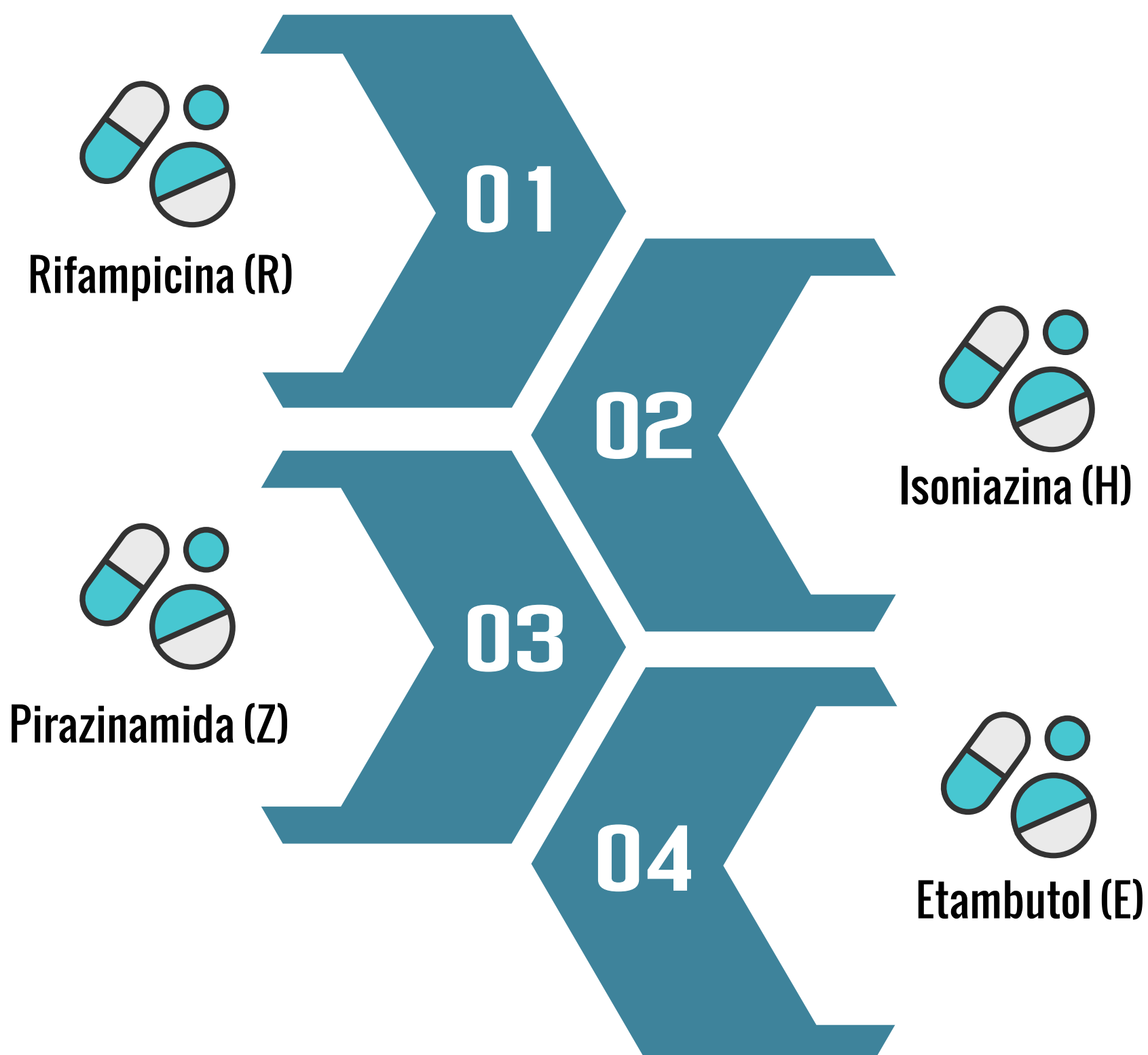


Tratamento da tuberculose

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Apresentaremos um resumo sucinto sobre as possíveis interações medicamentosas de cada fármaco utilizado no esquema básico de tratamento da tuberculose, o qual é composto pelos medicamentos listados abaixo:



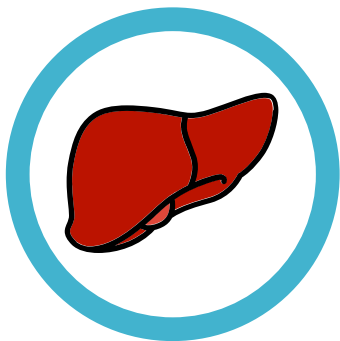
Ao longo das próximas páginas veremos mais detalhes acerca das interações possíveis em cada um dos fármacos acima.



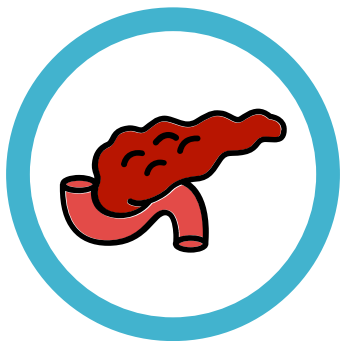


Rifampicina (R)

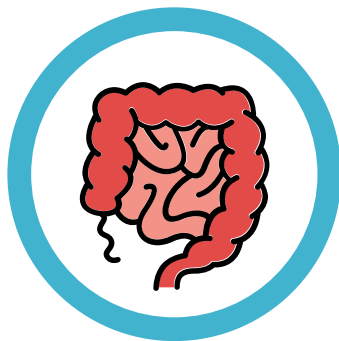
Inicialmente a meia-vida da rifampicina (R) dura em torno de três a cinco horas. Após 14 dias de tratamento, ocorre uma autoindução metabólica com redução da meia-vida para duas a três horas. Observe a imagem abaixo e conheça como este fármaco é absorvido no corpo humano:



85% da metabolização da rifampicina ocorre principalmente por via hepática, através de enzimas microssomais integrantes do sistema CYP450.



A via biliar é por onde ocorre a excreção (60% a 65%).



Uma parte excretada e não metabolizada é reabsorvida no intestino, aumentando progressivamente o nível sérico do fármaco.

Inibidora das famílias do sistema citocromo P450 (CYP450), incluindo as subfamílias CYP3A e CYP2C (mais de 80% das isoenzimas da CYP450), a rifampicina (R) induz a UDP-glicuroniltransferase, outra enzima implicada no metabolismo de diversos medicamentos que podem ter seus níveis plasmáticos reduzidos. Vejamos abaixo as interações possíveis que ocorrem com a rifampicina (R) a partir das ações causadas (BRASIL [2017?]):

a) Diminuição sérica do fármaco

| INTERAÇÕES | RECOMENDAÇÃO |
|-------------------------|---|
| Hipoglicemiantes orais | Monitoramento/substituição |
| Anticoncepcionais orais | Adotar outro método contraceptivo ou agregar métodos |
| Anticoagulantes orais | Monitoramento/ajuste da dosagem |
| Beta- agonistas | Monitoramento/ajuste da dosagem/substituição |
| Cetoconazol | Monitoramento/Cetonidazol deve ser administrado após 12 horas |
| Corticoides | Monitoramento/ajuste da dosagem |
| Digitálicos | Monitoramento |
| Enalapril | Monitoramento |
| Metadona | Monitoramento |

| INTERAÇÕES | RECOMENDAÇÃO |
|--------------------------|---------------|
| Narcóticos e analgésicos | Monitoramento |
| Propafenona | Monitoramento |
| Quinidna | Monitoramento |
| Teofilina | Monitoramento |

b) Aumento da hepatotoxicidade

| INTERAÇÕES | RECOMENDAÇÃO |
|-------------------|---|
| INH/Cetoconazol | Monitoramento/Cetonidazol deve ser administrado após 12 horas |
| Fenil-hidantoínas | Monitoramento/substituição |
| Carbamazepina | Monitoramento/substituição |
| Sulfonilureias | Monitoramento/substituição |
| Isoniazida | Monitoramento |

c) Aumento da toxicidade da rifampicina/diminuição

| INTERAÇÕES | RECOMENDAÇÃO |
|------------|----------------------------|
| Rinotar | Monitoramento/substituição |
| Indinavir | Monitoramento/substituição |
| Saquinavir | Monitoramento/substituição |
| Etionamida | Monitoramento/substituição |

Dois outros fármacos que podem apresentar interações com a rifampicina (R) são:

| Sulfas | Pirazinamida |
|--|--|
| Ação: hipoglicemia Recomendação: monitoramento/ substituição | Ação: maior excreção de ácido úrico. Recomendação: monitoramento |



A metabolização deste fármaco ocorre por via hepática por acetilação pela N-acetiltransferase, que produz acetilisoniazida e ácido isonicotínico. A velocidade de acetilação é característica genética de cada paciente.

Há pacientes com fenótipo para a acetilação rápida ou lenta, sendo controverso se esses últimos são mais propensos a manifestações de hepatotoxicidade, apesar de não haver diferença na atividade antimicrobiana.

- ▶ 70% a 96% da excreção medicamentosa ocorre por via renal, gerando, na sua maior parte, metabólitos inativos.
- ▶ 7% é excretada na urina. Podem aparecer de forma livre nos pacientes com acetilação rápida.
- ▶ 37% podem aparecer de forma conjugada nos pacientes com acetilação lenta. Uma pequena proporção é eliminada pelas fezes.

A meia-vida da isoniazina (H) dura em torno de uma hora nos pacientes com fenótipo de acetilação rápida (variação: 0,5 a 1,6 hora) e de duas a cinco horas naqueles com fenótipo de acetilação lenta, elevando-se ainda mais na presença de hepatopatias e de insuficiência renal. Ela é inibidora das famílias CYP2C9, CYP2C19 e CYP2E1 do sistema citocromo P450 (CYP450), mas tem um efeito mínimo na família CYP3A. Veja abaixo as interações que ocorrem com a isoniazida (H) (BRASIL [2017?]):

a) Diminuição da absorção da isoniazina

| INTERAÇÕES | RECOMENDAÇÃO |
|------------|-------------------------|
| Alimentos | Jejum |
| Antiácidos | Administrar após 1 hora |

b) Anticonvulcionantes que aumentam o nível sérico do fármaco

| INTERAÇÕES | RECOMENDAÇÃO |
|-----------------------|----------------------------|
| Fenitoína | Monitoramento/substituição |
| Carbamazepina | Monitoramento/substituição |
| Benzodiazepínicos | Monitoramento/substituição |
| Teofilina | Monitoramento/substituição |
| Dissulfuran | Monitoramento/substituição |
| Ácido valproico | Monitoramento/substituição |
| Anticoagulantes orais | Monitoramento/substituição |
| Acetaminofen | Monitoramento/substituição |



O anticonvulcionante **levodopamina** potencializa efeitos colaterais (HAS, palpitações, rubor). Diante desta interação, deve-se monitorar ou substituir a utilização do fármaco.



PIRAZINAMIDA (Z)

A metabolização ocorre por via hepática e 70% de sua excreção é renal, principalmente por filtração glomerular. Tem meia-vida de nove a dez horas, mas pode atingir até 26 horas em pacientes com insuficiência renal se não houver a correção de doses. No quadro abaixo podemos visualizar as interações que ocorrem com a pirazinamida (Z) (BRASIL [2017?]).

| INTERAÇÕES | AÇÃO | RECOMENDAÇÃO |
|--------------|--|------------------------|
| Probenecida | Potencializa os efeitos tóxicos do pirazinamida (Z). A Z é antagonista dos efeitos deste fármaco | Monitoramento |
| Rifampicina | Potencializa os efeitos tóxicos do Z | Monitoramento |
| Isoniazida | Potencializa os efeitos tóxicos do Z | Monitoramento |
| Etionamida | Potencializa os efeitos tóxicos do Z | Monitoramento |
| Zidovudina | Redução da ação do Z | Monitoramento |
| Ciclosporina | Diminui a concentração sérica do fármaco | Monitoramento/reajuste |



ETAMBUTOL (E)

Por via hepática ocorre a metabolização do etambutol, pelo mecanismo aldeído intermediário, seguindo de conversão para ácido dicarboxílico. A excreção é renal (50% a 80%) e pelas fezes (20%). Três a quatro horas é a sua meia-vida, podendo atingir dez horas em pacientes com insuficiência renal. Conheça na tabela abaixo as interações que ocorrem com etambutol (E) (BRASIL [2017?]).

| INTERAÇÕES | AÇÃO | RECOMENDAÇÃO |
|------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| Antiácidos | Diminuição do nível sérico do E | Administração em horários diferentes |
| Etionamida | Aumenta o efeito tóxico do E | Monitoramento |

Os quadros que você observou ao longo deste material são baseados na seguinte referência:

BRASIL. Ministério da Saúde. FIOCRUZ. **Farmanguinhos**. Instituto de Tecnologia em Fármacos. [2017?]. Disponível em:<http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/images/rifampicina_isoniazida_pirazinamida_etambutol.pdf>.

