



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis
Coordenação-Geral de Vigilância da Tuberculose, Micoses Endêmicas e Micobactérias não Tuberculosas

NOTA INFORMATIVA Nº 1/2025-CGTM/.DATHI/SVSA/MS

Dispõe sobre a atualização das recomendações de tratamento da tuberculose drogarresistente com a disponibilização da pretomanida.

I- CONTEXTUALIZAÇÃO

A Coordenação-Geral de Vigilância da Tuberculose, Micoses Endêmicas e Micobactérias Não Tuberculosas - CGTM juntamente com a Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos - CGAFME, vêm por meio dessa Nota, atualizar as recomendações de tratamento da tuberculose drogarresistente (TB DR) no Brasil com a disponibilização do medicamento pretomanida.

A pretomanida foi incorporada no SUS por meio das Portarias SECTICS/MS nº 49, de 21 de setembro de 2023 e faz parte do elenco do Anexo II da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME, cujos medicamentos e insumos são financiados e adquiridos pelo Ministério da Saúde, sendo distribuído aos estados e Distrito Federal, conforme Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28/09/2017, que normatiza sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde, sendo o referido medicamento de compra exclusiva pelo Ministério da Saúde.

Seguindo as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), o Ministério da Saúde (MS) atualiza também a classificação da TB DR, incluindo-se a definição de tuberculose (TB) pré-XDR, conforme:

- **Monorresistência:** resistência somente a um fármaco antituberculose. As monorresistências que são objeto de vigilância são à rifampicina ou à 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 exclusivamente por meio do teste rápido molecular para TB (TRM-TB) e que ainda não possui teste de sensibilidade aos outros fármacos (sem outras resistências conhecidas);

- **Multirresistência (TB MDR):** resistência a pelo menos rifampicina E isoniazida;
- **Pré-resistência extensiva (Pré-XDR):** resistência à rifampicina com ou sem resistência à isoniazida, acrescida de resistência a uma fluoroquinolona (qualquer delas);
- **Resistência extensiva (TB XDR):** resistência à rifampicina com ou sem isoniazida, acrescida de resistência à fluoroquinolona (qualquer delas) associada à resistência à linezolida e/ou à bedaquilina.

Nessa nota serão atualizados os esquemas de tratamento da TB RR, TB MDR, Pré-XDR e TB XDR. Para orientações sobre o tratamento das demais resistências não contempladas nessa Nota, deve-se consultar o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (2ª edição atualizada, 2019), além das interações medicamentosas e reações adversas aos medicamentos já utilizados na rotina pelos serviços.

É fundamental o conhecimento do padrão de resistência aos medicamentos utilizados no esquema de tratamento, em especial, as fluoroquinolonas. Diante disso, recomenda-se que sejam solicitados os testes de sensibilidade aos fármacos de 1ª e 2ª linha. Assim, todos os casos de TB RR/MDR devem realizar de maneira oportuna o teste de sensibilidade aos medicamentos da classe das fluoroquinolonas, à linezolida e à bedaquilina, prioritariamente. Destaca-se que ainda não há teste padronizado para a pretomanida.

A pretomanida é um medicamento da família dos nitroimidazoles, sua atividade está relacionada à inibição da síntese proteica e a biossíntese de ácido micólicos da parede celular das micobactérias. Possui boa absorção oral, efeito bactericida em 10 dias (comparável à isoniazida) e só pode ser utilizado em associação com bedaquilina e linezolida (esquema BPaL) ou bedaquilina, linezolida e moxifloxacino (BPaLM), não pode ser utilizada para compor esquemas individualizados de tratamento.

Cabe destacar que o esquema BPaL e BPaLM (acrescido de moxifloxacino) possuem em geral eficácia semelhante, sendo recomendada a utilização de BPaLM quando tiver sido realizado o teste sensibilidade a fluoroquinolona com resistência não detectada. **Nesse momento recomenda-se a utilização somente do esquema bedaquilina, pretomanida e linezolida (BPaL).**

II- ORIENTAÇÕES

1. Esquema BPaL

a) Indicações:

- Pessoas com TB RR, TB MDR ou Pré-XDR;
- TB pulmonar confirmada e TB extrapulmonar, exceto quando envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC), osteoarticular ou disseminada (miliar);
- Adultos e adolescentes ≥ 14 anos;
- Qualquer pessoa independentemente do resultado da sorologia de HIV;

Observação: Utilizar com cautela em pessoas com doença cardíaca (que tenham intervalo QT > 450 ms; histórico de doença cardíaca com síncope; arritmias significantes; histórico de prolongamento do intervalo QT; e/ou bradiarritmia ou cardiomiopatia), principalmente devido a utilização da bedaquilina.

b) **Contraindicações:**

- Exposição prévia, por tempo superior a 30 dias, à bedaquilina, linezolida, pretomanida ou delamanida devido à resistência cruzada conhecida entre a delamanida e pretomanida. Nas situações em que a pessoa já fez uso dos medicamentos por mais de 1 mês, porém com um teste de sensibilidade (fenotípico ou genotípico) em que a resistência não tenha sido detectada, poderá utilizar o esquema;
- O esquema não deve ser utilizado em gestantes e lactantes por evidências limitadas nessa população, estudos em animais indicaram toxicidade ao feto com uso de pretomanida;
- TB disseminada ou miliar, com acometimento do SNC ou osteoarticular;
- Não está indicado para < 14 anos.

A pretomanida é um medicamento seguro, sendo rara a apresentação de efeitos adversos graves (verificar o tópico sobre efeitos adversos ao esquema BPaL). O medicamento não necessita de ajuste da dose em pessoas com insuficiência renal (clearance de creatinina < 30 mL/min).

c) **Tratamento:**

O esquema de tratamento é de seis meses (26 semanas), composto de bedaquilina, pretomanida e linezolida (Quadros 1 e 2).

Quadro 1 - Esquemas de tratamento de TB RR

Resistência	Esquema
TB RR	6 Bdq Pa Lzd ¹

Bdq - bedaquilina; Lzd - linezolida; Pa - pretonamida.

¹ O primeiro número indica o tempo de tratamento em meses.

Quadro 2 - Esquemas de tratamento TB MDR

Resistência	Esquema
R+H	6 Bdq Pa Lzd ¹
R+H+Lfx	

Bdq - bedaquilina; Lzd - linezolida; Pa - pretonamida.

¹ O primeiro número indica o tempo de tratamento em meses.

Observações:

- Administrar BPaL junto com alimento e com água, pois a biodisponibilidade da bedaquilina e pretomanida é aumentada com uso de alimentos;

- O esquema de tratamento BPaL pode ter sua utilização prolongada para 9 meses (ou 39 semanas) quando não houver conversão da cultura ou melhora da resposta clínica entre o 4º e o 6º mês de tratamento, somente quando o tratamento realizado sem interrupções (por efeito adverso ou mesmo má adesão). A extensão do tratamento deve ser avaliada com cautela quando houver um grande número de perdas de doses de linezolida por efeito adverso grave, nesses casos deve-se considerar o esquema longo de tratamento (ver parte 2 dessa nota).

d) Posologia:

No Quadro 3 estão todas as posologias dos medicamentos utilizados.

Quadro 3 – Posologia dos medicamentos utilizados para adultos e adolescentes (≥ 14 anos) esquema BPaL

Medicamento	Posologia
Bedaquilina 100mg	400mg uma vez ao dia durante 2 semanas seguidos de 200mg três vezes na semana OU 200mg por dia durante 8 semanas seguidos de 100mg ao dia
Pretomanida 200mg	200mg uma vez ao dia
Linezolida 600mg	600mg uma vez ao dia

Ajustes em pessoas com nefropatias (*clearance* < 30mL/min): não há necessidade de ajuste da dose de bedaquilina, pretomanida ou linezolida. Nos dias da hemodiálise, sempre administrar os medicamentos após a hemodiálise.

e) Interações medicamentosas

É importante observar as interações medicamentosas do tratamento da TB e do HIV. O efavirenz reduz significativamente a biodisponibilidade da pretomanida e da bedaquilina, por isso, deve-se evitar essa combinação. Os esquemas antiretrovirais de escolha para uso concomitante ao BPaL são os esquemas com dolutegravir em combinação com dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa.

Medicamentos que devem ser evitados:

- Efavirenz;
- Medicamentos que prolongam o intervalo QTc, incluindo neurolépticos – fenotiazinas (ex: tioridazina, haloperidol, clorpromazina), ondansentrona, antimaláricos (ex: cloroquina, hidroxicloroquina), antiarrítmicas (ex: quinidina, procainamida, encainida, disopiramida, amiodarona, flecainida e sotalol) e outras fluoroquinolonas que não a moxifloxacino;

- Indutores fortes do CYP3A4 (ex: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, Erva de São João [*Hypericum perforatum*], derivados de rifamicinas, e dexametasona em doses múltiplas ou uso sistêmico);
- Inibidores fortes do CYP3A4 (ex: antifúngicos azólicos: cetoconazol, voriconazol, itraconazol e antibióticos macrolídeos (outros que não azitromicina) por mais de 2 semanas;
- Inibidores da monoamina oxidase (fenelzina, isocarboxazida e tranilcipromina); e
- Medicamentos indutores de mielossupressão (ex: azatioprina e agentes citotóxicos).

Interações medicamentosas com tratamentos das **Hepatite B e Hepatite C:**

Quando coinfeção com HBV e HCV e TB DR, não esperar o tratamento da TB para tratar a hepatite B ou C, estudos mostram que é mais custo-efetivo o tratamento de ambas as doenças conjuntamente. Avaliar individualmente a presença de efeitos adversos a ambas medicações administradas.

Hepatite B

- Alfapeginterferona 2ª, pretomanida e linezolida

Maior risco de toxicidade hematológica e mielossupressão, por isso recomenda-se monitoramento mais frequente dos parâmetros hematológicos.

Não há interação verificada entre entecavir, tenofovir alafenamida e tenofovir desoproxila com pretomanida, linezolida ou bedaquilina.

Hepatite C

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e pretomanida

A coadministração ainda foi pouco estudada, porém *in vitro* foi observada uma lenta rotatividade metabólica de velpatasvir principalmente por CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4 e de voxilaprevir principalmente por CYP3A4, podendo aumentar os níveis sanguíneos desses medicamentos. Pretomanida é um inibidor de BCRP, OATP1B3 e P-gp *in vitro*. Outra questão importante é que a pretomanida inibe P-gp e BCRP podendo levar a um aumento do velpatasvir e voxilaprevir, como ainda não se sabe as implicações dessa inibição e a possibilidade de aumento da ALT/TGP com voxilaprevir, considere tratamento alternativos para HCV, quando possível.

- Glecaprevir/pibrentasvir, bedaquilina e pretomanida

O medicamento glecaprevir/pibrentasvir gera uma inibição fraca ao CYP3A4, o que pode aumentar as concentrações da bedaquilina. Recomenda-se cautela na utilização concomitante de ambos os medicamentos. No caso da interação do medicamento com a pretomanida, as concentrações de glecaprevir/pibrentasvir podem aumentar. Como não foram realizados estudos clínicos, não se pode descartar uma interação clinicamente significativa. Caso a coadministração seja inevitável, é necessário monitoramento rigoroso devido ao maior risco de elevação de ALT.

- Ribavirina, pretomanida e linezolida

Quanto a ribavirina caso de uso concomitante com pretomanida, devido ao risco de toxicidade hematológica aditiva, é necessário monitorar os parâmetros hematológicos. Em se tratando da coadministração com linezolida, recomenda-se monitoramento rigoroso das contagens de células sanguíneas, devido ao seu potencial mielossupressor.

Não há interação verificada entre sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir, daclatasvir com linezolida ou bedaquilina, tampouco entre sofosbuvir, velpatasvir e daclatasvir com pretomanida. Glecaprevir/pibrentasvir se mostra seguro em coadministração com linezolida.

f) Efeitos adversos

• Hepatotoxicidade

Observar sinais e sintomas de doença hepática, como fadiga, anorexia, náusea, icterícia, urina escura, sensibilidade hepática e hepatomegalia. Realizar provas de função hepática como TGO, TGP, fosfatase alcalina e bilirrubinas.

Quando as enzimas hepáticas se apresentarem ≥ 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) - TGO/TGP, suspender todo o tratamento. Entre 3 a 7 dias, deve-se reavaliar o seu reinício.

A interrupção de tratamento não pode ser superior a 14 dias consecutivos, se isso correr deve-se considerar a utilização do esquema longo de tratamento. As doses suspensas deverão ser compensadas ao final do tratamento.

Solicitar a dosagem de potássio, cálcio e magnésio sérico, que deverão ser corrigidos caso haja anormalidades.

A hepatotoxicidade pode estar relacionada à bedaquilina e/ou pretomanida.

• Cardiotoxicidade

Monitorar o eletrocardiograma (ECG) para avaliação do intervalo QT, quando o intervalo QT corrigido $> 500\text{ms}$, o tratamento BPaL deve ser suspenso. Realizar monitoramento com ECG inicial e mensal, principalmente em pessoas com história de doença cardíaca, episódios de síncope, arritmias significativas, prolongamento congênito do intervalo QT, *torsade de pointes* ou cardiomiopatia, neuropatia periférica grau 3-4 e pessoas desnutridos (IMC < 17). Essas pessoas somente devem receber o esquema BPaL se o(a) médico(a) assistente julgar ser esta a melhor opção, apesar das contraindicações.

A cardiotoxicidade pode estar associada à bedaquilina e pretomanida, e ao sinergismo dos dois medicamentos, porém cabe destacar que esse efeito adverso, apesar de conhecido, possui frequência infrequente ou rara, nas pesquisas clínicas e raramente levou a suspensão do tratamento.

• Anemia, neutropenia e trombocitopenia

Efeitos adversos relacionados à utilização da linezolida, que pode se apresentar com frequência associado a outras comorbidades, como coinfeção com HIV ou desnutrição.

Monitorar com hemograma completo ao início do tratamento e, durante o tratamento, pelo menos mensalmente. Deve-se ter atenção quando a Hb $\leq$ 8g/dL ou contagem de plaquetas menores que 75.000/mm³. A apresentação de anemia/pancitopenia é mais frequente nos primeiros três meses de tratamento, geralmente com boa resposta com manejo da dose da linezolida ou interrupção do tratamento. Nessas situações recomenda-se:

- Se apresentar efeito adverso grave identificado antes da 9ª semana de tratamento, suspender o BPAL e fazer esquema individualizado por 18 meses (ver parte 2 dessa nota);
- Se houver efeito adverso grave identificado após a 9ª semana, a dose da linezolida pode ser reduzida para 300mg/dia. Se o efeito adverso permanecer, pode-se suspender a linezolida por 7 dias e fazer sua reintrodução, na dose de 300mg/dia (intervalo sem linezolida pode ser prolongado por até 8 semanas no intervalo da 9ª até a 18ª semana de tratamento). Caso a reintrodução não seja possível, pelo retorno do efeito adverso, deve-se suspender todo o tratamento e fazer o esquema individualizado por 18 meses (ver parte 2 dessa nota).
- Se apresentar efeito adverso grave identificado após a 9ª semana, a dose da linezolida pode ser reduzida para 300mg/dia. Se na reavaliação houver melhora do efeito adverso, deve-se aumentar a dose para 600mg, caso seja tolerado pelo paciente.
- Se apresentar efeito adverso grave identificado após a 18ª semana, se não ocorrer resposta com a redução da dose da linezolida para 300mg/dia, pode-se suspender a linezolida definitivamente do esquema de tratamento e manter o esquema somente com bedaquilina e pretomanida, quando a duração restante do tratamento não for > 8 semanas.
- Se apresentar efeito adverso grave identificado antes da 18ª semana e sem melhora com a redução da dose e/ou suspensão da linezolida por até 2 semanas, suspender o esquema BPAL e fazer esquema individualizado por 18 meses (ver parte 2 dessa nota).

• Neuropatia Periférica

A neuropatia periférica também está relacionada à utilização da linezolida e geralmente aparece após os três meses de tratamento (aparecimento tardio).

As recomendações, nesse caso, são semelhantes às para anemia e plaquetopenia, conforme a seguir:

- Se apresentar efeito adverso grave identificado antes da 9ª semana de tratamento, suspender o BPAL e fazer esquema individualizado por 18 meses (ver parte 2 dessa nota);
- Se houver efeito adverso grave identificado após a 9ª semana, a dose da linezolida pode ser reduzida para 300mg/dia. Se o efeito adverso permanecer, pode-se suspender a linezolida por 7 dias e fazer sua reintrodução, na dose de 300mg/dia (intervalo sem linezolida pode ser prolongado por até 8 semanas no intervalo da 9ª até a 18ª semana de tratamento). Caso a reintrodução não seja possível, pelo retorno do efeito adverso, deve-se suspender todo o tratamento e fazer o esquema individualizado por 18 meses (ver parte 2 dessa nota).

- Se apresentar efeito adverso grave identificado após a 9ª semana, a dose da linezolida pode ser reduzida para 300mg/dia. Se na reavaliação houver melhora do efeito adverso, deve-se aumentar a dose para 600mg, caso seja tolerado pelo paciente.
- Se apresentar efeito adverso grave identificado após a 18ª semana, se não ocorrer resposta com a redução da dose da linezolida para 300mg/dia, pode-se suspender a linezolida definitivamente do esquema de tratamento e manter o esquema somente com bedaquilina e pretomanida, quando a duração restante do tratamento não for > 8 semanas.
- Se apresentar efeito adverso grave identificado antes da 18ª semana e sem melhora com a redução da dose e/ou suspensão da linezolida por até 2 semanas, suspender o esquema BPaL e fazer esquema individualizado por 18 meses (ver parte 2 dessa nota).

Em resumo:

- Reduzir a dose da linezolida para 300 mg/dia somente **após as primeiras 9 semanas de tratamento;**
- A linezolida pode ser interrompida temporariamente **entre a 9ª e a 18ª semana** por um máximo de 8 semanas ao longo do curso;
- Descontinuar permanentemente a linezolida (ou reiniciado, quando possível) **quando a duração restante não for > 8 semanas** (após 18 semanas de tratamento)

• Neuropatia ótica

A utilização da linezolida também está associada ao aparecimento de **neuropatia ótica**, nessa situação suspender a linezolida **definitivamente**. Se apresentar efeito adverso grave antes das 18 semanas de tratamento, deve-se suspender o esquema BPaL e fazer o esquema individualizado por 18 meses (ver parte 2 dessa nota). Quando houver o aparecimento de sintomas após a 18ª semana, deve-se suspender a linezolida definitivamente e manter a utilização da bedaquilina e pretomanida, quando a duração restante do tempo de tratamento não for > 8 semanas.

- Outros efeitos adversos descritos com a utilização do bedaquilina e linezolida: acne, anemia, náusea, vômito, dor musculoesquelética, cefaleia, dispepsia, diminuição de apetite, rash, prurido, dor abdominal, dor pleurítica, GGT aumentada, hiperamilasemia, hemoptise e hipoglicemia.

Cabe destacar que as neuropatias ótica e periférica podem ser irreversíveis, por isso é fundamental a sua identificação precoce e manejo adequado. Não se recomenda utilizar a piridoxina (vitamina B6) para prevenção ou tratamento da neuropatia causada pela linezolida, pois o mecanismo de ação é diverso, não tendo resposta com esse medicamento. Caso haja possibilidade, pode-se utilizar, como tratamento adjuvante da neuropatia periférica, a amitriptilina (monitorar ECG com maior frequência), gabapentina ou pregabalina.

g) Seguimento do tratamento

Cabe destacar que todos os esforços devem ser realizados para dar suporte à pessoa em tratamento. Deve-se realizar o manejo dos eventos adversos com vistas a assegurar a continuidade do tratamento e a tomada adequada de todos os medicamentos do esquema. Porém, se houver interrupção do tratamento, recomenda-se:

- Recomenda-se o tratamento diretamente observado (TDO) durante todo o tratamento;
- Se houver interrupção consecutiva do tratamento (de todos os medicamentos do esquema) por até 2 semanas, as doses devem ser compensadas e adicionadas ao final do tratamento;
- Se houver doses perdidas não consecutivas de todos os medicamentos do esquema, até um total cumulativo de 4 semanas, as doses devem ser compensadas e adicionadas ao final do tratamento;
- Se houver interrupção da tomada de medicamentos por 30 dias consecutivos, classifica-se como abandono de tratamento e deve-se avaliar individualmente o retorno do BPAL ou introdução do esquema longo, com 18 meses de tratamento;

Observações:

A pretomanida não deve ser utilizada fora do regime BPAL;

- Nenhuma interrupção de bedaquilina ou pretomanida são permitidas;
- Nas situações em que a bedaquilina ou pretomanida precisarem ser descontinuadas, deve-se suspender todo o esquema de tratamento. A interrupção temporária do regime BPAL não pode ser superior a 14 dias consecutivos OU superior a 4 semanas de interrupção não consecutiva. Nessas situações, deve-se suspender o tratamento e avaliar a utilização do regime longo com 18 meses (ver parte 2 dessa nota).
- A partir de 7 dias sem utilização do BPAL (doses perdidas por má adesão ou por suspensão devido a efeito adverso grave), deve-se estender a duração do tratamento pelo número de doses perdidas, até no máximo 4 semanas.

Em resumo sobre interrupções do BPAL:

- Não interromper mais que 14 dias consecutivos;
- Não mais do que 4 semanas cumulativas de interrupção não consecutiva;
- Doses perdidas >7 dias devem ser repostas ao final do tratamento.

Encontre no Quadro 4 as recomendações sobre o seguimento do tratamento e os procedimentos necessários no seu monitoramento clínico.

Quadro 4 – Recomendações sobre o seguimento e monitoramento clínico do tratamento

Procedimentos	Frequência
Avaliação da adesão	Mensal
Baciloscopia de acompanhamento	Mensal
Consultas	Mensal ou com maior frequência a critério clínico
Cultura	Mensal
Eletrocardiograma (ECG)	Ao início do tratamento e, posteriormente, a cada dois meses
Função hepática (TGO, TGP e bilirrubinas)	Ao início do tratamento e, posteriormente, a critério clínico
Hemograma completo	Idealmente fazer um hemograma na 2ª semana de tratamento e repetir mensalmente durante todo o tratamento
Radiografia de Tórax	Realizar pelo menos ao início e ao término do tratamento, repetir com maior frequência a critério clínico
Teste de sensibilidade (TS)	Realizar ao início do tratamento e nos casos em que o resultado da baciloscopia de acompanhamento e/ou cultura forem positivas a partir do 3º mês de tratamento ou quando houver suspeita de falência. Atenção com a resistência cruzada: Dlm com Pa; Cfz com Bdq.

*Dlm – delamanida, Pa- Pretomanida, Bdq- Bedaquilina, Cfz - clofazimina

h) Seguimento pós cura/tratamento completo

Recomenda-se fazer o seguimento por até 12 meses após o final do tratamento com BPAL para avaliação de possível recidiva precoce. Avaliar trimestralmente a presença de sinais e sintomas sugestivos de TB e realizar baciloscopia de acompanhamento e cultura, quando houver sintomas ou alteração da imagem radiológica. Avaliar, por exame de imagem (Rx de tórax), solicitar hemograma para avaliação de eritrócitos, leucócitos e plaquetas e solicitar ECG, devido ao efeito pós antibiótico prolongado da bedaquilina.

Importante questionar sobre a presença de neuropatia periférica ou algum sinal de neurite ótica nesse período.

2. Esquemas longos de tratamento para tuberculose drogarresistente

Na impossibilidade da utilização do esquema BPaL, recomenda-se o uso de tratamento individualizado, baseado no histórico de tratamento e no padrão de resistência encontrado. É muito importante solicitar o TS para os medicamentos de segunda linha, incluindo, além das fluoroquinolonas, a linezolida, bedaquilina e pretomanida. Também é possível fazer TS para estreptomicina, amicacina, clofazimina e etionamida.

O Quadro 5 apresenta a classificação dos medicamentos para composição de esquemas longos de tratamento.

a) Indicações:

- Pessoas com TB RR, TB MDR ou Pré-XDR;
- Quando não for possível utilizar o esquema BPaL, como nos casos de TB extrapulmonar severa (com acometimento do SNC ou TB disseminada ou miliar), ou gestantes e lactantes, ou quando a pessoa tiver sido exposta previamente aos medicamentos por >30 dias ou quando tiver menos de 14 anos de idade (ver parte 1 dessa nota);
- Falha na resposta terapêutica ao uso de BPaL, seja por falência, por resistência a um dos medicamentos do esquema ou presença de efeitos adversos graves relacionados aos medicamentos e com necessidade de suspensão do esquema de tratamento;
- Pode ser utilizado por gestantes e lactantes e pessoas de qualquer idade, só montar um esquema individualizado a qualquer situação apresentada.

Quadro 5- Classificação dos medicamentos para o tratamento da TB RR, MDR, Pré-XDR 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 (lpm) ou Meropenem (Mpm)
	Amicacina (Am) ou Estreptomicina (S)
	Etionamida (Et)

Fonte: Adaptado da OMS, 2022

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

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

- Os medicamentos não podem ter sido usados anteriormente ou, se utilizados, apenas por tempo inferior a 30 dias;
- A resistência aos medicamentos não deve ser detectada por nenhum teste de sensibilidade (TS). Deve-se verificar a possibilidade de resistência cruzada entre os medicamentos (entre as fluoroquinolonas, entre os injetáveis, entre a etionamida e a isoniazida e entre bedaquilina e clofazimina);
- Nunca usar os medicamentos se qualquer TS indicou resistência;
- Compor um esquema de tratamento com quatro medicamentos efetivos e com a fase de manutenção com, pelo menos, três fármacos;
- Da seleção e composição dos medicamentos:

o Usar sempre que possível todos os medicamentos do grupo A e pelo menos um medicamento do grupo B.

o Quando não for possível compor um esquema com esses dois grupos, utilizar o grupo C em ordem decrescente de prioridade;

o O etambutol e pirazinamida devem ser utilizados somente para os casos que receberam o medicamento no esquema básico sem falência identificada;

o Quando necessário, utilizar a bedaquilina juntamente à delamanida e realizar o monitoramento frequente com ECG (pelo menos mensal) pelo risco de efeitos adversos graves, principalmente cardiotóxicos (aumento do intervalo QT);

o A estreptomicina só deve ser utilizada sem histórico de uso anterior e com TS evidenciando sensibilidade;

- Quanto à duração do tratamento:

o A fase intensiva deve ser de seis meses, com pelo menos duas culturas negativas;

o A fase intensiva pode ser estendida por mais 2 meses, se houver demora na negativação da baciloscopia de acompanhamento ou não conversão da cultura, ou se não houver três fármacos efetivos na fase de manutenção;

o O tempo total de tratamento é 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 – necessitam de uso concomitante ao ácido clavulânico para sua ativação, por isso, sempre utilizar associado a amoxicilina + clavulanato de potássio.

- Isoniazida: pode ser usada em altas doses (10 a 15mg/Kg) quando apresentar baixa resistência, identificada pela mutação somente no gene *inhA*, ou quando a composição do melhor esquema de tratamento não for possível com outros medicamentos. Nessas situações, deve-se associar a piridoxina (100mg/dia) ao esquema de tratamento. Quando houver mutação isolada no gene *katG* ou concomitante à mutação no gene *inhA*, não se recomenda a sua utilização devido à 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).

Encontre no Quadro 6 exemplos de esquemas longos de tratamento conforme padrão de resistência.

Quadro 6 – Esquema de tratamento para TB RR e MDR

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

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

Gestantes: gestantes possuem mais alto risco de desfechos desfavoráveis quando comparados a outros grupos populacionais quando com tuberculose e tuberculose drogarr resistente. Para garantir melhores resultados, iniciar prontamente o tratamento conforme medicações mais indicadas para esse grupo, pensando na gestante e no feto/neonato. Para a construção do melhor tratamento individualizado para as gestantes com TB DR, avaliar o risco *versus* benefício para utilização da medicação.

- Bedaquilina: pode ser utilizada em gestantes. Em alguns estudos observacionais a utilização da bedaquilina, juntamente às fluoroquinolonas, foi associada a um baixo peso do recém-nascido ao nascimento. Por isso, é

fundamental o suporte nutricional e possível suplementação para a gestante em uso desse medicamento. Pela importância do medicamento na redução da mortalidade, seu benefício supera o risco durante a gestação;

- Terizidona: não possui efeito teratogênico, pode ser utilizada com segurança na gestação. Deve ser utilizada piridoxina (vitamina B6) 50mg/dia associada;
- Fluoroquinolonas (levofloxacino e moxifloxacino): podem ser utilizadas na gestação. Quando associadas à bedaquilina, deve-se avaliar o suporte nutricional/suplementação para evitar baixo peso do neonato;
- Delamanida: pode ser utilizada na gestação. Estudos com pequenas coortes e estudos em animais não apresentaram riscos;
- Etambutol: não possui efeito teratogênico, pode ser utilizado com segurança na gestação;
- Pirazinamida: não possui efeito teratogênico, podendo ser utilizada com segurança na gestação;
- Linezolida: não possui efeito teratogênico, pode ser utilizada com segurança na gestação. A anemia, risco atribuído à gestação, também pode se apresentar como efeito adverso à linezolida, por isso recomenda-se a realização de hemograma completo a partir das primeiras duas semanas de tratamento e, posteriormente, de forma mensal, além da suplementação de ferro, quando indicado. A linezolida é um medicamento importante no tratamento da TBDR e está associado a melhores desfechos e redução da mortalidade, por isso seu benefício supera o risco para a sua utilização;
- Amicacina e estreptomicina: devem ser evitadas na gestação devido a efeito teratogênico no feto;
- Etionamida: evitar uso durante a gravidez. Utilizar somente quando as possibilidades de tratamento são limitadas e quando seus benefícios superem os riscos. Foi associada a defeitos do tubo neural, e deve ser administrada com suplementação vitamínica pré-natal (vitamina B6 e folato). Pode causar náuseas e vômitos ou exacerbar as náuseas e vômitos já presentes na gestação. Além disso, pode causar hepatotoxicidade, principalmente no terceiro semestre;
- Ácido Paraminossalicílico (PAS): deve ser evitado na gestação. Pode causar náuseas e vômitos ou exacerbar as náuseas e vômitos já presentes na gestação. Pode estar associado a hipotireoidismo. Caso necessidade de utilização, devido às limitações terapêuticas, deve-se monitorar o TSH mensalmente;
- Clofazimina: pode ser utilizada na gestação. Causa a hiperpigmentação da pele do neonato, sendo reversível após semanas a meses após o nascimento, importante informar a família.
- Imipenem-cilastatina ou meropenem: pode ser utilizado na gestação com segurança. Necessita de internação, devido à via de administração. necessitam de uso concomitante ao ácido clavulânico para sua ativação, por isso, sempre utilizar associado a amoxicilina + clavulanato de potássio.

Encontre no Quadro 7 exemplos de esquemas longos de tratamento conforme padrão de resistência para gestantes.

Quadro 7 – Esquema de tratamento para TB RR e MDR na gestação

Resistência	Esquema
TB RR	6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzd Trd ¹
R + H	
R + H + Lfx	6 Bdq Dlm Lzd Trd/12 Lzd Trd ^{1,2}

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

¹ O primeiro número indica o tempo de tratamento em meses.

² Na utilização da Bdq em associação com a Dlm monitorar o ECG mensalmente.

Crianças: quando não for possível determinar se TB sensível ou TB DR (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 qualquer idade e a delamanida em crianças a partir dos 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 (*clearence*) 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 medicamento após a hemodiálise).

Hepatopatias: 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 das doses dos medicamentos quando a pessoa apresentar hepatopatias, exceto a clofazimina quando utilizada em pessoas com hepatopatias graves.

TB meníngea: preferir medicamentos que ultrapassam a barreira do sistema nervoso central (SNC). A etionamida, terizidona e imipem-cilastatina possuem boa penetração no SNC. É preferível o uso de meropenem nos casos de meningites em crianças. Altas doses de isoniazida e pirazinamida podem penetrar no SNC e podem ser utilizados quando o TS evidenciar sensibilidade. Estudos recentes mostram que a delaminda, apesar de não apresentar altos níveis no líquido, possui boa efetividade na TB meníngea com bons resultados e pode ser utilizada quando necessário. PAS e etambutol não penetram no SNC. Amicacina e estreptomicina podem penetrar no SNC quando houver meninges inflamadas. Ainda há poucos estudos sobre a penetração no SNC da clofazimina e bedaquilina.

PVHA: seguir as mesmas recomendações descritas anteriormente nessa nota, especial atenção para as interações medicamentosas.

c) Seguimento do tratamento

- Recomenda-se o tratamento diretamente observado (TDO) durante todo o tratamento;

- Realizar consultas médicas mensais para avaliação da evolução clínica e laboratorial em referência terciária.
- Atenção para sinais de falência: ausência de conversão bacteriológica e ausência de melhora clínica a partir do 6º mês de tratamento ou reversão bacteriológica (inicialmente negativo e posteriormente cultura volta a ser positiva) 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 deve-se reavaliar o esquema de tratamento utilizado.

No Quadro 8 estão dispostas as recomendações para seguimento do tratamento.

Quadro 8 – Seguimento do tratamento de TB DR

Procedimentos	Frequência
Consultas	Mensal ou com maior frequência à critério clínico
Avaliação da adesão	Mensal
Baciloscopia de seguimento	Mensal
Cultura	Mensal até conversão, depois trimestral
Teste de sensibilidade	No caso de baciloscopia de acompanhamento 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 cardiotóxico, como bedaquilina, linezolida, clofazimina ou moxifloxacino.

Fonte: Adaptado Brasil 2019

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

d) 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 9) as interações mais importantes.

Quadro 9 – 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 desses medicamentos juntamente à Bdq.
Alta/moderada inibição do citocromo P450 (aumenta o nível sanguíneo da bedaquilina)	Ritonavir Antifúngicos: itraconazol, fluconazol Macrolídeos (exceto azitromicina)	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 semanas. Aзитromicina 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 o uso associado 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: Tenfovir (TDF), efavirenz, dolutegravir ou raltegravir.

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

Interações medicamentosas com tratamentos das **Hepatite B e Hepatite C:**

Quando coinfeção com HBV e HCV e TB DR, não esperar o tratamento da TB para tratar a hepatite C ou B, segue abaixo algumas interações medicamentosas possíveis:

- Tenofovir desoproxila e amicacina

A coadministração não foi estudada, possivelmente não há interação pelos conhecidos mecanismos de depuração. A coadministração deve ser evitada por serem dois agentes nefrotóxicos. Se necessidade de coadministração pelas limitações terapêuticas de ambas as doenças, monitorar função renal mensalmente.

- Entecavir com imipenem

A coadministração não foi estudada, porém o entecavir é eliminado principalmente na urina por filtração glomerular e secreção tubular por OAT1, há um pequeno potencial para interação, idealmente monitorar com maior frequência a função renal.

- Entecavir com meropenem

A coadministração não foi estudada, porém, pelas vias de depuração dos medicamentos não a interação é pouco provável. Como o entecavir é excretado principalmente pela via renal e o meropenem pode ser nefrotóxico, monitorar com maior frequência a função renal.

- Tenofovir desoproxila e meropenem

A coadministração não foi estudada, porém, como os dois medicamentos podem ser nefrotóxicos, evitar uso concomitante, quando possível e monitorar com maior frequência a função renal.

- Entecavir e amicacina

A coadministração não foi estudada, mas as concentrações de ambos podem ser alteradas. A amicacina é eliminada por filtração glomerular e o entecavir é eliminado tanto por filtração glomerular quanto por secreção renal ativa por OAT1. Pouco provável que o entecavir iniba a amicacina em concentrações clinicamente relevantes, no entanto, como ambos os medicamentos podem competir pela eliminação, o monitoramento da função renal pode ser necessário.

Para os demais medicamentos já em utilização consultar o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (2ª edição atualizada, 2019).

e) 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.

Para os demais medicamentos já em utilização consultar o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (2ª edição atualizada, 2019).

3. Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (Site-TB)

Todos os casos de tuberculose sensível com indicação de tratamentos especiais e de TB DR, 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.

4. Essas recomendações valem para todo novo esquema de tratamento. 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.

5. Informamos que a partir da publicação dessa nota a Nota Informativa N° 9/2021-CGDR/.DCCI/SVS/MS publicada em outubro de 2021 se encontra REVOGADA.

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

7. **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.
- Tucker, E. W., Pieterse, L., Zimmerman, M. D., Udwadia, Z. F., Peloquin, C. A., Gler, M. T., Ganatra, S., Tornheim, J. A., Chawla, P., Caoili, J. C., Ritchie, B., Jain, S. K., Dartois, V., & Dooley, K. E. (2019). Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(10), Article e00913-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00913-19>
- 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.
- Organização Mundial da Saúde. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. Geneva: World Health Organization; 2022.
- Organização Mundial da Saúde. *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update*
- *Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Pregnant and Peripartum People: A Field Guide*. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; September 2022, First edition.
- Olaru ID, Denkinger CM, et al., Co-Administration of Treatment for Drug-Resistant TB and Hepatitis C.' The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease, Jan. 2023. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0403>.
- Organização Mundial da Saúde. Co-administration of treatment for drug-resistant tuberculosis and hepatitis C- Rapid Communication. Geneve, March 24.
- Universidade de Liverpool, interação medicamentosas consultadas em 16 de dezembro 2024 no site e www.hepatology-druginteractions.org.



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Dockhorn Costa, Coordenador(a)-Geral de Vigilância da Tuberculose, Micoses Endêmicas e Micobactérias não Tuberculosas**, em 16/01/2025, às 17:20, 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 **Draurio Barreira Cravo Neto, Diretor(a) do Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis**, em 21/01/2025, às 11:08, 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 **Rivaldo Venancio da Cunha, Secretário(a) de Vigilância em Saúde e Ambiente substituto(a)**, em 22/01/2025, às 08:46, 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 **Luiz Henrique Costa, Coordenador(a)-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos**, em 22/01/2025, às 15:16, 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 **Marco Aurelio Pereira, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, em 24/01/2025, às 11:06, 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.



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Augusto Graboys Gadelha, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde**, em 28/01/2025, às 17:56, 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 **0045504747** e o código CRC **794CAC3E**.

Brasília, 14 de janeiro de 2025.

Referência: Processo nº 25000.005639/2025-79

SEI nº 0045504747

Coordenação-Geral de Vigilância da Tuberculose, Micose Endêmica e Micobactérias não Tuberculosas - CGTM
SRTVN 701, Via W5 Norte Edifício PO700, 7º andar - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70719-040
Site - <http://www.aids.gov.br/>