

Interações medicamentosas relativas ao tratamento de tuberculose: uma revisão de literatura

Drug interactions associated with tuberculosis treatment: a literature review

Camila Dias da Silva Sobral¹

Rita Catarina Medeiros Sousa²

RESUMO

Introdução: A tuberculose continua sendo importante causa de morte no mundo, com alta prevalência em diversas cidades do Brasil, especialmente em populações com comorbidades que fazem uso de medicações com potencial de interações com aquelas utilizadas comumente no tratamento da tuberculose. **Objetivo:** Descrever as principais interações medicamentosas associadas aos fármacos antituberculose, analisando seus mecanismos farmacológicos, repercussões clínicas e as estratégias de manejo terapêutico em populações gerais e específicas. **Método:** Revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo, realizada nas bases de dados PubMed e BVS/MEDLINE. A amostra final consistiu em 21 estudos, destes 18 foram publicados nos últimos cinco anos e 3 há mais de 10 anos, sendo incluídos devido sua relevância científica. Foram selecionados pelos descritores “tuberculose”, “tratamento” e “interação medicamentosa”. A síntese dos dados foi realizada por meio de análise de conteúdo temática. **Resultados:** A rifampicina foi identificada como o principal agente de interações farmacocinéticas devido à potente indução das isoformas CYP3A, CYP2C e da glicoproteína-P, o que reduz substancialmente a exposição a antirretrovirais (inibidores de integrase e protease), contraceptivos e terapias hormonais. Embora a isoniazida apresente propriedades inibitórias enzimáticas (CYP2C9/19), o efeito indutor da rifampicina predomina na terapia combinada. Observou-se que o manejo clínico requer ajustes posológicos específicos, como a duplicação da dose de dolutegravir, e monitoramento de

¹ Mestranda na Universidade Federal do Pará. Email: camilacds90@gmail.com.

² Mestre e Doutora em Virologia Médica pela Universidade Paris 7 – Instituto Pasteur de Paris. E-mail: rita.medeiros@ebserh.gov.br.

toxicidades sobrepostas, incluindo riscos elevados de hepatotoxicidade, neurotoxicidade e prolongamento do intervalo QT em regimes de polifarmácia. Interações no trato gastrointestinal com antiácidos também demonstraram comprometer a biodisponibilidade de isoniazida e fluoroquinolonas. Uma condição muito frequente hoje que implica em ajuste do RHZE, é o tratamento de micoses, como a histoplasmose e a esporotricose, com itraconazol. **Conclusão:** As interações medicamentosas no tratamento da tuberculose impõem desafios à eficácia terapêutica e à segurança do paciente, especialmente em contextos de comorbidades. A individualização do manejo, fundamentada no ajuste de doses e na vigilância de eventos adversos, é determinante para a adesão ao tratamento e para a diminuição da resistência bacteriana.

Palavras-chave: Tuberculose; Interação Medicamentosa; Tratamento; Rifampicina; Isoniazida.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis remains a major cause of mortality worldwide, with a high prevalence in several Brazilian cities, particularly among populations with comorbidities who use medications with the potential to interact with those commonly prescribed for tuberculosis treatment. **Objective:** To describe the main drug interactions associated with antituberculosis medications by analyzing their pharmacological mechanisms, clinical implications, and therapeutic management strategies in both general and specific populations. **Methods:** This narrative, descriptive literature review was conducted using the PubMed and BVS/MEDLINE databases. The final sample comprised 21 studies, of which 18 were published within the last five years and 3 were published more than 10 years ago but were included because of their scientific relevance. Studies were selected using the descriptors “tuberculosis,” “treatment,” and “drug interaction.” Data were synthesized through thematic content analysis. **Results:** Rifampicin was identified as the primary agent responsible for pharmacokinetic drug interactions due to its potent induction of CYP3A, CYP2C, and P-glycoprotein, substantially reducing exposure to antiretroviral agents (including integrase and protease inhibitors), hormonal contraceptives, and hormone replacement therapies. Although isoniazid exhibits inhibitory effects on CYP2C9 and CYP2C19 enzymes, the enzyme-inducing effect of rifampicin

predominates during combination therapy. Clinical management requires specific dose adjustments, such as doubling the dose of dolutegravir, as well as close monitoring for overlapping toxicities, including an increased risk of hepatotoxicity, neurotoxicity, and QT interval prolongation in patients receiving polypharmacy regimens. Gastrointestinal interactions with antacids were also found to impair the bioavailability of isoniazid and fluoroquinolones. A common clinical situation currently requiring adjustment of the RHZE regimen is the concomitant treatment of fungal infections, such as histoplasmosis and sporotrichosis, with itraconazole. **Conclusion:** Drug interactions in tuberculosis treatment pose significant challenges to therapeutic efficacy and patient safety, particularly in the presence of comorbidities. Individualized therapeutic management, based on dose adjustment and careful monitoring of adverse events, is essential for improving treatment adherence and reducing the development of bacterial resistance.

Keywords: Tuberculosis; Drug Interactions; Treatment; Rifampicin; Isoniazid.

INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB), enfermidade infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, permanece como uma das dez principais causas de morte no mundo e a principal causa de óbito por um único agente bacteriano. Estima-se que aproximadamente 30% da população mundial esteja infectada, resultando em cerca de 1,3 milhão de mortes anuais (CICCHESE et al., 2021; TROTSKO et al., 2024). Embora seja uma doença curável, a emergência de linhagens resistentes e o progresso lento no desenvolvimento de novos fármacos impõem desafios relevantes à saúde pública global (CICCHESE et al., 2021). No Brasil, o tratamento da tuberculose é padronizado pelo Ministério da Saúde desde 1979, com atualizações periódicas voltadas à cura da doença e à interrupção da cadeia de transmissão (ARBEX et al., 2010). O impacto epidemiológico é agravado pela coinfeção com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), sendo a TB a principal causa de morte entre pessoas vivendo com HIV (FRANCIS et al., 2020; GAUSI et al., 2023). Além disso, a incidência permanece elevada em países de alta carga, exigindo avanços terapêuticos que considerem o tratamento concomitante de comorbidades (GAUSI et al., 2023; SEKAGGYA-WILTSHIRE et al., 2022).

O tratamento da TB baseia-se em esquemas terapêuticos combinados para assegurar a erradicação bacteriana e prevenir a resistência (TROTSKO et al., 2024). O regime de primeira linha adotado no Brasil, indicado para casos novos de TB sensível, utiliza a combinação de quatro antibióticos: rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E), geralmente administrados em um esquema de dois meses na fase intensiva (2RHZE) e quatro meses na fase de manutenção (4RH) (ARBEX et al., 2010). Para casos de tuberculose multirresistente (TB-MR), caracterizada pela resistência à isoniazida e rifampicina, o tratamento torna-se mais complexo, incluindo fármacos de segunda linha como aminoglicosídeos (estreptomicina, amicacina, canamicina), fluoroquinolonas (levofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina), além de terizidona e etionamida (ARBEX et al., 2010). Em situações de tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR), utilizam-se fármacos de reserva como capreomicina, ácido para-aminossalicílico (PAS) e novas substâncias como bedaquilina, linezolida e pretomanida que têm sido investigadas com o objetivo de reduzir a duração do tratamento (CICCHESE et al., 2021). Recentemente, pesquisas com híbridos baseados em tiazolidina-2,4-diona demonstraram potencial efeito sinérgico com fármacos de primeira linha, representando novas alternativas para o manejo da doença (TROTSKO et al., 2024).

A complexidade terapêutica da TB reside no fato de envolver múltiplos fármacos administrados por períodos prolongados, variando de seis meses a dois anos, o que aumenta o risco de interações medicamentosas (CICCHESE et al., 2021). A polifarmácia, frequente nesses pacientes, constitui um importante fator associado ao risco de interações medicamentosas (NOOR, ISMAIL, KHAN, 2021). Fármacos como a rifampicina são potentes indutores das enzimas do sistema citocromo P450 (especialmente CYP3A4) e de transportadores como a glicoproteína-P o que pode acelerar o metabolismo de diversos fármacos administrados concomitantemente (FRANCIS, 2020). Simultaneamente, a isoniazida atua como inibidora de várias isoformas de CYP, podendo elevar as concentrações plasmáticas de outros medicamentos (ARBEX et al., 2010; AGYEMANG et al., 2023).

As consequências clínicas dessas interações podem ser significativas, impactando diretamente no desfecho do tratamento. A redução da eficácia terapêutica é uma preocupação central, como observado na diminuição das concentrações de dolutegravir e efavirenz quando coadministrados com altas doses

de rifampicina (SEKAGGYA-WILTSHIRE et al, 2022). Além disso, a falha terapêutica e o desenvolvimento de resistência bacteriana são riscos reais decorrentes da exposição do bacilo a concentrações subterapêuticas de antibióticos. No outro extremo, o aumento da toxicidade pode se manifestar através de reações adversas graves (NOOR, ISMAIL, KHAN, 2021; ARBEX et al., 2010).

A hepatotoxicidade é a complicação mais proeminente, podendo causar hepatite medicamentosa, especialmente na associação entre isoniazida, rifampicina e pirazinamida (ARBEX et al., 2010; ARORA, 2021). Levando em consideração que este esquema por si só já traz um risco considerável, quando se associa outro tratamento como itraconazol para fungos ou inibidores de protease como no HIV, o risco de hepatotoxicidade passa a ser muito mais elevado (RALF STEMKENS et al., 2023).

Outras toxicidades relevantes incluem nefrotoxicidade e ototoxicidade associadas aos aminoglicosídeos e neurite óptica relacionada ao etambutol (NOOR, ISMAIL, KHAN, 2021). A relevância clínica das interações é potencializada pelo fato de que muitos pacientes com TB apresentam comorbidades significativas, como HIV, diabetes mellitus e hepatites virais (HBV e HCV) (GAUSI et al., 2023). No caso do diabetes, o manejo é dificultado pela influência da rifampicina nos hipoglicemiantes orais, que pode atuar acelerando o metabolismo destes e consequentemente pior controle da ação hipoglicemiante do fármaco (ARBEX et al., 2010; GHAFARI, 2025).

Nas mulheres em idade reprodutiva, interações com contraceptivos hormonais, como o acetato de medroxiprogesterona de depósito ou o levonorgestrel, podem reduzir a eficácia contraceptiva e levar a gestações não planejadas devido à indução enzimática (FRANCIS et al., 2020). Até mesmo tratamentos para transição de gênero, envolvendo hormônios feminilizantes, sofrem interferências diretas dos esquemas antituberculose (SUCHAK et al.; 2024). Esse contexto reforça a importância da compreensão das interações medicamentosas associadas ao tratamento da tuberculose (ARBEX et al., 2010).

Neste artigo de revisão, estão descritas as principais interações medicamentosas associadas aos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose, incluindo tanto aqueles presentes no esquema terapêutico básico quanto medicamentos empregados em esquemas alternativos e no manejo de formas resistentes da doença. São abordados os principais aspectos farmacológicos

relacionados a essas interações, incluindo seus mecanismos, as possíveis repercussões clínicas para o paciente e considerações relacionadas ao manejo terapêutico em situações de comorbidades e em populações especiais.

MÉTODOS

Trata-se de revisão narrativa de literatura, de caráter descritivo, baseada em publicações dos inicialmente nos últimos cinco anos identificadas nas bases PubMed e BVS/MEDLINE, por meio dos descritores “tuberculose”, “tratamento” e “interação medicamentosa”. Após triagem por título, resumo e leitura completa de artigos em inglês, português e espanhol, foram incluídos 18 deles, aos quais se somaram três estudos de referência, totalizando 21 trabalhos analisados. Estudos que não abordavam diretamente interações medicamentosas foram excluídos. Os dados foram sintetizados por análise de conteúdo, com organização temática dos achados para integração na discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro 1. Síntese das interações medicamentosas no tratamento da tuberculose.

Fármaco(s) TB	Medicamento interagente	Mecanismo da interação	Recomendação de manejo clínico	Referências
Rifampicina	Antirretrovirais (Inibidores de protease e Inibidores de integrase)	Indução CYP3A, CYP2C e P-glicoproteína-P	Preferir troca para DTG; se DTG, usar 50 mg 12/12 h; evitar IP + rifampicina	Arbex (2010); Gausi (2023); De Castro (2021); Griesel (2023); Kengo (2025); Sekaggya-Wiltshire (2022)
Rifampicina	Contraceptivos hormonais	Indução enzimática	Reduzir intervalo de aplicação ou aumentar dose em contracepção de emergência	Francis (2020); Agyemang (2023); Kengo (2025)
Rifampicina	Hormônios feminilizantes (estradiol)	Indução CYP3A4	Preferir formulações transdérmicas ou injetáveis	Suchak (2024)
Rifampicina	Omeprazol e dexametasona	Indução enzimática	Monitorar resposta clínica	Noor (2021)
Rifampicina	Nirmatrelvir/ritonavir	Indução CYP3A4	Evitar associação; utilizar antiviral alternativo	Lemaitre (2022); Marzolini (2022)
Rifampicina	Antifúngicos azólicos	Indução CYP3A4	Evitar associação; considerar rifabutina ou antifúngico alternativo	Nahid (2016); Riccardi (2021)
Isoniazida	Diversos medicamentos	Inibição CYP2C9/CYP2C19	Monitorar; na associação com rifampicina, predomina o efeito indutor desta	Arbex (2010); Gausi (2023); Francis (2020)
Isoniazida	Cicloserina/Terizidona	Potencialização da neurotoxicidade	Administrar piridoxina (vitamina B6)	Arbex (2010)
Isoniazida	Domperidona	Prolongamento do intervalo QT	Monitorar ECG e risco de arritmias	Arbex (2010); Noor (2021)
Isoniazida + Etambutol + Fluoroquinolonas	Antiácidos (Al, Mg ou Ca)	Redução da absorção gastrointestinal	Administrar em horários distintos	Arbex (2010)
Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida (RHZ)	Paracetamol	Aumento da hepatotoxicidade	Monitorar função hepática e ajustar conforme necessidade	Arbex (2010); Noor (2021); Gausi (2023); Garg (2021)

Pirazinamida/Etambutol	Ácido úrico	Redução da excreção renal de urato	Monitorar hiperuricemia e gota	Noor (2021)
Aminoglicosídeos	Agentes nefrotóxicos	Nefrotoxicidade e ototoxicidade	Monitorar função renal	Arbex (2010); Noor (2021)

Fonte: Dados da pesquisa.

As interações medicamentosas no tratamento da TB são frequentes e decorrem, principalmente, de mecanismos farmacodinâmicos e farmacocinéticos que podem resultar em sinergismo ou antagonismo terapêutico, podendo ser amplamente resumidas no Quadro 1. A rifampicina e a isoniazida constituem a base dos esquemas de primeira linha, sendo determinantes para a atividade bactericida e a esterilização das lesões (ARBEX et al., 2010; CICCHESE et al., 2021; DE CASTRO et al., 2021; GAUSI, 2023; TROTSKO et al., 2024). No esquema padrão RHZE, observa-se interação sinérgica, parcialmente atribuída à ação do etambutol sobre a enzima inhA, o que potencializa o efeito da isoniazida, além da contribuição da pirazinamida em nichos específicos do granuloma (CICCHESE et al., 2021). Em contraste, a substituição de fármacos de primeira linha por fluoroquinolonas, como o moxifloxacino, associa-se a interações predominantemente antagônicas, com impacto negativo na taxa de esterilização bacteriana (CICCHESE et al., 2021; TROTSKO et al., 2024).

Do ponto de vista farmacocinético, a rifampicina é um potente indutor enzimático, atuando sobre isoformas do sistema citocromo P450, especialmente CYP3A e CYP2C, além da glicoproteína-P e das enzimas de conjugação (ARBEX et al., 2010; ARORA et al., 2021; GAUSI, 2023; SUCHAK et al., 2024). Esse efeito resulta em aumento da depuração e redução das concentrações plasmáticas de diversos fármacos. A isoniazida, por sua vez, apresenta efeito inibitório sobre isoformas como CYP2C9 e CYP2C19, com menor impacto sobre CYP3A (ARBEX et al., 2010; GAUSI, 2023). Em uso combinado, predomina o efeito indutor da rifampicina, com redução da exposição sistêmica de medicamentos coadministrados (FRANCIS et al., 2020; KENGO et al., 2025; NOOR et al., 2021).

Na coinfeção HIV/TB, essas interações têm relevância clínica significativa. A indução enzimática pela rifampicina reduz substancialmente as concentrações

plasmáticas de antirretrovirais, incluindo reduções expressivas na exposição a inibidores de integrase e de protease (ARORA et al., 2021; GAUSI, 2023; KENGO et al., 2025; SUCHAK et al., 2024). Essa redução está associada a maior risco de falha virológica e seleção de resistência (GAUSI, 2023; GRIESEL et al., 2023). Estratégias de manejo incluem ajuste posológico, preferencialmente a troca do esquema antirretroviral conforme protocolos adotados no Brasil, e na sua impossibilidade, o aumento da dose de atazanavir/ritonavir para 300/100 mg duas vezes ao dia, segue como uma opção a ser considerada (GAUSI, 2023; KENGO et al., 2025).

Observa-se divergência quanto ao manejo do dolutegravir na presença de rifampicina. Recomenda-se, de modo geral, o aumento da dose para 50 mg duas vezes ao dia, em função da redução significativa das concentrações plasmáticas do fármaco (DE CASTRO et al., 2021; GRIESEL et al., 2023; SEKAGGYA-WILTSHIRE et al., 2022). No entanto, dados do ensaio RADIANT-TB indicam que a dose padrão pode manter supressão virológica adequada em parte dos pacientes, possivelmente em razão da elevada barreira genética do dolutegravir (DE CASTRO et al., 2021; GRIESEL et al., 2023; SEKAGGYA-WILTSHIRE et al., 2022). A utilização de doses mais altas de rifampicina associa-se a maior redução da exposição ao antirretroviral, reforçando a necessidade de monitoramento clínico nesses casos (GRIESEL et al., 2023; SEKAGGYA-WILTSHIRE et al., 2022).

Na população pediátrica, as interações medicamentosas requerem ajustes posológicos específicos. O raltegravir em dose dobrada (12 mg/kg) mostrou-se adequado para atingir parâmetros farmacocinéticos em crianças menores de dois anos em tratamento para TB (KROGSTAD et al., 2020). Em esquemas contendo lopinavir, o uso concomitante de ritonavir em doses adicionais é necessário para compensar a indução enzimática (KROGSTAD et al., 2020). Por outro lado, o tenofovir disoproxil fumarato não demonstrou impacto relevante sobre a farmacocinética de inibidores de protease nesse contexto (KENGO et al., 2025).

A rifampicina como potente indutor do CYP3A4, reduz significativamente as concentrações do nirmatrelvir/ritonavir e essa interação não poder ser evitada apenas suspendendo a rifampicina, devido seu tempo de ação que culmina na persistência da indução enzimática. Tal efeito reduz significativamente a exposição ao antiviral e compromete sua eficácia, logo, é contraindicada a associação entre as duas medicações, sendo orientado a opção por outro antiviral se este estiver disponível.

Em contrapartida, isoniazida, pirazinamida e etambutol não apresentam interações clínicas reconhecidas com o antiviral (MARZOLINI, et al., 2022; LAMAITRE et al., 2022).

Em relação aos antifúngicos, mais especificamente os azólicos, como itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol, a maior interação esperada é com a rifampicina, em virtude da sua potente ação indutora já citada das enzimas do citocromo P450, especialmente CYP3A4 e da glicoproteína-P. Essa interação acelera o metabolismo dos azólicos, reduzindo substancialmente suas concentrações plasmáticas, comprometendo a eficácia terapêutica, com risco de falha no tratamento da infecção fúngica. Portanto, a coadministração da rifampicina com azólicos é contraindicada, especialmente o itraconazol, sugerindo troca do antifúngico quando possível ou a substituição da rifampicina pela rifabutina, quando indicado (NARID et al., 2016; RICCARD et al., 2021).

As interações também afetam terapias hormonais. A rifampicina aumenta a depuração do acetato de medroxiprogesterona, exigindo redução do intervalo entre administrações para manutenção da eficácia contraceptiva (FRANCIS et al., 2020). Reduções nas concentrações de levonorgestrel foram descritas, com potencial comprometimento da contracepção de emergência, sendo indicada a utilização de doses mais elevadas (AGYEMANG et al., 2023; KENGO et al., 2025). Em mulheres trans, a indução enzimática reduz os níveis de estradiol, podendo exigir ajustes na via de administração para garantir níveis terapêuticos (SUCHAK et al., 2024).

Fatores farmacogenéticos influenciam a magnitude dessas interações. Polimorfismos nas enzimas NAT2 e CYP2B6 alteram o metabolismo da isoniazida e de antirretrovirais, modificando a exposição aos fármacos (AGYEMANG et al., 2023; DE CASTRO et al., 2021). Indivíduos acetiladores lentos apresentam maior concentração de isoniazida, com potencial efeito inibitório sobre enzimas do citocromo P450, o que pode atenuar parcialmente a indução promovida pela rifampicina (AGYEMANG et al., 2023). Esses fatores estão associados tanto à variabilidade na resposta virológica quanto ao risco de hepatotoxicidade (DE CASTRO et al., 2021).

Além das interações sistêmicas, foram descritas interações diretas entre fármacos antituberculose e proteínas digestivas. A rifampicina e a isoniazida formam complexos com a pepsina gástrica, resultando em aumento da atividade proteolítica

(MORADI et al., 2021). Esses achados sugerem possível impacto sobre a integridade da mucosa gástrica, embora ainda não existam implicações clínicas bem estabelecidas (MORADI et al., 2021).

A biodisponibilidade dos fármacos antituberculose pode ser reduzida por interações no trato gastrointestinal. A absorção de isoniazida, etambutol e fluoroquinolonas é diminuída quando administrados concomitantemente a antiácidos contendo alumínio, magnésio ou cálcio, sendo recomendado o espaçamento entre as doses (ARBEX et al., 2010). Adicionalmente, a rifampicina, por seu efeito indutor enzimático, reduz a exposição a fármacos de uso concomitante, como omeprazol e dexametasona, podendo comprometer o controle de condições associadas (NOOR et al., 2021).

A sobreposição de toxicidades representa uma limitação relevante do tratamento. A associação entre rifampicina, isoniazida e pirazinamida está relacionada ao aumento do risco de hepatotoxicidade, mediado pela formação de metabólitos reativos (ARBEX et al., 2010; GAUSI, 2023; NOOR et al., 2021). Esse risco é maior na presença de hepatopatias prévias ou com o uso concomitante de paracetamol (ARORA et al., 2021; NOOR et al., 2021). A combinação de etionamida com ácido para-aminossalicílico também está associada a toxicidade hepática e hipotireoidismo reversível (ARBEX et al., 2010). Nesses casos, recomenda-se monitorização periódica da função hepática e ajuste terapêutico conforme a gravidade (ARORA et al., 2021; NOOR et al., 2021).

No sistema nervoso central, a neurotoxicidade da isoniazida e da etionamida pode ser potencializada por fármacos como cicloserina ou terizidona, com risco de manifestações neurológicas, incluindo convulsões e alterações psiquiátricas, sendo indicada a suplementação com piridoxina (ARBEX et al., 2010). Aminoglicosídeos, quando associados a outros agentes nefrotóxicos, aumentam o risco de lesão renal e disfunção vestibular (ARBEX et al., 2010; NOOR et al., 2021). A associação entre isoniazida e domperidona pode levar ao prolongamento do intervalo QT, com risco de arritmias (ARBEX et al., 2010; NOOR et al., 2021). Além disso, pirazinamida e etambutol podem interferir na excreção de urato, favorecendo episódios de hiperuricemia e gota (NOOR et al., 2021).

Em pacientes com multimorbidades, como diabetes mellitus, o risco de interações medicamentosas e reações adversas é ampliado pela polifarmácia

(GHAFARI et al., 2025; NOOR et al., 2021). O uso concomitante de múltiplos medicamentos associa-se a maior probabilidade de eventos adversos, com impacto na adesão e nos desfechos clínicos (GHAFARI et al., 2025; NOOR et al., 2021). A ausência de protocolos específicos para esses cenários limita o manejo clínico, e estratégias baseadas em ferramentas de apoio à decisão têm sido propostas para reduzir riscos e otimizar o tratamento (GHAFARI et al., 2025).

CONCLUSÃO

As interações farmacocinéticas no tratamento da tuberculose são centradas na indução das isoformas CYP3A4, CYP3A, CYP2C e da glicoproteína-P pela rifampicina, o que reduz a exposição sistêmica a antirretrovirais, antivirais, antifúngicos, contraceptivos e terapias de afirmação de gênero. Embora a isoniazida atue como inibidora enzimática, o efeito indutor da rifampicina predomina no esquema combinado, demandando ajustes posológicos específicos para evitar falhas terapêuticas e o desenvolvimento de resistência.

A gestão do tratamento é adicionalmente limitada pela sobreposição de toxicidades hepáticas, neurológicas e metabólicas, que se agravam em cenários de polifarmácia e morbidades. A diminuição desses eventos adversos, por meio de monitoramento proativo e suplementação adequada, é determinante para a adesão do paciente e o sucesso clínico, evidenciando a necessidade de protocolos de suporte à decisão que considerem a variabilidade farmacogenética.

REFERÊNCIAS

- AGYEMANG, N. et al. Pharmacogenetic interactions of efavirenz or rifampin and isoniazid with levonorgestrel emergency contraception during treatment of HIV or tuberculosis. **Pharmacogenetics and Genomics**, 12 jun. 2023.
- ARBEX, M. A. et al. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 2: fármacos de segunda linha. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 5, p. 641–656, out. 2010.
- ARBEX, M. A. et al. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1: fármacos de primeira linha. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 5, p. 626–640, out. 2010.

ARORA, U. et al. Complexities in the treatment of coinfection with HIV, hepatitis B, hepatitis C, and tuberculosis. **The Lancet Infectious diseases**, v. 21, n. 12, p. e399–e406, 1 dez. 2021.

CICCHESE, J. M. et al. A multi-scale pipeline linking drug transcriptomics with pharmacokinetics predicts in vivo interactions of tuberculosis drugs. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 11 mar. 2021.

DE CASTRO, N. et al. Standard dose raltegravir or efavirenz-based antiretroviral treatment for patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 300 Reflate TB 2): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 6, p. 813–822, jun. 2021.

FRANCIS, J. et al. A Semimechanistic Pharmacokinetic Model for Depot Medroxyprogesterone Acetate and Drug–Drug Interactions With Antiretroviral and Antituberculosis Treatment. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 110, n. 4, p. 1057–1065, jul. 2021.

GAUSI et al. Pharmacokinetics and Safety of Twice-daily Ritonavir-boosted Atazanavir With Rifampicin. **Clinical Infectious Diseases**, v. 78, n. 5, p. 1246–1255, 20 nov. 2023.

GHAFAARI, A. T. et al. PolyCheck: A hybrid model for predicting polypharmacy induced adverse drug reactions in tuberculosis treatment using heterogeneous drug target-ADR networks. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 136, p. 108393–108393, 1 set. 2025.

GRIESEL, R. et al. Standard-dose versus double-dose dolutegravir in HIV associated tuberculosis in South Africa (RADIANT-TB): a phase 2, non-comparative, randomised controlled trial. **The Lancet HIV**, v. 10, n. 7, p. e433–e441, 1 jul. 2023.

KENGO, A. et al. Model-based evaluation of the interaction between ritonavir-boosted atazanavir and rifampicin in Ugandan adults with HIV. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 91, n. 12, p. 3471–3481, 12 ago. 2025.

LEMAITRE et al. Management of drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients treated for Covid-19: Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT). **Therapie** 77 (2022) 509–521, 20 de abr. de 2022.

MARZOLINI et al. Recommendations for the Management of Drug–Drug Interactions Between the COVID-19 Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 0, n. 0, 10 mai. de 2022.

MEYERS, T. et al. Pharmacokinetics and safety of a raltegravir-containing regimen in HIV-infected children aged 2–12 years on rifampicin for tuberculosis. **AIDS**, v. 33, n. 14, p. 2197–2203, 15 nov. 2019.

NAHID et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. **Clin Infect Dis.**; 63:e147-e195. 2016.

NOOR, S.; ISMAIL, M.; KHAN, F. Drug safety in hospitalized patients with tuberculosis: Drug interactions and adverse drug effects. **The Clinical Respiratory Journal**, 12 out. 2020.

RALF STEMKENS et al. Drug interaction potential of high-dose rifampicin in patients with pulmonary tuberculosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 67, n. 10, 18 out. 2023.

RICCARDI et al. Tuberculosis and pharmacological interactions: A narrative review. **J Clin Med.**;10:4757, 2021.

SEKAGGYA-WILTSHIRE, C. et al. Decreased Dolutegravir and Efavirenz Concentrations With Preserved Virological Suppression in Patients With Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Receiving High-Dose Rifampicin. **Clinical infectious diseases**, v. 76, n. 3, p. e910–e919, 21 jul. 2022.

SUCHAK, T. et al. A case report highlighting drug–drug interactions between 3 life-saving treatments: Feminizing hormones, antiretrovirals and antituberculosis drugs. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 90, n. 10, p. 2383–2386, 10 abr. 2024.

TROTSKO et al. The new thiazolidine-2,4-dione-based hybrids with promising antimycobacterial activity: design, synthesis, biological evaluation, and drug interaction analysis. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 40, n. 1, p. 2442703–2442703, 3 jan. 2025.