



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS
COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE
SCS-QD. 04-BL.A –ED.PRINCIPAL-1º ANDAR-BRASILIA-70304-000
(061)32138234/8231

ESQUEMAS INDIVIDUALIZADOS PARA TRATAMENTO DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE

A Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (CGPNCT) informa:

1. Indicações de uso da capreomicina, clofazimina e ácido paraminossalicílico (PAS):

Os medicamentos estão disponíveis somente para o tratamento da tuberculose com resistência extensiva – TB XDR (comprovada laboratorialmente pelo teste de sensibilidade antimicrobiana – TSA, apresentando resistência a rifampicina, isoniazida, fluoroquinolona e um injetável de segunda linha) ou aqueles casos com critérios de falência para tuberculose multirresistente – TB MDR.

Para confirmar a resistência extensiva é necessário solicitar o mais precocemente possível a cultura com identificação de espécie e TSA para os medicamentos de segunda linha.

2. Composição do esquema terapêutico:

A composição do esquema terapêutico será chancelada pelo **Grupo de validação da CGPNCT**, formado por médicos especialistas em tuberculose resistente, responsáveis pela validação dos casos no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITETB).

Importante descrever no SITETB todas as informações pertinentes de cada caso, histórico de tratamento, assim como exames laboratoriais complementares, isso subsidiará o validador na tomada de decisão em relação ao melhor esquema terapêutico indicado.

Somente casos validados no SITETB poderão fazer uso dos medicamentos.

- **Clofazimina**

A clofazimina (50 mg), na forma de cápsula gelatinosa, deve ser ingerida, de preferência, junto às refeições ricas em gordura, pois aumenta a absorção e a biodisponibilidade do medicamento.

Posologia recomendada:

Faixa de peso	Dose	Observação
≤ 60 kg	100 mg/dia	Usar oral, em dose única diária. O uso nos esquemas para TBMDR/XDR deve perdurar todo o tratamento.
> 60 kg	200 mg/dia	

Reações adversas: Reações gastrointestinais como dor abdominal, diarreia, náusea, vômitos e intolerância são frequentes (50%). Hiperpigmentação cutânea ocorre em 75% a 100% dos pacientes, embora reversível, o efeito pode durar meses a anos após o término do uso. Outras reações são: pele seca, rash cutâneo e prurido; alterações da cor dos fluidos corporais e na pigmentação dos olhos; cefaleia, tontura, sonolência, fadiga, alterações no paladar e visão turva. Deve-se ter cautela ao dirigir e manipular máquinas.

Não recomenda-se o uso durante gravidez ou lactação: A clofazimina atravessa a barreira placentária e pode causar alterações na coloração do feto, além do risco de teratogenicidade, por retardamento da ossificação craniana. O medicamento também é passado ao bebê pelo leite materno.

Doença renal: Doses usuais.

Doença hepática: Insuficiência hepática severa, as doses devem ser ajustadas.

Armazenamento: A temperatura não deve ser superior a 25°C, com recipiente bem fechado e longe de umidade.

- **Capreomicina**

Apresentação em frasco-ampola de 1000 mg.

Posologia recomendada:

Faixa de peso	Dose	Observação
≤ 50 kg	500 mg	Uso intramuscular. Nos esquemas para TBMDR/XDR está recomendado o uso por 9 meses, sendo que: <ul style="list-style-type: none"> • Nos dois primeiros meses, usar 05 (cinco) vezes por semana; • Nos próximos sete meses, usar 03 (três) vezes por semana (até completar 120 g).
> 50 kg	1000 mg	

Possui graus variáveis de resistência cruzada com aminoglicosídeos (estreptomicina e amicacina).

Não está indicado o uso durante a gestação.

Uso em crianças: Na eventual necessidade de uso em crianças menores de 10 anos (avaliar risco x benefício), o cálculo da dose será delineado pelo peso (15 a 20 mg/kg/dia, com uma dosagem máxima de 1000 mg/dia).

Reações adversas: As principais reações adversas são relacionadas aos rins (insuficiência renal) e ao oitavo par craniano (hipoacusia, surdez, náusea, vômito e vertigem), usar com cautela e avaliar interrupção do medicamento. Podem ocorrer também anormalidades eletrolíticas, tais como: diminuição dos níveis séricos de potássio, cálcio e magnésio.

Doença renal: Usar com cautela em pacientes portadores de insuficiência renal.

Interações medicamentosas: Evitar uso concomitante a relaxantes musculares não despolarizantes e outros agentes nefro e ototóxicos.

Recomendações de monitoramento durante o tratamento: Monitorar frequentemente (mensalmente) a função renal e a dosagem de potássio sérico durante o tratamento, nos pacientes com maior risco de nefrotoxicidade (idosos, diabéticos, pessoas vivendo com e com HIV/Aids) e avaliação audiométrica periódica.

Preparação: Deve-se adicionar 2ml de água para injeção ou uma solução isotônica de Cloreto de Sódio ao frasco, aquecendo-o gentilmente entre as mãos para facilitar a dissolução e então a solução ficará transparente após 3 a 5 minutos. Após a reconstituição, a solução de Capreomicina pode ser utilizada em até 14 dias se armazenada entre 2°C a 8°C. Após aberto, se armazenada em temperaturas superiores deve ser utilizada em até 48 horas.

Armazenamento: O frasco lacrado deve ser armazenado em temperatura ambiente (não superior a 25°C) e longe de umidade.

- **PAS**

O PAS (sachê de 4g) é melhor absorvido em meio ácido, portanto recomenda-se a ingestão do medicamento junto a uma alimentação ligeiramente ácida (suco de laranja, maçã, tomate ou iogurte), com volume de líquido suficiente para permitir a ingestão dos grânulos. Os grânulos não podem ser diluídos, os mesmos devem ser ingeridos inteiros.

Posologia recomendada:

Faixa de peso	Dose	Observação
≤ 60 kg	8 g/dia (2 sachês)	Usar oral, em dose única diária.
> 60 kg	12 g/dia (3 sachês)	O uso nos esquemas para TBMDR/XDR deve perdurar todo o tratamento.

Reações adversas: Intolerância gastrointestinal (náusea, diarreia e anorexia) são comuns; hipotireoidismo e bócio foram documentados, principalmente com uso por mais de seis meses e concomitância ao uso com a etionamida; hepatotoxicidade pode ocorrer em 0,5% dos pacientes; reações de hipersensibilidade podem ocorrer (contraindicado em pacientes com alergia à aspirina); anemia (dificuldade de absorção da vitamina B12) e trombocitopenia. Pode causar hipoglicemia em diabéticos.

Contraindicado no primeiro trimestre da gestação, nesse período anomalias congênicas foram observadas quando o PAS foi utilizado no primeiro trimestre de gestação.

Interações medicamentosas:

- Digoxina: diminuição da absorção;
- Etionamida: potencializa a chance de hepatotoxicidade e hipotireoidismo;
- Isoniazida: diminuição da acetilação hepática, causando aumento do seu nível sérico.

Doença renal: Contraindicado em insuficiência renal severa.

Recomendações de monitoramento durante o tratamento: TSH, eletrólitos, elementos sanguíneos e função hepática.

Armazenamento: Conservar as caixas com os sachês em refrigerador ou freezer (temperaturas abaixo de 15°C).

Com o calor, o PAS é degradado. Se os pacotes estiverem inflados significa que o armazenamento não foi adequado e, portanto, devem ser descartados. Caso ocorram alterações na coloração dos grânulos, de bege para marrom escuro ou roxo, também não usar.

3. Notificação:

Todos os casos com diagnóstico de TB XDR ou falência ao tratamento da TB MR deverão ser notificados no SITETB *online*.

Os casos novos confirmados laboratorialmente como **TB XDR** devem ser notificados como caso novo de TB DR. Casos já notificados como **TB XDR** não precisarão ser renotificados, porém para a liberação da medicação, o Centro de Referência Professor Hélio Fraga (CRPHF) deverá consultar o Grupo Nacional de Validação para chancela do esquema terapêutico.

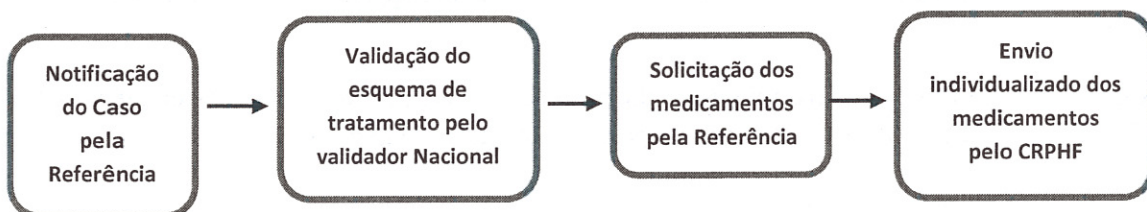
Os casos de **falência ao tratamento de TB MR** deverão ser renotificados no sistema como falência (ao primeiro tratamento ou ao retratamento de TBDR). Todas as notificações serão avaliadas pelo Grupo Nacional de Validação e, com as devidas considerações, validadas no sistema de informação para seguimento do tratamento. O pedido dos medicamentos só deverá ser realizado após a validação do caso pelo grupo de validação.

4. Logística dos medicamentos e farmacovigilância:

Após a validação do caso, o profissional da Referência deverá realizar o pedido dos medicamentos no SITETB. O CRPHF enviará o tratamento completo para o(s) paciente(s) para quatro meses de tratamento, sendo que os profissionais deverão fazer a nova solicitação quando observarem um estoque suficiente para apenas um mês de tratamento.

A medicação enviada será **nominal e intransferível para outros casos**. Nenhum caso não validado poderá fazer uso dessas medicações. Veja o fluxograma da logística dos medicamentos na figura abaixo.

Figura: Fluxograma da validação dos casos



Somente casos validados no SITETB poderão fazer uso das medicações, a unidade não poderá dispor de medicações de outros pacientes para iniciar o tratamento de pacientes não validados no sistema.

No caso de abandono ao tratamento e/ou óbito entrar em contato com o CRPHF para orientações específicas sobre o que fazer com os medicamentos restantes.

Informamos que a **farmacovigilância** na utilização desses medicamentos é de suma importância. A farmacovigilância é realizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA) encontrado no site <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, todos os profissionais que trabalham na área de saúde podem notificar. Na presença de qualquer reação adversa aos medicamentos acima citados proceder com a notificação no NOTIVISA.

5. Tratamento Diretamente Observado (TDO) e estratégias para suporte da adesão:

O **TDO é obrigatório** e deve ser organizado e oferecido a todos os pacientes em tratamento de TB XDR ou falidos de TB MR diariamente (cinco vezes na semana) durante todo o tratamento, o uso adequado das medicações é imprescindível para uma evolução favorável, e possível cura dos casos.

6. Tratamento Preventivo dos contatos:

Tão logo o diagnóstico de TB XDR seja realizado, devem ser seguidas todas as etapas do processo de avaliação de contatos preconizadas pelo Ministério da Saúde.

A decisão sobre a necessidade ou não do tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) em contatos de TB XDR deve ser tomada pela unidade de referência terciária onde o caso índice faz o seu acompanhamento clínico, em conjunto com os médicos validadores.

7. Situações que necessitam de internação:

Na medida do possível, manter o paciente internado na fase intensiva do tratamento, em hospitais especializados ou gerais, com adequada estrutura de biossegurança.

Avaliar internação principalmente quando associado a questões sociais importantes (uso abusivo de álcool e drogas) ou que determinem risco sanitário em saúde pública.

8. Recomenda-se que o seguimento de todos os casos de tuberculose resistente seja realizado nas referências terciárias para tuberculose;

Para maiores esclarecimentos sobre o tema, incluindo a composição do esquema terapêutico, acessar também o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (www.saude.gov.br/tuberculose) no capítulo 12, "Resistência aos Fármacos Antituberculose".

9. Dúvidas ou maiores informações entrar em contato com:

Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose:

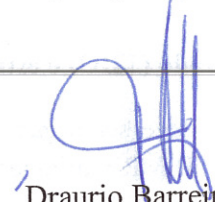
- 1) E-mail geral: sitetb@saude.gov.br
- 2) Médica- Fernanda Dockhorn Costa- fernanda.dockhorn@saude.gov.br
- 3) Farmacêuticos- Cristiane David- cristiane.david@saude.gov.br ou Faber Johansen- faber.johansen@saude.gov.br
- 4) Telefones: (61) 3213 8234 e Fax: (61) 3213 8215

Centro de Referência Professor Hélio Fraga:

- 1) Grupo de Validação Nacional: Jorge Rocha-jrocha@ensp.fiocruz.br;
- 2) Farmacêutica- Érica Fernandes- ericafernandes@ensp.fiocruz.br
- 3) Telefone Farmácia: (21) 24486819; Telefone ambulatório: (21) 24486818 e Fax: (21) 24410799

Esta Nota Técnica entra em vigor a partir de sua publicação.

Brasília, 04 de dezembro de 2013.



Draurio Barreira
Coordenador Geral

Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose

Aprovo a nota técnica.

Em 16 / 12 / 2013



Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis

Cláudio Maturovitch Dossantos Henriques
Diretor do Departamento de Vigilância das
Doenças Transmissíveis