitoramento cuidadoso entre a retomada de cada fármaco.
- Considera-se o início do tratamento a partir da introdução dos quatro fármacos.

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				

Condutas frente a hepatopatias:

A. Hepatopatas prévios sem cirrose:

- Se ALT/AST < 5 vezes o LSN: esquema básico
- Se ALT/AST > 5 vezes o LSN: esquema alternativo.

B. Hepatopatas com cirrose: esquema alternativo.

Esquema alternativo: Lefloxacina, etambutol e linezolida (12 meses).



De acordo com ofício conjunto do MS de Janeiro de 2022, a linezolida entra em substituição à amicacina e deverá ser mantida por pelo menos 6 meses ou durante todo o tratamento(7).

Observações:

- **Isoniazida:** lesão do tipo hepatocelular, responsável por cerca de 10% dos casos de insuficiência hepática aguda durante o tratamento de TB. A biópsia hepática evidencia danos semelhantes aos das hepatites virais (necrose, aumento de eosinófilos e proeminência de colestase)(1, 8).

- **Rifampicina:** geralmente é um fármaco bem tolerado, de forma isolada é raramente hepatotóxica. Sua toxicidade é mais frequentemente observada quando em associação com a isoniazida. Atentar-se à interação com outros fármacos, uma vez que sua via de metabolização,

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				

através do CYP 450, é comum a outras drogas, como antirretrovirais, anticonvulsivantes e azólicos(3, 6).

- **Pirazinamida:** é o mais hepatotóxico dos fármacos de primeira linha, com toxicidade dose dependente. Atentar-se ao peso do paciente durante todo o tratamento. A lesão hepática é rara quando administrada 35 mg/kg/dia(3, 6, 9).



6. Nefrotoxicidade

Pessoas vivendo com HIV (PVHIV) apresentam maior risco de desenvolver insuficiência renal relacionada à infecção pelo vírus do HIV, principalmente em contextos de internação hospitalar, por diversos mecanismos, e necessitam de terapia renal substitutiva com maior frequência do que pacientes internados por outras doenças(10). Além disso, a Doença Renal Crônica (DRC) aumenta o risco de adoecimento por TB(11). Dessa forma, é necessária a atenção para as doses das medicações tuberculostáticas em contextos de piora de função renal, de DRC e de hemodiálise.

A nefrotoxicidade relacionada ao tratamento da TB pode ocorrer por diferentes mecanismos. Porém o principal cuidado deve ser o ajuste da dose das medicações para a função renal, uma vez que algumas drogas ou seus metabólitos são excretados por essa via. Entre os fármacos que devem ser ajustados pelo clearance estão etambutol, levofloxacina e pirazinamida(12). A rifampicina e a isonizida não requerem ajuste(12).

A nefrite intersticial aguda pela rifampicina é um evento raro, caracterizada por aumento de creatinina entre 2 a 10 semanas do início do tratamento, associada à proteinúria, com volume de diurese normal ou aumentado(13, 14). Na histologia, observa-se infiltrado inflamatório com predomínio de linfócitos no epitélio tubular(13). Para o diagnóstico, é necessário excluir outras

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				

causas de nefrite, sendo a biópsia indicada para confirmação. É preciso substituir a rifampicina por levofloxacina e não há benefício de uso de corticoides(13, 14).

Ajuste das medicações para a função renal:

a. Isoniazida e Rifampicina – sem ajuste



Para pacientes com Clearance < 30ml/min ou em hemodiálise:

- Pirazinamida – 25 - 30mg/kg - 3x/semana (comprimido 500mg ou suspensão oral 30mg/ml)
- Etambutol - 15-25mg/kg - 3x/semana (comprimido 400mg)
- Levofloxacina - 750 - 1000mg - 3x/semana
- Nefrite Intersticial Aguda por Rifampicina – substituir Rifampicina por Levofloxacina.

7. Toxicidade hematológica

Os fármacos utilizados no tratamento de TB podem causar redução da série vermelha, caracterizada por anemia normocrômica e normocítica; além de neutrofilia, e eventualmente neutropenia, trombocitopenia e alteração do sistema de coagulação(15). Essas alterações ocorrem por inibição da hematopoiese, alterações enzimáticas e interferência no metabolismo do ferro(16). Devem ser acompanhadas com exames periódicos, e não contraindicam a continuidade do tratamento(15). Diante de alterações hematológicas presentes antes do início do tratamento, deve ser considerada a hipótese de invasão medular pelo *Mycobacterium tuberculosis*(16).

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				

A aplasia de série vermelha é um evento raro causado pela isoniazida, evoluindo com anemia grave, que pode ocorrer até 6 meses após o início do tratamento e tem resolução em cerca de 2 a 3 semanas após a interrupção da medicação. Nesse caso, a isoniazida não deve mais ser utilizada, e sim substituída, uma vez que o mecanismo da doença pode ser imunomediado(17, 18).

Reações hematológicas:



- Anemia, trombocitopenia, neutropenia/neutrofilia – manter tratamento e acompanhar com exames.
- Aplasia de série vermelha – suspender Isoniazida e substituir por Levofloxacina.

8. Reações dermatológicas

As reações cutâneas podem ocorrer em até 10% dos pacientes em tratamento, sendo a maior parte autolimitada e sem necessidade de interrupção do tratamento. O *rash* maculopapular é a principal manifestação cutânea cuja extensão não se correlaciona com comprometimento sistêmico(19). Contudo, o acometimento de mucosa quando presente associados a sinais sistêmicos devem levantar a suspeita de outras reações dermatológicas mais graves(19).

A síndrome de hipersensibilidade aos fármacos pode ser causada por uma ou mais drogas (hipersensibilidade a múltiplas drogas) e ocorre em até 3 semanas do início do tratamento, persistindo por até cerca de 2 semanas após a interrupção das medicações(19, 20). PVHIV apresentam maior risco de manifestar essa síndrome, caracterizada por exantema maculopapular,

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				



sintomas sistêmicos como febre e linfadenopatia, alteração de enzimas hepáticas e eosinofilia. Em alguns casos pode haver comprometimento renal, pancreático, pulmonar e cardíaco(19).

Considerando que a mortalidade da síndrome de hipersensibilidade a drogas pode alcançar 10%, caso seja decidido por reintrodução dos fármacos, essa deve ser ocorrer com o paciente internado e monitorizado pelo risco de reações graves(19, 20). Todos os fármacos do esquema RIPE podem causar a síndrome de hipersensibilidade(19). Para o manejo, as medicações devem ser interrompidas até melhora dos sintomas, que geralmente ocorre em 4 semanas, sendo recomendada a introdução droga a droga e substituição das medicações causadoras(20).

A reintrodução das medicações deve, de preferência, ocorrer pela mesma via de uso habitual, em doses menores, com aumento progressivo até alcançar a dose plena de tratamento. A ordem sugerida de reintrodução é Pirazinamida (P), Isoniazida (H), Etambutol (E) e Rifampicina (R)(20). Em PVHIV, deve-se considerar introduzir a TARV após o tempo de observação de efeitos adversos do tratamento da TB a fim de evitar fatores de confusão(19).

As reações de vasculite, Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são eventos raros, porém muito graves e com elevada mortalidade(19). A vasculite está mais associada à rifampicina e à pirazinamida. Contudo, as quatro medicações do esquema básico podem causar SSJ e NET. Nesses casos, o tratamento com RIPE deve ser suspenso e um esquema alternativo deve ser iniciado. É contraindicada a reintrodução droga a droga do esquema básico devido à gravidade das reações(19, 20).

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				



Manejo de reações dermatológicas:

- Rash maculopapular isolado – observar
- Vasculite, NET e SSJ – suspender RIPE. Iniciar esquema alternativo.

Se síndrome de hipersensibilidade aos fármacos:

- Interromper RIPE e aguardar melhora dos sintomas (4 semanas).
- Reintrodução droga a droga: P, H, E, R com paciente monitorizado
 - Passo 1: Administrar 1/10 da dose da primeira medicação (P) seguido de observação de 12h;
 - Passo 2: Administrar 3/10 da dose da primeira medicação seguido de 12 horas de observação;
 - Passo 3: Administrar a dose plena da primeira medicação utilizada no tratamento, com observação de 24h;

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				

- ✓ Caso não ocorra nenhuma reação nesse período, a próxima medicação pode ser inserida nesse mesmo processo de dose gradual e tempo de observação.
- ✓ Se ocorrer reincidência de reações, deve ser utilizado esquema especial sem a medicação causadora.
- ✓ No caso de manifestações graves, o esquema RIPE deve ser suspenso e substituído por esquema alternativo.

9. Esquemas alternativos e doses

Para aumentar a chance de sucesso no tratamento da TB, é importante salientar a necessidade de avaliação singular para cada indivíduo, com mudança de medicação, substituição do esquema e duração total do tratamento.

Quadro 1. Esquemas especiais para substituição do esquema básico em casos de alergia, intolerância ou toxicidade:

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

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2011.

H- isoniazida; Z- Pirazinamida; E- Etambutol; Lfx- Levofloxacino; R- Rifampicina.

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

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.



	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				

Quadro 2. Dose de medicações de acordo com o peso:

MEDICAMENTOS	DOSE	FAIXAS DE PESO				
		30 a 35 kg	36 a 45 kg	46 a 55 kg	56 a 70 kg	> 70 Kg
		Mg/dia	Mg/dia	Mg/dia	Mg/dia	Mg/dia
Amoxicilina e clavulanato de potássio ¹	80 mg/Kg/dia (dividido em duas doses)	2600	2600	2600	2600	2600
Clofazimina	100 mg/dia	100	100	100	100	100
Etambutol	15-25 mg/Kg/dia	800	800	800 a 1200	1200	1200
Etionamida	15-20 mg/Kg/dia	500	500	750	750	1000
Imipenem/cilastatina ²	1000mg imipenem/1000mg de cilastatina duas vezes ao dia					
Isoniazida (dose habitual)	4-6 mg/Kg/dia	150	200	300	300	300
Isoniazida (altas doses) ³	15-20 mg/Kg	300	400	400	600	600
Levofloxacino	10 a 15 mg/kg/dia	750	750	1000	1000	1000
Linezolid ⁴	600mg/dia	600	600	600	600	600
Meropenem ²	1000 mg três vezes ao dia ou 2000 mg duas vezes ao dia					
Moxifloxacino	400 mg/dia	400	400	400	400	400
PAS (Ácido paraminossalisílico)	8g	8g	8g	8g	8g	8g
Pirazinamida	20-30 mg/Kg/dia	1000	1000	1000 a 1500	1500	2000
Rifabutina (com inibidor de protease) ⁵	2,5-5mg/kg	150	150	150	150	150
Rifabutina (sem uso de inibidor de protease)	5-10 mg/Kg/dia	300	300	300	300	300
Rifampicina	8-12 mg/Kg/dia	300	300 a 600	600	600	600
Terizidona ⁶	10-15 mg/dia	500	500	500	750	750

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

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				



10. Notificação

As medicações de esquemas especiais, esquema alternativo, e esquema de tratamento para TBDR são liberadas pelo Ministério da Saúde mediante a notificação dos casos no Sistema de informações de Tratamentos Especiais (SITE-TB) pelo Serviço de Vigilância Epidemiológica, permitindo que os fármacos cheguem na farmácia do hospital. Dessa forma, é essencial a comunicação ao Serviço de Vigilância para que seja feita a notificação.

Atenção: O serviço de epidemiologia do IIER é responsável por inserir os dados do paciente e esquema terapêutico solicitado pelo médico. Cada caso ainda terá necessidade de ser avaliado e VALIDADO por um validador externo ao IIER. Caso o validador faça algum questionamento, haverá uma pendência no sistema SITE TB que precisará ser respondida antes da validação. Essa pendência será encaminhada pela epidemiologia ao médico do paciente, quem será o responsável por responder ao questionamento.

Somente após este processo o medicamento será remetido para nossa farmácia a partir do estoque estratégico da Fiocruz.

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				

Passos necessários para que a notificação ocorra:

1. Casos de Toxicidade - Necessidade de esquema alternativo (Linezolida e Levofloxacina):

- a) Equipe médica responsável pelo caso deverá informar a Vigilância Epidemiológica via email: epiribas@emilioribas.sp.gov.br com dados do paciente: Nome completo, idade, CPF, ID para cadastro SITE-TB.
- b) Para Linezolida VO e Levofloxacina VO, o medicamento já pode ser prescrito. A ficha de antimicrobianos deve ser feita também com finalidade de informar a Vigilância Epidemiológica. O fluxo de envio da ficha é o mesmo, via farmácia, a qual envia para a Vigilância.
- c) Para esquema endovenoso contendo Linezolida, Levofloxacina, Meropenem, Clavulanato ou Amicacina, a ficha de antimicrobianos tem a finalidade de solicitar liberação da CCIH e de informar a Vigilância Epidemiológica, uma vez que os fármacos parenterais não são contemplados pelo programa de TB.
- d) Outros esquemas, doses ou casos com necessidade de manejo especial que não sejam contemplados pelo MS devem ser discutidos com o grupo de Tuberculose do CVE para definição do melhor esquema de tratamento no telefone (11) 3066-8764 nos seguintes períodos: Segunda e terça-feira pela manhã e quartas, quintas e sextas manhã e tarde.

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				



Os casos nos quais se faz necessário utilizar o estoque da farmácia do IIER, o novo esquema deve ser solicitado pela Ficha de solicitação de antimicrobianos da CCIH que está na intranet do IIER, conforme modelo abaixo:

Secretaria de Estado da Saúde Instituto de Infectologia "Emílio Ribas" COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR Av. Dr. Arnaldo, 165 – Cerqueira César – São Paulo – SP. CEP 01246-900 – FONE 3896.1347/1421 CNPJ Nº 46.374.500/0008-60			
FICHA DE SOLICITAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS CONTROLADOS / CCIH É OBRIGATÓRIO O PREENCHIMENTO DE TODOS OS CAMPOS			
Nome : _____		Data de Nascimento: ____/____/____ R.G. _____	
Data Internação: ____/____/____		Andar: _____ Leito: _____ Peso: _____	
<input type="checkbox"/>	AMICACINA	<input type="checkbox"/>	DAPTOMICINA
<input type="checkbox"/>	AMPICILINA-SULBACTAM	<input type="checkbox"/>	IMIPENEM
<input type="checkbox"/>	ANFOTERICINA FORMULAÇÃO LIPÍDICA	<input type="checkbox"/>	LEVOFLOXACINA IV
<input type="checkbox"/>	ANIDULAFUNGINA	<input type="checkbox"/>	LINEZOLIDA
<input type="checkbox"/>	CEFEPIME	<input type="checkbox"/>	MEROPENEM
<input type="checkbox"/>	CEFTAZIDIMA SÓDICA	<input type="checkbox"/>	MICAFUNGINA
<input type="checkbox"/>	CIPROFLOXACINO EV	<input type="checkbox"/>	PIPERACILINA-TAZOBACTAN
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	LINEZOLIDA + LEVOFLOXACINA + ETAMBUTOL
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	POLIMIXINA B
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	TEICOPLAMINA
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	TIGECICLINA
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	VANCOMICINA
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	VORICONAZOL

2. Casos de Tuberculose Drogarresistente:

- a. Equipe médica responsável pelo caso deverá enviar email para a Vigilância Epidemiológica epiribas@emilioribas.sp.gov.br com dados do paciente: Nome completo, idade, CPF, ID, para cadastro SITE-TB.
- b. É preciso aguardar liberação das medicações (via Ministério da Saúde) para inserir na prescrição.

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				

Atenção! Em caso de reintrodução de medicação droga a droga a liberação ocorre de imediato pela farmácia quando informado na prescrição. E **não é necessário notificar CCIH ou Vigilância epidemiológica.**



11. Indicadores

Sem indicadores aplicáveis a protocolo por ora.

12. Referências bibliográficas:



1. 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.
2. Tweed CD, Wills GH, Crook AM, Dawson R, Diacon AH, Louw CE, et al. Liver toxicity associated with tuberculosis chemotherapy in the REMoxTB study. *BMC Med.* 2018;16(1):46.
3. 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.
4. Molla Y, Wubetu M, Dessie B. Anti-Tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity and Associated Factors among Tuberculosis Patients at Selected Hospitals, Ethiopia. *Hepat Med.* 2021;13:1-8.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
6. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol.* 2013;3(1):37-49.
7. Ministério da Saúde. Ofício Conjunto No 1/2022/CGDR/.DCCI/SVS/MS: Recomendações técnicas sobre a substituição excepcional e temporária da Amicacina 250mg/mL no tratamento da tuberculose com esquemas especiais. 2022. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/es/node/68385>.

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				

8. Hayashi PH, Fontana RJ, Chalasani NP, Stolz AA, Talwalkar JA, Navarro VJ, et al. Under-reporting and Poor Adherence to Monitoring Guidelines for Severe Cases of Isoniazid Hepatotoxicity. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(9):1676-82.e1.
9. Sundell J, Wijk M, Bienvenu E, Äbelö A, Hoffmann KJ, Ashton M. Factors Affecting the Pharmacokinetics of Pyrazinamide and Its Metabolites in Patients Coinfected with HIV and Implications for Individualized Dosing. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(7):e0004621.
10. Nadkarni GN, Patel AA, Yacoub R, Benjo AM, Konstantinidis I, Annapureddy N, et al. The burden of dialysis-requiring acute kidney injury among hospitalized adults with HIV infection: a nationwide inpatient sample analysis. AIDS. 2015;29(9):1061-6.
11. Romanowski K, Clark EG, Levin A, Cook VJ, Johnston JC. Tuberculosis and chronic kidney disease: an emerging global syndemic. Kidney Int. 2016;90(1):34-40.
12. Milburn H, Ashman N, Davies P, Doffman S, Drobniowski F, Khoo S, et al. Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. Thorax. 2010;65(6):557-70.
13. Rosati S, Cherubini C, Iacomi F, Giannakakis K, Vincenzi L, Ippolito G, et al. Acute rifampicin-associated interstitial tubulopathy in a patient with pulmonary tuberculosis: a case report. J Med Case Rep. 2013;7:106.
14. Chiba S, Tsuchiya K, Sakashita H, Ito E, Inase N. Rifampicin-induced acute kidney injury during the initial treatment for pulmonary tuberculosis: a case report and literature review. Intern Med. 2013;52(21):2457-60.
15. Minardi ML, Fato I, Di Gennaro F, Mosti S, Mastrobattista A, Cerva C, et al. Common and Rare Hematological Manifestations and Adverse Drug Events during Treatment of Active TB: A State of Art. Microorganisms. 2021;9(7).
16. Kassa E, Enawgaw B, Gelaw A, Gelaw B. Effect of anti-tuberculosis drugs on hematological profiles of tuberculosis patients attending at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. BMC Hematol. 2016;16:1.

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emilio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				

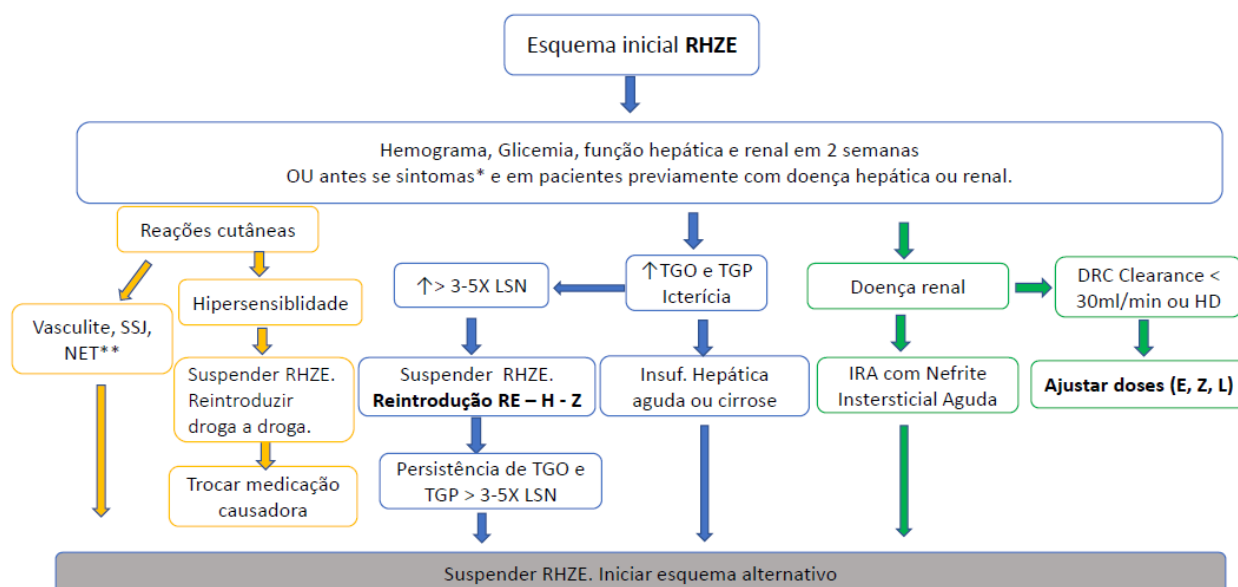
17. Holla SK, Achappa B, Manibettu Raguram P, Yerramsetti S. Isoniazid-induced pure red cell aplasia. BMJ Case Rep. 2018;2018.
18. Azhar W, Zaidi F, Hannan A. Isoniazid Induced Pure Red Blood Cell Aplasia. Cureus. 2020;12(2):e7112.
19. Lehloenya RJ, Dheda K. Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(4):475-86.
20. Sim DW, You HS, Yu JE, Koh YI. High occurrence of simultaneous multiple-drug hypersensitivity syndrome induced by first-line anti-tuberculosis drugs. World Allergy Organ J. 2021;14(7):100562.

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				

Fluxograma 1. Manejo de toxicidades no tratamento de TB

Fluxograma sobre manejo de toxicidade no tratamento de tuberculose



* Icterícia, dor abdominal, vômitos, oligúria, anemia, reação cutânea.

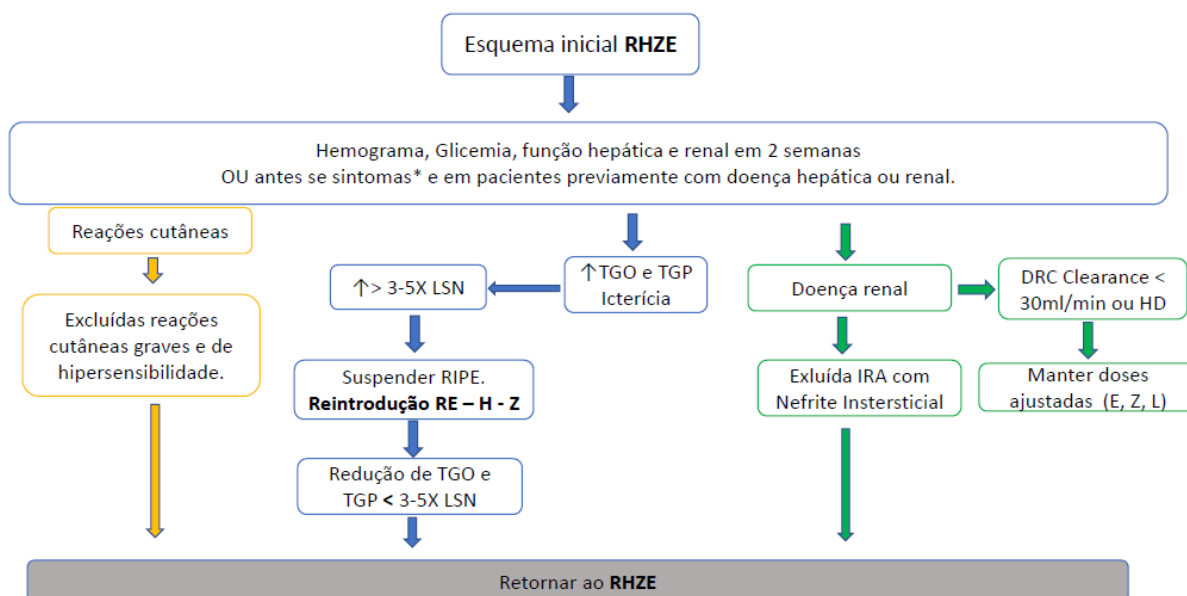
**Síndrome de Stevens Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Protocolo Clínico Manejo de Toxicidades no Tratamento de Tuberculose	PC-DDM-013- v0	Início Vigência 10/10/2022	Término Vigência 10/10/2024	
	Elaboradoras: Ana Angélica Bulcão Portela Lindoso; Evelyn Lepka de Lima; Giselle Burlamaqui Klautau Jussemara Souza da Silva; Yu Ching Lian				

Fluxograma 2. Condições e recomendações de retorno ao esquema RIPE após resolução de toxicidades.

Quando retornar ao esquema RHZE?



SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.