

Artigo de Revisão

Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 2: Fármacos de segunda linha*

Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: Second 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. Descrevemos os mecanismos gerais de ação, absorção, metabolização e excreção dos medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose multidroga resistente (aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, cicloserina/terizidona, etionamida, capreomicina e ácido para-aminossalicílico). 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.

Descritores: Tuberculose; Interações de medicamentos; Antibióticos antituberculose; Ações farmacológicas; Toxicidade de drogas; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos.

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 describe the general mechanism of action, absorption, metabolism, and excretion of the drugs used to treat multidrug resistant tuberculosis (aminoglycosides, fluoroquinolones, cycloserine/terizidone, ethionamide, capreomycin, and para-aminosalicylic acid). 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.

Keywords: Tuberculosis; Drug interactions; Antibiotics, antitubercular; Pharmacologic actions; Drug toxicity, Tuberculosis, multidrug-resistant.

Introdução

No Brasil, os esquemas de tratamento da tuberculose são padronizados desde 1979 pelo Ministério da Saúde. Na última norma técnica,⁽¹⁾ publicada em outubro de 2009 e em concordância com a literatura internacional,⁽²⁾ são considerados como portadores de tuberculose multirresistente os pacientes portadores de bacilos resistentes a isoniazida e rifampicina, ou daqueles resistentes a rifampicina, isoniazida e

a pelo menos outro fármaco de primeira linha, ou ainda aqueles pacientes com falência ao esquema básico. Para esses casos, foi proposto um esquema constituído por estreptomicina, etambutol, terizidona, pirazinamida e uma quinolona (levofloxacina ou ofloxacina).^(1,3) Na impossibilidade de se utilizar a estreptomicina, esta é substituída por amicacina.^(1,3) Pacientes portadores de tuberculose extensivamente

* 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.

resistente (do inglês *extensively drug resistant*) devem ser encaminhados para centros de referência terciária para a utilização de esquemas individualizados com fármacos de reserva, que incluem capreomicina, moxifloxacina, ácido para-aminossalicílico e etionamida.⁽³⁾

Neste artigo de revisão, descreveremos as características principais de cada droga do esquema alternativo utilizado no tratamento da tuberculose, conforme proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil e pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia,^(1,3) assim como os aspectos de sua farmacocinética que sejam relevantes para a compreensão dos seus mecanismos de interação e dos possíveis efeitos adversos.

Aminoglicosídeos (estreptomicina, amicacina, canamicina)

A estreptomicina, isolada em 1944, foi o primeiro fármaco eficaz empregado no tratamento da tuberculose.⁽⁴⁾ A canamicina foi sintetizada em 1957, e a amicacina é um composto semissintético derivado da canamicina, sendo utilizada desde 1972. Os aminoglicosídeos têm ação intracelular irrelevante, atuando sobre o bacilo extracelular. A concentração inibitória mínima (CIM) da estreptomicina, canamicina e amicacina para o bacilo da tuberculose é de, respectivamente, 4-8 µg/mL, 1-8 µg/mL e 0,5-1,0 µg/mL. São fármacos bactericidas, e sua ação é concentração dependente e residual, ou seja, tem efeito bactericida mesmo com a concentração sérica abaixo da CIM.⁽⁵⁻⁸⁾ Tem sido descrita a resistência cruzada entre amicacina e canamicina, mas não entre essas duas drogas e estreptomicina.^(8,9)

Mecanismo de ação

Os aminoglicosídeos inibem a síntese proteica ao ligar-se de maneira irreversível à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, interferindo na integridade da membrana celular. A resistência surge por mutações no gene *rrs*, que codifica o 16S RNA ribossomal, e no gene *rpsL*, que codifica o gene da proteína ribossomal S12.^(5,9)

Metabolização e excreção

A absorção oral é mínima, e a via de administração é a parenteral. Por administração i.m. a absorção é completa, atingindo o pico sérico máximo em 30-90 min, mas a absorção por essa via pode ser mais lenta com aplicações

sucessivas no mesmo local.⁽²⁾ Sugere-se que, no caso de administração i.v., essa seja realizada em 15-30 min para diminuir o risco de efeitos adversos, como por exemplo, bloqueio neuromuscular (ver também o tópico Efeitos Adversos). A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (aproximadamente 10%). Em um período de 24 h, 80-98% do fármaco é excretado por via renal, através de filtração glomerular, como droga inalterada, 1% é excretado pela bile e 1% pelas fezes. A meia-vida da estreptomicina é de 2-3 h, enquanto a meia-vida da amicacina é de 2 h (aumentada, na insuficiência renal, em até 86 h).^(2,10,11)

Sistema Nervoso Central (SNC)

A penetração no líquido cefalorraquidiano (LCR) é baixa, exceto quando as meninges estão inflamadas.^(2,10,11)

Efeitos adversos

- **Ototoxicidade:** A reação adversa mais importante causada pelos aminoglicosídeos é ototoxicidade por lesão do VIII par craniano, incluindo lesões vestibulares (vertigem, ataxia e nistagmo) e cocleares que podem levar a surdez. O risco aumenta com a idade, em pacientes desidratados, com queixas auditivas prévias, com duração prolongada do tratamento, com elevada dose total acumulada ou em associação a diuréticos (furosemida e ácido etacrínico). A lesão vestibular é mais comum e precoce do que a coclear e é mais frequente com o uso da estreptomicina em relação à amicacina. A ototoxicidade obriga a imediata suspensão do medicamento.^(2,10-13)
- **Neurotoxicidade:** Os aminoglicosídeos podem causar parestesias peribucais logo após sua administração. Esse efeito adverso é benigno.^(2,10,11)
- **Nefrotoxicidade:** Os aminoglicosídeos produzem efeitos tóxicos renais por acúmulo da substância nos túbulos renais. São mais comuns nos idosos ou em pacientes com patologia renal prévia. A nefrotoxicidade pode se manifestar clínica e laboratorialmente com oligúria, cilindrúria, proteinúria, diminuição do *clearance* da creatinina e aumento de ureia e creatinina séricas. Pacientes submetidos a mais de uma dose diária do fármaco, em tratamento de longa duração e com alta

dose total acumulada têm maior chance de desenvolver nefrotoxicidade. Ocorre com maior frequência com o uso de ampicilina (3,4-8,7%) do que com o de estreptomicina (2% dos pacientes). Sugere-se a suspensão do medicamento.^(2,10,14-16)

- Bloqueio neuromuscular: Os aminoglicosídeos podem causar bloqueio neuromuscular levando à insuficiência respiratória. Esse pode ocorrer por infusão rápida da droga i.v., em pacientes em uso concomitante de anestésicos ou bloqueadores neuromusculares (curare e succinilcolina) ou que receberam transfusões de sangue de grande monta com a utilização de citrato como anticoagulante. Os sais de cálcio podem reduzir esse efeito, mas a ventilação mecânica pode ser necessária.^(2,10)
- Hipersensibilidade: É rara. Há reação cruzada de hipersensibilidade entre os diferentes fármacos da classe.^(2,10,11)

Utilização na gravidez

Categoria D. Os aminoglicosídeos cruzam rapidamente a barreira placentária e estão contraindicados na gravidez em virtude da possibilidade de induzir ototoxicidade e nefrotoxicidade no recém-nascido.^(2,10,11)

Utilização na amamentação

O medicamento deve ser evitado. Apesar da pobre absorção dos aminoglicosídeos por via oral, existe a possibilidade de alterações na flora intestinal do recém-nascido.^(2,10,11)

Utilização na insuficiência hepática

Podem ser administrados em doses plenas. Entretanto, pacientes com insuficiência hepática severa devem ser avaliados quanto à possibilidade de síndrome hepatorenal concomitante.^(2,10,11)

Utilização na insuficiência renal

Considerando-se que a eliminação do fármaco é quase que exclusivamente por via renal, sugere-se, para os pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 30 mL/min, o ajuste da dose para 12-15 mg/kg ao dia, entre duas e três vezes por semana. O medicamento é removido por diálise peritoneal e hemodiálise. Para pacientes nessas condições, a dose deve ser ajustada e administrada após o procedimento.^(2,10,11)

Interações

- Medicamentos: Os efeitos adversos dos aminoglicosídeos em relação a ototoxicidade e nefrotoxicidade podem ser potencializados com a administração simultânea de anfotericina B, vancomicina, cefalosporina, cisplatina e diuréticos de alça (ácido etacrínico e furosemida). Os aminoglicosídeos podem potencializar os efeitos dos bloqueadores neuromusculares. A administração concomitante desses agentes pode causar depressão respiratória por fraqueza dos músculos respiratórios. Pacientes portadores de miastenia gravis, botulismo, hipocalcemia, hipocalcemia severa ou hipomagnesemia são particularmente suscetíveis a esses efeitos adversos. A interação pode ocorrer se o aminoglicosídeo for administrado antes ou depois do bloqueador neuromuscular. Pacientes em uso de aminoglicosídeos devem ser monitorados para a ocorrência de depressão respiratória durante o período per e pós-operatório.^(2,4,10,11,17,18)

Fluoroquinolonas

As fluoroquinolonas têm sido utilizadas como drogas de reserva no tratamento da tuberculose desde 1985.⁽¹⁹⁾ Entretanto, trabalhos recentes com as fluoroquinolonas de terceira e quarta geração (levofloxacina, moxifloxacina e gatifloxacina) demonstram seu grande potencial e, conseqüentemente, o grande interesse da comunidade científica no uso dessas drogas para o tratamento da tuberculose. Após a administração, ocorre sua ampla distribuição no organismo, incluindo a notável propriedade de atingir o interior das células, incluindo os macrófagos, o que explica sua grande atividade sobre as micobactérias intracelulares.⁽²⁰⁻²²⁾ Não apresentam resistência cruzada com outras drogas antituberculose, e, apesar de estudos in vitro indicarem reações cruzadas entre os diferentes membros da classe,⁽²⁰⁻²²⁾ a levofloxacina e a moxifloxacina têm sido utilizadas mesmo em situações de resistência prévia do bacilo da tuberculose à ofloxacina.^(23,24) As fluoroquinolonas são bactericidas, e a classe apresenta drogas com diversos graus de atividade contra o *Mycobacterium tuberculosis*. As mais efetivas são moxifloxacina e gatifloxacina e, na seqüência, levofloxacina, ofloxacina e ciprofloxacina.^(20,23,25) In vitro, a CIM da ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina e moxifloxacina

para o *M. tuberculosis* é de, respectivamente, 0,5-4,0 µg/mL, 1,0-2,0 µg/mL, 1,0 µg/mL, 0,20-0,25 µg/mL e 0,12-0,50 µg/mL.^(21,26) Estudos recentes mostram que a ciprofloxacina não deve ser indicada para compor o esquema antituberculose.⁽²⁷⁾ Em regiões com alta prevalência de tuberculose, a administração das fluoroquinolonas como agente único para o tratamento empírico de pacientes com suspeita clínica e radiológica de pneumonia bacteriana tem sido realizada; porém, portadores de tuberculose pulmonar não suspeitada ou não diagnosticada podem ter temporariamente uma melhora dos sintomas respiratórios, atrasando o diagnóstico de tuberculose e selecionando bacilos resistentes a fluoroquinolonas.⁽²⁸⁻³⁰⁾

Mecanismo de ação

As fluoroquinolonas inibem a atividade da DNA girase ou da topoisomerase II bacteriana, que regula a topologia do DNA e é essencial à sobrevivência da bactéria. A DNA girase torna a molécula de DNA bacteriana compacta e biologicamente ativa. Ao inibir essa enzima, a molécula de DNA deixa de possuir a propriedade de super-helicoidização (do inglês *supercoiling*) para que possa ocupar um pequeno espaço celular para sua expressão, recombinação e replicação. As extremidades livres do DNA induzem a síntese descontrolada de RNAm e de proteínas, assim como a produção de exonucleases e a degradação cromossômial. Esses fatores levam à morte celular. Também inibem, *in vitro*, a topoisomerase IV, mas esse fato não contribui para a ação antibacteriana sobre o *M. tuberculosis* uma vez que essa enzima está ausente no bacilo.^(20,21) A resistência bacteriana ocorre rapidamente quando a droga é utilizada como monoterapia ou quando acrescentada em regimes já falidos. Três mecanismos principais explicam a resistência: a) mutação na enzima DNA girase, que passa a não sofrer a ação do antibiótico; b) alteração na membrana celular da bactéria, que se torna impermeável às fluoroquinolonas, diminuindo a difusão da droga para o interior da célula; e c) existência de um mecanismo de efluxo que retira a droga do interior da célula bacteriana.⁽²⁰⁾

Metabolização e excreção

As fluoroquinolonas apresentam rápida absorção após a administração oral, atingindo o

pico sérico em 1-3 h. A biodisponibilidade varia entre 90% para a moxifloxacina e 99% para a levofloxacina. Apenas uma pequena proporção é metabolizada no fígado para desmetil-ofloxacina, que possui atividade antibacteriana limitada. A excreção é principalmente renal por secreção tubular ou filtração glomerular, e 65-80% da droga é eliminada de forma inalterada. Uma pequena proporção (4-8%) é eliminada pela bile e pelas fezes. A moxifloxacina, entretanto, apresenta metabolização hepática, e a principal via de excreção (60%) é a biliar, sendo que 45% é excretada de forma inalterada (25% na urina e 20% nas fezes). A meia-vida das fluoroquinolonas varia entre 4 h para a ciprofloxacina até 10-13 h para a moxifloxacina.⁽²⁰⁻²²⁾

SNC

A penetração no LCR é pobre. A concentração da levofloxacina no LCR é de 16-20% do nível sérico. Entretanto, em caso de meninges inflamadas, os níveis de ciprofloxacina e ofloxacina podem atingir 40-90% dos níveis plasmáticos.^(10,31)

Efeitos adversos^(10,20,32-36)

- Gastrointestinais: São os efeitos colaterais mais comuns envolvendo as quinolonas. O paciente pode apresentar náuseas, vômitos, aerofagia, anorexia, desconforto abdominal e diarreia. Ocorrem em 3-17% dos pacientes. A colite pseudomembranosa é um evento raro.
- SNC: Podem ocorrer tonturas, cefaleias, insônia, tremores e alterações do humor em 0,9-11% dos pacientes. Alucinações, delírios e convulsões são raros. Deve ser dada maior atenção a esses efeitos em pacientes idosos e aqueles em uso de teofilina ou anti-inflamatórios não esteroides.
- Reações cutâneas e alergias: Podem ocorrer eritema, prurido e *rash* cutâneo em 0,4-2,2% dos pacientes. Pode haver reação de fototoxicidade com exposição à luz ultravioleta. Urticária, angioedema, reações anafiláticas e vasculites são incomuns.
- Musculoesqueléticos: Artropatias e erosões de cartilagem ocorrem em animais jovens, sobretudo com o uso prolongado e em altas doses, limitando o uso dessas drogas em crianças. Entretanto, o uso dessa classe de drogas tem aumentado em situações especiais, como por exemplo, em crianças com fibrose cística. Nesses casos, somente

foi observada artralgia reversível em 2% dos casos. Tendinite e ruptura do tendão de Aquiles têm sido descritas. É um evento raro e bilateral em 50% dos casos. Frequentemente, isso está associado a fatores predisponentes que incluem uso prévio de corticosteroides, presença de artrite reumatoide ou de insuficiência renal e hemodiálise.

- **Cardiovasculares:** Pode ocorrer o prolongamento do intervalo QT, levando a taquicardia ventricular, inclusive torsades de pointes. É um evento raro. O prolongamento do intervalo QT é dose dependente. Pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática, miocardiopatia, hipomagnesemia, hipocalcemia, em uso de antiarrítmicos classe IA (procainamida e quinidina) e III (amiodarona e sotalol) ou em uso de terfenadina, eritromicina, cisaprida e antidepressivos tricíclicos devem receber especial atenção.
- **Trato urinário:** Pode ocorrer nefrite intersticial, associada à presença de eosinófilos e cristais na urina. São eventos raros. Entretanto, pacientes em uso de quinolonas que apresentem desidratação, diarreia e vômitos devem ser supridos com uma quantidade adequada de líquidos.
- **Endócrinos:** Têm sido descritas alterações nos níveis de glicemia, incluindo hipoglicemia e, menos frequentemente, hiperglicemia sintomática em pacientes diabéticos em uso de hipoglicemiantes orais ou insulina.
- **Laboratoriais:** Leucopenia e eosinofilia ocorrem em menos de 1% dos casos, e a elevação dos níveis de transaminases pode ocorrer em 1-3% dos pacientes. Raramente a terapia é interrompida devido a essas alterações.

Utilização na gravidez

Categoria C. Em princípio, não devem ser usadas na gravidez. Não há evidência de aumento da incidência de anormalidades para crianças de mães tratadas com fluoroquinolonas, mas estudos em animais com ciprofloxacina sugerem que há riscos de lesão das cartilagens articulares do feto e consequente artrite juvenil e lesões articulares. As fluoroquinolonas só deverão ser usadas durante a gravidez quando os benefícios do tratamento se sobrepuserem aos riscos potenciais. A decisão para o uso da droga só poderá ser liberada após a discussão

com clínicos com grande experiência no manejo da tuberculose.^(2,10)

Utilização na amamentação

A ofloxacina é excretada no leite materno.⁽³⁷⁾ Não há dados quanto a levofloxacina e moxifloxacina. Considerando-se os potenciais efeitos adversos das drogas para a criança, a Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere seu uso somente em caso de vital utilidade para a mãe.^(2,10)

Utilização na insuficiência hepática

Podem ser utilizadas sem restrições em pacientes portadores de insuficiência hepática leve e moderada (Child-Pugh classes A e B). Todavia, em caso de doença hepática severa (Child-Pugh C), como no caso de qualquer outra droga, o paciente deve ser avaliado com frequência, clínica e laboratorialmente.^(2,10)

Utilização na insuficiência renal

A dose deve ser ajustada. A OMS sugere que, na vigência de insuficiência renal com *clearance* da creatinina menor que 30 mL/min, a dose de ofloxacina seja ajustada para 600-800 mg três vezes por semana, e a dose de levofloxacina seja ajustada para 750-1.000 mg três vezes por semana. Não é necessário ajustar a dose da moxifloxacina. As quinolonas não são removidas por diálise peritoneal ou hemodiálise.⁽³³⁾

Interações^(2,34,35,38,39)

- **Alimentos:** Os alimentos, exceto produtos lácteos com alta concentração de cálcio, não interferem na absorção de ofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina, como ocorre com as demais quinolonas. Pacientes em uso de ciprofloxacina devem ser alertados quanto ao uso excessivo de alimentos com alto teor de cafeína, tendo em vista a inibição do sistema citocromo P450 pela droga, provocando uma diminuição no *clearance* da substância.
- **Antiácidos:** Os antiácidos que contenham cálcio, alumínio ou magnésio interferem na absorção e na concentração da droga. O sucralfato inibe sua absorção. As quinolonas só devem ser administradas 2 h após o uso de antiácidos. Os bloqueadores de receptores H₂ não interferem na absorção da droga.
- **Medicamentos:** Suplementos vitamínicos contendo zinco ou ferro interferem na

absorção gastrointestinal da droga. As quinolonas têm a capacidade de inibir numerosas subfamílias do citocromo P450, o que provoca um aumento das concentrações plasmáticas de fármacos que se metabolizam por essa via. As quinolonas aumentam o nível sérico de teofilinas, glibenclamida e ciclosporina, assim como a atividade dos anticoagulantes orais. As quinolonas de terceira e quarta geração (levofloxacina e moxifloxacina) não inibem o sistema enzimático citocromo P450 e, portanto, não apresentam interação com as drogas acima citadas. Apesar disso, sugere-se monitorar com mais rigor o *international normalized ratio* em caso da administração conjunta com anticoagulantes orais. A probenecida e a cimetidina podem aumentar os níveis séricos das quinolonas. A administração concomitante de anti-inflamatórios não hormonais pode aumentar o estímulo no SNC e aumentar a possibilidade de convulsões.

Cicloserina/terizidona

A cicloserina/terizidona, sintetizada em 1952, é um análogo estrutural do aminoácido D-alanina, componente importante para a formação da membrana celular bacteriana. A terizidona é a combinação de duas moléculas de cicloserina. Não apresenta reação cruzada com os outros tuberculostáticos. A CIM para o *M. tuberculosis* é de 5-20 mg/mL. Tem ação bacteriostática nas doses usuais.^(2,5,40,41)

Mecanismo de ação

Atua por competição, inibindo as enzimas D-alanil-D-alanina sintetase, alanina racemase e alanina permease, imprescindíveis para a síntese do peptidoglicano que confere rigidez e estabilidade à membrana celular do *M. tuberculosis*. Os mecanismos de resistência em relação ao *M. tuberculosis* não estão bem esclarecidos. Supõe-se que se deva à mutação genética das enzimas acima citadas.^(2,5,41)

Metabolização e excreção

Tem rápida absorção após administração oral, e a biodisponibilidade é de 70-90%. Os níveis plasmáticos máximos ocorrem em 3-4 h após a ingestão. A meia-vida é de 10 h. Não se liga às proteínas plasmáticas. É pouco metabolizada por via hepática. A maior parte da dose (70%) é

excretada pelo rim de forma inalterada no prazo de 72 h. Uma pequena quantidade é eliminada pelas fezes.^(2,10,41)

SNC

A concentração no LCR é próxima a da concentração sérica.⁽¹⁰⁾

Efeitos adversos

- SNC: Apresenta efeitos adversos neurológicos (cefaleia, vertigem, disartria, sonolência, convulsão, confusão mental e déficit de memória) e psiquiátricos (estados psicóticos com reações catatônicas, paranoides e depressivas, com risco de suicídio) que ocorrem, sobretudo, quando a dose diária ultrapassa 500 mg ou quando se associam outros fármacos neurotóxicos, como isoniazida ou etionamida. Estão descritos casos de neuropatia periférica e de alterações de pressão e da quantidade de proteínas no LCR. A administração de piridoxina pode ajudar a prevenir os efeitos neurotóxicos, sendo preconizada a dose de 100-200 mg/dia. O fármaco deve ser administrado sob vigilância estreita em pacientes com antecedentes de epilepsia, perturbações mentais graves, tendências suicidas ou alcoolismo. Em caso de crises convulsivas precipitadas pela droga, suspender temporariamente o fármaco, introduzir terapêutica anticonvulsivante e reiniciar o medicamento em doses menores. Em caso de sintomas psicóticos, suspender a droga entre uma e quatro semanas e iniciar o uso de antipsicóticos até o controle dos sintomas. Se necessário, reduzir a dose caso não interfira no esquema terapêutico. Eventualmente, é necessário associar medicação antipsicótica até o final do tratamento. Os familiares e os profissionais da saúde devem estar atentos para a detecção precoce de alterações de personalidade ou sinais de sintomas depressivos.^(2,10,42,43)
- Efeitos cutâneos: Podem ocorrer *rash* cutâneo e síndrome de Stevens-Johnson. São eventos raros.^(2,42,43)

Utilização na gravidez

Categoria C. Não apresenta efeitos teratogênicos em animais de laboratório. Atravessa a barreira placentária, e não há dados sobre sua segurança em relação ao feto. A

medicação deverá ser utilizada apenas quando não há alternativa terapêutica.^(2,10,42)

Utilização na amamentação

A Academia Americana de Pediatria considera a droga compatível com a amamentação. A criança deve receber doses suplementares de piridoxina.^(2,10,42,44)

Utilização na insuficiência hepática

Pode ser usada sem precauções, exceto em pacientes com hepatite por alcoolismo ou em pacientes com risco elevado de convulsões.^(2,10)

Utilização na insuficiência renal

A dose deve ser ajustada. Em pacientes com *clearance* de creatinina menor que 30 mL/min, recomenda-se a dose de 250 mg/dia ou 500 mg três vezes por semana. Essas doses não estão bem estabelecidas. O paciente deve ser acompanhado com atenção para a detecção de sinais de neurotoxicidade.^(2,10,42) O fármaco é removido por hemodiálise na proporção de 56% e, nessas condições, a administração deve ser feita após o procedimento na dose de 500 mg três vezes por semana.⁽⁴⁵⁾

Interações

- Alimentos: Os alimentos aumentam em 3,5 vezes o tempo de absorção da droga, e o pico de concentração máxima pode diminuir em 35%. Suco de laranja (e provavelmente outras bebidas ácidas) reduz em 15% esse pico. Aconselha-se, quando possível, a administração da droga com água e longe das refeições.⁽⁴⁶⁾
- Antiácidos: Os antiácidos não interferem significativamente na absorção e na concentração da droga.⁽⁴⁶⁾
- Medicamentos: Há evidências de que a associação com etionamida e isoniazida possa potencializar os efeitos neurotóxicos desses medicamentos. Pode aumentar os níveis séricos das fenitoínas e dos anticoagulantes orais, assim como diminuir o da piridoxina. A dose deve ser ajustada para pacientes em uso de anticonvulsivantes e neurolépticos; porém, em virtude dos possíveis efeitos do fármaco sobre o SNC, convém manter o paciente sob estreita vigilância, observando os possíveis efeitos colaterais da associação. A associação com

quinolonas pode agravar os efeitos sobre o SNC. A associação com álcool aumenta o risco de convulsões.^(2,10,42)

Etionamida

É utilizada no tratamento da tuberculose desde 1956 como droga de segunda linha. É um pró-fármaco inativo com estrutura análoga à isoniazida, porém sem resistência cruzada com a mesma, e necessita ser ativada pela enzima bacteriana EthA, uma monooxigenase contendo FAD, e é NADPH específica. Atua nos bacilos intra e extracelulares. A CIM para o *M. tuberculosis* é 0,6-2,5 µg/mL. Nas doses usuais, é um fármaco bacteriostático.^(5,47)

Mecanismo de ação

Embora seja semelhante à isoniazida, inibe a atividade do gene *inhA* do *M. tuberculosis*. Apesar de os mecanismos de inibição diferirem, o resultado é o mesmo: inibição da síntese proteica, impedindo a biossíntese do ácido micólico com o comprometimento da membrana celular bacteriana. A resistência à etionamida é devido a alterações genéticas na EthA. Cepas de *M. tuberculosis* com resistência à isoniazida por alterações do gene *katG* (enzima catalase/ peroxidase) permanecem sensíveis à etionamida, indicando que as enzimas responsáveis pela ativação da isoniazida e da etionamida são diferentes.^(5,21,47)

Metabolização e excreção

A absorção após a administração oral é rápida e completa, atingindo o pico sérico em torno de 1 h. A ligação às proteínas plasmáticas é em torno de 30%, e a biodisponibilidade é de 80%. É metabolizada no fígado e excretada pela urina, sendo 1-5% como droga ativa (inalterada) e o restante sob a forma metabolizada. Sua meia-vida é de 2 h.^(2,47)

SNC

Atinge níveis no LCR semelhantes aos no plasma.^(2,10,47)

Efeitos adversos

- Efeitos gastrointestinais: Produzem efeitos gastrointestinais intensos, incluindo sabor metálico, salivação excessiva, náuseas, vômitos (frequentemente severos), perda

Quadro 1 – Abordagem dos efeitos secundários das drogas antituberculose mais comuns de acordo com a sintomatologia.^(57,58,59)

Efeitos secundários	Provável droga responsável	Controle
Menores		Continuar o tratamento com as drogas, reavaliar as doses.
Anorexia, náuseas, dor abdominal	Rifampicina, pirazinamida e isoniazida	Ingerir os comprimidos ao deitar, ou após pequenas refeições. Aconselhar o paciente a ingerir o medicamento lentamente com pequenos goles de água. Se os sintomas persistirem ou piorarem, se surgirem sinais de vômitos ou sangramento, considerar como um efeito maior.
Artralgia	Pirazinamida	Ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatório não esteroide ou paracetamol.
Sensação de queimação, dormência ou formigamento nos pés e nas mãos	Isoniazida	Piridoxina (50-75 mg) diária.
Sonolência	Isoniazida	Tranquilizar. Ingerir o medicamento antes de deitar.
Urina de cor laranja ou vermelha	Rifampicina	No início do tratamento, os pacientes devem ser avisados que esse fato acontece e é normal.
Síndrome <i>flu-like</i> (febre, calafrios, cefaleia, indisposição e artralgia)	Rifampicina em doses intermitentes	Utilizar rifampicina diariamente.
Prurido cutâneo	Isoniazida e rifampicina	Orientar. Usar anti-histamínicos.
Hiperuricemia (com ou sem sintomas)	Pirazinamida	Orientar. Dieta hipopurínica. Ácido acetilsalicílico.
Maiores		Suspender o medicamento responsável e realizar nova avaliação clínica.
<i>Rash</i> cutâneo com ou sem prurido	Estreptomicina, isoniazida, rifampicina e pirazinamida	Suspender os fármacos.
Surdez (excluída a possibilidade de rolha de cerúmen, por otoscopia)	Estreptomicina	Suspender a estreptomicina.
Vertigem e nistagmo	Estreptomicina	Suspender a estreptomicina.
Icterícia (excluídas outras causas) e hepatite	Rifampicina, isoniazida e pirazinamida	Suspender as drogas antituberculosas. Reiniciar sequencialmente.
Confusão (suspeitar de insuficiência hepática aguda induzida pelas drogas se existir icterícia)	A maioria das drogas antituberculose	Suspender as drogas até o desaparecimento dos sintomas. Solicitar provas funcionais hepáticas e tempo de protrombina. Reiniciar os fármacos sequencialmente.
Alterações visuais (excluídas outras causas)	Etambutol	Suspender o etambutol.
Choque, púrpura, insuficiência renal aguda	Rifampicina	Suspender a rifampicina.
Oligúria	Estreptomicina	Suspender a estreptomicina.
Rabdomiólise com mioglobulinúria e insuficiência renal	Pirazinamida	Suspender a pirazinamida.

de apetite e dor abdominal. Os sintomas melhoram se o medicamento for ingerido junto às refeições ou antes de dormir. Eventualmente, pode ser recomendável o aumento progressivo das doses até atingir a dose plena e/ou utilizar antieméticos.^(2,10,39,42)

- **Hepatotoxicidade:** A etionamida apresenta estrutura similar à isoniazida e, em consequência desse fato, pode causar efeitos colaterais similares. A hepatotoxicidade (hepatite tóxica) pode ocorrer em aproximadamente 4,3% dos pacientes, sobretudo quando há patologia

hepática ou alcoolismo prévio. A alteração hepática pode ocorrer em até cinco meses após o início do tratamento com o fármaco, e questiona-se se por toxicidade direta ou por hipersensibilidade. O quadro hepático habitualmente regride com a suspensão da droga.^(2,10,39)

- Neurotoxicidade: Neurite periférica, neurite óptica, diplopia, irritabilidade, ansiedade, depressão, alucinação, convulsões e psicose foram descritas em 1-2% dos pacientes. Deve ser administrada com precaução em pacientes com instabilidade mental prévia. Os efeitos neurológicos podem ser minimizados com a administração de 50-100 mg de piridoxina/dia.^(2,10,47)
- Cardiovasculares: Pode ocorrer hipotensão postural.^(43,48)
- Efeitos endócrinos: Podem ocorrer ginecomastia, alopecia, hipotireoidismo, impotência e menorragia. A etionamida dificulta o controle da glicemia em pacientes portadores de diabetes mellitus.^(2,10,49)
- Reações cutâneas: Podem ocorrer acne, fotossensibilidade e exantema. Trombocitopenia e púrpura têm sido relatadas esporadicamente.^(2,10,49)

Utilização na gravidez

Categoria C. Cruza a barreira placentária. O uso de etionamida durante a gravidez é controverso. Em roedores, doses altas de etionamida estão associadas a efeitos teratogênicos. Em humanos, dois estudos revisando 47 casos não mostraram efeitos deletérios, mas há um relato de sete malformações em recém-nascidos em 23 pacientes após o uso materno da droga.^(50,51) A etionamida só deverá ser usada durante a gravidez quando os benefícios do tratamento se sobrepuserem aos riscos potenciais. A decisão para o uso da droga só poderá ser liberada após a discussão com clínicos com grande experiência no manejo da tuberculose.^(2,10,47,49)

Utilização na amamentação

Não há dados sobre a concentração da droga no leite materno. Aconselha-se evitar o uso do medicamento nesse período.^(2,39,51)

Utilização na insuficiência hepática

Deve ser utilizada com precaução em pacientes portadores de doenças hepáticas e sob monitoração contínua.^(2,10)

Utilização na insuficiência renal

Em pacientes com *clearance* de creatinina menor que 30 mL/min ou que estão em hemodiálise, a dose deve ser reduzida para 250-500 mg/dia. O fármaco não é removido por hemodiálise.^(2,10,45)

Interações

- Alimentos: Os efeitos dos alimentos na biodisponibilidade da droga são mínimos.⁽³⁴⁾
- Antiácidos: Os antiácidos não interferem na absorção da droga.⁽³⁴⁾
- Medicamentos: A associação com terizidona ou isoniazida pode potencializar os efeitos neurotóxicos de medicamentos (alucinações, irritabilidade, tremores, depressão, convulsões, psicose e neuropatia periférica). A associação com ácido para-aminossalicílico pode aumentar a toxicidade hepática e a possibilidade de hipotireoidismo. A associação com álcool pode produzir reações psicóticas.^(2,44)

Capreomicina

Antibiótico polipeptídico obtido a partir do *Streptomyces capreolus* e utilizado como tuberculostático desde 1959. A CIM para o *M. tuberculosis* é de 10 µg/mL. A capreomicina possui estrutura química diferente dos aminoglicosídeos, mas, entre os dois grupos, existe uma grande semelhança com relação à atividade antibacteriana e aos efeitos adversos. Não apresenta reação cruzada com estreptomicina, mas pode apresentar reação cruzada com algumas cepas resistentes a amicacina e canamicina.^(8,52,53)

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação é pouco conhecido. Acredita-se que seja ativa por interferir na síntese proteica bacilar.⁽⁵²⁾

Metabolização e excreção

Não é absorvida por via oral. É administrada i.m., e a absorção pode ser retardada em casos da utilização do mesmo local de aplicação repetidamente. A distribuição tissular não é totalmente conhecida. Atinge o pico sérico em 1-2 h, a meia-vida plasmática é de 4-6 h em pacientes com função renal normal, podendo

atingir até 55 h nos casos de insuficiência renal. A maior parte da dose (50-60%) é excretada por filtração glomerular 12 h após a administração, e uma pequena parte é excretada por via biliar.^(2,52)

SNC

Atinge o LCR somente quando as meninges estão inflamadas.⁽²⁾

Efeitos adversos

Nefrotoxicidade (20-25% dos pacientes), dano tubular renal, proteinúria, distúrbios eletrolíticos, urticária e *rash* maculopapular são frequentes.^(2,10)

Ototoxicidade (sobretudo vestibular), alterações eletrolíticas (queda nos níveis séricos de cálcio, magnésio e potássio), dor, edema e abscesso no local das aplicações são ocasionais.^(2,10)

Utilização na gravidez

Categoria C. É menos ototóxica em adultos do que os aminoglicosídeos. Ainda assim, deve ser evitada na gestação, pois não se sabe se esses dados podem ser extrapolados para a saúde do feto. Se for essencial o uso de algum agente injetável na gestação, a capreomicina deve ser a primeira escolha.^(2,10)

Utilização na amamentação

As concentrações da droga no leite materno não são conhecidas. Deve ser evitada.^(2,10)

Utilização na insuficiência hepática

Não é necessário o ajuste de doses.⁽¹⁰⁾

Utilização na insuficiência renal

Deve ser usada com bastante cautela em pacientes com *clearance* de creatinina menor que 30 mL/min ou em hemodiálise. Nessas situações, a dose deve ser ajustada para 12-15 mg/kg em duas ou três doses semanais. O fármaco é retirado por diálise e deve ser administrado após essa.^(2,10)

Interações

Medicamentos: Não deve ser administrada com bloqueadores neuromusculares, aminoglicosídeos e polimixina B pela possibilidade de efeitos tóxicos aditivos.^(2,10)

Ácido para-aminossalicílico

É utilizado como tuberculostático desde 1946. A partir de 1955 e por quase 15 anos, o ácido para-aminossalicílico foi considerado como droga de primeira linha em um esquema que associava isoniazida e estreptomicina. O ácido para-aminossalicílico é utilizado como ácido ou como sal de sódio. É bacteriostático, e a CIM para o *M. tuberculosis* é de 1 µg/mL. Atua preferencialmente nos bacilos extracelulares. Atualmente, a medicação pode ser oferecida em grânulos acondicionados em envelopes de 4 g em substituição às antigas cápsulas de 500 mg.^(2,5,8,54)

Mecanismo de ação

Ainda não está elucidado, acreditando-se que seja por interferência na síntese de ácido fólico bacilar e por inibição da captação de ferro.^(2,54)

Metabolização e excreção

É administrado por via oral. A forma granular é mais bem tolerada do que a forma em cápsulas. A ingestão de 4 g na forma granular leva a uma concentração sérica máxima do fármaco de 20-60 µg/mL após 4-6 h. A ingestão em forma em cápsulas atinge o pico sérico em 1,5-2,0 h. A meia-vida é de 1 h, e as concentrações plasmáticas são desprezíveis após 4-5 h, o que justifica a necessidade de doses de 10-12 g para manter a atividade bacteriostática. A metabolização é intestinal e hepática, via acetilação, para ácido N-acetil-para-aminossalicílico. A excreção (mais de 80%) é renal através de filtração glomerular e secreção tubular.^(2,54-56)

SNC

A concentração no LCR atinge 10-50% da concentração plasmática em presença de inflamação meníngea.^(2,10)

Efeitos adversos

Efeitos gastrointestinais (anorexia, diarreia, náuseas e vômitos) e hipotireoidismo, esse último especialmente em associação com etionamida, são comuns. A função tireoidiana volta ao normal após a retirada da droga.^(2,10)

Hepatite (0,3-0,5%), reações alérgicas (febre, *rash* e prurido), anemia hemolítica, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, síndrome de má absorção e aumento de volume

da tireoide são raros, assim como efeitos adversos cardiovasculares (pericardite), neurológicos (encefalopatia), respiratórios (pneumonia eosinofílica) e oculares (neurite óptica). Deve ser usado com cautela em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase e em pacientes alérgicos à aspirina.^(2,10,55)

Utilização na gravidez

Categoria C. Existem relatos de anomalias congênitas quando administrado no primeiro trimestre da gestação. O fármaco deve ser usado somente quando não houver alternativa terapêutica.^(2,10)

Utilização na amamentação

É secretado no leite materno (1/70 da concentração plasmática materna). Pode ser utilizado.⁽⁴⁴⁾

Utilização na insuficiência hepática

Utilizar com cautela. É necessário monitorar as enzimas hepáticas.⁽¹⁰⁾

Utilização na insuficiência renal

Não é necessário o ajuste de doses. Entretanto, o fármaco pode exacerbar a acidose e a cristalúria em pacientes portadores de insuficiência renal grave. O ácido para-aminossalicílico sódico pode também aumentar a volemia nessa situação.^(2,10)

Interações

- Alimentos: Os alimentos aumentam a absorção do fármaco. Pode ser administrado com água, suco de laranja ou alimentos gordurosos.⁽⁴⁶⁾
- Antiácidos: Não interferem na absorção da droga.⁽⁴⁶⁾
- Medicamentos: A digoxina pode reduzir a absorção do ácido para-aminossalicílico. A etionamida pode aumentar a toxicidade hepática e hipotireoidismo. A isoniazida provoca aumento da acetilação, resultando em aumento do seu nível sérico. O uso concomitante de inibidores da enzima conversora de angiotensina pode causar redução do efeito anti-hipertensivo, e o uso de bloqueadores dos canais de cálcio pode aumentar o efeito anticoagulante do ácido para-aminossalicílico. O uso concomitante de inibidores de anidrase carbônica pode causar uma potencialização dos efeitos adversos de ambos os lados, assim como

o de corticosteroides sistêmicos, com o aumento dos efeitos adversos, sobretudo os gastrointestinais. Os diuréticos de alça podem ter seu efeito reduzido e, inversamente, podem aumentar o nível sérico do ácido para-aminossalicílico. Os anti-inflamatórios não esteroides não seletivos, com exceção do diclofenaco, podem aumentar os efeitos adversos do ácido para-aminossalicílico. O ácido para-aminossalicílico pode aumentar os efeitos hipoglicemiantes da sulfonilureia e também aumentar o risco de sangramento quando utilizado em associação com anticoagulantes orais, trombolíticos e salicilatos.^(2,10)

O Quadro 1 mostra os efeitos adversos mais comuns dos principais fármacos tuberculostáticos e as condutas recomendadas de acordo com a sintomatologia.⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾

O Anexo 1 mostra um resumo das interações medicamentosas das drogas antituberculose.^(10,17,38,39,60)

Considerações finais

Os fármacos utilizados para o tratamento da tuberculose multirresistente são geralmente menos eficazes, mais tóxicos e mais dispendiosos do que os fármacos do esquema básico. Essas características tornam o tratamento mais longo, com um custo monetário mais elevado (até 100 vezes mais) e com uma possibilidade maior de eventos adversos, além de diminuição da aderência e aumento da falência. A relação paciente/equipe de saúde, o reconhecimento precoce dos efeitos adversos e o conhecimento das particularidades farmacológicas das drogas envolvidas permitem a adoção da conduta mais adequada em cada caso e para cada paciente, evitando-se, assim, reações potencialmente fatais.

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. World Health Organization. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: Emergency Update 2008. Geneva: World Health Organization, Stop TB Department; 2008.
3. 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.
4. STREPTOMYCIN treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J*. 1948;2(4582):769-82.
 5. Zhang Y. The magic bullets and tuberculosis drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:529-64.
 6. Rieder HL. Intervenciones para el control y la eliminación de la tuberculosis. Paris: Unión internacional contra la tuberculosis y enfermedades respiratorias. 2007; p. 32-5.
 7. Chen LF, Kaye D. Current use for old antibacterial agents: polymyxins, rifamycins, and aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(4):1053-75, x.
 8. Coll P. Active drugs against *Mycobacterium tuberculosis* [Article in Spanish]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(8):474-80.
 9. Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. *Tuber Lung Dis*. 1998;79(1):3-29.
 10. 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.
 11. World Health Organization. The Treatment of Tuberculosis Guidelines. Geneva: World Health Organization; 2010.
 12. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, Simone PM, Goble M, Huitt GA, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis*. 2004;38(11):1538-44.
 13. Guthrie OW. Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology*. 2008;249(2-3):91-6.
 14. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(7):1549-55.
 15. Rougier F, Claude D, Maurin M, Sedoglavic A, Ducher M, Corvaisier S, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity: modeling, simulation, and control. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(3):1010-6.
 16. de Jager P, van Altena R. Hearing loss and nephrotoxicity in long-term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(7):622-7.
 17. Pai MP, Momary KM, Rodvold KA. Antibiotic drug interactions. *Med Clin North Am*. 2006;90(6):1223-55.
 18. Gilbert DN, Leggett JE. Aminoglycosides. 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. 359-84.
 19. Tsukamura M, Nakamura E, Yoshii S, Amano H. Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280) on pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131(3):352-6.
 20. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(7):432-42.
 21. Di Perri G, Bonora S. Which agents should we use for the treatment of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*? *J Antimicrob Chemother*. 2004;54(3):593-602.
 22. van den Boogaard J, Kibiki GS, Kisanga ER, Boeree MJ, Aarnoutse RE. New drugs against tuberculosis: problems, progress, and evaluation of agents in clinical development. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3):849-62.
 23. Yew WW, Chan CK, Leung CC, Chau CH, Tam CM, Wong PC, et al. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest*. 2003;124(4):1476-81.
 24. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood SS, Furin JJ, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2008;359(6):563-74.
 25. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh ML, Goble M, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(10):1103-9.
 26. Davies GR, Nuermberger EL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis (Edinb)*. 2008;88 Suppl 1:S65-S74.
 27. Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD004795.
 28. Yoon YS, Lee HJ, Yoon HI, Yoo CG, Kim YW, Han SK, et al. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(11):1215-9.
 29. Devasia RA, Blackman A, Gebretsadik T, Griffin M, Shintani A, May C, et al. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: the effect of duration and timing of fluoroquinolone exposure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(4):365-70.
 30. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Lau TY, Leung WM, Tam CM, et al. Newer fluoroquinolones for treating respiratory infection: do they mask tuberculosis? *Eur Respir J*. 2010;35(3):606-13.
 31. Suh B, Lorber B. Quinolones. *Med Clin North Am*. 1995;79(4):869-94.
 32. *Handbook of Anti-Tuberculosis Agents*. *Tuberculosis (Edinb)*. 2008;88(2):119-21.
 33. *Handbook of Anti-Tuberculosis Agents*. *Tuberculosis (Edinb)*. 2008;88(2):127-31.
 34. O'Donnell JA, Gelone SP. Fluoroquinolones. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14(2):489-513, xi.
 35. Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, et al. A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Drugs*. 2002;62(1):13-59.
 36. Bolon MK. The newer fluoroquinolones. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(4):1027-51, x.
 37. Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikos G, Gazis J, Aravantinos D, Sfikakis P. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med*. 1989;87(5A):49S-51S.
 38. Yew WW. Clinically significant interactions with drugs used in the treatment of tuberculosis. *Drug Saf*. 2002;25(2):111-33.
 39. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Hospital das Clínicas. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. Normas para o diagnóstico, tratamento,

- isolamento e prevenção da tuberculose. São Paulo: Hospital das Clínicas/FMUSP; 2009.
40. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(11):1320-30.
 41. Handbook of Anti-Tuberculosis Agents. Tuberculosis (Edinb). 2008;88(2):100-1.
 42. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Tuberculose Multirresistente: Guia de Vigilância Epidemiológica. Rio de Janeiro: Centro de Referência Professor Hélio Fraga/SVS/Ministério da Saúde e Projeto MSH; 2007.
 43. Seaworth BJ. Multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(1):73-105.
 44. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001;108(3):776-89.
 45. Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, Childs JM, Peloquin CA. The effect of hemodialysis on cycloserine, ethionamide, para-aminosalicylate, and clofazimine. *Chest*. 1999;116(4):984-90.
 46. Caminero Luna JA. Guia de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Paris: Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias; 2003.
 47. Morlock GP, Metchock B, Sikes D, Crawford JT, Cooksey RC. *ethA*, *inhA*, and *katG* loci of ethionamide-resistant clinical Mycobacterium tuberculosis isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(12):3799-805.
 48. 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.
 49. Handbook of Anti-Tuberculosis Agents. Tuberculosis (Edinb). 2008;88(2):106-8.
 50. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax*. 2001;56(6):494-9.
 51. Shin S, Guerra D, Rich M, Seung KJ, Mukherjee J, Joseph K, et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin Infect Dis*. 2003;36(8):996-1003.
 52. Handbook of Anti-Tuberculosis Agents. Tuberculosis (Edinb). 2008;88(2):89-91.
 53. 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.
 54. Para-aminosalicylic acid. Tuberculosis (Edinb). 2008;88(2):137-8.
 55. Petri Jr WA. Quimioterapia da tuberculose, complexo mycobacterium avium e hanseníase. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006. p.1083-101.
 56. Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs*. 2002;62(15):2169-83.
 57. Silva Jr JB. Tuberculose: Guia de vigilância epidemiológica. *J Bras Pneumol*. 2004;30(Suppl 1):S57-S86.
 58. 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.
 59. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2009.
 60. Morrone N, Marques JF, Fazolo N, Soares LC, Macedo L. Reações adversas das drogas tuberculostáticas. *J Pneumol*. 1993;19:52-9.

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 Tisiologia, 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.

Anexo 1 – Interação medicamentosa dos tuberculostáticos com alimentos e outras drogas. ^(10,17,38,39,60)**Rifampicina**

Alimentos (diminui a absorção da rifampicina)
Ácido para-aminossalicílico (diminui absorção da rifampicina)
Amiodarona (diminui o nível sérico da amiodarona)
Anticoagulante oral (diminui o nível sérico do anticoagulante)
Anticoncepcional (diminui o nível sérico do contraceptivo)
Anticonvulsivante (diminui o nível sérico do anticonvulsivante)
Antidepressivos tricíclicos (diminui o nível sérico dos antidepressivos)
Antipsicóticos (diminui o nível sérico dos antipsicóticos)
Barbitúricos e benzodiazepínicos (diminui os níveis séricos dos barbitúricos e benzodiazepínicos)
Beta-bloqueador (diminui o nível sérico do beta-bloqueador)
Ciclosporina (diminui o efeito da ciclosporina)
Cetoconazol (diminui o nível sérico do cetoconazol)
Codeína (diminui o nível sérico da codeína)
Corticoides (diminui o nível sérico do corticóide)
Dapsona (possível diminuição do nível sérico da dapsona)
Digital (diminui o nível sérico do digital)
Diltiazem (diminui o nível sérico do diltiazem)
Enalapril (diminui o nível sérico do enalapril)
Estatinas (diminui o nível sérico das estatinas)
Fluconazol (diminui o nível sérico do fluconazol)
Haloperidol (diminui o nível sérico do haloperidol)
Hipoglicemiantes orais (diminui o nível sérico dos hipoglicemiantes)
Itraconazol (diminui o nível sérico do itraconazol)
Metadona (diminui o nível sérico da metadona)
Morfina (diminui o nível sérico da morfina)
Narcóticos e analgésicos (diminui o nível sérico dos narcóticos e analgésicos)
Propafenona (diminui o nível sérico da propafenona)
Nifedipina (diminui o nível sérico da nifedipina)
Quinidina (diminui o nível sérico da quinidina)
Teofilina (diminui o nível sérico da teofilina)
Verapamil (diminui o nível sérico do verapamil)
Isoniazida + cetoconazol (maior hepatotoxicidade)
Etionamida (maior hepatotoxicidade)
Fenil-hidantoína (maior hepatotoxicidade)
Isoniazida (maior hepatotoxicidade)
Sulfas (maior hepatotoxicidade)
Pirazinamida (maior excreção do ácido úrico)
Efavirenz (diminui o nível sérico do efavirenz)
Lopinavir/Ritonavir (diminui os níveis séricos do lopinavir)
Indinavir (diminui os níveis séricos do indinavir)
Lopinavir/Ritonavir (diminui os níveis séricos do lopinavir)
Nelfinavir (diminui os níveis séricos do nelfinavir)
Saquinavir (diminui os níveis séricos de saquinavir)
Zidovudine (diminui os níveis séricos de zidovudine)

Isoniazida <ul style="list-style-type: none">Alimentos (diminui a absorção da isoniazida)Acido valproico (aumenta a concentração sérica do ácido valproico)Antiácidos/hidróxido de alumínio (diminui a absorção da isoniazida)Anticoagulante oral (aumenta a concentração sérica do anticoagulante)Benzodiazepínicos (aumenta a concentração sérica de benzodiazepínicos)Enflurano (possibilidade de nefrotoxicidade)Carbamazepina (aumenta a concentração sérica da carbamazepina)Corticóides (diminui o nível sérico da isoniazida)Cetoconazol (diminui a concentração sérica do cetoconazol)Cicloserina (maior neurotoxicidade)Diazepam (aumenta a concentração sérica do diazepam)Dissulfiram (possibilidade de eventos psicóticos)Fenitoína (aumenta a concentração sérica da fenitoína)Levodopa (aumenta a concentração sérica das catecolaminas)Paracetamol (maior hepatotoxicidade)Rifampicina (maior hepatotoxicidade)Teofilina (aumenta a concentração da teofilina)Queijos e vinho tinto (inibição da monoamino-oxidase)Peixes (aumento concentração de histamina)
Pirazinamida <ul style="list-style-type: none">Alopurinol (diminuição do efeito do alopurinol, a pirazinamida aumenta níveis séricos do ácido úrico)Colchicina (diminuição do efeito da colchicina, a pirazinamida aumenta níveis séricos do ácido úrico)Ciclosporina (diminui a concentração sérica da ciclosporina)Cetoconazol (maior hepatotoxicidade)Etionamida (pode incrementar os efeitos adversos da etionamida)Rifampicina (maior hepatotoxicidade)Isoniazida (maior hepatotoxicidade)
Etambutol <ul style="list-style-type: none">Antiácidos (diminui a absorção do etambutol)Etionamida (aumenta a possibilidade dos efeitos neurotóxicos do etambutol)Pirazinamida (aumenta a possibilidade de hepatotoxicidade)Didanosina e zalcitabina (potencializa a neurite periférica)
Aminoglicosídeos (estreptomicina, amicacina) <ul style="list-style-type: none">Aciclovir (maior possibilidade de nefrotoxicidade)Ácido etacrínico (maior possibilidade de ototoxicidade)Anfotericina (maior possibilidade de nefrotoxicidade)Anticoagulantes orais (maior efeito do anticoagulante)Anti-inflamatórios não esteroides (maior possibilidade de ototoxicidade e nefrotoxicidade)Capreomicina (maior possibilidade de ototoxicidade e nefrotoxicidade)Cefalosporinas (maior possibilidade de nefrotoxicidade)Cisplatina (maior possibilidade de nefrotoxicidade)Ciclosporina (maior possibilidade de nefrotoxicidade)Furosemida (maior possibilidade de ototoxicidade)Metotrexato (possível aumento da toxicidade do metotrexato)Polimixinas (maior nefrotoxicidade)Vancomicina (maior ototoxicidade e nefrotoxicidade)Bloqueadores neuromusculares (efeito aditivo)

<p>Etionamida</p> <ul style="list-style-type: none"> Álcool (aumento da possibilidade de reações psicóticas) Antituberculostáticos (maiores efeitos adversos) Isoniazida (aumento temporário da concentração sérica da isoniazida) Ácido para-aminossalicílico (aumenta a possibilidade de hipotireoidismo) Terizidona (aumenta a possibilidade de efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso central) Dapsona (potencializa a neurite periférica)
<p>Cicloserina (terizidona)</p> <ul style="list-style-type: none"> Álcool (aumento dos efeitos do álcool e tonturas) Anticoagulante (aumento da concentração sérica do anticoagulante) Etionamida (possibilidade de aumento dos efeitos tóxicos no sistema nervoso central) Fenitoína (aumento da concentração sérica da fenitoína) Isoniazida (possibilidade aumento dos efeitos tóxicos no sistema nervoso central) Vitamina B₆ (aumenta o clearance da vitamina B₆)
<p>Quinolonas</p> <ul style="list-style-type: none"> Antiácidos com cátions Ca, Mg, Al, Fe (diminui a absorção das quinolonas) Sucralfato (diminui a absorção das quinolonas) Medicamentos metabolizados pelo citocromo P450: <ul style="list-style-type: none"> Ciclosporina, teofilina, varfarina, fenitoína, sulfonilureia (aumento da ação desses medicamentos) Anti-inflamatórios não esteróides (aumento da estimulação do sistema nervoso central e possíveis convulsões) Probenecida (aumento dos níveis séricos da quinolona) Teofilina (aumento dos níveis séricos da teofilina)
<p>Capreomicina</p> <ul style="list-style-type: none"> Bloqueadores neuromusculares (aumento dos efeitos adversos de ambas as drogas) Aminoglicosídeos (aumento dos efeitos adversos de ambas as drogas) Polimixina B (aumento dos efeitos adversos de ambas as drogas)
<p>Acido para-aminossalicílico</p> <ul style="list-style-type: none"> Anticoagulantes (possibilidade de aumentar o efeito anticoagulante) Digoxina (diminui o nível sérico da digoxina) Corticosteroides (possibilidade de aumentar efeitos adversos do corticosteroides) Etionamida (aumenta a possibilidade de hipotireoidismo e hepatotoxicidade) Isoniazida (possibilidade de aumentar o nível sérico da isoniazida) Probenecida (aumenta a concentração sérica do ácido para-aminossalicílico) Vitamina B₁₂ (diminui o nível sérico da vitamina B₁₂) Sulfonilureia: (pode aumentar os efeitos hipoglicemiantes da sulfonilureia)