



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

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos

OFÍCIO CONJUNTO Nº 7/2020/CGDR/.DCCI/SVS/MS

Brasília, 27 de maio de 2020.

Aos Senhores (as),

Coordenadores Estaduais de Programas de Tuberculose e Coordenações de Assistência Farmacêutica Estadual

Assunto: **Orientação sobre a retirada da capreomicina 1g das recomendações de tratamento da tuberculose nos esquemas especiais e as recomendações para sua substituição.**

Prezado(as),

1. A Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas (CGDR/DCCI/SVS/MS) juntamente com a Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos (CGAFME/DAF/SCTIE/MS) vêm por meio deste informar sobre a retirada da capreomicina 1g das recomendações de tratamento da tuberculose, esquemas especiais e as recomendações para sua substituição.
2. No ano de 2019 a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou novas recomendações para o tratamento da tuberculose drogarresistente (*WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*, 2019), informando acerca da descontinuidade da capreomicina nos esquemas de tratamento e na lista dos medicamentos essenciais recomendados pela OMS, em virtude de uma menor eficácia do medicamento, de acordo com estudos de metanálise disponíveis naquele momento. Nesse sentido, o Ministério da Saúde, alinhado com as recomendações da OMS, vem por meio desse ofício informar sobre a descontinuidade da utilização da capreomicina para o tratamento da tuberculose no Brasil e discorrer as recomendações sobre a sua substituição.
3. Segue abaixo as recomendações para substituição da capreomicina nas indicações de tratamento:

• **Hepatopatias**

Substituir a capreomicina pela amicacina (Quadro 1).

Quadro 1- Condutas frente as hepatopatias.

PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA PRÉVIA : hepatite viral aguda; hepatites crônicas (viral, autoimune, criptogênica); hepatopatia alcoólica; esteatose hepática.	Sem cirrose	TGO / TGP > 5 x LSN(*)	9 R E Lfx* ou 5 Am ₃ E Lfx / 7 E Lfx*
		TGO / TGP < 5 x LSN(*)	Esquema básico
	Com cirrose	5 Am ₃ E Lfx / 7 E Lfx*	
PACIENTES SEM DOENÇA HEPÁTICA PRÉVIA: com hepatotoxicidade ao Esquema Básico.	TGO / TGP ≥ 5 x LSN(*) (sem sintomas)	Interromper o tratamento. Monitorar função hepática (cada 3 a 7 dias) até normalização	Reintrodução: (RE → RE+H → REHZ) do Esquema Básico ou Início de Esquema Especial (ver esquemas especiais do manual de recomendações para o controle da TB no Brasil)
	TGO / TGP ≥ 3 x LSN(*) (com sintomas, incluindo a presença de icterícia)		
	Casos graves de TB ou hepatotoxicidade grave	Monitorar função hepática (cada 3 a 7 dias) até normalização	5 Am ₃ E Lfx / 7 E Lfx*
	Níveis de TGO / TGP ≥ 3x LSN(*)	Se após 4 semanas	

		mantiver TGO / TGP \geq 3 x LSN(*)
--	--	-----------------------------------------

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2019 (2ª Edição atualizada)

TGO – Transaminase glutâmico-oxalacética; TGP – Transaminase glutâmico-pirúvica; LSN – Limite superior da normalidade; Am – Amicacina; R – Rifampicina; E – Etambutol; Lfx – Levofloxacino; H – Isoniazida; Z – Pirazinamina.

*O primeiro número indica o tempo de tratamento (em meses), o segundo número indica a quantidade de dias durante a semana. Quando não há descrição, consideram-se sete dias na semana.

(*) Limite superior da normalidade.

Observações:

- Substituir a amicacina por estreptomicina, quando sensível no teste de sensibilidade (TS) e sem história de utilização prévia da estreptomicina;
- No caso da impossibilidade de utilizar a amicacina ou estreptomicina por efeito adverso maior, substituir o injetável por linezolida;
- Pessoas com insuficiência renal crônica não dialítica, preferir a utilização de linezolida, pelo risco de piora da função renal com os aminoglicosídeos.

• Conduta frente à monorresistência à rifampicina

Monorresistência à rifampicina é caracterizada pela resistência isolada à rifampicina identificada pelo teste de sensibilidade, que também exclui a resistência aos outros medicamentos testados do esquema básico.

Substituir a capreomicina pela amicacina (Quadro 2).

Quadro 2 – Conduta frente à monorresistência à rifampicina.

SITUAÇÃO	ESQUEMA RECOMENDADO	ORIENTAÇÃO PARA O SEGUIMENTO
Casos novos, sem história prévia de uso de rifampicina ou uso < 30 dias	2 Am ₅ H Lfx E Z / 10 H Lfx E Z ¹	Se a baciloscopia ao final do 2º mês for positiva, solicitar nova cultura e TS, e manter a Amicacina três vezes por semana até a negativação ou o resultado do TS. Considerar o prolongamento do tratamento para 18 meses.
Casos de retratamento	TB MDR + H (dose padrão de H)	(TB MDR ver quadro 5)

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2019 (2ª Edição atualizada)

Am – Amicacina; H – Isoniazida; Lfx – Levofloxacino; E – Etambutol; Z – Pirazinamida.

¹O 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, consideram-se sete dias na semana.

Observações:

- Substituir a amicacina por estreptomicina, quando sensível no TS e sem história de utilização prévia da estreptomicina.
- Caso não ocorra negativação da baciloscopia ao final da fase de ataque, prolongar a utilização do injetável, respeitando a dose máxima recomendada (dose máxima do injetável: 120g).
- No caso da impossibilidade de utilizar a amicacina ou estreptomicina por efeito adverso maior, substituir o injetável por linezolida.
- Pessoas com insuficiência renal crônica não dialítica, preferir a utilização de linezolida, pelo risco de piora da função renal com os aminoglicosídeos.

• Tratamento da polirresistência

A polirresistência é a resistência a dois ou mais fármacos antituberculose (anti-TB), exceto à associação rifampicina e isoniazida. A definição do melhor esquema de tratamento para as polirresistências dependerá do padrão da resistência, da evolução clínica, histórico de tratamento e do uso racional de medicamentos.

Substituir a capreomicina pela amicacina (Quadro 3).

Quadro 3 – Esquemas de tratamento para polirresistência

POLIRRESISTÊNCIA	ESQUEMA
H + S	Ver monorresistência à H (manual de recomendações para o controle da TB no Brasil)
H + E (+/- S)	2R Lfx Z Am ₅ / 7 R Lfx ¹
H + E + Z (+/- S)	2 R Lfx Am ₅ Trd / 10 R Lfx Trd ¹
H + Z (+/- S)	2R Lfx Am ₅ E / 7 R Lfx E ¹
R + E e/ou Z (+/- S)	TB MDR ² + H

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2019 (2ª Edição atualizada)

R – Rifampicina; Am – Amicacina; H – Isoniazida; Lfx – Levofloxacino; E – Etambutol; Z – Pirazinamida; Trd – Terizidona; S – Estreptomicina; (+/- S) – resistência ou sensibilidade à estreptomicina.

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

²TB MDR ver quadro 05.

Observações:

- Para outras combinações de polirresistência não descritas, utilizar esquemas individualizados, considerando o uso racional dos medicamentos antiTB (ver manual de recomendações para o controle da TB no Brasil).
- Não indicar mudança de fase do esquema de tratamento caso o paciente mantenha baciloscopia positiva (prolongar a fase intensiva por mais 30 dias e reavaliar), nessa situação prolongar o tempo total de tratamento por mais 30 dias.
- Considerar o prolongamento da fase de manutenção do tratamento quando houver conversão tardia, comorbidades e/ou em apresentações multicavitárias.
- Substituir a amicacina por estreptomicina quando sensível no TS e sem história de utilização prévia da estreptomicina.
- No caso da impossibilidade de utilizar a amicacina ou estreptomicina, por efeitos adversos maiores, substituir o injetável por linezolida.
- Pessoas com insuficiência renal crônica não dialítica, preferir a utilização de linezolida no lugar do aminoglicosídeo, pelo risco de piora da função renal com os injetáveis.

• Resistência à rifampicina (RR) identificada pelo TRM-TB

TB com resistência à rifampicina (TB RR) ocorre quando a resistência é identificada pelo TRM-TB, ainda sem o resultado do TS para os outros fármacos do esquema.

Substituir a capreomicina pela amicacina (Quadro 4).

Quadro 4– Esquemas de tratamento para TB RR.

RESISTÊNCIA	ESQUEMA
TB RR	8 Am ₃ LfxTrd E Z/ 10Lfx Trd E ¹

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2019 (2ª Edição atualizada)

R – Rifampicina; Am – Amicacina; Lfx – Levofloxacino; E – Etambutol; Z – Pirazinamida; Trd – Terizidona.

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

Observações:

- O esquema de tratamento deve ser reavaliado com o resultado do TS (ver Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2019).
- Considerar o prolongamento da fase de manutenção do tratamento quando houver conversão tardia (após o 6º mês), prologar a fase de manutenção até 24 meses de tratamento.
- Pessoas com insuficiência renal crônica não dialítica, preferir a utilização de linezolida no lugar do aminoglicosídeo, pelo risco de piora da função renal com os injetáveis.
- No caso da impossibilidade de utilizar a amicacina ou estreptomicina, por efeitos adversos maiores, substituir o injetável por linezolida.

Multirresistência (MDR)

TB com multirresistência (MDR) ocorre quando há resistência à rifampicina e isoniazida, os dois principais fármacos para o tratamento da tuberculose.

Substituir a capreomicina pela amicacina (Quadro 5).

Quadro 5– Esquema padronizado para TB MDR

RESISTÊNCIA	ESQUEMA
R + H	8 Am ₃ LfxTrd E Z/10 LfxTrd E ¹
R + H + E (+/- Z)	8 Am ₃ LfxTrd Et Z/10 LfxTrd Et ¹

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2019 (2ª Edição atualizada)

R – Rifampicina; H – Isoniazida; Am – Amicacina; Lfx – Levofloxacino; E – Etambutol; Z – Pirazinamida; Trd – Terizidona; Et – Etionamida.

Observações:

- Substituir a amicacina por estreptomicina quando sensível no TS e sem história de utilização prévia da estreptomicina.

- Não retirar o injetável até conversão da baciloscopia (dose máxima do injetável: 120g).
- No caso da impossibilidade de utilizar a amicacina ou estreptomina, por efeitos adversos maiores, substituir o injetável por linezolida.
- Se conversão bacteriológica considerar o prolongamento da fase de manutenção do tratamento quando houver conversão tardia (a partir do 6º mês), prolongar a fase de manutenção até completar 24 meses de tratamento.
- Pessoas com insuficiência renal crônica não dialítica, preferir a utilização de linezolida no lugar do aminoglicosídeo, pelo risco de piora da função renal com os injetáveis.

Resistência extensiva (XDR) ou falência ao tratamento para TB MDR.

TB com resistência extensiva (XDR) ocorre quando há resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência a fluoroquinolona (qualquer delas) e aos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina).

Falência ao primeiro tratamento de TB MDR corresponde à ausência de conversão bacteriológica e de melhora clínica após 8 meses de tratamento, para pacientes que não tenham usado fármacos de segunda linha previamente. Essa situação é uma situação clínica, ainda não há resultado do TS para avaliação da resistência aos fármacos de segunda linha e definição do padrão de resistência.

Substituir a capreomicina pela amicacina (Quadro 6).

Quadro 6– Esquema padronizado para TBXDR ou falência ao tratamento de TB MDR.

FALÊNCIA AO TB MDR	ESQUEMA
8 Cm3 LfxTrd E Z/10 LfxTrd E ¹	8Am ₃ MfxLzdCfz PAS H ^h / 4 MfxLzdCfz PAS H ^h / 6 MfxCfz PAS H ^{h1}
8 Cm3 LfxTrd Et Z/10 LfxTrd Et ¹	
8 Am ₃ LfxTrd E Z/10 LfxTrd E ¹	8 MfxLzdCfz PAS H ^h / 4 MfxLzdCfz PAS H ^h / 6 MfxCfz PAS H ^{h1} (ver observações)
8 Am ₃ LfxTrd Et Z/10 LfxTrd Et ¹	

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2019 (2ª Edição atualizada).

Cm – Capreomicina; Lfx – Levofloxacino; Trd – Terizidona; E – Etambutol; Z – Pirazinamida; Am – Amicacina;

Mfx – Moxifloxacino; Lzd – Linezolida; Clz – Clofazimina; PAS – Ácido Paraminossalicílico; H^h – Isoniazida em altas doses.

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, consideram-se sete dias na semana.

Observações:

- Em falência ou resistência de esquemas sem amicacina, sugere-se o uso de amicacina, porém sem contá-la como medicamento eficaz, pela possibilidade de resistência cruzada com a capreomicina;
- Se TS evidenciar resistência à amicacina, não utilizá-la;
- Em caso de falência do tratamento atual com amicacina, recomenda-se:
 - Falência identificada na fase de ataque (usando a amicacina), não utilizá-la;
 - Falência identificada na fase de manutenção, em que a amicacina já foi suspensa, quando evolução favorável, pode considerar a sua utilização, porém não conta-la como medicamento eficaz.
- Não retirar o injetável até conversão da baciloscopia (dose máxima do injetável: 120g). Avaliar o prolongamento da fase de manutenção, caso não haja a conversão bacteriológica até o final da fase intensiva, totalizando 24 meses de tratamento;
- Verificar, no histórico terapêutico, a possibilidade de uso de outros medicamentos, como a etionamida.
- Avaliar a possibilidade de substituição da amicacina por estreptomina, quando sensível no teste de sensibilidade (TS) e sem história de utilização prévia da estreptomina.
- Naimpossibilidade de utilização da amicacina, avaliar a utilização da estreptomina, somente quando sensível no TS e sem história de utilização prévia de utilização.
- Avaliar a possibilidade de uso do carbapenêmicos (Imipenémou Meropeném associado a ácido clavulânico), em esquema individualizado, em regime de hospitalização.

Esquemas individualizados

Na impossibilidade de utilizar esquemas padronizados por resistência, reações alérgicas ou intolerância medicamentosa, construir esquemas individualizados sempre considerando o teste de sensibilidade, histórico de tratamento com base no racional dos medicamentos para construção de esquema de tratamento eficaz.

Para montar um esquema individualizado, seguir as recomendações do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil.

• Situações especiais:

- Crianças - seguir as recomendações dos adultos.
- Gestantes - não usar o aminoglicosídeo pela possibilidade de dano auditivo no VIII par craniano do feto. Avaliar a necessidade do seu uso após o parto. Para compor um esquema de tratamento mais eficaz, avaliar o risco *versus* benefício da utilização da linezolida, já que seu uso na gestação não é rotineiro.

Conforme descrito no manual de recomendações, a etionamida não deve ser utilizada em gestantes pois possui efeitos teratogênicos. Para maiores informações sobre outros medicamentos na gestação ou lactação, consultar o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil.

- Insuficiência renal – seguir as recomendações sobre o ajuste da dose dos medicamentos no Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil.

4. Adequar os esquemas de tratamento atualmente com a capreomicina para os esquemas substitutos no Sistema de Informação de Tratamentos especiais de Tuberculose (SITE-TB) antes de fazer novos pedidos de medicamentos. Informamos que os esquemas padronizados já estão sendo atualizados no SITE-TB.

5. Para maiores informações, consultas sobre a dose posológica dos medicamentos, ver o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (2ª Edição atualizada).

6. Em caso de dúvidas entrar em contato com Coordenação Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas - CGDR pelo e-mail: tuberculose@saude.gov.br ou com a Coordenação-Geral de Medicamentos Estratégicos - CGAFME pelo email: tuberculose.cgafme@saude.gov.br.

Atenciosamente,



Documento assinado eletronicamente por **Denise Arakaki Sanchez, Coordenador(a)-Geral de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória de Condições Crônicas**, em 28/05/2020, às 10:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); 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 28/05/2020, às 17:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sidney Richardson de Araújo Costa Roriz, Coordenador(a)-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos, Substituto(a)**, em 29/05/2020, às 19:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sandra de Castro Barros, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, em 01/06/2020, às 20:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); 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 **0015041673** e o código CRC **4CED819C**.