



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente
Transmissíveis
Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de
Condições Crônicas

NOTA INFORMATIVA Nº 9/2021-CGDR/.DCCI/SVS/MS

Dispõe sobre atualização das
Recomendações do tratamento da
tuberculose drogarresistente com a
disponibilização da bedaquilina e
delamanida

I - CONTEXTUALIZAÇÃO

A Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas – CGDR, vem através deste, atualizar as recomendações do Tratamento da tuberculose drogarresistente com a disponibilização da bedaquilina e delamanida

II - ORIENTAÇÕES

1. A Coordenação Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas – CGDR, vem através deste, atualizar as recomendações do tratamento da tuberculose drogarresistente no Brasil.
2. Nessa nota serão atualizados os esquemas de tratamento da tuberculose com resistência à rifampicina, tuberculose multidrogarresistente e tuberculose com resistência extensiva aos medicamentos utilizados no tratamento. Consultar o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (2ª edição atualizada, 2019) para acesso às orientações sobre o tratamento de outras resistências aos medicamentos não incluídas nessa nota, além das interações medicamentosas e reações adversas dos medicamentos já utilizados.
3. A Bedaquilina e a Delamanida foram incorporadas no SUS por meio das Portarias SCTIE-MS nº 36, de 31 de agosto de 2020 e nº33 de 24 de agosto de 2020, respectivamente. Esses medicamentos serão incluídos na RENAME na sua próxima atualização.
4. Recentemente foi atualizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a classificação da tuberculose com resistência extensiva. Nesse sentido o Ministério da Saúde atualiza abaixo a classificação da tuberculose drogarresistente (TB DR) adotada no país:

- **Monorresistência:** resistência a somente um fármaco antituberculose. As

monorresistências que são objeto de vigilância são as da rifampicina e da isoniazida, que devem ser notificadas no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB);

- **Polirresistência:** resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto a associação rifampicina e isoniazida.
- **Resistência à rifampicina (TB RR):** resistência à rifampicina identificada por meio do TRM-TB exclusivamente (ainda sem teste de sensibilidade, sem outras resistências conhecidas);
- **Multirresistência (TB MDR):** resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida;
- **Resistência extensiva (TB XDR):** resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência a fluoroquinolona (qualquer delas) e linezolida ou bedaquilina.

5. Todos os casos de TB RR/MDR devem realizar de maneira oportuna o teste de sensibilidade aos medicamentos de segunda linha. É de suma importância o conhecimento do padrão de sensibilidade aos medicamentos utilizados no esquema de tratamento, principalmente às fluoroquinolonas.

6. Com a disponibilização dos medicamentos bedaquilina e delamanida no SUS, torna-se imprescindível a atualização dos esquemas de tratamento dando preferência a esquemas orais, sendo a utilização de medicamentos injetáveis uma segunda opção, quando impossibilidade de esquema de tratamento eficaz com as medicações orais. No Quadro 1 encontre a nova classificação dos medicamentos para composição dos esquemas de tratamento.

Quadro 1- Classificação dos medicamentos para o tratamento da TB RR, MDR e XDR.

Grupo A	Levofloxacino (Lfx) ou moxifloxacino (Mfx)
	Bedaquilina (Bdq)
	Linezolida (Lzd)
Grupo B	Clofazimina (Cfz)
	Terizidona (Trd)
Grupo C	Etambutol (E)
	Delamanida (Dlm)
	Pirazinamida (Z)
	Imipenem-cilastatina (Ipm) ou Meropenem (Mpm)
	Amicacina (Am) ou Estreptomicina (S)
	Etionamida (Et)
	Ácido Paraminossalicílico (PAS)

Os medicamentos estão dispostos em ordem de importância, sendo os do grupo A os mais importantes, seguidos pelos do grupo B e C.

7. Das novas recomendações:

7.1. **Esquemas padronizados de TB RR/MDR e XDR**

Encontre nos Quadros 1, 2 e 3 as recomendações dos esquemas padronizados para TB RR, MDR e XDR.

Quadro 2 – Esquema de tratamento de TB RR

Resistência	Esquema
TB RR	6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzd Trd ¹

Bdq – bedaquilina; Lfx – levofloxacino; Lzd- linezolida; Trd – terizidona;

¹ O primeiro número indica o tempo de tratamento em meses, o segundo número (subscrito) indica a quantidade de dias durante a semana. Quando não há descrição, considerar sete dias na semana.

Quadro 3 – Esquema de tratamento de TB MDR

Resistência	Esquema
R + H	6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzd Trd ¹
R + H + Lfx	A. 6 Bdq Cfz Lzd Trd/12 Cfz Lzd Trd ¹
	B. 6 Bdq Cfz Lzd Trd Am ₃ /12 Cfz Lzd Trd ¹

Bdq – bedaquilina; Cfz – clofazimina; Lfx – levofloxacino; Lzd- linezolida; Trd – terizidona;

Na resistência à R + H + Lfx usar o esquema B) com o injetável (amicacina) na fase de ataque quando doença avançada, principalmente com múltiplas cavidades. Estender a utilização da amicacina por 2 meses, quando negatificação tardia da bacilosocpia.

¹ O primeiro número indica o tempo de tratamento em meses, o segundo número (subscrito) indica a quantidade de dias durante a semana. Quando não há descrição, considerar sete dias na semana.

Quadro 4 – Esquema de tratamento de TB XDR

Falência ao esquema de TB DR	Esquema
8 Cm/Am₃ Lfx Trd E Z/10 Lfx Trd E¹	6 Bdq Cfz Lzd Mfx PAS/12 Cfz Lzd Mfx PAS ¹
8 Cm/Am₃ Lfx Trd Et Z/10 Lfx Trd Et¹	6 Bdq Cfz Lzd Mfx PAS/12 Cfz Lzd Mfx PAS ¹
6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzd Trd¹	6 Dlm Am ₃ Mfx Cfz Et/ 2 Am ₃ Mfx Cfz Et/10 Mfx Cfz Et ^{1,2}

Am- amicacina; Bdq – bedaquilina; Cfz – clofazimina; Cm – capreomicina; E- etambutol; Et- etionamida; Lfx – levofloxacino; Mfx – moxifloxacino; Lzd- linezolida; PAS - Ácido Paraminossalicílico; Trd – terizidona;

¹ O primeiro número indica o tempo de tratamento em meses, o segundo número (subscrito) indica a quantidade de dias durante a semana. Quando não há descrição, considerar sete dias na semana.

² Dlm, Mfx e Clz podem prolongar o intervalo QT e potencialmente apresentam efeito sinérgico, recomenda-se fazer ECG pelo menos a cada 2 meses durante a utilização do Dlm. Quando utilização de Dlm em associação com Mfx e Cfz fazer eletrocardiogramas mensais pelo potencial sinérgico de cardiotoxicidade.

Pessoas com um histórico longo de esquemas anteriores utilizados, seguir as recomendações para composição de um esquema de tratamento individualizado.

Observações:

- Bedaquilina – 400mg/dia durante 14 dias, seguido de 200mg três vezes na semana durante 22 semanas (total 24 semanas). Nesse momento não recomendamos a utilização da bedaquilina por tempo superior que 24 semanas;
- Delamanida – 100mg de 12/12h durante 24 semanas. Nesse momento não recomendamos a utilização da delamanida por tempo superior a esse período;
- Linezolida deve ser utilizada na dose de 600mg/dia, preferencialmente durante todo o tratamento. Suspender quando efeitos adversos graves (sobre efeitos adversos ver manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil, 2019). Sua eficácia aumenta quando utilizada por pelo menos seis meses;
- Levofloxacino – no caso de artralgia intensa com a utilização do levofloxacino, trocar o medicamento por moxifloxacino. No uso de moxifloxacino realizar o eletrocardiograma mensal, principalmente em pessoas acima de 60 anos;

7.2. Como montar um esquema individualizado

Para composição do esquema de tratamento de regimes longos deve-se seguir as seguintes recomendações:

- Medicamento nunca ter sido usado anteriormente;
- Sensibilidade demonstrada pelo teste de sensibilidade (TS). Verificar a possibilidade de resistência cruzada entre os medicamentos (entre as fluoroquinolonas, entre os injetáveis e entre a etionamida e a isoniazida);
- Nunca usar medicamentos quando o TS indicou resistência;
- Compor um esquema de tratamento com três a quatro medicamentos efetivos e com a fase de manutenção com pelo menos três fármacos;
- Da seleção e composição dos medicamentos:
 - Usar sempre que possível todos os medicamentos do grupo A e pelo menos um medicamento do grupo B.
 - Quando não for possível compor um esquema com esses dois grupos, utilizar o grupo C em ordem decrescente de prioridade;
 - O etambutol e pirazinamida devem ser utilizados somente para os casos que receberam o medicamento no esquema básico sem falência identificada;
 - Até o momento não se recomenda utilizar a bedaquilina juntamente com a delamanida, pelo risco de efeitos adversos graves, principalmente cardiotóxicos (aumento do intervalo QT);
 - A estreptomicina só deve ser utilizada sem histórico de uso anterior e

com TS evidenciando sensibilidade;

- Quanto a duração do tratamento:
 - Fase intensiva de seis a oito meses, com pelo menos duas culturas negativas;
 - Estender a fase intensiva por mais 2 meses se demora na negativação da baciloscopia ou se não houver três fármacos efetivos na fase de manutenção;
 - Tempo total de tratamento de 18 meses, podendo estender para no máximo 20 meses, com pelo menos três culturas negativas nos últimos 12 meses;

Observações:

- Pirazinamida – só contar como efetiva quando o TS evidenciar sensibilidade;
- Imipenem-cilastatina ou Meropenem – necessita do ácido clavulânico para sua ativação. Sempre utilizar associado à amoxicilina + clavulanato.
- Isoniazida em altas doses (10 a 15mg/Kg) pode ser utilizada quando baixa resistência ao medicamento, como ocorre na mutação conferida pelo gene *inhA* e quando a composição do melhor esquema de tratamento não for possível com outras medicações. Nessas situações associar a piridoxina (100mg/dia) ao esquema de tratamento. Quando resistência ao *katG* isolada ou em associação ao gene *inhA* não se recomenda a sua utilização devido a resistência de alto nível.

Para informações sobre a posologia dos outros medicamentos em uso, consultar o Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil (2019).

7.3. Situações especiais: gestantes, crianças, insuficiência renal, hepatopatias, TB meníngea e pessoas vivendo com HIV (PVHIV)

Gestantes: estudos recentes com bedaquilina não demonstraram teratogenicidade, porém o medicamento foi associado a baixo peso do recém-nascido ao nascimento. Quando gestante com TB DR, avaliar o risco *versus* benefício para utilização da medicação. Não possuem efeito teratogênico a terizidona, fluoroquinolonas, etambutol e pirazinamida. A linezolida e a clofazimina não devem ser de uso rotineiro na gestação. Deve-se avaliar risco *versus* benefício na necessidade de utilização. A Amicacina, estreptomicina, etionamida e PAS são contraindicados na gestação. Não se recomenda utilização da delamanida em gestantes por falta de estudos com o medicamento. Utilizar piridoxina (100mg/dia) para todas as gestantes que utilizarem terizidona, linezolida ou isoniazida.

Crianças: quando não for possível determinar se TB sensível ou drogaresistente (sem confirmação laboratorial), recomenda-se seguir o tratamento da criança conforme o TS do caso fonte (pessoa que provavelmente passou a TB para a criança). Utilizar as mesmas recomendações dos adultos, sendo que a bedaquilina pode ser utilizada em crianças com idade igual ou superior à 6 anos e a delamanida em crianças com 3 anos ou mais. Pode ser considerado encurtar o tratamento de crianças para menos de 18 meses, quando

doença não extensa.

Nefropatas: calcular a taxa de depuração da creatinina (*clearance*) antes de iniciar o esquema de tratamento e seguir as recomendações do Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil (2019). A bedaquilina e delamanida não necessitam de ajuste em casos de insuficiência renal (dar sempre a medicação após a hemodiálise).

Hepatopatas: dentre os medicamentos de primeira linha para tratamento da TB os que são potencialmente hepatotóxicos em ordem de maior toxicidade são: pirazinamida, isoniazida e rifampicina, dentre os de segunda linha a etionamida e o PAS. Geralmente não há necessidade de ajuste dos medicamentos em hepatopatas, exceto a clofazimina quando utilizada por hepatopatas graves.

TB meníngea: preferir medicamentos que ultrapassam a barreira do sistema nervoso central (SNC). Possuem boa penetração a etionamida, terizidona e imipem-cilastatina. O meropenem é preferível no caso de meningites em crianças. Altas doses de isoniazida e pirazinamida podem penetrar no SNC, quando o TS evidenciar sensibilidade. PAS e etambutol não penetram no SNC. Amicacina e estreptomicina podem penetrar no SNC quando meninges inflamadas. Ainda há poucos estudos sobre a penetração no SNC com clofazimina, bedaquilina e delamanida.

PVHIV: seguir as mesmas recomendações descritas anteriormente nessa nota, especial atenção para as interações medicamentosas (Quadro 6).

7.4. Seguimento do tratamento

- Recomenda-se o tratamento diretamente observado (TDO) durante todo o tratamento
- Consultas médicas mensais para avaliação da evolução clínica e laboratorial em referência terciária.
- Atenção para sinais de falência: ausência de conversão bacteriológica e de melhora clínica após 8 meses de tratamento ou reversão bacteriológica (duas culturas positivas) e piora clínica, após uma evolução favorável inicial. Identifiquem precocemente uma falência para evitar ampliação de resistência e proporcionar melhores opções terapêuticas.
- Quando identificada uma falência reavaliar o esquema de tratamento utilizado.

No Quadro 5 encontre as recomendações para seguimento do tratamento.

Quadro 5 – Seguimento do tratamento de TB DR

Procedimentos	Frequência
Consultas	Mensal ou com maior frequência à critério clínico
Avaliação da adesão	Mensal
Baciloscopia	Mensal

Cultura	Mensal até conversão, depois trimestral
Teste de sensibilidade	No caso de baciloscopia e/ou cultura positivas no 6º mês de tratamento ou quando suspeita de falência.
Radiografia de tórax	Quadrimestral ou com maior frequência a critério clínico
Eletrocardiograma	Realizar pelo menos a cada dois meses quando utilizando Bdq ou Dlm ¹
Audiometria	Realizar se identificação de sintomas auditivos quando utilizando Am e S

Am – amicacina; Bdq – bedaquilina; Dlm – delamanida; S – estreptomicina;

1 – Fazer eletrocardiograma mensalmente quando em pessoas acima de 60 anos ou quando utilização de mais de um medicamento cardiotoxico, como bedaquilina, linezolda, clofazimina ou moxifloxacino.

Fonte: Adaptado Brasil 2019

Outros exames podem ser necessários, à critério clínico, como função hepática ou renal.

7.5. Interações medicamentosas

A bedaquilina possui metabolização hepática pelo citocromo P450 e pela via CYP3A4. Qualquer medicamento que influencie nessa via pode alterar seus níveis sanguíneos. Segue abaixo (Quadro 6) as interações mais importantes.

Quadro 6 – Interações medicamentosas da bedaquilina com outras medicações

Interação droga a droga	Medicamento	Recomendação
Alta/moderada indução do citocromo P450 (redução do nível sanguíneo da bedaquilina)	Efavirenz Rifamicinas (rifampicina/ rifapentina/ rifabutina) Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Erva de São João	Evitar a utilização dessas medicações juntamente com a Bdq.
Alta/moderada inibição do citocromo P450	Ritonavir Antifúngicos: itraconazol,	Evitar a utilização do ritonavir, trocar por esquemas com dolutegravir ou raltegravir. Caso isso não seja possível, realizar ECG a cada duas semanas durante pelo menos oito

P450 (aumenta o nível sanguíneo da bedaquilina)	fluconazol Macrolídeos (exceto azitromicina)	semanas. Azitromicina não interage nessa via podendo ser utilizada, porém como também prolonga o intervalo QT deve ser evitada.
Outros medicamentos metabolizados pela via CYP3A4 (aumenta o nível sanguíneo de bedaquilina)	Elvitegravir Emtricitabina Tenofovir	Esses medicamentos não foram estudados, porém seu uso concomitante com a bedaquilina por mais de 14 dias consecutivos devem ser evitados pelo risco de aumento de reações adversas graves.

Fonte: adaptado OMS 2020

A delamanida não possui sua via metabólica completamente conhecida, porém sabe-se que a albumina plasmática e a via CYP3A regulam seu metabolismo. Nesse sentido deve ser evitado com fortes indutores do CYP3A (rifampicina, carbamazepina) pois reduzem os níveis sanguíneos da delamanida. Baixos indutores dessa via não alteraram suas concentrações. Medicamentos inibidores da via CYP3A (ritonavir, cetoconazol, amitriptilina, amiodarona, anlodipina) podem aumentar os níveis sanguíneos da delamanida, necessitando de um monitoramento mais frequente do ECG.

Delamanida não altera os níveis sanguíneos dos antirretrovirais: TDF, efavirenz, dolutegravir ou raltegravir.

O metabolismo da delamanida pode ficar aumentado pela Erva de São João.

7.6. Sobre os medicamentos:

Bedaquilina

Apresentação em comprimidos de 100mg, frasco plástico com 188 comprimidos, dose recomendada de 400mg (04 comprimidos) por dia durante 14 dias, seguidos de 200 mg (02 comprimidos) três vezes na semana durante 22 semanas (tempo total de tratamento de 24 semanas). O medicamento é melhor absorvido com alimentos.

Efeitos adversos: os mais frequentes são náuseas, vômitos, dor abdominal, artralgia e cefaleia. Menos frequentes são o prolongamento do intervalo QT, aumento de aminotransferases, aumento do risco de pancreatite e hiperuricemia.

Suspender a utilização quando intervalo QT > 500ms (confirmado com repetidos ECG), e evitar uso em pessoas com arritmias cardíacas graves e bradicardias clinicamente relevantes, *torsades de pointes* e insuficiência cardíaca descompensada.

Delamanida

Apresentação em comprimido revestido de 50mg, dose recomendada de 100mg (02 comprimidos) de 12/12h durante 24 semanas. Assim como a bedaquilina, a delamanida é melhor absorvida com alimentos.

Efeitos adversos: náuseas, vômitos e tonturas são efeitos adversos frequentes, o prolongamento do intervalo QT é um efeito menos comum, porém

é um alerta para evitar uso em pessoas com arritmias cardíacas graves e bradicardias clinicamente relevantes. Importante o monitoramento do tratamento com ECG (ver seguimento do tratamento).

Suspender a sua utilização quando intervalo QT >500ms (confirmado com repetidos ECG) e albumina sérica inferior a 2.8.

7.7. Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB)

Todos os casos com indicação de tratamentos especiais de tuberculose, aqueles que diferem do esquema básico, deverão ser notificados no SITE-TB. O SITE-TB é um sistema online, complementar ao Sinan, que permite notificar, acompanhar e encerrar tais casos, assim como auxilia na gestão e logística dos medicamentos.

Ratificamos que os novos esquemas de tratamento deverão ser adotados apenas para os casos que iniciarão o tratamento da TB RR, MDR e XDR. Os tratamentos que foram iniciados em data anterior a essa nota, e que não possuem indicação de mudança do esquema de tratamento, manter o esquema atual de tratamento até seu encerramento, conforme seguimento clínico.

A Bedaquilina e delamanida foram incorporadas no SUS somente para TB RR, MDR e XDR, não sendo possível a sua utilização para micobactérias não tuberculosas (MNT).

Referências:

Brasil. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

Organização Mundial da Saúde. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Organização Mundial da Saúde. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment*. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

III - CONCLUSÃO

Ressalta-se a importância da atualização das recomendações para todas as referências terciárias de tuberculose e que os serviços devem orientar os usuários para melhor utilização da bedaquilina e delamanida conjuntamente com todos os outros medicamentos que compõem o esquema de tratamento da TB DR, conforme as atualizações das Recomendações do Tratamento da tuberculose drogáresistente com a disponibilização da bedaquilina e delamanida.

Em caso de dúvidas ou maiores informações, entrar em contato com a coordenação pelo e-mail: tuberculose@saude.gov.br ou telefone (61) 3315 2787.

Atenciosamente,

FERNANDA DOCKHORN COSTA

Coordenadora-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas

GERSON FERNANDO MENDES PEREIRA

Diretor do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Dockhorn Costa, Coordenador(a)-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas**, em 05/10/2021, às 17:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gerson Fernando Mendes Pereira, Diretor(a) do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis**, em 06/10/2021, às 08:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0023125870** e o código CRC **22DCC28F**.

Brasília, 05 de outubro de 2021.

Referência: Processo nº 25000.148627/2021-12

SEI nº 0023125870

Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas - CGDR
SRTV 702, Via W5 Norte - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70723-040
Site - <http://www.aids.gov.br/>