

## ISONIAZIDA ( INH )

**Nome Genérico:** isoniazida

**Classe Química:** derivado sintético do ácido isonicotínico

**Classe Terapêutica:** tuberculostático

**Forma Farmacêutica e Apresentação:**

Isoniazida 100 mg, Isoniazida 300 mg, envelope com 10 comprimidos

### INDICAÇÕES

---

- Tuberculose pulmonar, ativa ou latente.

A isoniazida é utilizada para tratamento de todos os tipos de tuberculose, sendo empregada simultaneamente com outros fármacos. É sempre incluída em todos os esquemas terapêuticos, a não ser que haja contra-indicação ou resistência ao medicamento.

Devido à resistência, a droga deve ser sempre associada a outros tuberculostáticos.

A isoniazida é também indicada, isoladamente, em situações bem determinadas com base no resultado do PDD.

- O uso da isoniazida é recomendado nos indivíduos com menos de 15 anos, não vacinados com BCG, contato de TB pulmonar bacilífera, sem sinais da doença ativa e forte reatores à prova tuberculínica ( $> 10$  mm).
- A isoniazida é indicada também para aquelas crianças vacinadas com BCG nos últimos três anos e com resposta à prova tuberculínica igual ou superior a 15 mm.
- Recomenda-se o uso da isoniazida em recém-nascidos contatos de adulto com doença ativa. Deve ser administrada durante 3 meses, após o que se faz a prova tuberculínica. Se o resultado for positivo ( $> 10$  mm), a quimioprofilaxia deve ser mantida por mais 3 meses. Se negativo, interrompe-se o uso da droga e aplica-se a vacina BCG.
- Em populações indígenas, recomenda-se que todo contato de tuberculose bacilífero, forte reator à prova tuberculínica ( $> 10$  mm), independentemente da idade e do estado vacinal, após avaliação clínica e afastada a possibilidade de tuberculose doença através de baciloscopia e exame radiológico, deve receber terapia preventiva.
- São também orientados para submeter-se a quimioprofilaxia, em unidades de saúde que tenham condições de realizar um acompanhamento adequado, os reatores fortes à prova tuberculínica, sem tuberculose ativa, mas em situações clínicas associadas a alto risco de desenvolvê-la, como: diabetes melito insulino dependente, silicose, nefropatias graves, neoplasias malignas de cabeça e pescoço, sarcoidose, linfomas,

uso prolongado de corticosteróides em doses imunossupressoras, quimioterapia antineoplásica, tratamento com medicamentos imunodepressores e portadores de imagem radiológica compatível com tuberculose inativa sem história de quimioterapia prévia.

- O tratamento da tuberculose latente com isoniazida está indicado em pacientes HIV positivos sem sinais ou sintomas sugestivos de tuberculose, nas seguintes situações:

A. Com radiografia de tórax normal, e: 1) reação ao PPD maior ou igual a 5 mm; 2) contatos intradomiciliares ou institucionais de tuberculose bacilífera; ou 3) PPD não reator ou com endurecimento entre 0 e 4 mm, com registro documental de ter sido reator ao PPD e não submetido a tratamento ou a quimioprofilaxia na ocasião.

B. Com radiografia de tórax anormal: presença de cicatriz radiológica de TB sem tratamento anterior (afastada possibilidade de tuberculose ativa por meio de exames de escarro e radiografias anteriores) independente do resultado do PPD.

Considerava-se o uso da isoniazida, nessas situações, como profilaxia, admitindo-se hoje como uma infecção latente e o emprego da isoniazida como tratamento, com o objetivo de se prevenir o desenvolvimento da tuberculose clínica. Esta nova nomenclatura, entretanto, não é consensual.

Para outras recomendações, consultar as *Diretrizes brasileiras para tuberculose 2004*, do II Consenso Brasileiro de Tuberculose.

## CONTRA-INDICAÇÕES

---

Doença hepática;  
Hipersensibilidade conhecida à droga.

## POSOLOGIA

---

- Consultar Monografia da associação de isoniazida e rifampicina para posologia. Em todos os esquemas de tratamento da tuberculose ativa, a isoniazida deve ser associada à rifampicina e pirazinamida, a não ser que haja impossibilidade de uso de uma das drogas.

A dosagem também pode ser determinada segundo o peso corporal, especialmente quando não se usam as associações em doses fixas:

10 mg/kg/dia para pacientes com peso corporal até 20 kg  
De 20 kg a 35 kg de peso corporal: 200 mg/dia;  
De 35 kg a 45 kg de peso corporal: 300 mg/dia  
Mais de 45 kg de peso corporal: 400 mg/dia

Na meningite tuberculosa a dose de isoniazida é de 20 mg/kg/dia, com dose máxima de 400 mg/dia em associação com rifampicina e pirazinamida (2RHZ/7RH Esquema II- Ministério da Saúde).

- Tratamento da infecção latente:

Adultos: 300 mg/dia, durante 6 meses, pelo menos;

Crianças: 10 a 15 mg/kg (máximo de 300 mg/dia), durante 6 meses, pelo menos.

Isoniazida tem sido usada também em doses fixas com rifampicina e pirazinamida, em esquemas diários ou intermitentes, 2 ou 3 vezes por semana.

Os esquemas alternativos intermitentes são usados em administração assistida em pacientes de risco, com dificuldade de adesão ao tratamento, como pacientes de rua ou presidiários.

A absorção e biodisponibilidade da isoniazida diminuem com a ingestão concomitante de alimentos. Deve ser administrada, preferencialmente, 1 hora antes ou 2 horas após as refeições em tomada única. Em caso de intolerância digestiva, administrar junto com uma refeição.

## **PRECAUÇÕES**

---

Monitoramento da função hepática, com determinação das transaminases séricas, é recomendável durante o tratamento com isoniazida, especialmente nos pacientes com doença hepática crônica pré-existente.

Estados de desnutrição, alcoolismo e diabetes podem predispor à neuropatia periférica, com risco aumentado pelo uso de isoniazida. Nestes pacientes o uso de piridoxina é recomendável. Quando o nível de saúde geral de uma comunidade é baixo, esta medida deve ser geral.

Pacientes epiléticos devem ser cuidadosamente controlados, pelo risco de ataques convulsivos provocados pela isoniazida.

Ao primeiro sinal de reação de hipersensibilidade, a isoniazida deve ser suspensa e reinstituída em doses graduais após melhora dos sintomas.

Os pacientes devem ser alertados para comunicar ao serviço de saúde a ocorrência de fraqueza, fadiga, perda de apetite, náuseas ou vômitos, escurecimento da urina, dormência nas mãos e pés.

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO: “categoria C” do FDA**

---

Não há evidência definitiva de danos ao feto por uso de isoniazida em mulheres grávidas. A droga deve ser usada para tratamento sempre que possível durante a gravidez.

A quimioprofilaxia deve ser adiada para após o parto. Deve ser considerada nas gestantes infectadas pelo HIV com exposição atual à tuberculose ativa ou que, em algum momento, tenham sido reatoras à tuberculina, após o primeiro trimestre de gravidez.

Também deve ser usada durante a amamentação.  
Avaliar a necessidade de adição de piridoxina à gestante e nutriz.

## EFEITOS ADVERSOS / REAÇÕES COLATERAIS

---

Neurite periférica, geralmente precedida de parestesia dos pés e das mãos, é o efeito adverso mais comum da isoniazida. Ocorre mais freqüentemente em pacientes mal-nutridos e nos predispostos a neurites, como alcoólatras ou diabéticos.

Os efeitos neurotóxicos podem ser prevenidos ou melhorados com administração simultânea de piridoxina (10 a 50 mg/dia). Elevação transitória das transaminases e aumento de bilirrubina podem ocorrer em 10 a 20% dos pacientes, mas geralmente retornam aos valores normais com a continuidade do tratamento. A incidência de hepatite associada à isoniazida é menor em pacientes com menos que 20 anos do que naqueles maiores de 35 anos ou que fazem uso diário de álcool.

*Mais freqüentes;* **Raros ou muito raros (todos graves)**

**SNC:** *neurite periférica (grave), neurotoxicidade, neurite ótica, convulsão, encefalopatia tóxica, ataxia, estupor, zumbidos, euforia, distúrbio da memória, sonolência e psicose.*

**AD:** *hepatite (grave), diarreia, náusea, vômitos, dor gástrica, disfunção progressiva do fígado, icterícia e hepatite grave, especialmente em pacientes alcoólatras; boca seca.*

**HEMAT:** *discrasias sangüíneas, agranulocitose, eosinofilia, trombocitopenia, meta-hemoglobinemia, anemia sideroblástica ou aplástica.*

**DERM:** *pelagra.*

**Outros:** *acidose metabólica, retenção urinária, ginecomastia, síndrome lupóide, artralgia e hiperglicemia. Reações de hipersensibilidade (febre, erupções cutâneas, linfadenopatia, vasculite, hipotensão) geralmente 3 a 7 semanas após o início da terapêutica.*

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

---

3 – acetaminofeno: a isoniazida pode aumentar as concentrações séricas do acetaminofeno, com risco para toxicidade hepática.

3 – ácido valpróico: aumento possível das concentrações séricas do ácido valpróico.

3 – carbamazepina: aumento das concentrações séricas da carbamazepina, com risco de intoxicação.

3 - ciclosserina e etionamida: a associação destas duas drogas com isoniazida pode aumentar os seus efeitos adversos sobre o sistema nervoso.

3 – corticosteróides: reduzem as concentrações séricas da isoniazida.

3 – diazepam e triazolam: aumento das concentrações destas drogas.

2 – dissulfiram: alterações mentais e dificuldades de coordenação.

3 – etanol: alta incidência de hepatite induzida pela isoniazida em alcoólatras.

3 – fenitoína: aumento das concentrações séricas da fenitoína, com riscos de intoxicação.

3 – hidróxido de alumínio: pode reduzir a absorção da isoniazida.

3 - rifampicina: aumento do risco de toxicidade hepática pela isoniazida, em alguns pacientes.

- 3 – teofilina: aumento das concentrações da teofilina, com risco de intoxicação.
- 3 – warfarina: risco de aumento da resposta hipoprotrombinêmica.

Alterações laboratoriais:

- Falso aumento de AST e ácido úrico;
- Falsa redução da glicemia;
- Falso-positivo para glicosúria.

## **SUPERDOSAGEM**

---

A superdosagem da isoniazida produz náuseas, vômitos, sonolência, fala embolada, visão turva e alucinações visuais (cores brilhantes e desenhos estranhos). Os sintomas geralmente ocorrem 30 minutos a 3 horas após a ingestão. Na superdosagem acentuada podem ocorrer depressão respiratória e do sistema nervoso central, com evolução para estupor e coma, convulsão intratável, acidose metabólica, acetonúria e hiperglicemia.

O tratamento deve permitir ventilação adequada imediatamente. As convulsões devem ser tratadas com diazepam intravenoso. Piridoxina 1 a 4 g IV deve ser administrada, seguindo-se 1 g IM a cada 30 minutos até uma dose igual à da isoniazida. Esvaziamento gástrico deve ser cuidadoso pelo risco ou presença de convulsão. Correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e do equilíbrio ácido-básico. Hemodiálise ou diálise peritoneal podem estar indicados.

## **FARMACOLOGIA CLÍNICA**

---

Isoniazida, ou INH, é a hidrazida do ácido isonicotínico, com estrutura similar à piridoxina. É bacteriostática para o bacilo “em repouso”, e bactericida para os microorganismos em divisão. É capaz de penetrar nas células fagocitárias e, por isso, é ativa contra formas intra e extracelulares. É menos efetiva contra as espécies atípicas.

### **Mecanismo de ação:**

Isoniazida inibe a síntese do ácido micólico, componente essencial da parede celular das micobactérias. Outros mecanismos de ação têm sido aventados, como a quelação de íons metálicos necessários ao metabolismo da micobactéria e interferência no metabolismo da glicose e na respiração celular destes microorganismos.

### **Farmacocinética:**

Rapidamente absorvida após administração oral, atingindo rapidamente todos os fluidos e células. Pico plasmático em 1 ou 2 horas. As concentrações no sistema nervoso e no líquido cefalorraquidiano variam de 20 a 100% em relação às do plasma. Excretada primariamente na urina, inalterada ou como derivado acetil ou como ácido isonicotínico. Meia-vida varia de 45 a 110 minutos nos indivíduos com acetilação lenta e 2 a 4,5 horas em outros. Não há necessidade de ajuste da dose na disfunção renal, mas 1/3 ou a metade da dose normal é recomendada na insuficiência hepática grave. A isoniazida atravessa facilmente a barreira placentária, atingindo concentrações no líquido amniótico e no feto e é excretada no leite materno.