

MANEJO DE EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE >>>

COMO DEVEM SER GERIDOS OS EFEITOS ADVERSOS DOS MEDICAMENTOS DA TB-MR?

- Quase todos os pacientes em tratamento para TB-MR e TB-XR irão reportar algum tipo de efeito adverso aos medicamentos de 2ª linha
- As interações entre fármacos também podem produzir efeitos adversos
- Uma vez que os pacientes recebem vários tratamentos, muitas vezes também TARV, pode ser complicado identificar o fármaco responsável por um determinado efeito adverso
- A monitoria rigorosa é necessária para garantir que os efeitos adversos são detectados e geridos

Atenção! Todas as reações adversas devem ser notificadas através da ficha de notificação de reações adversas aos medicamentos e vacinas (veja o Anexo 1)

Tabela 20: Escala de graus de severidade para parâmetros laboratoriais mais relevantes

	Hb (g/dl)	Plaquetas (/mm ³)	Neutrófilos (/mm ³)	AST (UI/l)	ALT (UI/l)	Depuração Creatinina Cr Cl (ml/min)	K+ (mEq/l) (mmol/L)
Normal	>12	>150,000	>1,500	< 40 UI/l*	< 40 UI/l*	M : 90-137 F : 88-128	3.5-5.0
Grau 1	10-11.9	100,000-149,999	1,000-1,500	1.5< 2.5 x ALN	1.5-<2.5x ALN	>90	3.2-3.4
Grau 2	8- 9.9	50,000-99,999	750-999	2.6-5 x ALN	2.6-5.0x ALN	60- 89	2.8-3.1
Grau 3	6-8	20,000-49,999	500-749	5.1-10 xALN	5.1-10x ALN	30- 59	2.5-2.7
Grau 4	<6	<20,000	<500	>10x ALN	>10x ALN	15- 29	<2.5

*Os valores normais de ALT/AST podem variar ligeiramente em diferentes laboratórios e em homem/mulher/criança. Usar o valor do laboratório local.

ALN: "acima do limite normal"= expressa o nº de vezes que esta aumentado o valor acima do valor normal no laboratório de referência.



Todos os eventos adversos devem ser avaliados usando as tabelas de severidade.

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE>>>

Tabela 21: Prolongamento do intervalo QT

Prolongamento do intervalo QT				
Fármacos possivelmente envolvidos: Bedaquilina, Delamanida, Clofazimina e Moxifloxacina > Levofloxacina.				
Outras causas: Hipokaliemia, hipotireoidismo, outros fármacos (Eritromicina, Claritromicina, Quinidina, Ketoconazol, Fluconazol, Furosemida, antipsicóticos incluído o Haloperidol, Clorpromazina, Risperidona, Antiéméticos como domperidona, ondansetron)				
Valores normais	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
	QTcF 450 – 480ms	QTcF 481 – 500ms	> 500 ms em pelo menos 2 ECGs (15-30min de diferença)	> 500ms
Homem				Junto com consequências que ameaçam a vida (Torsades de Pointes, taquicardia ventricular polimórfica, ou sinais/sintomas de arritmia severa.
≤450				
Mulher				
≤470				
Conduta	Monitorar ECG semanalmente	Avaliar electrólitos e repôr potássio se for necessário. Monitorar ECG semanalmente até que o Intervalo QT tenha retornado a Grau 1 ou menos	Internar e repôr electrólitos se for necessário. Suspender o fármaco responsável de forma faseada	Internar e repôr electrólitos se for necessário. Suspender todos os fármacos possivelmente responsáveis
Sugestões e precauções <ul style="list-style-type: none"> Sugestões e precauções Monitoria rigorosa do ECG em pacientes que recebem vários fármacos com efeito de prolongamento do QT. As alterações hidroelectrolíticas são uma causa frequente do prolongamento do QT e devem ser corrigidas. A avaliação mensal dos níveis de potássio é importante. Os pacientes com K⁺ basal < 4mmol/L devem receber suplementação com K⁺ oral (Cloreto de Potássio 1 comp 500 mg 12/12 horas). <p>Nota: Os suplementos de potássio deve ser administrados 2 horas antes ou 4-6 horas depois do quinolona (levo/moxifloxacina), uma vez que interferem com a absorção destes medicamentos.</p> <ul style="list-style-type: none"> Precaução em casos de diarreia, vômitos ou uso de diuráticos ou consumo de álcool. Pensar na possibilidade de arritmia nos casos do paciente apresentar vertigens, síncope ou palpitações <p>Manejo dos casos com prolongamento do intervalo QT</p> <p>Avaliar e repôr electrólitos séricos</p> <ul style="list-style-type: none"> Avaliar potássio no soro (K⁺), e se disponível, Magnésio (Mg⁺⁺) e Cálcio (Ca⁺⁺) Se for detectada hipokaliemia (potássio baixo): manejo urgente com repleção. Repetir avaliação de potássio (vide a seguir). Avalie Magnésio e Cálcio. Se não for possível avaliar, administre de forma empírica Cálcio e Magnésio oral. <p>Se o intervalo QT tiver prolongamento ≥ 500 ms (confirmado em 2 ECG separados por 30 minutos):</p> <ul style="list-style-type: none"> Internar. Monitorar ECG com frequência Avaliar electrólitos e gerir segundo o resultado. Avaliar TSH e tratar sempre que for encontrado hipotireoidismo (elevação de TSH) Suspender os fármacos com efeito de prolongamento do QT, começando por aqueles com semivida mais curta (Moxifloxacina/Levofloxacina); Continuar com Clofazimina após 7-14 dias, e avaliar outras possíveis causas (p ex, alterações de electrólitos, outros medicamentos). Se o intervalo QT continuar > 500, considerar suspender Bedaquilina e Delamanida. Geralmente o TARV não é suspenso a menos que o paciente esteja crítico <p>Uma vez estável (QTcF < 450 e electrólitos normais) os fármacos essenciais com efeito de prolongamento de QT poderão se reintroduzidos de novo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se o paciente recebia Mfx, considera substituir por Lfx Se o paciente recebia Clofazimina, considerar suspender definitivamente a menos que este fármaco seja essencial no esquema de tratamento Se o paciente recebia Bdq (ou Dlm), e estes fármacos forem essenciais para o regime de tratamento, voltar a adicioná-los e suspender os outros fármacos com este efeito (sem contar o TARV) 				

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE>>>

Tabela 22: Manejo da hipocaliémia

Hipokaliémia (diminuição de níveis de potássio)				
Fármacos possivelmente envolvidos: Am, Km, Cm, S				
Outras possíveis causas: Diarreia importante, vômitos persistentes				
Valores normais	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
3.5- 5.0mmol/L (ou mEq/L)	3.4-3.2mmol/L (or mEq/L)	3.1-2.8mmol/L (or mEq/L)	2.7-2.5mmol/L (or mEq/L)	<2.5mmol/L (or mEq/L)
Conduta	Continuar com o injectável	Continuar com o injectável	Continuar com o injectável	Suspender injectável e internar.
	Iniciar suplementação com Potássio(K ⁺)	Iniciar suplementação com Potássio (K ⁺)	Iniciar suplementação com Potássio (K ⁺)	Iniciar suplementação oral e EV com Potássio
	Administre Cloreto de Potássio 8 mEq = 600mg (1 comp 12/12 horas)	Administre Cloreto de Potássio 8mEq = 600mg (2 comp 12/12 horas)	Cloreto de Potássio 8mEq = 600mg (2 comp 8/8 horas)	
		Adicione Magnésio oral: 1000mg 12/12 horas	Adicione Magnésio oral: 1000mg 12/12 horas	Repor Magnésio e outros electrólitos
	Monitore o K ⁺ mensalmente	Monitore o K ⁺ a cada 2 semanas e ajuste segundo o resultado	Monitore o K ⁺ a cada 1-2 dias e ajuste segundo o resultado	Monitore o K ⁺ 1 hora após reposição e repita até K ⁺ > 2.8mmol/L
<p>Nota: o Potássio oral deve ser administrado 2 horas antes ou 4-6 horas depois da quinolona, uma vez que pode interferir com a absorção de este medicamento.</p> <p>Reposição de electrólitos séricos</p> <p>A reposição de 40 mEq de Potássio incrementa o K⁺ sérico em 1 mEq/L</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reposição oral: varia entre 40 a 80mEq /dia. Geralmente os pacientes não toleram doses muito elevadas devido às náuseas e diarreia. A dose total deve ser dividida em 2 ou 3 tomas (máximo 20mEq em cada toma) • A hipokaliémia pode ser refractária se a hipomagnesemia concorrente não for corrigida • Na impossibilidade de avaliar o magnésio sérico, deve ser administrado Mangesio de forma empírica em todos os casos de hipocaliémia, com Magnésio oral, 1000 mg 12/12 hroas. • Em casos refractários pode ser administrada Espironolactona 25 mg/dia ou Amilorido 5-10 mg/dia VO (diminuição da perda de Potássio e Magnésio) <p>Hipokaliémia severa (K<2.5 mmol/L- grade 4): INTERNAR O PACIENTE, suspender injectável e repor o potássio e magnésio com precaução</p> <p>Reposição de Potássio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reposição de potássio: administrar Potássio oral e endovenoso em simultâneo. • Dose: 10-15mEq /h EV + 80 meq VO/dia (divididos em 3 ou 4 tomas). Reavaliar o Potássio sérico 1 hora após a infusão. Repetir a reposição EV a cada 6/8 horas até atingir Potássio sérico ≥ 2.8mmol/L • Preparação de Cloreto de Potássio para infusão: 40mEq em cada 200 ml de Soro salino 0.9% a cada 2-4 horas. Não ultrapassar a infusão de 20 mEq/hora (100ml/hora) <p>Reposição de Magnésio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose: 2000 mg/dia. Se o Magnésio sérico pode ser medido e for menor de 1.0, aumentar a dose para 3000mg- 6000mg por via EV (quantidades superiores a 2000mg geralmente são administradas por via EV) • A preparação de Sulfato de Magnésio é de 2g em 100ml ou 4g em 250ml de Soro dextrose 5 % ou Soro salino 0.9%. Não ultrapassar a infusão de 150mg/min (2g em 100ml administrados ao longo de 1-2 horas, 4g em 250 ml administrados ao longo de 2-4 horas). Repetir até atingir um potássio sérico ≥ 2.8mmol/L <p>Outras considerações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaliar ECG em pacientes com alterações hidro-electrolíticas importantes • A hipokaliemia favorece o prolongamento do intervalo QT. Os fármacos que prolongam o intervalo QT (Moxifloxacina, Levofloxacina, Clofazimina, Bedaquilina, Delamanida) devem ser suspensos em pacientes com hipokaliemia, sempre que for observado prolongamento do intervalo QT. • As alterações electrolíticas são reversíveis ao suspender os medicamentos injectáveis. Após a suspensão do injectável pode levar entre várias semanas a meses a recuperação completa, pelo que a reposição de electrólitos deve continuar até vários meses depois do fim do tratamento com injectável 				

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE>>>

Tabela 23: Manejo da Nefrotoxicidade

Nefrotoxicidade				
Fármacos possivelmente envolvidos: Am, Km, Cm, S				
Outras possíveis causas de insuficiência renal: Diarreia importante, vômitos persistentes				
Valores normais	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Depuração Creatinina*	>90ml/min	60-89ml/min	30-59ml/min	15-29ml/min
Valores normais				
Masc 97-137ml/min				
Fem: 88-128ml/min				Nota: < 15ml/min é grau 5 e requer de diálise
Conduta	Continuar a monitorar	Administrar injectável 3 vezes/semana na dose de 12-15mg/kg	Administrar injectável 2 vezes/semana na dose de 12mg/kg ou considerar interrupção	Suspender injectável. Monitorar a creatinina e electrólitos semanalmente até a normalização.
				Ajustar os outros fármacos
Suspender o injectável de forma permanente se a função renal deteriora apesar da diminuição da frequência das doses.				
Considerar outras causas de insuficiência renal (pré-renal, renal e pós-renal).				
*Fórmula para o cálculo da depuração da creatinina ou TFG: = $\frac{(140 - \text{Idade em anos}) \times (\text{peso em kg})}{72 \times (\text{creatinina plasmática em mg/dl})}$				
É recomendada uma correcção nas mulheres (0.85 vezes o resultado da fórmula)				
Se a creatinina é reportada em µmol/L dividir por 88,4 para converter a mg/dl				
Quando a Cr Cl < 30ml/min, suspender o injectável e monitorar a creatinina e electrólitos semanalmente até normalizar				

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE >>>

Tabela 24: Ototoxicidade

Ototoxicidade (perda de audição)				
AUDIOMETRIA				
Descartar em primeiro lugar outras causas de perda de audição: rolha de cera, otite média, perfuração timpânica				
Realizar audiometria de base para avaliar a situação da audição do paciente antes de iniciar o tratamento				
Realizar uma audiometria mensal para frequências entre 500-4000 Hz e até atingir 8000 Hz				
1. Avaliar a perda de audição em cada ouvido: leve, moderada, moderada-severa, severa ou com perda de audição profunda (em frequências altas, médias e baixas)				
2. Avaliar as mudanças entre a primeira audiometria e as de seguimento: Comparar para cada ouvido e determinar se tem havido ototoxicidade				
<ul style="list-style-type: none"> • Decréscimo no limiar em >20 dB para qualquer frequências • Decréscimo no limiar em >10 dB em 2 frequências consecutivas • Falta de resposta em 3 frequências que previamente eram percebidas pelo paciente. Decréscimo no limiar em >10 dB em 2 frequências consecutivas 				
Valores normais	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Severo e com perda de audição profunda
0-25 dB	26-40 dB	Moderado: 41-55 dB Moderado-Severo: 56-70 dB	71-90 dB	>90 dB
Conduta: SUSPENDER O INJECTÁVEL SE HOUVER QUALQUER PERDA DE AUDIÇÃO (≥26 dB). Substituir por Bedaquilina ou Delamanida.				
Sugerir a obtenção de audífonos se a perda for de grau ≥2				
Se sintomas vestibulares (vertigens, tonturas, perda de equilíbrio, náuseas, alterações visuais) o injectável deve ser suspenso				
Nota: Confirmar resultados dos testes na mesma visita antes da alteração do esquema de tratamento				
Comentários:				
<ul style="list-style-type: none"> • 5% da população mundial tem deficiências auditivas (>40 dB em adultos and > 30 dB em crianças). A prevalência de perda de audição na população varia com a idade, afectando até 25% dos pacientes acima de 50 anos. É muito importante realizar uma audiometria de base antes de iniciar o tratamento com medicamentos injectáveis 				
Pacientes com risco acrescido de ototoxicidade: idosos, uso prévio de aminoglicósidos, insuficiência renal, problemas auditivos de base, outros medicamentos ototóxicos associados				
<ul style="list-style-type: none"> • A toxicidade do VIII par craniano afecta ao vestíbulo (tonturas, vertigem) e cóclea (perda de audição) e são irreversíveis • As frequências entre 500Hz e 4000Hz são aquelas de uma conversa normal. As frequências superiores (4000-8000Hz) são as primeiras a serem afectadas; As frequências da voz humana são as seguintes • A perda de audição é perceptível para os pacientes a partir de frequências <4000Hz, ao alcançar 25-30 dB. Na altura em que os pacientes referem perda de audição já há uma perda severa da mesma 				

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE >>>

Tabela 25: Hepatotoxicidade

Hepatotoxicidade				
Fármacos possivelmente envolvidos: Z, H, Eto, Pto, Lzd, Cfz, Bdq, Mfx, Lfx				
Outras possíveis causas: viral (hepatite B ou C), HIV, álcool, medicamento tradicional, TARV, outros medicamentos				
Valores Normais	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
ALT (SGPT) / AST (SGOT)	1,25 – 2,5 x ALN	2,6 – 5,0 x ALN	5,1 – 10,0 x ALN	> 10,0 x ALN
Conduta NB: ALN= Acima do Limite Normal	Continue com o tratamento, o paciente deve ser seguido até a resolução (retorno aos valores de base) ou estabilização dos valores de ALT e AST	Continue com o tratamento, o paciente deve ser seguido até a resolução (retorno aos valores de base). Se houver icterícia: pare toda a medicação anti-TB até resolução	Pare todos os medicamentos, incluindo os anti-TB. Faça a medição da função hepática semanalmente, o tratamento pode ser re-introduzido após a resolução da toxicidade	Pare todos os medicamentos, incluindo os anti-TB. Faça a medição da função hepática semanalmente, o tratamento pode ser re-introduzido após a resolução da toxicidade
SE ICTERÍCIA: PÁRE TODOS OS MAT ATÉ A RESOLUÇÃO				
<ul style="list-style-type: none"> • Considere outras possíveis causas de hepatite: viral (hepatite B ou C), HIV, álcool, medicamento tradicional, TARV, outros medicamentos • Evite fármacos hepatotóxicos além dos MAT 				
Reintrodução dos MAT				
<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar ALT/AST semanalmente. Reintroduzir os MAT após as enzimas hepáticas terem voltado pelo menos ao grau 2 • Os MAT devem ser reintroduzidos de forma faseada. Os menos hepatotóxicos devem ser introduzidos em primeiro lugar e todos juntos: Cfz, Lzd, Mfx, Lfx, Dlm, E. A seguir, introduzir os mais hepatotóxicos: Eto, Pto, Bdq (1 semana depois). Não reintroduzir Z ou H • Se ao reintroduzir os MAT aparecem de novo sinais de hepatotoxicidade, suspender o MAT envolvido e substituir por outro se este for essencial (não é necessário substituir a H nem a Z). Monitorar ALT/AST mensalmente 				

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE>>>

Tabela 26: Neuropatia periférica

Neuropatia periférica				
Fármacos possivelmente envolvidos: Lzd, H, Cs, Injectáveis, FQ, Pto/Eto, E				
Outras possíveis causas: Diabetes Mellitus, álcool, infecção por HIV, deficiência de vitamina B, hipotireoidismo e outros fármacos				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Alteração neurosensorial (incluindo parestesia e neuropatia dolorosa)	Assintomático com alteração sensorial ao exame ou parestesia sem/com mínima interferência na suas actividades sociais e funcionais normais	Alteração sensorial ou parestesia que não causa interferência maior suas actividades sociais e funcionais normais	Alteração sensorial ou parestesia causando incapacidade na realização das suas actividades sociais e funcionais normais	Incapacidade sensorial, alteração ou parestesia causando incapacidade na realização dos seus cuidados pessoais normais
Conduta	Suspender o medicamento envolvido (Lzd, altas doses de H). Se os sintomas melhorarem após algumas semanas, considerar a reintrodução da Lzd em doses baixas (300mg/dia)	Suspender a Lzd e não reintroduzir	Suspender a Lzd e não reintroduzir	Suspender a Lzd e não reintroduzir
<p>Sugestão de abordagem do caso</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todos os pacientes recebendo HHD, Linezolid ou Cicloserina devem receber piridoxina (vit B6) 100 mg/dia • A neuropatia associada a Lzd é comum após tratamento prolongado e muitas vezes é extremamente dolorosa e irreversível. Por este motivo, Lzd deve ser suspenso imediatamente e nunca reintroduzido no caso de neuropatia sintomática (grau 2 ou acima) • Nas crianças pequenas é muito complicado monitorar a ocorrência de neuropatia periférica. Por este motivo, alguns expertos aconselham encurtar a duração do tratamento com Lzd nestas crianças • Tratamento sintomático: <ul style="list-style-type: none"> - Aumentar a dose de piridoxina até no máximo 150mg/dia - AINEs ou Aspirina podem aliviar os sintomas - Os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) podem ser usados, mas devem ser evitados em pacientes em uso de Bedaquilina ou Delamanida. - A carbamazepina pode ser eficaz no alívio da dor neuropática, contudo, é um potente indutor da CYP3A4 e de ser evitado em pacientes em uso de Bedaquilina e Delamanida 				

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE>>>

Tabela 27: Mielosupressão

Mielosupressão (anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia)				
Fármacos possivelmente envolvidos: Lzd				
Outras possíveis causas: AZT, Cotrimoxazol, infecção por HIV, quimioterapia				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Contagem absoluta de neutrófilos	1000 – 1300/mm ³	750 – 999/mm ³	500 – 749/mm ³	< 500/mm ³
Hemoglobina	8,5 – 10g/dl	7,5 – 8,4g/dl	6,5 – 7,4 g/dl	< 6,5 g/dl
Contagem de plaquetas	100.000 – 124.999/mm ³	50.000 – 99.999/mm ³	25.000 – 49.999/mm ³	< 25.000/mm ³
Contagem de leucócitos	2.000 – 2.500/mm ³	1.500 – 1.999/mm ³	1.000 – 1.499/mm ³	< 1.000/mm ³
Conduta	Monitoria cuidadosa, considerar redução da dose de Lzd para 300mg/dia	Pare a Lzd imediatamente. Recomece em doses reduzidas quando a toxicidade tiver reduzido para grau 1	Pare Lzd imediatamente. Recomece em doses reduzidas quando a toxicidade tiver reduzido para grau 1	Pare a Lzd imediatamente. Considere transfusão de concentrado de glóbulos vermelhos ou eritropoetina. Recomece em doses reduzidas depois que a toxicidade tenha reduzido para grau 1
Sugestão de abordagem do caso				
<ol style="list-style-type: none"> 1. Avalie hemograma em todos os pacientes antes de introduçã de Linezolid (Hb, leucócitos, neutrófilos e plaquetas). Não inicie Lzd em pacientes com Hb<8g/dl, Neutrófilos<750, plaquetas<50,000. Consulte o Comitê Terapêutico para substituição 2. Todos os pacientes em uso de Linezolid devem receber uma dose mínima de Piridoxina (vit B6) 100mg/dia, por forma a prevenir a mielosupressão, assim como a neuropatia periférica 3. Suspenda o fármaco responsável imediatamente 4. Monitore com hemograma regularmente 5. Internar o paciente e considerar transfusão em casos de anemia severa descompensada. Se disponível considerar uso de Eritropoietina 6. O Linezolid pode ser reintroduzido na dose reduzida (300mg/dia) uma vez recuperado até grau 1 ou normalizado 				

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE >>>

Tabela 28: Acidose láctica

Acidose láctica				
Fármacos possivelmente envolvidos: Lzd				
Outros possíveis fármacos envolvidos: AZT, 3TC, ABC				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
pH e lactato em sangue	< 2.0 x ALN sem acidose	≥ 2.0 x ULN sem acidose	Aumento do lactato com pH > 7.3 sem risco de vida	Aumento do lactato com pH ≤ 7.3 com risco de vida
Conduta	Continuar o regime de tratamento. Monitoria até normalizar os valores.	Suspender Lzd e não voltar a reintroduzir	Suspender Lzd e não voltar a reintroduzir	Suspender Lzd e não voltar a reintroduzir
Sugestão de abordagem do caso				
<p>Os sintomas/sinais iniciais incluem náuseas, vômitos, dor abdominal, ansiedade, aumento da frequência respiratória e cardíaca. Os sintomas avançados incluem letargia, hipotensão, e shock hipovolémico. A detecção atempada da acidose láctica é importante uma vez os casos avançados são geralmente fatais.</p>				
<p>Diagnóstico: colheita de amostra de sangue arterial para medição do pH e lactato: aumento do anião gap, acidose metabólica, lactato > 5 mmol/L</p>				
Sugestão de abordagem do caso				
<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender Linezolid e INTR em caso de acidose láctica. Pode levar vários meses até à resolução completa da acidose láctica mesmo após a suspensão dos fármacos 2. Internar o paciente e monitorar electrólitos, função renal, pH e lactato 3. Monitorar constantes vitais frequentemente e dar tratamento de suporte. A administração de bicarbonato de sódio não tem demonstrado eficácia na correcção da acidose láctica 4. Após a resolução da acidose láctica não voltar a reintroduzir o fármaco responsável 				

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE >>>

Tabela 29: Pancreatite

Pancreatite				
Fármacos possivelmente envolvidos: Lzd (Bdq)				
Outras causas: litíase biliar, abuso de álcool crônico, hipertrigliceridemia				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
	Não aplicável	Sintomático, internamento não indicado	Sintomático, internamento indicado	Consequências com risco de vida: falha circulatória, hemorragia, sepsis
Lipase, Amilase	1.1-1.5 x ALN	1.6-3.0 x ALN	3.1-5.0 x ALN	> 5.0 x ALN
Conduta	Continuar com o regime de tratamento. Seguimento até à resolução (normalização dos parâmetros)	Suspender imediatamente Lzd e não voltar a reintroduzir		
Os sintomas/sinais mais comuns incluem dor epigástrica severa (metade superior do abdômen) que irradia para o dorso em 50% dos casos, náuseas e vômitos				
Sugestão de abordagem do caso				
<ol style="list-style-type: none"> 1. Monitorar a função hepática, amilase, lipase, função renal e hemograma 2. Dar tratamento de suporte 3. Suspender permanentemente Linezolid (ou Bedaquilina se for o caso) 				

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE>>>

Tabela 30: Neurite óptica

Neurite óptica				
Fármacos possivelmente envolvidos: Lzd, E				
Outras possíveis causas: Esclerose múltipla, quinina, herpes, sífilis, sarcoidose, retinite por CMV (PVHS)				
O primeiro sinal de neurite óptica é geralmente a perda da capacidade de distinguir as cores verde e vermelha. Esta habilidade pode ser facilmente testada usando o teste de Ishihara. Outros sintomas incluem escotoma central (perda de visão central)				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Neurite óptica é a inflamação do nervo óptico resultando em perda permanente da visão	Alteração da visão, sem/com mínima interferência com as actividades sociais e funcionais	Alteração da visão causando grande interferência com as actividades sociais e funcionais habituais	Alteração da visão causando incapacidade na realização das actividades sociais e funcionais	Perda de visão (cegueira)
Conduta	Interromper Lzd ou E imediatamente se houver alguma suspeita de neurite óptica. Não reintroduza Lzd nem E de novo			
Sugestão de abordagem do caso				
<ul style="list-style-type: none"> • Não reiniciar o fármaco suspeito (Linezolid ou Etambutol) • Refira o paciente para uma avaliação especializada • A neurite óptica geralmente melhora após a interrupção do fármaco responsável, sempre que este seja suspenso atempadamente. • Os pacientes diabéticos têm risco aumentado de neurite óptica. Neles a glicémia deve ser monitorada rigorosamente por forma a prevenir o problema. Os pacientes com insuficiência renal avançada também tem risco aumentado de neurite óptica. 				

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE>>>

Tabela 31: Efeitos adversos gastrointestinais

Efeitos adversos gastrointestinais (Náuseas e vômitos)			
Fármacos possivelmente envolvidos: Eto/Pto, PAS, Bdq Menos frequente: H, E, Z, , Cfz, Dlm			
Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
1 episódio em 24 horas	2-5 episódios em 24 horas	> 6 episódios em 24 h ou necessidade de fluídos IV	Consequências fisiológicas necessitando hospitalização ou nutrição parenteral
<p>Conduta e comentários</p> <ul style="list-style-type: none"> Náuseas e vômitos são muito comuns nas primeiras semanas do tratamento e geralmente melhoram após algumas semanas e com tratamento sintomático Avaliar sinais de perigo incluindo desidratação, alterações electrolíticas e hepatite Iniciar rehidratação se indicado e corrigir alterações electrolíticas 			
<p>Sugestão de abordagem do caso</p> <p>Fase 1: Administrar uma refeição leve (bolachas, pão, arroz, chá) antes dos medicamentos. Administrar PAS com sumo de fruta ou iogurte Ajustar os medicamentos sem diminuir a dose total diária:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dividir Eto ou PAS em 2 tomas diárias Administrar PAS 2 horas após a toma dos outros MAT <p>Outra estratégia é suspender o medicamento responsável por 2-3 dias e depois reintroduzir gradualmente (com dose crescente ao longo de vários dias, para tentar melhorar a tolerância)</p> <p>Fase 2: Iniciar tratamento antiemético</p> <ul style="list-style-type: none"> Metoclopramida 10mg, 30 minutos antes dos MAT Ondansetron 8mg, 30 minutos antes dos MAT e de novo 8 horas depois. Ondansetron pode ser usado de forma isolada ou combinado com metoclopramida. Ondansetron tem efeito de prolongamento do intervalo QT; Evita usar junto com Bedaquilina e/ou Delamanida Se Ondansetron não estiver disponível, pode ser usada Prometazina 25mg VO, 30 minutos antes dos MAT (dose máxima, 50mg a cada 8 horas) Omeprazol ou Ranitidina poderão também aliviar os sintomas (a redução na produção de ácido gástrico pode ajudar no manejo das náuseas) <p>Fase 3: Diminuir a dose diária do fármaco responsável até à dose do intervalo de peso inferior, sempre que isto não comprometa a eficácia do regime. Geralmente não será necessário suspender o fármaco completamente</p> <p>Nota: Para os pacientes com náuseas e nos quais este transtorno lhes cria problemas de ansiedade (náuseas ou vômitos antes da toma dos MAT) uma dose pequena de ansiolíticos (Diazepam 5mg) pode ajudar, e deverá ser administrada 30 minutos antes dos MAT. Não administrar por mais de 2 semanas</p>			

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE>>>

Tabela 32: Gastrite

Gastrite
Fármacos possivelmente envolvidos: Eto, Pto, PAS, Cfz, FQs, H, E, and Z
<p>Se o quadro clínico for compatível com gastrite (dor epigástrica de tipo ardor, mau hálito e refluxo) iniciar tratamento para gastrite e prolongar por vários meses:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ranitidina 150 mg 12/12 horas ou 300 mg 1 vez/dia• Omeprazol 20mg 1 vez/dia ou• Evitar o uso de antiácidos como hidróxido de alumínio ou de magnésio , pois esses medicamentos diminuem a absorção de Moxifloxacina/Levofloxacina• Diagnostique e trate infecção por Helicobacter pillory• Evite AINEs e Aspirina que podem causar gastrite

Tabela 33: Dor abdominal

Dor abdominal
Fármacos possivelmente envolvidos: Eto, Pto, Cfz, Lzd
<p>A dor abdominal é muitas vezes uma manifestação clínica de gastrite. Contudo, pode estar associada a outras situações como pancreatite, hepatite, acidose láctica (Lzd). Se qualquer destes efeitos adversos é suspeito deverão ser solicitados testes de laboratório e deverá ser suspenso o fármaco responsável</p> <p>Em caso de dor abdominal severa, suspender o medicamento/os suspeitos por alguns dias (1-7 dias) enquanto são feitos os testes correspondentes (incluída ecografia abdominal)</p> <p>Tem sido reportado dor abdominal severo com o uso de Clofazimina (atribuído à deposição de cristais de Cfz). Ainda que este quadro é raro, neste caso Cfz deverá ser suspenso</p>

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE>>>

Tabela 34: Diarreia

Diarreia			
Fármacos possivelmente envolvidos: PAS, Eto/Pto			
Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Transitória: 3-4 episódios ou duração <1 semana	Persistente: 5-7 episódios ou duração > 1 semana	> 7 dejectões, requerendo perfusão, fezes com sangue, hipotensão ortostática ou desequilíbrio electrolítico ou necessidade de > 2litros de líquido intravenoso	Shock hipovolémico ou consequências fisiológicas exigindo hospitalização
<p>Conduta</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Convencer o paciente para que tolere um certo grau de flatulências e/ou diarreia no período inicial 2. Oriente o paciente para que aumente a ingestão de líquidos 3. Avalie outras possíveis causas de diarreia. A diarreia com febre e/ou sangue nas fezes indica causa bacteriana (enterite bacteriana ou colite pseudomembranosa por <i>C. difficile</i>, esta última em relação com o uso de quinolonas). Se o paciente for HIV+ avalie CD4 e considere outros patógenos oportunistas (CMV, Isospora, Microsporidium) 4. Avalie electrólitos (particularmente potássio) e desidratação se a diarreia for severa 5. Trate a diarreia não complicada (e só nos casos sem febre e sangue nas fezes) com Loperamida 4 mg (dose inicial) seguido de 2 mg com cada deposição, até um máximo de 10 mg/dia 			

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE>>>

Tabela 35: Toxicidade cutânea, alergia

Erupção cutânea, reacções alérgicas e anafilaxia			
Fármacos possivelmente envolvidos: qualquer fármaco			
Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Leve eritema, prurido moderado	Erupção maculopapular extensa (com ou sem prurido)	Erupção papulovesicular, púrpura palpável, extensa (com ou sem prurido) mistura de descamação ou ulceração	Dermatite exfoliativa, envolvimento da membrana mucosa ou eritema multiforme ou suspeita de Steven Johnson ou necrose cutânea requerendo cirurgia
Manter TAT e administrar tratamento sintomático*	Manter TAT e associar tratamento sintomático Monitorar de perto. Suspender se agravamento do quadro	Suspender todo o tratamento até a melhoria	Suspender todo o tratamento até a melhoria
		Não reintroduzir o medicamento suspeito de novo	Internar
			Não reintroduzir o medicamento suspeito de novo
Conduta <ul style="list-style-type: none"> Nos casos de reacção alérgica grave (grau 3-4), suspender todo o tratamento até a melhoria. Em caso de anafilaxia, tratar segundo os protocolos habituais (incluído o uso de Adrenalina quando necessário). Em caso de Sd Stevens- Johnson, tratar com fluidoterapia endovenosa, medidas locais e antibioterapia de largo espectro em caso de suspeita de infecção. Suspender de forma permanente o fármaco suspeito de causar a reacção e nunca mais reintroduzir Avaliar e tratar outras possíveis causas de sintomas cutâneos (sarna p ex) Uma vez a toxicidade cutânea leve/moderada for resolvida, reintroduza os fármacos de forma sequencial (adicione um fármaco a cada 2 dias). 			
*Tratamento sintomático Em caso de reacções leves a moderadas, os seguintes tratamentos podem ser usados para alívio dos sintomas: <ul style="list-style-type: none"> Antihistamínicos Hidrocortisona creme para lesões não muito extensas ou localizadas A secura cutânea pode ser causa de prurido. Aconselhe para usar creme hidratante neutro (Aquous cream). A sequeidade cutânea e a hiperpigmentação são frequentemente referidos pelos pacientes em uso de Clofazimina. Tranquilize o paciente e explique que o quadro é reversível após finalizar o tratamento. Oriente para usar cremes hidratantes. 			

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE>>>

Tabela 36: Artralgias/artrite

Artralgia/artrite				
Fármacos possivelmente envolvidos: Z (menos frequente FQ, Bdq)				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Artralgia (dores articulares)	Dor articular leve não interferindo com a função	Dor articular moderada, e/ou dor interferindo com a função mas não com as actividades diárias(ADL)	Dor severa, interferindo com as actividades diárias (ADL)	Dor incapacitante
Artrite (inflamação da articulação)	Dor leve, com inflamação, eritema ou inchaço mas, não interferindo com a função	Dor moderada, com inflamação, eritema ou edema da articulação interferindo com a função mas não com as actividades diária (ADL)	Dor severa, com inflamação, eritema ou edema da articulação interferindo com as actividades diária (ADL)	Incapacidade permanente e ou destruição da articulação
<p>Conduta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Associe AINEs: Ibuprofeno 600mg 3 vezes/dia ou Indometacina 50mg 2 vezes/dia • Repouso/imobilização da articulação • Reduza a dose do fármaco (geralmente Pirazinamida) se pode ser feito sem comprometer a eficácia do regime • Os níveis séricos de ácido úrico podem estar elevados nos pacientes em tratamento com Pirazinamida. Não há evidências que suportem o uso de Alopurinol para o tratamento das artralgias, ainda que em caso de crise de gota, este medicamento deve ser usado • Se tumefacção aguda, eritema e calor estiverem presentes na articulação, deverá ser avaliada a possibilidade de punção aspirativa para o diagnóstico de gota, artrite infecciosa, TB articular etc. 				

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE>>>

Tabela 37: Psicose

Psicose			
Fármacos possivelmente envolvidos: Cs, H, Fq, Eto/Pto			
Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Sintomas psicóticos leves	Sintomas psicóticos moderados (ex. Discurso incoerente, desorientação)	Sintomas psicóticos graves (ex. Paranóide, desorganização extrema) mas sem indicação de hospitalização	Psicose aguda(ideias suicidas, status maníaco, alucinações). Atitudes que põem em risco a vida do pacientes ou de outrém. Está indicada hospitalização
<p>Conduta</p> <p>O fármaco com maior probabilidade é a cicloserina, seguida da Isoniazida em doses elevadas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender o fármaco suspeito por um período de 1 a 4 semanas, até a regressão dos sintomas psicóticos 2. Avaliar níveis de creatinina em todos os pacientes com quadro psicótico agudo, pois a deterioração da função renal poderá ter como consequência a elevação dos níveis de cicloserina e a psicose secundária 3. Se os sintomas moderados ou severos persistem apesar da suspensão, associar terapia com antipsicóticos (haloperidol) 4. Internar na Psiquiatria se houver risco de vida para o paciente ou para outros 5. Associar ou acrescentar a dose de Piridoxina até um máximo de 200mg/dia 6. Suspender definitivamente o medicamento se puder ser feito sem comprometer o esquema de tratamento (não reintroduzir) 7. Uma vez estabilizado o paciente, e se for necessário para garantir a eficácia do regime, reintroduzir o fármaco em doses reduzidas (Cicloserina, 500mg/dia). Se o quadro psicótico recorre, deverá suspender o medicamento definitivamente 8. Uma vez os sintomas psicóticos tenham resolvido e o paciente não esteja a receber cicloserina, os medicamentos antipsicóticos poderão ser retirados de forma progressiva. Se a cicloserina tiver sido mantida numa dose menor, o tratamento antipsicótico poderá ser mantido, ou o mesmo retirado após avaliação/supervisão de um especialista (psiquiatra). Alguns pacientes terão que continuar recebendo tratamento antipsicótico ao longo de todo o tratamento para TB-MR (e suspenso depois do fim do tratamento, de forma gradual) <p>Nota: A história prévia de psicose não é uma contraindicação absoluta para o uso de Cicloserina, contudo, pode aumentar o risco de psicose durante o tratamento. Nestes casos, evitar sempre que houver uma alternativa</p>			

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE>>>

Tabela 38: Depressão

Depressão			
Fármacos possivelmente envolvidos:Cs, FQ, H, Eto/Pto			
Outras causas: Psicológicas e socioeconómicas, doença crónica.			
Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Sintomas depressivos leves e/ou escala PHQ9 de depressão 1-9	Sintomas depressivos moderados, limitando actividades do dia a dia (ADL) e /ou escala PHQ9 de depressão 10-14	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas depressivos severos, limitando os cuidados pessoais do dia-a-dia (ADL) Não está indicada a hospitalização, e /ou escala PHQ9 de depressão 15-19 	<ul style="list-style-type: none"> Atitudes que colocam em risco a vida do paciente ou de outros Escala PHQ9 de depressão 20-27 Está indicada a hospitalização
Conduta <ul style="list-style-type: none"> O tratamento anti-TB pode contribuir para a depressão. Os sintomas depressivos poderão flutuar durante o tratamento Avalie aspectos emocionais e socio-económicos de base. Aplique o formulário PHQ9 para avaliação de depressão antes de iniciar tratamento (veja anexo X). Volte a aplicar o formulário sempre que suspeitar de depressão ao longo do tratamento Forneça apoio psicossocial (ao paciente e família) Se a depressão for marcada, inicie tratamento anti-depressivo: amitriptilina, Fluoxetina. Os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) podem ser usados, mas devem ser evitados em pacientes em uso de Bedaquilina ou Delamanida. Evite o uso de ISRS e ATC se o paciente recebe Linezolid (risco de síndrome serotoninérgica) Diminua a dose do fármaco suspeito de causar depressão sempre que isso não comprometa a potência do regime. (Reduzir a dose de Cicloserina e Etionamida para 500mg/dia) Suspenda o medicamento suspeito se puder ser feito sem comprometer a eficácia do regime 			

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE>>>

Tabela 39: Crises convulsivas

Crises convulsivas
Fármacos possivelmente envolvidos: Cs, H, FQ, Imp
Conduta <ol style="list-style-type: none">1. Inicie por avaliar/tratar outras possíveis causas das crises convulsivas: infecção, epilepsia, meningite, encefalite, abstinência de álcool, hipoglicemia, AVC, tumores malignos, encefalite por toxoplasma em PVHS2. Suspenda cicloserina, fluoroquinolonas e isoniazida até à resolução das crises3. Inicie terapia para as convulsões (Carbamazepina, Fenitoina ou ácido valpróico)4. Aumente a dose de piridoxina até uma dose máxima de 200mg/dia5. Avalie electrólitos séricos incluindo potássio, sódio, bicarbonato, cálcio, mangésio e cloro6. Avalie creatinina. A alteração da função renal pode resultar em níveis elevados de cicloserina, que podem ser a causa das convulsões. O ajuste da dose de cicloserina na presença de insuficiência renal poderá ser suficiente para controlar as convulsões7. Uma vez resolvidas as convulsões, reinicie os medicamentos suspensos, um por um. A cicloserina não deverá ser reiniciada a menos que seja absolutamente necessária para garantir a eficácia do regime. Se tiver que usar cicloserina, prescreva a dose correspondente a um intervalo de peso inferior
Notas: Os medicamentos anticonvulsivantes geralmente deverão ser mantidos até o fim do tratamento ou até a suspensão do medicamento suspeito de ser a causa. O antecedente de convulsões não é uma contraindicação para nenhum dos medicamentos do esquema de TB-MR. Se um paciente tem crises epilépticas controladas e/ou recebe terapia anticonvulsivamente, evite usar cicloserina se tiver alternativa

MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE

Tabela 40: Hipotiroidismo

Hipotiroidismo			
Fármacos possivelmente envolvidos: Eto/ Pto/PAS			
Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Sub-clínico. Hipotiroidismo (TSH 6-10mIU/L, T4 livre normal)	Simples. Hipotiroidismo sem complicações, requer tratamento (TSH > 10mU/l)	Hipotiroidismo severo, com sintomas clínicos. Tratamento urgente.	Coma mixedematoso
<ul style="list-style-type: none"> Muitos adultos irão precisar 100-150 mcg de levotiroxina por dia. Comece com o tratamento da forma seguinte: <ul style="list-style-type: none"> - Adultos jovens e saudáveis podem começar com 75-100mcg/dia - Os pacientes idosos devem começar com 50mcg/dia - Os pacientes com doença cardiovascular devem começar com dose de 25mcg/dia Monitore os valores de TSH mensalmente e aumento a dose de levotiroxina em 25 mcg até que a TSH normalize (TSH < 5mIU/L). Ajuste a dose de forma mais lenta em pacientes idosos ou com patologia cardiovascular As crianças eliminam a tiroxina mais rápido que os adultos, pelo que a dose de reposição poderá ser maior nelas. Crianças (4-15 anos): 4mcg/kg/dia (dose máx 200mcg). Crianças (1-3 anos): 10-15mcg/ kg/dia (dose máx 200mcg). Monitor TSH every month and increase the dose by 25mcg until TSH normalizes (TSH < 5 mIU/L). O hipotiroidismo pode provocar prolongamento do intervalo QT. Em caso de prolongamento do intervalo QT deve ser avaliada a função tiroidea <p>Nota: Nota: Pode-se considerar início de terapia em pacientes com TSH > 6 mUI/L a 10 mUI/L com doses menores de levotiroxina (25-50mcg). As alterações da função tiroidea resolvem após a suspensão dos medicamentos. O tratamento de substituição com Levotiroxina deverá continuar por 2-3 meses após ter finalizado o tratamento para TB-MR.</p>			