IV – Tratamento e prevenção contra a tuberculose

8. Organização e acompanhamento do tratamento

Ana Lourdes da Costa Rocha
Eduardo Pamplona Bethlem
Germano Gerhardt Filho
Hisbello da Silva Campos
Lia Leyla de Menezes
Jorge Alexandre Sandes Milagres
Jorge Luiz da Rocha
Luiz Carlos Corrêa da Silva
Margareth Pretti Dalcolmo
Maria José Procópio
Maria das Graças R. Oliveira
Miguel Aiub Hijjar
Waldir Teixeira Prado
Walkíria Pereira Pinto

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

ROCHA, A.L.C., *et al.* Organização e acompanhamento do tratamento. In: PROCÓPIO, M.J., org. *Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço* [online]. 7th ed. rev. and enl. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2014, pp. 132-294. ISBN: 978-85-7541-565-8. Available from: doi: [10.7476/9788575415658.0010](https://doi.org/10.7476/9788575415658.0010). Also available in ePUB from: <http://books.scielo.org/id/zyx3r/epub/procopio-9788575415658.epub>

All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

A TUBERCULOSE

é curável

IV | Tratamento e prevenção contra a tuberculose

Só o médico
pode dizer
se Você está
ou não
doente

VÁ COM URGÊNCIA AO PÔSTO

8. Organização e acompanhamento do tratamento

Ana Lourdes da Costa Rocha, Eduardo Pamplona Bethlem, Germano Gerhardt Filho, Hisbello da Silva Campos, Lia Leyla de Menezes, Jorge Alexandre Sandes Milagres, Jorge Luiz da Rocha, Luiz Carlos Corrêa da Silva, Margareth Pretti Dalcolmo, Maria José Procópio, Maria das Graças R. Oliveira, Miguel Aiub Hijjar, Waldir Teixeira Prado e Walkíria Pereira Pinto

A tuberculose é uma doença curável em praticamente 100% dos casos novos, desde que obedecidos os princípios da quimioterapia e se assegure que não haja irregularidade e abandono do tratamento. A associação medicamentosa adequada, a dosagem correta, o uso por tempo suficiente e a **adesão do paciente ao tratamento** são os meios para evitar a persistência bacteriana e o desenvolvimento de resistência às drogas, garantindo, assim, a cura do paciente. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são considerados as principais estratégias de controle da TB para reduzir as fontes de infecção e o impacto da doença na comunidade.

Promovendo a regularidade do tratamento

No Brasil, o tratamento da TB é gratuito e fornecido pelo SUS. O Ministério da Saúde realiza a compra e a distribuição da medicação em todo o território nacional. Quando o tratamento é realizado corretamente, nos pacientes que adoeçam pela primeira vez, a cura é praticamente de 100%. O tratamento tem a duração mínima de seis meses e não pode ser interrompido. Quando não há adesão do paciente e ele o abandona antes de completar esse período, existe grande risco de o bacilo tornar-se resistente às drogas habituais.

A adesão é um processo dinâmico, multifatorial, envolve aspectos comportamentais, psíquicos e sociais, requer decisões compartilhadas e corresponsabilizadas entre o usuário do serviço, a equipe de saúde e a rede social de apoio, com abordagem que atenda às singularidades socioculturais e subjetivas, visando a uma melhor qualidade de vida das pessoas.

Adesão do paciente ao tratamento é uma perspectiva de abordagem que leva em conta certos comportamentos de determinado indivíduo na condição de paciente. Caracterizada como um processo, a questão é complexa, pois não se esgota nos gestos e nas atitudes imediatamente observáveis, sendo parte de um todo comportamental que inclui outras variações significativas de uma cultura para outra, até dentro da mesma cultura, de um segmento cultural para outro e para outros atores sociais.

Portanto, sendo um processo que implica vínculos (desde o vínculo do paciente com a própria condição até os vínculos sociais), comportamentos e interações que vão muito além das prescrições e do “cumprimento de ordens”, a adesão transcende, e em muito, a questão concreta do uso de medicamentos.

Na abordagem da equipe de saúde ao paciente é muito importante considerar seu perfil social, econômico, cultural, os problemas de acesso aos serviços de saúde, a presença de comorbidades e de hábitos nocivos, como o alcoolismo, o tabagismo ou o uso de outras drogas. Todas essas situações podem representar sério obstáculo ao sucesso do tratamento, e cada paciente deve ser avaliado quanto às suas condições para que medidas possam ser tomadas para evitar o abandono e a irregularidade do tratamento.

Para refletir

Como é realizada a abordagem ao paciente com TB em sua Unidade de Saúde?

Eficácia é a virtude ou poder de produzir determinado efeito, em condições normais e sem carecer de outro auxílio. A eficácia de um fármaco é medida em condições ideais de uso – ensaios clínicos controlados, sem influências de outras condições, como, por exemplo, a adesão do paciente ao tratamento.

Na década de 1960, os chamados postulados de Fox descreveram os fatores que influenciariam a resposta ao tratamento da tuberculose. A regularidade no uso dos medicamentos e a **eficácia** das drogas utilizadas seriam os pontos críticos. Outros fatores, como gravidade da doença, repouso, cuidados de enfermagem, traços psicológicos, dieta, teriam papel menos relevante. Desde então, muitos estudos desenvolvidos em diferentes realidades, inclusive no Brasil, demonstraram, consensual e consistentemente, que a **regularidade do tratamento** (aí incluídos a regularidade das tomadas dos medicamentos, o comparecimento às consultas de acompanhamento e a completude do regime prescrito) é o fator-chave para o sucesso deste. A adesão não depende apenas de fatores relacionados aos pacientes, sendo influenciada por **fatores ligados aos serviços de saúde e sua organização**.

A eficácia esperada do esquema utilizado é complementada pelo desempenho da equipe de saúde, estratégico para favorecer a adesão do paciente ao tratamento. O desempenho da equipe é fundamental na identificação dos fatores que poderiam contribuir para maior risco de abandono (ligados ao próprio paciente ou às condições ambientais ou socioeconômicas em que este vive) e para efetivamente atuar sobre essas circunstâncias.

Estudo desenvolvido em população urbana de duas grandes cidades brasileiras, no fim da década de 1990, revelou um conjunto de atributos que, se somados, representam uma probabilidade acima de 50% de um paciente abandonar o tratamento. São eles: sexo masculino, etnia não branca, situação socioeconômica abaixo da linha de pobreza (classes D e E, de acordo com a Classificação Econômica Brasil), doença pulmonar grave (assim chamados os casos com comprometimento bilateral cavitário) e uso de drogas.

Portanto, a identificação de uma ou mais dessas condições, e outras eventualmente detectadas em cada realidade, exigem uma modalidade de tratamento diferenciada que assegure a adesão e a sua completude. Esse mesmo estudo revelou ainda que parece contribuir para aumentar a adesão o fato de o(a) paciente ter uma comorbidade, ou uma doença anterior, que o(a) faça frequentar com regularidade serviços de saúde para controle e recebimento de medicação, em programas como diabetes e hipertensão arterial. As explicações aventadas seriam que existiria a criação de um hábito adquirido de receber cuidados e medicação com regularidade, ou esses pacientes, por características próprias, já tendo apresentado boa adesão em um tratamento anterior, também apresentariam boa adesão ao tratamento da TB.

O abandono de tratamento tem inúmeras causas, desde o acolhimento insuficiente pelos serviços de saúde até condições próprias do paciente. Enfrentar as causas do abandono é obrigação dos serviços de saúde, que devem acolher o paciente de forma integral, dando-lhe condições de completar seu tratamento. **Quem indica um tratamento deve buscar as condições para o seu sucesso.**

Estratégia DOTS

Em 1993, a OMS declarou a TB uma emergência mundial e passou a recomendar um conjunto de medidas técnicas e gerenciais conhecidas como DOTS. Os princípios do **DOTS** foram primeiramente elaborados para a Tanzânia, no início dos anos de 1990, e a seguir expandidos para outros países da África e Nicarágua. Esses princípios eram baseados nos principais problemas conhecidos e algumas intervenções adequadas para os programas de controle da TB: a busca passiva de casos, a implantação da quimioterapia de curta duração (*shortcourse chemotherapy* – SCC), a adesão dos pacientes ao tratamento, o suprimento adequado de drogas e sistemas de registro. Todas essas medidas eram adotadas pelo Brasil desde o fim da década de 1970, com boa cobertura nacional. A essas propostas foi acrescentada a supervisão da tomada do medicamento.

Nos Estados Unidos, essa estratégia ficou conhecida como *Directly Observed Therapy* (DOT). Em 1994, nasceu a sigla DOTS (*Directly Observed Treatment*), modificando o comumente usado DOT e incluindo um elemento considerado chave da estratégia o **SCC** (*the shortcourse chemotherapy*), esquema de tratamento encurtado para seis meses, em uso no Brasil desde o fim dos anos de 1970, como veremos a seguir. A sigla DOTS é considerada pela OMS uma bandeira para implementar o controle da TB em todo o mundo e preconiza:

- apoio político com financiamento sustentado;
- diagnóstico de casos através de exames bacteriológicos com qualidade;
- tratamento padronizado e supervisionado com apoio de facilidades ao paciente;
- fornecimento e gestão eficaz de medicamentos;
- sistema de monitoramento e avaliação que permita avaliar o impacto das medidas.

Para refletir

Quais os elementos da estratégia DOTS que você reconhece em seu serviço?

No **Plano Global do Stop TB 2006-2015**, recomendado pela OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006b) para 2006 a 2015, a estratégia DOTS foi incorporada à proposta mais abrangente chamada “*Stop TB Strategy*”, composta de vários objetivos:

1. Fortalecimento e expansão da estratégia DOTS com qualidade:
 - Comprometimento político com aumento e financiamento sustentável.
 - Detecção de casos por bacteriologia com controle de qualidade.
 - Tratamento padronizado com supervisão e apoio aos pacientes.
 - Sistema efetivo de suprimento de drogas.
 - Sistema de monitoramento, avaliação e de medidas de impacto.
2. Enfrentar a associação TB/HIV, a tuberculose multirresistente e outros desafios:
 - Implemento de atividade para TB/HIV.
 - Prevenir e controlar multidrogarresistência para TB.

- Endereçar ações a populações privadas de liberdade, refugiados e outros grupos de alto risco em situações especiais.
3. Contribuir para o fortalecimento do sistema de saúde:
 - Promover o aumento de cobertura, a qualificação de recursos humanos envolvidos e a melhoria do financiamento, da gestão e do sistema de informação.
 4. Implantar e adaptar inovações na abordagem do paciente:
 - Envolver todos os setores da saúde, públicos e privados.
 - Envolver e capacitar pessoas e comunidades na defesa e mobilização social para controle da tuberculose.
 - Promover pesquisas operacionais e de desenvolvimento de novos diagnósticos, medicamentos e vacinas.

O DOTS se insere na estratégia pactuada nos fóruns internacionais que estabeleceram metas de controle da tuberculose para as próximas décadas:

- Até 2005, detectar através do exame de escarro, pelo menos, 70% dos novos casos de TB com baciloscopia positiva e curar pelo menos 85% deles.
- Até 2015, reduzir em 50% a prevalência e as mortes decorrentes por TB em relação a 1990.
- Até 2050, eliminar a TB como problema de saúde pública (1 caso por milhão de habitantes).

Tratamento Diretamente Observado (TDO)

O TDO é um elemento chave da estratégia DOTS que visa ao fortalecimento da adesão do paciente ao tratamento e à prevenção da seleção de cepas resistentes aos medicamentos, reduzindo os casos de abandono e aumentando a probabilidade de cura.

Países que não alcançam as metas de curar 85% dos casos diagnosticados e reduzir o abandono para menos de 5% precisam aumentar a qualidade na execução do TDO.

O TDO está indicado para todos os casos de TB e significa mais que ver o paciente deglutir as medicações. É uma oportunidade de promover o vínculo entre o paciente e a equipe de saúde. Para isso, é preciso remover barreiras que dificultam sua realização, tais como organização do

serviço, garantia da acessibilidade do paciente, incentivos nutricionais e demandas sociais.

Para a implementação do TDO, devem-se considerar as seguintes modalidades de supervisão, realizada por profissional da equipe de saúde:

- Domiciliar: observação realizada na residência do paciente ou em local por ele indicado;
- Na Unidade de Saúde: observação realizada em Unidades de Saúde, ambulatoriais ou hospitalares;
- Prisional: observação no sistema prisional;
- Compartilhada: quando o doente é assistido em uma Unidade de Saúde e faz o TDO em outra, mais próxima ao seu domicílio ou local de trabalho.

A escolha da modalidade do TDO a ser adotada deve ser decidida conjuntamente pela equipe de saúde e paciente. É importante observar que o local de administração do medicamento ou a opção por observação não diária deve dizer respeito às dificuldades do paciente e nunca às dificuldades do serviço.

É desejável que o TDO se faça diariamente (de segunda a sexta-feira, com tomada autoadministrada nos fins de semana). No entanto, para fins operacionais, ao término do tratamento, para definir se o tratamento foi diretamente observado, convencionou-se que o paciente deverá fazer o TDO, no mínimo, em 24 tomadas na fase intensiva e 48 tomadas na fase de manutenção (mínimo de três vezes na semana em ambas as fases do tratamento).

Para refletir

Em sua experiência, que fatores do próprio paciente e da Unidade de Saúde poderiam contribuir para uma boa adesão ao tratamento?

Bases bacteriológicas e farmacológicas do tratamento

As bases bacteriológicas e farmacológicas sustentam cientificamente o alto poder de cura dos esquemas padronizados. Alguns conceitos, considerados fundamentais, devem ser do domínio intelectual e prático da equipe de saúde, como persistência bacilar, resistência aos medicamen-

tos, fases de ataque e de manutenção do tratamento, doses e efeitos colaterais dos fármacos em uso. O entendimento desses conceitos dá segurança à atuação dos profissionais, e sua tradução, em linguagem adequada, para as pessoas afetadas pela TB pode melhorar sua adesão.

Bacteriologia da tuberculose

Dentre as diversas características do *M. tuberculosis*, três são importantes para entender o tratamento quimioterápico:

- Aerobiose estrita
- Multiplicação lenta
- Alta proporção de mutantes resistentes

Por necessitar de oxigênio para seu metabolismo, os bacilos se comportam de maneira diferente de acordo com a localização e o tipo de lesão no organismo. No interior dos macrófagos, embora consigam se multiplicar, os bacilos o fazem de forma lenta, em virtude das condições desfavoráveis provocadas pelo pH ácido do meio intracelular, pela ação enzimática das células e pela deficiente oferta de oxigênio. Já em lesões fechadas, caseosas, com pH neutro ou ácido, tendo que acumular uma certa quantidade de oxigênio proveniente do metabolismo tecidual para se multiplicar, o bacilo apresenta crescimento intermitente.

Destaca-se que, em certas áreas dessas lesões, com inflamação aguda e necrose, pode existir uma acidificação provocada por hipóxia, acúmulo de gás carbônico e ácido lático, o que dificulta ainda mais o crescimento bacilar. Esses bacilos, de crescimento lento ou intermitente, das populações intracelulares e das lesões fechadas e onde a ação da droga é mais demorada são denominados de “**persistentes**”, sendo responsáveis pelas recidivas. Esses bacilos ficam presentes na doença em **estágio de latência**, um dos grandes desafios no campo do diagnóstico e do tratamento da TB.

Por fim, com a liquefação cáseo e o esvaziamento da lesão, sobretudo nos pulmões com a formação de caverna, o bacilo encontra as condições ideais para sua multiplicação na parede da cavidade formada, tanto pela boa oferta de oxigênio e pelo pH neutro, como pela presença de substâncias nutrientes, apresentando então um crescimento rápido. Nessas lesões, formam-se grandes populações bacilares que, se tratadas inadequadamente, resultam na falência do tratamento pela seleção de “**bacilos resistentes**”.

Os medicamentos apresentam diferentes atuações conforme a localização das populações bacterianas. No interior dos macrófagos agem os que

melhor se difundem no meio intracelular e atuam em pH ácido, no caso a rifampicina (R), a pirazinamida (Z) e o etambutol (E). Nas lesões fechadas, em que o crescimento bacilar é intermitente, a droga mais efetiva e de maior rapidez de ação é a R, sendo a atuação da isoniazida (H) mais lenta e demorada. Na parede cavitária, as ações da rifampicina, da isoniazida e da estreptomicina (S), que só age em pH neutro, são boas. Um resumo dessas características é apresentado no Quadro 1 e na Figura 1.

Quadro 1 – Síntese das características do *M. tuberculosis*

Localização	Característica bacilar	Justificativa	Atuação medicamentosa
Intracelular (macrófagos)	Crescimento lento	pH ácido Ação enzimática celular Baixa oferta de oxigênio	Rifampicina Pirazinamida Isoniazida Etambutol
Lesão caseosa (fechada)	Crescimento intermitente	pH neutro ou pH ácido pela necrose tecidual (hipóxia), acúmulo de CO2 e ácido lático	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida
Parede da cavidade pulmonar	Crescimento geométrico	pH neutro Boa oferta de oxigênio Presença de substâncias nutrientes	Rifampicina Isoniazida Estreptomicina Etambutol

Figura 1 – Populações bacilíferas e atividade das drogas antituberculosas

Fonte: Melo (1996).

Multiplicação lenta

Na medida em que seu metabolismo é direcionado para a construção da cápsula lipídica e se faz em detrimento da construção proteica celular, o bacilo apresenta uma contradição entre conteúdo (citoplasma) e continente (cápsula), tornando lenta sua divisão celular. Por encontrar dificuldades de penetração através da cápsula, os medicamentos só agem durante o metabolismo ativo, ou seja, quando da divisão bacilar. Desse modo, quanto mais lento o metabolismo, mais demorada, também, será a atividade medicamentosa. No estado de infecção sem doença e sem atividade bacilar, os medicamentos não apresentam atividade. Essa característica do bacilo determina uma evolução crônica para a doença e exige um tempo maior de tratamento.

Alta proporção de mutantes resistentes

A quimioterapia para tuberculose, quando corretamente prescrita e administrada, cura quase 100% dos casos nunca tratados e com cepa de *M. tuberculosis* sensível a todos os medicamentos.

O *M. tuberculosis* apresenta uma frequência variável de mutantes naturalmente resistentes às drogas, de acordo com cada uma delas. São extremamente raros para a rifampicina (1 em cada 10 milhões), menos raros para o etambutol, a isoniazida e a estreptomicina (1 em cada 100 ou 10 mil) e mais frequentes para a etionamida (Et) e a pirazinamida (Z) (1 em cada mil). Esta **resistência natural** aos medicamentos se deve a mutações genéticas e que existem previamente à exposição aos mesmos.

Tratamentos inadequados, tomadas irregulares, interrupção antes do prazo recomendado (abandono) ou com doses abaixo das indicadas favorecem a seleção de cepas resistentes aos medicamentos, constituindo a chamada **resistência adquirida**.

Bacilos multirresistentes são, quase sempre, produtos de tratamentos inadequados, podendo ser um indicativo de má qualidade da assistência.

A **atividade bactericida** dos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose mede a velocidade com a qual os bacilos são mortos na fase inicial do tratamento e é definida como a proporção de culturas de escarro negativas dois meses após o início da quimioterapia. A **atividade esterilizante** mede a capacidade de eliminar os poucos bacilos restantes e é definida pela proporção de recidivas que ocorrem após o término do tratamento. O Quadro 2, a seguir, apresenta um resumo do grau de eficácia dos principais medicamentos usados no tratamento da TB.

Quadro 2 – Eficácia dos principais medicamentos para o tratamento da tuberculose

Grau	Prevenção de resistência	Atividade bactericida precoce	Atividade esterilizante
Alto	Isoniazida Rifampicina	Isoniazida	Rifampicina Pirazinamida
Baixo	Pirazinamida	Estreptomicina Pirazinamida Etionamida	Estreptomicina Tioacetazona Etambutol

Bacilos resistentes, além de exigirem medicamentos diferentes dos anteriormente utilizados, podem ser transmitidos para outros indivíduos que, mesmo sem qualquer tratamento prévio, já apresentarão cepas resistentes, ou seja, com **resistência primária**.

Quadro 3 – Tipos de resistência do *Mycobacterium tuberculosis*

Resistência natural – Por mutação genética ocorrida ao acaso.
Resistência adquirida – Por seleção de germes resistentes por quimioterapia de baixa potência, por irregularidade ou por abandono.
Resistência primária – Por transmissão de bacilos selecionados pela resistência adquirida para pacientes sem tratamento anterior.

Resumindo, o bacilo pode manifestar resistência, quando não exposto anteriormente às drogas antituberculose, por resultado de mutação randômica (resistência natural) ou pela utilização inadequada dos fármacos prescritos, por abandono ou irregularidade da terapêutica (resistência adquirida), favorecendo a emergência de cepas resistentes. Estas podem infectar pessoas não tratadas anteriormente, levando ao aparecimento de formas clínicas multirresistentes por resistência primária.

Para refletir

Dentre as características do bacilo, quais as que mais contribuem para a manutenção da TB em nosso meio?

Fases do tratamento e persistência bacteriana

Para prevenir a falência do tratamento associam-se drogas de alto poder bactericida na fase inicial do tratamento – fase intensiva ou de ataque.

Consegue-se, assim, reduzir rápida e drasticamente a população bacilar e a proporção de mutantes resistentes, além de se assegurar eliminação de germes com resistência primária. O prolongamento da terapia – fase de manutenção – tem como objetivo a eliminação dos germes persistentes e a prevenção de recidivas.

Figura 2 – Crescimento bacilar e fases do tratamento

Fonte: Melo (1996).

Os inquéritos de resistência bacilar propiciam uma visão do rendimento dos esquemas utilizados no país. A eficácia dos esquemas de primeira linha está vinculada aos níveis de resistência primária. A resistência adquirida reflete a qualidade dos esquemas utilizados, e, por fim, os níveis da resistência múltipla mostram a qualidade do sistema de saúde e a necessidade da existência de esquemas de tratamento de reserva.

A rifampicina e a isoniazida são reconhecidas como a dupla de maior poder bactericida contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Sua utilização associada, e hoje praticamente universal, permitiu o sucesso e a tolerabilidade do tratamento em pacientes com resistência à S, à H e a outras drogas. Está demonstrado que, quando se observa resistência à rifampicina, na vigência de resistência concomitante à isoniazida, a probabilidade de sucesso nos tratamentos diminui substancialmente.

Nos Estados Unidos, no início da era quimioterápica, 1% a 3% dos pacientes apresentavam bacilos resistentes a uma única droga. No período de 1982 a 1986, a resistência primária era de 8,8% a pelo menos uma droga antituberculose e de 23% a resistência adquirida a uma ou mais medicações. No Brasil, apesar de ainda permanecerem baixas as taxas de resistência primária, as formas resistentes ao tratamento têm merecido especial

As baixas taxas de resistência primária no Brasil já foram abordadas no Capítulo 5 – “Epidemiologia da tuberculose”.

atenção, havendo-se desenvolvido inquéritos nacionais e ensaios clínicos de tratamento das formas multirresistentes. Esses estudos, de modo geral, como seria de se esperar, revelaram que este tipo de resistência resulta, principalmente, das altas taxas de abandono e de irregularidade no tratamento original, observadas na maioria dos estados.

Para refletir

- Qual a situação de TBMDR em seu serviço? Quais os fatores que influenciam a situação encontrada?
- O que você tem feito em relação à TBMDR?

Medicamentos antituberculose

Os medicamentos antituberculose utilizados atualmente estão apresentados no Quadro 4.

Quadro 4 – Grupos farmacológicos e medicamentos para o tratamento da TB

Grupo 1 – Orais de primeira linha	Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Etambutol
Grupo 2 – Injetáveis	Estreptomicina, Amicacina, Canamicina e Capreomicina
Grupo 3 – Fluoroquinolonas	Ofloxacina, Levofloxacina e Moxifloxacina
Grupo 4 – Orais de segunda linha	Etionamida ou Protionamida, Cicloserina ou Terizidona e PAS
Grupo 5 – Eficácia menor ou não recomendados para uso de rotina	Clofazimina, Linezolid, Amoxicilina + Clavulanato, Tiacetazona, Imipenem, Isoniazida em altas doses e Claritromicina

Mecanismo de ação das drogas

Os medicamentos antituberculose agem sobre o BK interferindo em seu sistema enzimático ou bloqueando a síntese proteica. A interferência no metabolismo bacteriano pode se dar em diferentes níveis. A rifampicina (R) bloqueia a RNA-transferase, no momento da replicação do DNA, quando este informa, através do RNA-mensageiro, o modelo de construção proteica para o ribossoma. A isoniazida (H) interfere na formação do ácido gama-aminobutírico (Gaba), no ciclo de Kroebs, durante a construção das proteínas, seja na formação do DNA ou na do RNA. A estreptomicina (S) e outros aminoglicosídeos agem no setor 30S dos ribossomas, alterando a formação de proteínas da parede celular. Os quinolônicos atuam no DNA, bloqueando a DNA-girase, responsável

pelo enrolamento das cadeias nas fases iniciais da divisão. Idealmente, o esquema medicamentoso deve ser composto por fármacos que atuem em diferentes momentos do metabolismo bacteriano, aumentando a chance de destruir os bacilos.

Ritmo circadiano, multiplicação bacilar e ação dos medicamentos

O metabolismo bacilar é influenciado pela cortisona. O nível do cortisol plasmático do corpo humano varia durante o ritmo circadiano do metabolismo. Nos indivíduos de hábitos diurnos, ele começa a subir em torno das 6 ou 7 horas da manhã, alcançando sua plenitude em torno de 11 e 12 horas e caindo aos mais baixos níveis pela madrugada. Assim, é bastante provável que, em sua evolução natural, o bacilo sofra influências deste ritmo de produção hormonal, tal como ocorre em outras doenças, alcançando o seu melhor metabolismo após o meio-dia.

Na tuberculose, os medicamentos atuam tanto **por nível**, ou seja, mantendo um nível sérico constante, como principalmente **por pico**, no momento do ponto máximo de sua concentração. O desejável é que se alcance o pico de concentração dos medicamentos no momento de maior intensidade metabólica dos bacilos, quando são mais suscetíveis à ação dos medicamentos. Isso se obtém administrando-os nas primeiras horas da manhã, considerando que seus níveis sanguíneos máximos se estabelecem entre 2 e 4 horas.

A biodisponibilidade está relacionada à concentração sérica do metabólito ativo dos medicamentos capaz de atuar sobre os bacilos, podendo ser definida pela Concentração Mínima Inibitória (MIC) ou pela Concentração Mínima Bactericida (MBC). A segurança do medicamento se estabelece pela relação entre a dose usual e a dose tóxica. As de melhor biodisponibilidade e as mais seguras são a R e a H. Com exceção da S, praticamente todos os medicamentos empregados na tuberculose são metabolizados no fígado, porém variam quanto à excreção. A R, a H e a Z têm maior excreção hepática e menor excreção renal. Já a S é de exclusiva excreção renal e o E é quase totalmente excretado pelos rins. Esse conhecimento tem importância frente ao aparecimento de efeitos colaterais ou em determinadas situações, como no caso de hepatopatas ou nefropatas.

Acresce ainda que estudos de farmacocinética da rifampicina revelaram que sua absorção diminui substantivamente com a ingestão concomitante de alimentos e se altera com o uso de antiácidos, levando à menor concentração sérica. Por essa razão a recomendação universal é que ela seja tomada sempre em jejum, em qualquer regime ou esquema de tratamento.

Figura 3 – Ritmo circadiano, multiplicação bacilar e ação dos medicamentos – modelo provável

Fonte: Melo (1996).

Vias de administração

De acordo com sua absorção, os medicamentos podem ser administrados por via oral ou parenteral. Os de uso oral, como a R, a H, a Z e o E, são mais cômodos do que os injetáveis, como os aminoglicosídeos.

A potência dos medicamentos pode ser medida por seus níveis de difusão sérica e tecidual. A isoniazida e a rifampicina são os de melhor difusão tecidual, alcançando concentração sérica máxima (pico sérico) 2 a 4 horas depois de ingeridas. Para a eliminação dos germes persistentes e para a esterilização das lesões, a capacidade de penetração nos macrófagos assume importância capital. A rifampicina, a pirazinamida e o etambutol penetram no macrófago.

Também o pH do meio pode interferir na ação dos medicamentos. A pirazinamida, cujo componente ativo é o ácido pirazinoico, tem uma boa atuação em pH ácido (interior do macrófago e nas zonas acidificadas de inflamação aguda das lesões fechadas). A estreptomicina, por sua vez, só age em pH neutro presente nas paredes das lesões cavitárias.

Três regras básicas dos esquemas de tratamento

Considerando o exposto e as conclusões dos diversos estudos sobre o tema, pode-se concluir que algumas regras devem ser seguidas na formulação de esquemas terapêuticos contra a tuberculose:

- Primeira – Associar pelo menos três medicamentos que combinem ação sobre diferentes sítios de lesão e sobre diferentes fases do metabolismo bacteriano, pelo menos na fase de ataque.

- Segunda – **Tempo prolongado de tratamento**, visando atingir os bacilos em crescimento lento/intermitente. Apenas esquemas que contenham a rifampicina podem ser usados por 6 meses; qualquer outro implica tempo de tratamento de 12 meses.
- Terceira – **Regularidade na tomada da medicação** para manter as concentrações necessárias sobre a população bacilar.

Monitoração do tratamento

Monitorar a resposta ao tratamento é uma ação das mais importantes no controle da TB. No caso dos bacilíferos, o controle do tratamento deve sempre ser feito por baciloscopias mensais de escarro. Idealmente, durante todos os seis meses de quimioterapia, deve ser colhida amostra de escarro para exame bacteriológico direto (pesquisa de Baar). A maioria dos pacientes, a partir do terceiro ou do quarto mês de tratamento, não tem mais escarro abundante, mas, mesmo assim, deve-se tentar a coleta de espécime para o exame. Para tal, pode-se induzir a tosse e a expectoração através de nebulização com solução salina hipertônica, método que tem mostrado bom rendimento.

Deve-se estar atento, também, aos fenômenos tóxicos da terapia, como, por exemplo, a presença de sinais clínicos indicativos de comprometimento hepático, visual, articular e nervoso, segundo o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. (BRASIL, 2011).

Para refletir

Qual a importância, para a saúde pública, da monitoração do tratamento através dos exames mensais de escarro?

Esquemas de tratamento

No Brasil, os esquemas medicamentosos para o tratamento da TB obedecem a um sistema de tratamento normatizado pelo Ministério da Saúde.

Figura 4 – Charge sobre o plano de Oswaldo Cruz para combater a tuberculose no Rio de Janeiro

Oswaldo Cruz: – Ao pisar de novo a querida terra carioca – salvem pluribus in qualitate!

Orador dos tuberculosos: – Coroados pelos louros da victoria contra a febre amarilla ... *(tosse)* e pelo sol da gloria universal... conquistado pelo teu saber, na Europa e na America... *(tosse)* tu não és mais o homem odiado pela rotina do chiqueiro... *(tosse)* o nosso Messias... *(tosse)* o salvador sanitario do nome do Brazil... *(tosse)* Mas para que a tua gloria seja completa... *(tosse)* os desta capital da tuberculose *(muita tosse)* esperam que tu os transformes em outros tantos Chicos Redondos! *(tosse convulsa)*

Oswaldo Cruz: – Venho disposto a isso, e só sinto que a minha prophylaxia não se estenda ás algibeiras do povo, para exito do meu plano!...

Fonte: Edgar Cerqueira Falcão (1971).

Breve histórico da quimioterapia no Brasil

Em 1907, Oswaldo Cruz, então Diretor-Geral de Saúde Pública, iniciou a primeira ação pública efetiva contra a doença no Brasil. Em 1920, criou-se a Inspeção de Profilaxia da Tuberculose, priorizando a descoberta e o tratamento adequado dos doentes. A seguir, em 1926, o Departamento Nacional de Saúde Pública criou ações profiláticas, hospitalares, “dispensariais” e laboratoriais, coordenadas pelo Setor Público. Na década de quarenta do século XX, ainda na era pré-quimioterapia, a estratégia adotada para o controle da doença era de um leito para cada óbito por tuberculose, já que o tratamento era hospitalar, preferencialmente por pneumotórax e outras técnicas cirúrgicas. Pela impossibilidade de se atingir a meta, optou-se por dispensários, unidades ambulatoriais responsáveis pelo diagnóstico e tratamento da tuberculose. Datam de então a obrigatoriedade do exame radiológico periódico e a vacinação BCG oral para todos os recém-nascidos.

A estreptomicina foi descoberta em 1944, a seguir a isoniazida e o ácido para-amino-salicílico (PAS). Com drogas efetivas contra o BK, o panorama transformou-se. A partir da década de sessenta do século XX, foi possível ►

assegurar cura para a maior parte dos doentes que cumpriam o esquema terapêutico corretamente, ao contrário do que ocorria na era pré-quimioterapia, quando a mortalidade por tuberculose era de 50% a 60%.

No final dos anos de 1940 e nos anos de 1950 algumas formulações marcaram o rumo do programa da tuberculose. Em 1947, a Sociedade Brasileira de Tuberculose (SBT) recomendou prioridade ao tratamento ambulatorial nos dispensários, enquanto o poder público, através da Campanha Nacional Contra a Tuberculose (CNCT), fundada em 1946, aumentava os leitos de tuberculose em 30% no país, entre 1946 e 1950. A ampliação populacional e territorial da ação contra a tuberculose aumentou o número de doentes identificados, o tempo médio de hospitalização e, conseqüentemente, elevou os custos do tratamento da doença. Priorizou-se, então, a ação “dispensarial”, tornando o diagnóstico e o tratamento mais precoces. A partir de então, a CNCT equipou os dispensários, aumentou seu número e interiorizou as ações de Unidades Móveis.

No final da década de cinquenta do século XX, foi detectado o primeiro grande problema em relação à efetividade da quimioterapia antituberculose. Estudo do Laboratório Central de Tuberculose, realizado em 1959, mostrou resistência a, pelo menos, dois medicamentos em 68% dos doentes hospitalizados e em 66% dos tratados ambulatorialmente. Tal resistência, aliada à mortalidade hospitalar elevada, com baixos percentuais de alta por cura, e ao alto custo da hospitalização, fez com que a CNCT promovesse a definição de normas padronizadas para o combate à doença. Em razão dessa estratégia foi organizado o sistema de notificação/informação, fundamental para o conhecimento da magnitude do problema e dos efeitos das ações executadas.

A partir de 1964, com os resultados desfavoráveis da quimioterapia, passou-se a classificar o doente de acordo com o prognóstico de recuperação: VT – virgem de tratamento e sensível às drogas; PS – provavelmente sensível às drogas; C1 – crônico passível de recuperação cirúrgica; C2 – crônico grave não passível de recuperação cirúrgica. Data desse ano a introdução do tratamento padronizado em todo o país. O esquema era composto pela estreptomicina (S), pela isoniazida (H) e pelo ácido para-amino salicílico (PAS) e tinha uma duração de 18 meses, sendo indicado para os PS (pacientes sensíveis). Para os crônicos, foram definidos esquemas de segunda linha e de reserva, compostos pelo etambutol (E), etionamida (Et), pirazinamida (Z), viomicina (V), capreomicina (CM) e outros medicamentos.

Em 1965, o tempo de tratamento foi reduzido para 12 meses (3SHP / 3HP / 6H), e o retratamento, com 4ZEet / 8EEt ou Z. Deve-se ressaltar que o Brasil foi o primeiro país no mundo a utilizar regimes com 12 meses de duração de forma padronizada. A avaliação dos resultados do tratamento ambulatorial, realizada de 1966 a 1968, revelou que cerca de 69% dos ►

doentes se curavam, 14% abandonavam o tratamento, 6% tornavam-se crônicos e 3% morriam. Os demais (8%) enquadravam-se em outras situações. Em 1971, o esquema terapêutico padronizado de primeira linha foi modificado, passando a ser composto pela estreptomicina(S), pela isoniazida (H) e pela tioacetazona (T) (3SHT/ 9HT).

Em 1979, o Brasil preconizou um sistema de tratamento para a TB composto pelo Esquema I (2RHZ/4RH) para os casos novos; Esquema I reforçado (2RHZE/4RHE) para retratamentos; Esquema II (2RHZ/7RH) para a forma meningoencefálica; e Esquema III (3SZEet/9EEt) para falência. O esquema encurtado é eficaz e menos tóxico, apesar de 20 vezes mais caro que o anterior. Entretanto, seu uso, associado a uma política racional de redução de hospitalizações, trouxe economia significativa de recursos, possibilitando sua implementação em todo o país, de forma pioneira em todo o mundo.

Em 1997, realizou-se o primeiro inquérito nacional de resistência aos medicamentos anti-TB cujos resultados ratificaram a indicação do uso do Esquema I, com base nas taxas de resistência observadas aos principais medicamentos padronizados no país.

Em 2009, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose, juntamente com o seu comitê técnico assessor, reviu o sistema de tratamento da TB no Brasil. Com base nos resultados preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência aos Medicamentos anti-TB, que mostrou aumento da resistência primária à isoniazida (de 4,4% para 6,0%), introduziu o etambutol como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento (dois primeiros meses) do Esquema Básico, para adultos e adolescentes, cujo objetivo principal é proteger a rifampicina, evitando-se o aumento de casos multirresistentes. A apresentação farmacológica desse esquema passa a ser em comprimidos de doses fixas combinadas dos quatro medicamentos (RHZE), nas seguintes dosagens: R 150 mg, H 75 mg, Z 400 mg e E 275 mg. Para as crianças (abaixo de 10 anos) permanece a recomendação do Esquema RHZ.

Outras mudanças no sistema de tratamento da tuberculose são a extinção do Esquema I reforçado e do Esquema III.

Para todos os casos de retratamento será solicitada cultura, identificação e teste de sensibilidade, iniciando-se o tratamento com o Esquema Básico, até o resultado desses exames.

Os casos que evoluem para falência do tratamento devem ser criteriosamente avaliados quanto a histórico terapêutico, adesão aos tratamentos anteriores e comprovação de resistência aos medicamentos. Tais casos receberão o Esquema Padronizado para Multirresistência ou Esquemas Especiais individualizados, segundo a combinação de resistências apresentadas pelo teste de sensibilidade. ■

Para refletir

Quais as principais consequências de o Brasil ter implantado, desde 1979, o esquema de curta duração padronizado e gratuito em nível nacional?

Esquema Básico para adultos e adolescentes (EB) (2RHZE/4RH)

Indicação

- Casos novos adultos e adolescentes (> 10 anos), de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto a forma meningoencefálica), infectados ou não por HIV.
- Retratamento: recidiva (independentemente do tempo decorrido do primeiro episódio) ou retorno após abandono com doença ativa em adultos e adolescentes (> 10 anos), exceto a forma meningoencefálica.

Quadro 5 – Esquema Básico para adultos e adolescentes (EB) (2RHZE/4RH)

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 Comprimido em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	
4RH Fase de Manutenção	RH Comprimido ou cápsula de 300/200 ou de 150/100 ou comprimidos de 150/75*	20 kg a 35 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg ou 2 comprimidos de 150/75*	4
		36 kg a 50 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg + 1 comprimido ou cápsula de 150/100 mg ou 3 comprimidos de 150/75*	
		> 50 kg	2 comprimidos ou cápsulas de 300/200 mg ou 4 comprimidos de 150/75*	

Obs.: o esquema com RHZE pode ser administrado nas doses habituais para gestantes e está recomendado o uso de piridoxina (50 mg/dia) durante a gestação pela toxicidade neurológica (devida à isoniazida) no recém-nascido.

* As apresentações em comprimidos de rifampicina/isoniazida de 150/75 mg estão substituindo as apresentações de R/H 300/200 e 150/100 e deverão ser adotadas tão logo estejam disponíveis.

Fonte: Brasil (2011).

Esquema Básico 2RHZ/4RH para criança (EB) (2RHZ /4RH)

Indicação

- Casos novos de crianças (< 10 anos), de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto a forma meningoencefálica), infectados ou não pelo HIV.
- Retratamento: recidiva (independentemente do tempo decorrido do primeiro episódio) ou retorno após abandono com doença ativa em crianças (< 10 anos), exceto a forma meningoencefálica.

Quadro 6 – Esquema Básico 2RHZ/4RH para criança (EB) (2RHZ /4RH)

Fases do tratamento	Fármacos	Peso do doente			
		Até 20 kg	>21 kg a 35 kg	>36 kg a 45 kg	>45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
2RHZ Fase de ataque	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	300
	Z	35	1.000	1.500	1.500
4RH Fase de manutenção	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	300

Fonte: Brasil (2011).

Observações sobre o tratamento

Os medicamentos deverão ser administrados preferencialmente em jejum (uma hora antes ou duas horas após o café da manhã), em uma única tomada, ou em caso de intolerância digestiva, com uma refeição.

O tratamento das formas extrapulmonares (exceto a meningoencefálica) terá a duração de seis meses, assim como o tratamento dos pacientes coinfectados com HIV, independentemente da fase de evolução da infecção viral. Em casos individualizados, cuja evolução clínica inicial não tenha sido satisfatória, com o parecer emitido pela referência, o tratamento poderá ser prolongado na sua segunda fase, como nos casos a seguir:

- Aparecimento de poucos bacilos no exame direto do escarro do quinto ou sexto meses, isoladamente, o que pode não significar falência do esquema, em especial se acompanhado de melhora

clínica e radiológica. Nesse caso, o paciente será seguido com exames bacteriológicos. O tratamento, se preciso, será prolongado por mais três meses, período em que o caso deve ser redefinido ou concluído.

- Pacientes com escarro negativo e evolução clínica e radiológica insatisfatória – o prolongamento do tratamento por mais três meses pode ser uma opção para evitar mudanças precipitadas para esquemas mais longos e de menor eficácia. Deve-se consultar uma unidade de referência antes de se decidir por este prolongamento.
- Paciente com formas cavitárias, que permaneçam com baciloscopia positiva ao final do segundo mês de tratamento, poderão ter a segunda fase do seu tratamento prolongada para nove meses (observando que a solicitação de cultura e teste de sensibilidade é mandatória nesses casos).
- Monorresistência à R ou à H – a manutenção do Esquema Básico com prolongamento da segunda fase do tratamento para sete meses poderá ser considerada quando a monorresistência for identificada na fase de manutenção do tratamento. Para tanto, deve ser realizada criteriosa avaliação da evolução clínica, bacteriológica, radiológica, adesão e história de tratamento anterior para tuberculose em unidade de referência terciária ou orientada por ela.
- HIV/Aids.

Esquema para a forma meningoencefálica da tuberculose em adultos e adolescentes (EM)

Indicação

- Casos de TB na forma meningoencefálica em casos novos ou retratamento em adultos e adolescentes (>10 anos).

Quadro 7 – Esquema para a forma meningoencefálica da tuberculose em adultos e adolescentes (EM)

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 Comprimido em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	

Quadro 7 – Esquema para a forma meningoencefálica da tuberculose em adultos e adolescentes (EM) (cont.)

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
7RH Fase de Manutenção	RH Comprimido ou cápsula de 300/200 ou de 150/100 ou comprimidos de 150/75*	20 kg a 35 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg ou 2 comprimidos de 150/75*	7
		36 kg a 50 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg + 1 comprimido ou cápsula de 150/100 mg ou 3 comprimidos de 150/75*	
		> 50 kg	2 comprimidos ou cápsulas de 300/200 mg ou 4 comprimidos de 150/75*	

Fonte: Brasil (2011).

* As apresentações em comprimidos de rifampicina/isoniazida de 150/75 mg estão substituindo as apresentações de R/H 300/200 e 150/100 e deverão ser adotadas tão logo estejam disponíveis.

Obs.: 1. Nos casos de concomitância entre tuberculose meningoencefálica e qualquer outra localização, usar o esquema para a forma meningoencefálica.

2. Na meningoencefalite tuberculosa deve ser associado corticosteroide ao esquema anti-TB: prednisona oral (1-2 mg/kg/dia) por quatro semanas ou dexametasona intravenosa nos casos graves (0,3 a 0,4 mg/kg/dia), por quatro a oito semanas, com redução gradual da dose nas quatro semanas subsequentes.

3. A fisioterapia na tuberculose meningoencefálica deverá ser iniciada o mais cedo possível.

4. Para a forma meningoencefálica da tuberculose em criança, utilizar o Esquema Básico para crianças, prolongando-se a fase de manutenção.

Acompanhamento da evolução da doença em adultos

1. Realização mensal da baciloscopia de controle, nos casos de TB pulmonar, sendo indispensáveis as dos segundo, quarto e sexto meses, no Esquema Básico. Em casos de baciloscopia positiva no fim do segundo mês de tratamento, solicitar cultura para micobactérias com identificação e teste de sensibilidade. Quando o paciente referir que não tem expectoração, o profissional da saúde deve orientá-lo sobre como obter a amostra de escarro e fazer com que ele tente, repetidamente, em sua presença, fornecer material para exame. Nessa situação o escarro pode ser induzido pela inalação de solução salina a 9% por 15 minutos, seguida por tapotagem, respeitando-se as medidas de biossegurança recomendadas (ver item “Biossegurança”, no Capítulo 9).

2. Acompanhamento clínico mensal visando à identificação de queixas e sinais clínicos que possam avaliar a evolução da doença após a introdução dos medicamentos e a detecção de manifestações adversas com seu uso. É importante que seja realizado monitoramento do peso do paciente com eventual ajuste de dose dos medicamentos prescritos. Nas unidades com recursos de exame radiológico, este pode ser utilizado periodicamente a partir do segundo mês de tratamento, para acompanhar a regressão ou o agravamento das lesões na forma pulmonar da doença, em especial na ausência de expectoração.
3. Pacientes inicialmente bacilíferos deverão ter, pelo menos, duas baciloscopias negativas para comprovar cura, uma na fase de acompanhamento e outra ao término do tratamento.

Tuberculose multirresistente

Na década de quarenta do século XX, com a descoberta da estreptomicina e o seu uso no tratamento da tuberculose, o fenômeno da resistência bacilar foi identificado. Esse fenômeno ocorre naturalmente pelo mecanismo de mutação genética do *Mycobacterium tuberculosis*, no seu processo de multiplicação, principalmente em ambientes com condições favoráveis de nutrição, oxigenação e pH, tal qual ocorre no interior da cavidade pulmonar.

A resistência aos fármacos anti-TB é classificada em:

- Resistência natural – surge naturalmente no processo de multiplicação do bacilo (ver Quadro 8 a seguir).
- Resistência primária – verifica-se em pacientes nunca tratados para TB, contaminados por bacilos previamente resistentes.
- Resistência adquirida ou secundária – verifica-se em pacientes com tuberculose inicialmente sensível, que se tornam resistentes após a exposição aos medicamentos. As principais causas do surgimento da resistência adquirida são: esquemas inadequados; uso irregular do esquema terapêutico por má adesão ou falta temporária de medicamentos. (DALCOLMO; ANDRADE; PICON, 2007; MITCHINSON, 1998; ISEMAN, 1999).

Quadro 8 – Resistência natural do *M. tuberculosis*

Medicamentos	Proporção de bacilos naturalmente resistentes	Genes envolvidos
Rifampicina	1:100.000.000	rpoB
Isoniazida	1:1.000.000	katG, inhA, kasA, oxiR, ahpC
Etambutol	1:100.000	embC, A, B (B + importante)
Estreptomicina	1:10.000	RPOc, RRS, STRa, Es12
Etionamida	1:1.000	inhA (?)
Pirazinamida	1:1.000	pncA

Fonte: Adaptado de Canetti et al. (1969); Natal (2000); Barco e Cardoso (2003).

De acordo com o padrão de resistência do bacilo da tuberculose identificado pelo teste de sensibilidade, classificam-se as resistências em:

- Monorresistência – resistência a um fármaco anti-TB.
- Polirresistência – resistência a dois ou mais fármacos antituberculose, exceto à associação rifampicina e isoniazida.
- Multirresistência – resistência a, pelo menos, rifampicina e isoniazida – MDR.
- Resistência extensiva (XDR – do inglês, *extensively drug resistant*) – resistência a rifampicina e isoniazida acrescida à resistência a uma fluoroquinolona e a um injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina).

A maioria dos casos de multirresistência no mundo é adquirida por tratamentos irregulares e abandono. No Brasil, 95% dos casos de resistência notificados são adquiridos dessa forma, sendo que mais da metade tem um histórico de três ou mais tratamentos prévios para TB, com lesões cavitárias bilaterais em 65% dos casos, e coinfeção pelo HIV de 7% (BRASIL, 2007). Para o tratamento desses casos, é necessário o uso de medicamentos injetáveis e de fármacos de reserva, com duração de 18 a 24 meses, cuja efetividade é de aproximadamente 66%.

O problema do abandono persistente do tratamento da TB sensível ou resistente merece ser mais bem avaliado e deve envolver os profissionais da saúde (incluindo a saúde mental), a sociedade civil, os profissionais do Judiciário e de outros setores do Governo, principalmente porque abandonos sucessivos e/ou recusas reiteradas em submeter-se aos tratamentos preconizados podem levar ao desenvolvimento de bacilos extensivamente resistentes. A associação com uso de drogas ilícitas e

alcooolismo muitas vezes está presente. Estratégias diferenciadas devem ser adotadas, visto que os pacientes colocam em risco a saúde dos seus contatos e da sociedade pela transmissão desses bacilos, que poderão causar uma doença praticamente incurável, até que novos medicamentos sejam disponibilizados.

Para refletir

Em sua opinião, que fatores foram responsáveis pelo surgimento da tuberculose multirresistente?

Monorresistência e polirresistência

Tratamentos com Esquema Básico em pacientes infectados por bacilos que apresentem mono ou polirresistência têm sido associados a aumento do risco de recidiva, falência e ampliação do padrão de resistência, incluindo o desenvolvimento de multirresistência. Não existem evidências baseadas em ensaios clínicos randomizados e controlados para a indicação dos melhores esquemas nessas situações. As recomendações são fundamentadas nos princípios gerais da microbiologia e terapêutica para TB, em estudos observacionais e na opinião de especialistas.

Quando houver a indicação de mudança de esquema, essa escolha deverá ser a melhor associação com medicamentos mais eficazes e alta probabilidade de cura. A necessidade de mudança de esquema e a escolha da melhor associação medicamentosa serão avaliadas por profissionais experientes no manejo de medicamentos de segunda linha. Portanto, as unidades de referência para TB resistente, diretamente ou por meio de parecer, devem definir a conduta nesses casos.

Se a monorresistência à rifampicina ou à isoniazida for identificada durante a fase intensiva do Esquema Básico, deve-se recomendar novo esquema indicado. Se for identificada durante a fase de manutenção, prolongar o uso de RH na segunda fase para sete meses, desde que o paciente tenha a adesão ao tratamento comprovada, corroborada por evolução clínica, bacteriológica e radiológica satisfatória. Em caso de adesão duvidosa ao tratamento, persistência de sinais e sintomas, demora na negativação bacteriológica, ou sua persistência, e imagem radiológica de doença em atividade, reiniciar novo esquema.

Para os casos portadores de bacilos polirresistentes, independentemente da fase em que o tratamento com Esquema Básico se encontre, também deve ser reiniciado novo esquema, conforme as indicações do quadro a seguir.

Quadro 9 – Conduta frente a mono e polirresistência

Padrão de resistência	Esquema indicado	Observações
Isoniazida	2RZES/4RE	-
Rifampicina	2HZES/10HE	A estreptomicina poderá ser substituída por uma Fluoroquinolona, que será utilizada nas duas fases do tratamento.
Isoniazida e pirazinamida	2RESO/7REO	A levofloxacina poderá substituir a ofloxacina.
Isoniazida e etambutol	2RZSO/7RO	A levofloxacina poderá substituir a ofloxacina.
Rifampicina e pirazinamida	3HESO/9HEO	A fase intensiva poderá ser prolongada para seis meses, fortalecendo o esquema para pacientes com doença bilateral extensiva. A fase de manutenção também pode ser prolongada por 12 meses.
Rifampicina e etambutol	3HZSO/12HO	A fase intensiva poderá ser prolongada para seis meses, fortalecendo o esquema para pacientes com doença bilateral extensiva.
Isoniazida, pirazinamida e etambutol	3RSOT/12ROT	A fase intensiva poderá ser prolongada para seis meses, fortalecendo o esquema para pacientes com doença bilateral extensiva.
Isoniazida e estreptomicina	2RZEOfx/7REO ou Esquema de TBMDR	A primeira opção pode ser considerada em se tratando de casos com essa polirresistência primária. Considerar a segunda opção pela possibilidade de seleção de bacilos resistentes à R e aos demais medicamentos do Esquema Básico, em caso de tratamento(s) anterior(es), acrescido da impossibilidade do uso da S, recomenda-se o uso do esquema para TBMDR com amicacina.

Fonte: Brasil (2011).

Tratamento da multirresistência (MDR)

O Brasil opta, mais uma vez prioritariamente, pela estratégia de tratamento padronizado, pois existem dificuldades na interpretação dos testes de sensibilidade para alguns medicamentos de primeira linha e para os de segunda linha. Testes de sensibilidade para rifampicina e isoniazida estão seguramente validados. Resultados dos testes de sensibilidade para pirazinamida, etambutol e para os medicamentos de segunda linha estão validados apenas quando realizados em meio líquido. Tratamentos individualizados poderão ser utilizados em casos especiais, de acordo com a avaliação de profissional experiente no manejo dos esquemas de MDR.

Um esquema para multirresistência deve ser composto por, pelo menos, quatro fármacos com atividades efetivas que, preferencialmente, não tenham sido utilizados anteriormente. Quando a efetividade dos medicamentos é imprecisa ou o padrão de resistência é duvidoso, mais do que quatro medicamentos podem ser utilizados.

Fundamentação para a seleção dos medicamentos para o esquema padronizado:

- **Grupo 1** – Medicamentos orais de primeira linha – isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida.
São os mais potentes e mais bem tolerados, podendo ser utilizados na dependência do histórico terapêutico e do resultado do teste de sensibilidade. Para os casos com resistência à RH, as outras duas medicações poderão ser utilizadas, mesmo que seu uso anterior seja comprovado.
- **Grupo 2** – Medicamentos injetáveis – estreptomicina (primeira linha) – amicacina, canamicina e capreomicina (segunda linha).
São obrigatórios na composição do esquema para TBMDR. Pela melhor eficácia, experiência, disponibilidade e menor preço, o medicamento escolhido é a estreptomicina. No entanto, se esse medicamento tiver sido usado em tratamentos anteriores para TB, mesmo com sensibilidade comprovada, ou se o teste de sensibilidade mostrar resistência, a amicacina deverá ser utilizada, nas mesmas doses e frequência. Para casos com resistência à estreptomicina e à amicacina, está indicado o uso de capreomicina. O medicamento injetável deve ser usado por, no mínimo, seis meses. A administração é via intramuscular – IM, ou aplicada por via endovenosa – EV, diluída a 50 ml ou 100 ml de soro fisiológico, correndo por, no mínimo, meia hora. Em pacientes com mais de 60 anos, a estreptomicina deve ser administrada na dose de 500 mg/dia.
Se o paciente persistir com baciloscopia positiva ao final do sexto mês de tratamento, o uso do aminoglicosídeo poderá ser prolongado até completar 120 gramas.
- **Grupo 3** – Fluoroquinolonas – ofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina.
Também são medicamentos obrigatórios na composição do esquema para TBMDR. Embora a ofloxacina seja a mais utilizada e de menor custo, a levofloxacina e a moxifloxacina são mais eficazes. A levofloxacina é a medicação de escolha pela maior experiência conhecida em relação à moxifloxacina. Por questões operacionais, a ofloxacina poderá, temporariamente, substituir a

levofloxacina na composição do esquema. Deve ser usada em dose única diária.

Não é recomendado o uso de ciprofloxacina para tratar TBMDR, pela sua ineficácia comprovada.

- **Grupo 4** – Medicamentos orais de segunda linha – terizidona ou cicloserina, etionamida ou protionamida e ácido para-amino-salicílico (PAS).

Podem fazer parte do esquema, dependendo do potencial de resistência, do histórico terapêutico, dos efeitos adversos e dos custos. A etionamida pode apresentar resistência cruzada com a isoniazida e é, geralmente, mal tolerada pelos seus efeitos adversos. A terizidona é o medicamento selecionado pela experiência do seu uso no Brasil, boa tolerabilidade e baixa frequência de efeitos adversos.

A etionamida e o PAS poderão ficar reservados para a composição de esquemas para TBXDR.

- **Grupo 5** – Medicamentos de eficácia menor ou não recomendados para uso de rotina – clofazimina, linezolida, amoxicilina/clavulanato, tiacetazona, imipenen, isoniazida em altas doses e claritromicina.

Podem ser utilizados em esquemas especiais e individualizados para casos com resistência extensiva, por indicação de profissionais com experiência no manejo de casos resistentes e em centros de referência.

No Brasil, foi desenvolvido um protocolo de tratamento composto de um regime de cinco medicamentos, a saber: amicacina ou estreptomicina injetável, ofloxacina, terizidona, etambutol e clofazimine, utilizados durante 18 meses em cerca de 300 pacientes, apresentando os seguintes resultados: 56% a 73% de favorabilidade, 17% de falência, 8% de mortalidade e 2% de abandono.

Essa observação permitiu a adoção desse regime de tratamento pelo Ministério da Saúde, para casos de TBMDR em todo o país. Através de um Sistema de Vigilância Epidemiológica que identifica o caso e o notifica, os fármacos são liberados para o tratamento de cada paciente, que é acompanhado até a alta, após um seguimento por um período recomendado de cinco anos.

O Quadro 10 mostra os esquemas padronizados de tratamento para multirresistência.

Indicações

- Resistência à RH.
- Resistência à RH e a outro(s) fármaco(s) de primeira linha.
- Falência ao Esquema Básico (verificação cuidadosa da adesão).

Quadro 10 – Esquemas para TBMDR

Regime	Fármaco	Doses por faixa de peso				Meses
		Até 20kg	21kg a 35kg	36kg a 50kg	> 50kg	
2 S5ELZT Fase intensiva 1ª etapa	Estreptomicina	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 mg/dia a 1.000 mg/dia	1.000 mg/dia	2
	Etambutol	25 mg/kg/dia	400 mg/dia a 800 mg/dia	800 mg/dia a 1.200 mg/dia	1.200 mmg/dia	
	Levofloxacina	10 mg/kg/dia	250 mg/dia a 500 mg/dia	500 mg/dia a 750 mg/dia	750 mg/dia	
	Pirazinamida	35 mg/kg/dia	1.000 mg/dia	1.500 mg/dia	1.500 mg/dia	
	Terizidona	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 mg/dia	750 mg/dia a 1.000 mg/dia	
4 S3ELZT Fase intensiva 2ª etapa	Estreptomicina	20 mg/kg/dia 1	500 mg/dia	750 mg/dia a 1.000 mg/dia	1.000 mg/dia	4
	Etambutol	25 mg/kg/dia	400 mg/dia a 800 mg/dia	800 mg/dia a 1.200 mg/dia	1.200 mmg/dia	
	Levofloxacina	10 mg/kg/dia	250 mg/dia a 500 mg/dia	500 mg/dia a 750 mg/dia	750 mg/dia	
	Pirazinamida	35 mg/kg/dia	1.000 mg/dia	1.500 mg/dia	1.500 mg/dia	
	Terizidona	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 mg/dia	750 mg/dia a 1.000 mg/dia	
12 ELT Fase de manutenção	Etambutol	25 mg/kg/dia	400 mg/dia a 800 mg/dia	800 mg/dia a 1.200 mg/dia	1.200 mmg/dia	12
	Levofloxacina	10 mg/kg/dia	250 mg/dia a 500 mg/dia	500 mg/dia a 750 mg/dia	750 mg/dia	
	Terizidona	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 mg/dia	750 mg/dia a 1.000 mg/dia	

Fonte: Brasil (2011).

Duração do tratamento

O tratamento da TBMDR deve ser realizado por 18 a 24 meses, na dependência da curva de negatificação bacteriológica, considerando-se

também a evolução clínica e radiológica. Pacientes que apresentem baciloscopia e/ou cultura positiva no sexto mês deverão completar 24 meses de tratamento.

A primeira fase é considerada o período de utilização da medicação injetável, que deve ser administrada por, no mínimo, seis meses.

Recomendações adicionais:

- As doses são determinadas pelas faixas de peso.
- A identificação de efeitos adversos deve ser imediata, e as medidas cabíveis, prontamente instituídas, evitando-se o risco de interrupção do tratamento e minimizando a morbidade e a mortalidade relacionadas a esses efeitos.
- A administração de cada medicamento deve ser supervisionada diariamente durante todo o tratamento. As observações devem ser registradas pelo profissional responsável em instrumento apropriado. O envolvimento de familiares no monitoramento do tratamento deve ser estimulado.
- Devem ser viabilizados incentivos e transporte com o objetivo de maximizar a adesão.
- Os casos de TBMDR precisam ser tratados e acompanhados em centros de referência, por profissionais especializados e por equipe multidisciplinar, com participação ativa da unidade de atenção básica, principalmente no que diz respeito à observação da tomada de medicamentos.
- Na medida do possível, manter o paciente internado na fase intensiva do tratamento, em hospitais especializados ou gerais, com adequada estrutura de biossegurança.
- É importante considerar: suporte nutricional; piridoxina para a prevenção de efeitos adversos da terizidona e das fluoroquinolonas; uso de corticosteroide em situações de gravidade (insuficiência respiratória, envolvimento meningoencefálico).

Tratamento para formas extrapulmonares de TBMDR

As formas extrapulmonares de TBMDR devem ser tratadas com o mesmo esquema e pelo mesmo tempo de duração. Para a apresentação meningoencefálica, considerar a adequada penetração dos medicamentos no sistema nervoso central:

- Medicamentos com boa penetração: rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etionamida, protionamida, terizidona e cicloserina.

- Medicamentos com penetração durante a fase inflamatória das meninges: aminoglicosídeos.
- Baixa penetração: etambutol e PAS.
- Penetração variável: fluoroquinolonas. As gerações mais novas têm melhor penetração.

Tratamento cirúrgico

Desde a introdução da terapia medicamentosa, observou-se marcada redução das indicações cirúrgicas na tuberculose. Porém, com o recrudescimento de formas resistentes de difícil controle com o esquema quimioterápico, as ressecções cirúrgicas com fins terapêuticos associadas ao tratamento quimioterápico voltaram a ter valor. É importante, entretanto, a seleção rigorosa de casos para os procedimentos de ressecção pulmonar parcial ou total, considerando-se:

- Critério clínico: falência terapêutica e presença de sintomas relacionados às lesões residuais.
- Critério tomográfico: lesões cavitárias unilaterais.
- Critérios funcionais compatíveis com o procedimento: espirometria, cintigrafia pulmonar de ventilação/perfusão e avaliação nutricional.

O tratamento cirúrgico é adjuvante ao medicamentoso, nunca realizado isoladamente. Observa-se que, na maioria dos casos, a possibilidade cirúrgica é inviabilizada, visto serem pacientes portadores de doença pulmonar grave e bilateral. São necessários estudos multicêntricos e bem controlados para avaliar o verdadeiro valor da terapêutica cirúrgica no tratamento dos casos de TBMDR, respondendo a questões como custo-efetividade da ressecção parcial *versus* total e o melhor momento para a intervenção.

A cirurgia pode ainda ser considerada no tratamento da seqüela da tuberculose, nos pacientes sintomáticos pleuropulmonares, bem como adjuvante no tratamento dos casos de hemoptise.

Tratamento em situações especiais na TBMDR

Criança

Crianças doentes por TB contatos de familiares com TBMDR adquirida têm chance de ter bacilos sensíveis à RH, portanto deverão utilizar o esquema 2RHZ/4RH até o resultado do teste de sensibilidade. Se o caso-

-índice for comprovadamente um caso de TBMDR primária, ou se o contato se deu após a comprovação da TBMDR adquirida, o teste de sensibilidade do caso-índice pode ser usado para guiar a composição do esquema terapêutico para a criança.

No tratamento prolongado de crianças, é limitada a experiência com os fármacos utilizados no esquema para TBMDR. É sempre importante considerar os riscos e benefícios de cada um, assim como seu valor para a eficácia do regime. Todos os medicamentos do esquema padronizado para TBMDR podem ser utilizados em crianças, desde que as doses sejam ajustadas. Portanto, o monitoramento mensal do peso é fundamental para o ajuste da dose.

Quadro 11 – Dose dos medicamentos para TBMDR em crianças

Medicamento	Dose (kg/dia)	Frequência
Estreptomicina	15 a 20 mg	Dose única diária
Amicacina	15 a 20 mg	Dose única diária
Ofloxacina	15 mg	Uma ou duas vezes ao dia
Levofloxacina	10 mg	Dose única diária
Etambutol	15 a 20 mg	Dose única diária
Terizidona	15 mg	Uma ou duas vezes ao dia
Pirazinamida	25 a 35 mg	Dose única diária

Fonte: Brasil (2011).

TBMDR e gestação

Todas as mulheres em idade fértil devem ter o diagnóstico de gravidez afastado por meio de testes confiáveis, antes do início do tratamento para TBMDR. Recomenda-se evitar a gestação durante todo o período de tratamento. A presença de gravidez, entretanto, não é contraindicação absoluta para o tratamento de TBMDR, pois a doença, se não tratada, representa grande risco para a grávida e para o conceito. Porém, a gestante deve ser cuidadosamente avaliada, considerando-se a idade gestacional e a gravidade da doença. Como a maioria dos efeitos teratogênicos ocorre no primeiro trimestre da gestação, o início do tratamento poderá ser adiado para o segundo trimestre, a menos que haja risco de morte. Informações sobre os medicamentos em relação à gestação:

- Aminoglicosídeos: não usar pela possibilidade de dano auditivo no VIII par craniano. Avaliar a necessidade do seu uso após o parto.

- Terizidona: pode ser usada com segurança. Estudos em animais não documentaram toxicidade, e não há referência à teratogenicidade.
- Ofloxacin/levofloxacin: não apresenta efeito teratogênico observado em humanos, quando utilizada por curto período (duas a quatro semanas, para infecções piogênicas). A experiência com uso prolongado é limitada, porém, por ser bactericida, seu benefício pode superar os riscos.
- Etambutol: pode ser utilizado com segurança.
- Pirazinamida: pode ser utilizada. A experiência nacional de mais de três décadas com uso do Esquema I (RHZ) não revelou risco no seu uso.
- Observação: a etionamida é contraindicada para o uso em gestantes (é altamente teratogênica).

Todos os medicamentos podem ser utilizados pela lactante.

Os medicamentos são eliminados pelo leite materno em pequena proporção; entretanto, nenhum efeito adverso foi, até então, descrito. Quando possível, a mãe bacilífera deve evitar contato próximo com o bebê até seu escarro se tornar negativo. Alternativamente, máscaras N95 podem ser usadas pelas mães durante a amamentação, para a proteção das crianças.

TBMDR e insuficiência renal

O quadro a seguir mostra as recomendações de uso e das dosagens dos medicamentos em pacientes adultos, portadores de insuficiência renal, com *clearance* de creatinina menor que 30 ml/min, ou pacientes adultos que estão sob hemodiálise. Os medicamentos deverão ser administrados após a hemodiálise, na maioria dos casos, três vezes por semana.

Quadro 12 – Medicamentos e doses para uso em pacientes com insuficiência renal

Medicamento	Dose	Frequência
Estreptomicina	12 a 15 mg/kg/dose	Duas a três vezes por semana
Amicacina	12 a 15 mg/kg/dose	Duas a três vezes por semana
Etambutol	12 a 25 mg/kg/dose	Duas a três vezes por semana
Terizidona	250 mg/dia	Diariamente
	500 mg/dia	Três vezes por semana
Levofloxacin	750 a 1.000 mg/dia	Três vezes por semana

Quadro 12 – Medicamentos e doses para uso em pacientes com insuficiência renal (cont.)

Medicamento	Dose	Frequência
Ofloxacina	400 a 800 mg/dia	Três vezes por semana
Pirazinamida	25 a 35 mg/kg/dose	Três vezes por semana

Fonte: Brasil (2011).

TBMDR e hepatopatias

Os medicamentos de primeira linha que podem causar dano hepático são, por ordem de toxicidade: pirazinamida, isoniazida e rifampicina.

Dentre os medicamentos de segunda linha, etionamida, protionamida e PAS podem causar hepatotoxicidade. As fluoroquinolonas raramente podem causar dano hepático. Assim sendo, o esquema de multirresistência poderá ser utilizado sem a pirazinamida na sua composição.

Tratamento TBXDR

Não se recomenda tratamento padronizado para casos de TBXDR. A composição do esquema deve considerar o perfil de resistência e o histórico terapêutico para a TB, a disponibilidade de medicamentos de segunda linha, com o objetivo de compor um esquema que possa ser eficaz. No Brasil, existem poucas experiências com tratamento para TBXDR. Tem-se obtido algum êxito com esquemas combinados de moxifloxacina, etionamida, linezolida, amoxicilina-clavulanato, tioacetazona, imipenem-cilastatina, claritromicina e isoniazida em altas doses. Medicamentos que não estavam disponíveis no Brasil (PAS – ácido para-amino-salicílico, capreomicina e clofazimina) agora já podem fazer parte da composição de esquemas individualizados para esses casos.

Nota Técnica do PNCT, de 04 de dezembro de 2013, recomenda o uso de capreomicina, clofazimina e ácido para-amino-salicílico (PAS), medicamentos disponíveis somente para o tratamento de casos com resistência extensiva comprovada laboratorialmente, ou casos com critérios de falência para TBMDR. A composição do esquema terapêutico será chancelada pelo Grupo de Validação do PNCT, responsável pela validação dos casos no SITETB.

Por se tratarem de casos graves, com poucos recursos terapêuticos, esses casos devem ser conduzidos nos centros de referência para TBDR.

Perspectivas de novos esquemas

Atualmente, estão em desenvolvimento estudos com o objetivo de testar novos esquemas terapêuticos para casos novos, com o objetivo de reduzir o tempo do tratamento, utilizando fluoroquinolona, derivado da ansamicina e outros medicamentos de primeira linha, além de novos medicamentos que poderão fazer parte de esquemas para tuberculose sensível e tuberculose resistente, conforme mostrado no quadro a seguir.

Quadro 13 – Novos fármacos em estudo

Medicamento	Fase de estudo
Fluoroquinolonas	Ensaio de fase II para TB sensívela
Diarilquinolina TMC 207	Ensaio de fase II em TBMR ^b
Nitroimidazólicos PA-824 e OPC-67683	PA-824: ensaio de fase IIa para TB sensível ^a
	OPC-67683: ensaio de fase II para TBMR ^a
Linezolida	Fase II ^a para TB sensível e II ^b para TBMR ^a
Etilenodiamina Q 109	Fase I ^b
Pirrol LL-3858	Fase I ^b

Fonte: Brasil (2011).

Além desses, outros estudos com a utilização de interferon gama e algumas citocinas têm sido desenvolvidos, objetivando buscar novas alternativas medicamentosas para as formas multirresistentes da doença e, eventualmente, encontrar um medicamento ou imunomodulador que possa ser utilizado na fase de latência da doença.

Para refletir

O seu serviço tem garantido tratamento diretamente observado (TDO) em pacientes com TBDR?

Um Programa de Controle da Tuberculose (PCT) incapaz de assegurar tratamento correto a todos os pacientes identificados pode estar servindo como multiplicador de bacilos resistentes!

Referência para tratamento da tuberculose multirresistente

A complexidade do tratamento da TBMR se deve, principalmente, à dificuldade da associação múltipla de medicamentos, ao seu custo elevado, à baixa tolerância de alguns dos medicamentos utilizáveis e seus efeitos indesejáveis e à expectativa de cura menor do que nos esquemas convencionais. Por esses motivos, ficam claros os requisitos de que o

tratamento seja realizado, preferencialmente, em um estabelecimento de referência, supervisionado, e que o atendimento de pacientes e contatos seja feito por uma equipe multiprofissional especializada, em locais que cumpram as normas de biossegurança indispensáveis, como ventilação, exaustão e iluminação adequadas e uso sistemático de máscaras do tipo NIOSH 95 pelos profissionais da saúde.

Efeitos adversos e condutas

O quadro a seguir mostra as condutas a serem adotadas em caso de efeitos adversos aos medicamentos utilizados para o tratamento da tuberculose MDR.

Quadro 14 – Efeitos adversos aos medicamentos para TBMDR e condutas

Efeitos	Medicamentos	Conduta	Observações
Anafilaxia	Ofloxacina Pirazinamida	Usar esteroides e anti-histamínico. O medicamento deve ser suspenso e substituído pela melhor opção.	Minutos após a administração do medicamento, pode ocorrer um quadro de choque e insuficiência respiratória associada a lesões cutâneas urticariformes (Síndrome de Stevens-Johnson). O tratamento é suporte básico de vida e remoção imediata para hospital. Dias ou semanas após o início da administração do medicamento, podem ocorrer <i>rash</i> cutâneo, febre, hepatite e outras reações alérgicas. Redução da dose ou dessensibilização raramente são úteis.
Nefrotoxicidade	Amicacina Estreptomicina	Avaliação e correção dos distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico. Nos casos de insuficiência renal severa, a terapia parenteral deve ser suspensa e a internação hospitalar considerada. Ajustar as dosagens dos outros medicamentos considerando o <i>clearance</i> de creatinina.	Devem ser retirados outros agentes nefrotóxicos em uso concomitante e estimulada ingestão de líquidos para minimizar os riscos. Para todos os pacientes acima de 60 anos de idade, é necessária a dosagem rotineira de creatinina, especialmente para os que recebem medicação parenteral.
Convulsão	Terizidona	Suspender o medicamento até a resolução das convulsões. Iniciar a terapia anticonvulsivante (fenitoína ou ácido valproico). Considerar aumento da piridoxina para dose máxima de 200 mg por dia.	Reiniciar o medicamento em dose menor, se essencial para o esquema terapêutico.

Quadro 14 – Efeitos adversos aos medicamentos para TBMDR e condutas (cont.)

Efeitos	Medicamentos	Conduta	Observações
Neuropatia periférica	Amicacina Estreptomicina Ofloxacina Etambutol Terizidona	Anti-inflamatórios não esteroides podem aliviar os sintomas. Considerar aumento da piridoxina para dose máxima de 200mg por dia. Iniciar terapia com antidepressivo tricíclico (aminotriptilina). Reduzir a dose ou, caso não haja controle do sintoma, suspender o medicamento, se não representar prejuízo para a eficácia do esquema terapêutico.	Pacientes com comorbidades (diabetes melito, HIV, alcoolismo) têm mais chance de desenvolver esse sintoma; entretanto, não são contraindicativas ao uso do medicamento. Usualmente, o sintoma é irreversível, porém observa-se melhora do quadro com a suspensão do medicamento em alguns pacientes.
Perda auditiva	Amicacina Estreptomicina	O medicamento deverá ser suspenso se durante o tratamento houver qualquer queixa de alteração da acuidade auditiva pelo paciente ou comprovação por meio da realização de audiometria.	Documentar perda auditiva e comparar com avaliações anteriores, se houver. O uso prévio de outros agentes aminoglicosídeos pode ter reduzido a acuidade auditiva; nesses casos, será útil obter uma audiometria antes do início do uso do medicamento para avaliar possíveis perdas futuras. A perda auditiva, em geral, é irreversível.
Sintomas psicóticos	Terizidona Ofloxacina	Suspender o uso do medicamento por uma a quatro semanas até o controle dos sintomas. Iniciar terapia com antipsicóticos e reiniciar o medicamento. Não havendo controle dos sintomas com essas medidas, reduzir a dose, se não houver prejuízo para o esquema terapêutico. Persistindo os sintomas, suspender o medicamento, se não representar prejuízo para eficácia do esquema do terapêutico.	Alguns pacientes vão necessitar de terapia antipsicótica até o término do tratamento. História prévia da doença psiquiátrica não contraindica o uso do medicamento, porém deve-se ter atenção ao surgimento dos sintomas nesses indivíduos. Os sintomas usualmente são reversíveis até o final do tratamento ou com a suspensão do medicamento.
Náusea e vômito	Pirazinamida Ofloxacina Amicacina Estreptomicina	Avaliar desidratação e, se necessário, iniciar terapia de reposição hídrica. Iniciar terapia com antieméticos. Avaliar a função hepática. Raramente será necessário reduzir a dose; caso não haja controle do sintoma, suspender o medicamento, se não representar prejuízo para a eficácia do esquema terapêutico.	Os sinais e sintomas são comuns no início do uso do medicamento e usualmente melhoram com conduta indicada. Caso os vômitos sejam severos, os eletrólitos devem ser monitorados e repostos. Entre os medicamentos prováveis, a pirazinamida é o que usualmente está relacionado à hepatite medicamentosa.

Quadro 14 – Efeitos adversos aos medicamentos para TBMDR e condutas (cont.)

Efeitos	Medicamentos	Conduta	Observações
Artralgia	Pirazinamida Ofloxacina	Iniciar terapia com anti-inflamatórios não esteroides. Recomenda-se acompanhamento fisioterápico. Reduzir a dose ou, caso não haja controle do sintoma, suspender o medicamento, se não representar prejuízo para a eficácia do esquema terapêutico.	Usualmente o sintoma desaparece mesmo sem intervenção.
Cefaleia, zumbido e insônia	Etambutol Ofloxacina Terizidona	Reduzir a dose, se não representar prejuízo para a eficácia do esquema terapêutico, com retorno progressivo da dose inicial em uma ou duas semanas. Para cefaleia podem ser usados analgésicos comuns.	Sem comentários.
Neurite óptica	Etambutol	O medicamento deve ser suspenso e substituído pela melhor opção.	Sem comentários.

Fonte: Brasil (2011).

Interações dos medicamentos de segunda linha

O quadro a seguir mostra as interações entre medicamentos e a conduta a seguir.

Quadro 15 – Interações dos medicamentos de segunda linha

Medicamentos	Medicamentos	Efeitos	Conduta
Amicacina Canamicina	Diuréticos de alça (furosemida, bumetanide, ácido etacrínico)	Aumento da ototoxicidade (dose dependente)	Evitar uso concomitante; se necessário, cuidado com o ajuste das doses, principalmente em pacientes com insuficiência renal, monitorando a ototoxicidade.
	Penicilinas	Inativação “ <i>in vitro</i> ”	Não as misture antes da aplicação
Amicacina Canamicina Capreomicina	Bloqueador Neuromuscular Não despolarizante (pancuronium, atracurium, tubocurarina)	Potencialização da ação despolarizante podendo levar à depressão respiratória	Evitar uso concomitante; se necessário, dosar o bloqueador neuromuscular e monitorar de perto a função neuromuscular.
	Agentes nefrotóxicos (anfotericina B, cidofovir, foscarnet)	Potencialização da ação nefrotóxica	Evitar uso concomitante; se necessário, monitorar a função renal.

Quadro 15 – Interações dos medicamentos de segunda linha (cont.)

Medicamentos	Medicamentos	Efeitos	Conduta
Levofloxacino Moxifloxacino Ofloxacino	Antiarrítmicos (quinidina, Procainamida, Amiodarona, sotalol)	Bradiarritmia	Não deve ser usado concomitantemente.
	Antiácidos (sais de alumínio, magnésio, cálcio e sódio) e antiulcerosos (sucralfate)	Redução de absorção (subdosagem)	Não deve ser usado concomitantemente.
	Vitaminas e sais minerais (zinco e ferro bi e trivalentes)	Redução da absorção (subdosagem)	Não deve ser usado concomitantemente.
	Antigotoso (probenecide)	Aumento do nível sérico em 50% pela interferência na secreção tubular renal.	Não deve ser usado concomitantemente.
PAS	Digoxina	Diminui a absorção da digoxina	Monitorar os níveis séricos da digoxina, podendo necessitar de supradosagem.
	Etionamida	Aumento da Hepatotoxicidade	Monitorar a função hepática.
		Possibilidade de surgimento de hipotireoidismo	Não deve ser usado concomitantemente.
	Isoniazida	Diminui a acetilação da isoniazida, levando ao aumento do nível sérico	A dosagem da isoniazida deve ser reduzida.
Terizidona	Etionamida Isoniazida	Aumento da ocorrência de efeitos adversos no sistema nervoso	Avaliar risco versus benefício do uso concomitante. Vitamina B6 diminui o risco da ocorrência dos efeitos adversos no sistema nervoso.
	Fenitoína	Aumento dos níveis séricos da fenitoína	
	Bebidas alcoólicas	Aumento do risco da ocorrência de convulsões	Vitamina B6 diminui o risco da ocorrência dos efeitos adversos no sistema nervoso

Quadro 15 – Interações dos medicamentos de segunda linha (cont.)

Medicamentos	Medicamentos	Efeitos	Conduta
Clofazimina	Rifampicina	Pode ocorrer diminuição da taxa de absorção da rifampicina	Não deve ser usado concomitantemente.
	Isoniazida	Aumento dos níveis séricos e da concentração urinária da clofazimina; reduz a concentração da droga na pele	Avaliar risco <i>versus</i> benefícios do uso concomitante.
	Suco de laranja	Redução parcial da biodisponibilidade	Não deve ser usado concomitantemente.

Fonte: Brasil (2011).

TBMDR e HIV/Aids

Em algumas regiões do mundo, a associação HIV/Aids e TBMDR tem significado importante desafio tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento, levando ao aumento da mortalidade, principalmente nos casos com TB extensivamente resistente. No Brasil, a associação de TBMDR e HIV/Aids não parece ser relevante. Preconizam-se a otimização e a integração das ações de controle no sentido do diagnóstico precoce da comorbidade e o início da terapia adequada para ambos os agravos.

O tratamento para a TBMDR é o mesmo recomendado para pacientes não infectados pelo HIV. A atenção deverá ser redobrada para a detecção precoce do aparecimento dos efeitos adversos, mais frequentes nesses pacientes em decorrência da concomitância de esquemas terapêuticos.

A introdução da terapia antirretroviral tem um impacto importante na melhora da sobrevida dos pacientes com Aids, sendo indicado seu uso concomitantemente à terapia para TBMDR, de acordo com as recomendações preconizadas pelo consenso de Aids.

Quadro 16 – Principais efeitos adversos associados ao tratamento da TBMDR e antirretrovirais

Sintoma	Tarv	TB-MDR	Observações
Neuropatia periférica	d4T, ddl, ddC	Linezolida, terizidona, isoniazida, aminoglicosídeos, etionamida, etambutol	Evitar tais associações ou utilizá-las no menor número possível; utilizar piridoxina até 200 mg/dia; reduzir a dose dos medicamentos, se possível; avaliar uso de amitriptilina, acetaminofem ou anti-inflamatórios não esteroides.
Confusão mental, insônia, pesadelos, tonteiras	EFV	Terizidona, isoniazida, etionamida, fluoroquinolonas	Sintomas transitórios (duas a três semanas); se não melhorar, considerar substituição de medicamentos.
Depressão	EFV	Terizidona, fluoroquinolonas, isoniazida, etionamida,	Avaliar a influência de circunstâncias socioeconômicas; antidepressivos; reduzir a dosagem de medicamentos, se possível; substituir alguns medicamentos.
Cefaleia	AZT, EFV	Terizidona	Diagnóstico diferencial com outras causas, incluindo as infecciosas; sintomáticos; autolimitada.
Náuseas e vômitos	RDT, d4T, NVP, e outros	Etionamida, PAS, isoniazida, etambutol, pirazinamida, e outros	Hidratação, sintomáticos, troca de medicamentos sem comprometer o regime terapêutico (raramente necessários); avaliar hepatotoxicidade.
Dor abdominal	Todos	Clofazimina, etionamida, PAS	Avaliar pancreatite, hepatotoxicidade e acidose l.
Pancreatite	d4T, ddl, ddC	Linezolida	Evitar a associação; suspender imediatamente as medicações.
Hepatotoxicidade	NVP, EFV, todos os inibidores de protease, todos os NRTIs	Pirazinamida, isoniazida, rifampicina, PAS, etionamida, fluoroquinolonas	Interrupção imediata até a resolução; avaliar e substituir as mais hepatotóxicas.
Rash cutâneo	ABC, NVP, EFV, d4T e outros	Isoniazida, rifampicina, pirazinamida, PAS, fluoroquinolonas e outros	Suspender o esquema; sintomáticos; reintrodução, exceto do ABC; risco de anafilaxia e Síndrome de Stevens-Johnson.
Acidose láctica	D4T, ddl, AZT, 3TC	Linezolida	Substituir.

Quadro 16 – Principais efeitos adversos associados ao tratamento da TBMDR e antirretrovirais (cont.)

Sintoma	Tarv	TB-MDR	Observações
Toxicidade renal	TDF (raro)	Aminoglicosídeos	Suspender os medicamentos; ajustar as dosagens dos demais de acordo com <i>clearance</i> de creatinina.
Supressão de medula óssea	AZT	Linezolida, rifampicina, isoniazida	Suspender os medicamentos mais agressivos (AZT e linezolida); monitoramento do hemograma.
Neurite óptica	ddl	Etambutol, etionamida (raro)	Suspender o medicamento e substituí-lo; parecer do oftalmologista.
Hipotireoidismo	d4T	Etionamida, PAS	Iniciar terapia de reposição hormonal; suspender as medicações; reversível após a suspensão.

Fonte: Brasil (2011).

Acompanhamento do tratamento para TBMDR

O acompanhamento clínico, psicológico, nutricional, social e a vigilância dos efeitos adversos devem ser constantes, dado que se preconiza o tratamento diretamente observado durante todo o tratamento.

O acompanhamento por exames complementares e os critérios de cura, falência e abandono estão relatados a seguir.

Acompanhamento bacteriológico

- Baciloscopia mensal durante todo o tratamento.
- Cultura trimestral, independentemente do resultado da baciloscopia.
- Polirresistência: repetir o teste de sensibilidade após o terceiro mês de tratamento.
- Evolução desfavorável (persistência dos sintomas ou piora clínica, com baciloscopia fortemente positiva e/ou aumento das lesões radiológicas): repetir o teste de sensibilidade após o sexto mês de tratamento.

Acompanhamento radiológico

- Trimestralmente.

Critérios de cura

- Três culturas negativas a partir do 12º mês de tratamento (12º, 15º e 18º).
- Cultura positiva no 12º mês de tratamento, seguida de quatro culturas negativas, sem sinais clínicos e radiológicos de doença em atividade até o 24º mês de tratamento (15º, 18º, 21º e 24º).

Critério de falência

- Duas ou mais culturas positivas dentre as três recomendadas após o 12º mês de tratamento, ou três culturas positivas consecutivas após o 12º mês de tratamento, com intervalo mínimo de 30 dias.
- Pode-se também considerar a falência de acordo com a avaliação médica e a decisão de alterar precocemente o tratamento em razão de piora clínica e radiológica. Esses casos deverão ser analisados separadamente dos primeiros.

Critério de abandono

- Não comparecimento do paciente à Unidade de Saúde por mais de 30 dias consecutivos após a data prevista para o seu retorno ou, nos casos em TDO, 30 dias após a data da última tomada das medicações.

Tratamento da associação TB/HIV/Aids

Pessoas vivendo com HIV/Aids estão de 21 a 34 vezes mais propensas a desenvolver TB ativa comparadas à população geral, e muitas vezes o diagnóstico da infecção pelo HIV ocorre durante o curso da tuberculose. A associação causa impacto na mortalidade por Aids e por TB no país. É obrigatório que se realize o teste rápido para detectar a coinfeção por HIV em todos os pacientes com tuberculose, da mesma forma que se recomenda o diagnóstico precoce da tuberculose, o tratamento da TB ativa e da infecção latente para aqueles com HIV+.

O tratamento do paciente coinfectado representa um grande desafio, pois a comorbidade é uma condição grave. Como princípio geral, o tratamento da TB é o mesmo que o das pessoas não infectadas, com os mesmos esquemas e duração recomendados para as pessoas não infectadas pelo HIV. Todas as pessoas que vivem com HIV/Aids e apresentam TB ativa devem iniciar terapia antirretroviral (Tarv), no momento

adequado, independentemente da forma clínica da tuberculose e da contagem de linfócitos T CD4+.

Durante todo o tratamento o médico deve ficar mais atento à possibilidade de falência terapêutica e de recorrência da tuberculose, que parecem mais frequentes nos coinfectados. Outro sério problema é representado pelos efeitos colaterais mais graves; alguns estudos indicaram maior incidência de efeitos com interrupções de tratamento, principalmente por hepatotoxicidade e neuropatia periférica. Para prevenção desses efeitos, se recomenda o uso concomitante de vitamina B6, na dose de 40 mg/dia, para prevenir a neuropatia periférica, principalmente quando outros fármacos neurotóxicos são prescritos para compor o tratamento antirretroviral (Tarv).

O uso simultâneo dos dois esquemas terapêuticos parece estar relacionado a maiores efeitos adversos e ocorrência das reações paradoxais. Foi verificado que a entrada mais tardia do Tarv reduz essas reações adversas. Dessa forma, não é recomendado o início concomitante do tratamento para ambos os agravos, com maior risco de intolerância medicamentosa e potencialização de eventos adversos, aumentando a dificuldade de se identificar o fármaco associado a uma possível toxicidade, o que leva, na maioria das vezes, à interrupção de todo o esquema.

Idealmente, o Tarv deve ser iniciado entre a segunda e a oitava semana após o início do tratamento para TB. Por apresentarem um grande risco de óbito, os pacientes com LT-CD4+ inferior a 200 cel/mm³ ou com sinais de imunodeficiência avançada devem começar a Tarv na segunda semana após o início do tratamento para tuberculose. Nos demais pacientes, a Tarv pode ser iniciada na oitava semana, após o término da fase intensiva do tratamento da TB. O início tardio contribui para o aumento da letalidade dos agravos.

As condutas em caso de falha terapêutica, recorrência, multirresistência e reações adversas às drogas também não diferem daquelas indicadas para pessoas não coinfectadas. A Unidade de Saúde deve garantir o atendimento imediato às pessoas com intercorrências clínicas (reações adversas, interações medicamentosas ou reações paradoxais) ou referenciar a outro serviço, caso necessário.

Outro problema a ser equacionado refere-se à rifampicina, que é um potente indutor do citocromo P450 e da glicoproteína P (uma bomba de efluxo que joga para o espaço extracelular muitos medicamentos utilizados no tratamento da TB e do HIV), reduzindo dramaticamente as concentrações plasmáticas dos inibidores da protease (IP) e inibido-

res da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN). Assim, quando associados à rifampicina, os IP precisam ter suas doses aumentadas ou associadas ao ritonavir, para atingir suas concentrações habituais.

Uma opção a ser considerada seria usar rifabutina em substituição à rifampicina, que deve ser criteriosa e individualizada. A rifabutina pode sofrer oscilação em seus níveis séricos, determinados pelos IP (que aumentam os níveis séricos) e pelos ITRNN (que diminuem), aumentando o risco de toxicidade ou subdosagem, dependendo da droga antirretroviral escolhida. Desse modo é preciso levar esse aspecto em consideração ao escolher as drogas a serem utilizadas, para que não ocorra falha no tratamento da TB ou mesmo uma maior incidência de eventos adversos. A dosagem da rifabutina deve ser ajustada, quando associada aos IP, para 300 mg/dia, 2 a 3 vezes por semana, e para 600 mg/dia, quando associada ao afavirenz.

A rifabutina está recomendada quando é necessário associar ou manter inibidor de protease associado ao ritonavir (IP/r) no esquema antirretroviral, o que em geral ocorre nas situações de intolerância, resistência ou contraindicação aos ITRNN. A dose de rifabutina recomendada nessa situação é de 150 mg/dia.

O Quadro 17 resume as questões a serem levadas em conta.

Quadro 17 – Riscos, benefícios e desvantagens da rifampicina e da rifabutina

	Rifampicina	Rifabutina
Riscos	Não foi demonstrado na literatura que a rifampicina seja mais tóxica ou menos eficaz que a rifabutina, de forma que não há riscos além dos inerentes ao grupo de rifamicinas em geral.	Falha do tratamento da tuberculose em caso de baixa adesão aos IPs e ITRNN, pelo fato de também ser metabolizada pelo CYP 3A4 (mesma via dessas drogas, o que causaria uma competição pela via metabólica). Como a dose é reduzida quando associada aos IPs e ITRNN, caso esses sejam interrompidos ou mal utilizados (irregularmente), a dose seria a insuficiente (IP) ou tóxica (ITRNN).
Benefícios	Ela é uma potente indutora do CYP 3A4, mas não usa essa mesma via para seu metabolismo. Portanto, não é afetada pelos IP, não comprometendo o tratamento da tuberculose. Outro benefício seria poder usar as doses fixas recomendadas pela OMS com melhor adesão ao tratamento da TB.	Pode ser associada a maior número de esquemas contendo IP, ao contrário de rifampicina, visto que seu poder de indução do citocromo P450 CYP3A4 é pequeno e que permite mais opções terapêuticas em caso de resgate de pacientes em falha.

Quadro 17 – Riscos, benefícios e desvantagens da rifampicina e da rifabutina (cont.)

	Rifampicina	Rifabutina
Desvantagens	Reduzir as opções terapêuticas para o HIV, principalmente para pacientes que precisam de resgate com novos IPs. Atualmente só existe experiência clínica com NNRTI [ITRNN?] e ritonavir-saquinavir. O lopinavir ainda não foi testado em pacientes (somente em voluntários saudáveis), um estudo está em andamento mas só temos dados na literatura da revisão de uma coorte com doses variadas de lopinavir. Apesar disso, a OMS recomenda seu uso nas doses de 400 mg de lopinavir e 400 mg de ritonavir.	Como a OMS e agora o Brasil usam medicamentos para tuberculose em doses fixas combinadas, i. e., os quatro fármacos estão incluídos no mesmo comprimido, usar rifabutina impediria a utilização desse tipo de formulação.

Fonte: Brasil (2011).

Se eleita a rifabutina como integrante do esquema antituberculose, será necessário incluir as formulações dos demais medicamentos em separado: etambutol, isoniazida e pirazinamida (Quadro 18).

Quadro 18 – Esquema básico com rifabutina para tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes (> 10 anos de idade)

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		>50 kg	4 comprimidos	
4RH Fase de manutenção	RH comprimido ou cápsula de 300/200 mg ou 150/100 mg ou comprimidos de 150/75* mg	20 kg a 35 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg ou 2 comprimidos de 150/75*	4
		36 kg a 50 kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg + 1 comprimido ou cápsula de 150/100 mg ou 3 comprimidos de 150/75*	
		>50 kg	2 comprimidos ou cápsulas de 300/200 mg ou 4 comprimidos de 150/75*	

Fonte: Brasil (2011).

*As apresentações de comprimidos de rifampicina/isoniazida em 150/75 mg estão substituindo as apresentações de RH em 300/200 mg e 150/100 mg e deverão ser adotadas tão logo estejam disponíveis.

R = rifampicina, H = isoniazida, Z = pirazinamida, E = etambutol

Esquemas antirretrovirais em coinfeção TB/HIV

As opções de esquemas são reduzidas em razão das interferências dos ITRNN e IP na rifampicina.

Deve-se iniciar a Tarv nas primeiras oito semanas do tratamento da tuberculose, de preferência com inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN) de primeira geração, preferencialmente o efavirenz, que pode ser usado com segurança na dosagem habitual de 600 mg.

Apresentamos resumidamente as recomendações do Ministério da Saúde:

- Esquemas antirretrovirais compostos por 2 ITRN + efavirenz constituem a opção de primeira escolha de Tarv para pacientes em uso de rifampicina.
- Nos casos de contraindicação do efavirenz em pacientes virgens de Tarv, por exemplo, na gravidez, pode-se optar por esquemas contendo nevirapina, ou pela associação de 3 ITRN (AZT + 3TC + ABACAVIR ou AZT + 3TC + TDF). Nas mulheres, especialmente naquelas com CD4 > 250 cels/mm³, pode ocorrer redução na metabolização da nevirapina, aumentando as concentrações plasmáticas do fármaco e o risco de hepatotoxicidade. A combinação de 3 ITRN tem capacidade de supressão viral menos duradoura, particularmente em pacientes com carga viral elevada, devendo ser modificada no término do tratamento da tuberculose.
- Nos pacientes que já fizeram ou estão em uso de Tarv e que apresentaram falência ou intolerância aos ITRNN, outras opções terapêuticas devem ser buscadas. Uma delas é o emprego de esquemas com inibidores da protease. A adição de ritonavir (RTV) potencializando outro IP é uma boa opção, uma vez que o ritonavir inibe o citocromo P450 (CYP3A4) e a glicoproteína P, resultando em um antagonismo parcial do efeito indutor da rifampicina.
- Estudos demonstraram que a associação de dois IPs (saquinavir + ritonavir) não é a melhor opção para pacientes com tuberculose infectados pelo HIV virgens de Tarv.
- Outro estudo retrospectivo avaliou a dosagem de SQV 1.000 mg e RTV 100 mg, que parece ser menos tóxica pela menor dosagem de RTV. Estudo brasileiro mostrou uma efetividade melhor da associação RTV/SQV não observada nos pacientes que utilizaram efavirenz em pacientes previamente tratados com ARV.

- Ainda em busca de mais evidências, existe a alternativa de se associar lopinavir/ritonavir com dose adicional de RTV (300 mg a cada 12 horas), já explorada na formulação de cápsulas segundo recomendação da OMS. Entretanto, a dose de lopinavir/ritonavir comprimidos vem sendo avaliada em revisões de prontuários, e a dosagem ideal ainda não foi definida na literatura.
- Em crianças, os dados sobre tratamento da coinfeção TB/HIV são escassos. Quando ainda não em uso de Tarv, deve-se fazer o acompanhamento clínico e imunológico e, sempre que possível, postergar o início da Tarv. Se for necessário iniciar a Tarv concomitantemente com o tratamento da tuberculose, deve-se dar preferência à associação de 2 ITRN + 1 ITRNN. Em crianças menores de 3 anos de idade, utiliza-se a nevirapina (NVP) e, naquelas com mais de 3 anos de idade, o efavirenz. Nas situações nas quais não possa ser utilizado o ITRNN, a associação de 3 ITRN (AZT+3TC+Abacavir) pode ser feita, embora seja menos potente, devendo ser revista ao término do tratamento da tuberculose. Nas crianças que já usam Tarv contendo IP, há grande limitação na escolha do melhor tratamento, devendo a Tarv ser definida e individualizada.

O quadro seguinte, constante no *Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil*, 2011, apresenta as questões envolvendo o tratamento da associação HIV/Aids e tuberculose. Na primeira coluna, encontra-se a situação clínica, segundo suas características, e na segunda coluna, as recomendações de tratamento. Vale observar que, após cada recomendação, as letras remetem para uma instrução logo abaixo do quadro. Desse modo, quando a recomendação cita o Esquema Básico, remete para a letra que corresponde à instrução de uso do esquema e assim por diante.

Quadro 19 – Recomendações terapêuticas para pacientes HIV+ com tuberculose

Situação	Recomendação
Paciente com TB cavitária e virgem de tratamento para tuberculose e para HIV	Tratar TB por seis meses com Esquema Básico a. Determinar contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral para monitoramento clínico b,c. Iniciar Tarv com um dos seguintes esquemas d,e: 2ITRN + EFZ (preferencial) 3 ITRN (alternativo)
Paciente com TB pulmonar não cavitária ou formas extrapulmonares (exceto meningoencefálica) e virgem de tratamento para tuberculose e para HIV	Tratar TB com Esquema Básico a e iniciar Tarv a partir de 30 dias de tratamento antituberculose. Iniciar Tarv com um dos seguintes esquemas d,e: 2 ITRN + EFZ (preferencial) 3 ITRN (alternativo)

Quadro 19 – Recomendações terapêuticas para pacientes HIV+ com tuberculose (cont.)

Situação	Recomendação
Pacientes com tuberculose (casos novos i e retratamento por recidiva j ou retorno após abandono k, exceto meningoencefálica, experimentados em terapia antirretroviral	Tratar TB por seis meses com Esquema Básico a. Caso necessário, adequar Tarv, individualizando a avaliação conforme histórico de uso de ARV e falhas terapêuticas anteriores, substituindo drogas incompatíveis com o uso de rifampicina, considerando um dos seguintes esquemas d,e,f,g: 2 ITRN + EFZ 2 ITRN + SQV/RTV 3 ITRN h
Meningoencefalite tuberculosa	Tratar TB por nove meses com esquema para meningoencefalite + corticoterapia. Iniciar ou substituir o Tarv por esquemas compatíveis com uso concomitante de rifampicina d, e, f: 2 ITRN + EFZ 2 ITRN + SQV/RTV 3 ITRN
Suspeita de tuberculose multirresistente l ou falência m ao Esquema Básico	Solicitar cultura, identificação e teste de sensibilidade. Manter Esquema Básico até o recebimento do teste de sensibilidade. Encaminhar aos serviços de referência em tuberculose, para avaliação de especialista e avaliação da necessidade do esquema para multirresistência ou outros esquemas especiais.
Intolerância a dois ou mais fármacos antituberculose do Esquema Básico	Discutir o caso ou encaminhar para unidade de referência do programa de tuberculose para avaliar o esquema a ser introduzido.

Notas:

a) Dois meses iniciais com rifampicina (R) + isoniazida (H) + pirazinamida (Z) + etambutol (E), seguidas de quatro meses com R+H (2RHZE/4RH). Ajustar a dose dos tuberculostáticos conforme o peso de cada paciente.

b) A tuberculose frequentemente promove elevação da carga viral e diminuição da contagem de células T CD4+ em pacientes HIV+, daí a recomendação de aguardar 30 dias para a avaliação imunológica e virológica.

c) Indicações de início de Tarv discutidas anteriormente.

d) A dupla preferencial de ITRN é o AZT associado a 3TC. As opções de 3 ITRN são AZT + 3TC + TDF ou AZT + 3TC + ABC.

e) Em caso de necessidade absoluta de manutenção de droga antirretroviral incompatível com uso concomitante de rifampicina (intolerância, resistência ou outra contraindicação), deve-se substituir a rifampicina por estreptomicina, portanto mantendo dois meses de isoniazida, pirazinamida, etambutol e estreptomicina seguidos de 10 meses de isoniazida e etambutol.

f) Recomenda-se monitorar rigorosamente a adesão (tratamento supervisionado) e coletar material para teste de sensibilidade aos tuberculostáticos antes de iniciar o tratamento antituberculose.

g) A opção por esquemas com EFZ ou SQV/RTV dependerá da história de uso prévio e falha terapêutica com essas drogas.

h) Em pacientes experimentados em Tarv, excepcionalmente as combinações recomendadas de 3 ITRN serão factíveis.

i) Casos novos – paciente que nunca usou ou usou por menos de 30 dias medicamentos antituberculose.

j) Recidiva – tuberculose em atividade, já tratada e curada anteriormente, independentemente do tempo decorrido do tratamento anterior.

k) Retorno após abandono – doente que retorna após iniciado o tratamento para tuberculose e que deixou de comparecer à Unidade de Saúde por mais de 30 dias consecutivos a partir da data marcada para seu retorno ou da última tomada de medicação supervisionada.

l) Tuberculose multirresistente – resistente a, pelo menos, rifampicina e isoniazida.

m) Falência – persistência de baciloscopia positiva ao final do tratamento, fortemente positiva (++ ou +++) no início do tratamento, mantendo essa situação até o quarto mês de tratamento ou positividade inicial seguida de negatificação e nova positividade, a partir do quarto mês de tratamento.

Fonte: Brasil (2011).

Síndrome inflamatória da reconstituição imune (SRI) ou reação paradoxal

Fenômeno já conhecido em pacientes de tuberculose desde 1955, tornou-se frequente com Tarv de boa eficácia, inclusive nos pacientes sem coinfeção com tuberculose. Ela é comum na imunodeficiência avançada no início do Tarv e, na verdade, espelha a reconstituição da imunidade, que, desse modo, faz emergir os sintomas de infecções subclínicas e outras, como a doença de Graves, sarcoidose e tumores eram pouco sintomáticos ou assintomáticos em razão de imunodeficiência.

A SRI pode acontecer em até 36% dos pacientes coinfectados com tuberculose e HIV/Aids.

Existem duas formas de SRI: a incidente e a reação paradoxal propriamente dita.

A forma incidente é aquela que faz emergir sintomas e sinais de doenças subclínicas ainda não conhecidas pelos profissionais da saúde. Se ocorrer no início do tratamento da tuberculose, a reação paradoxal é chamada prevalente e aparece com exarcebação da resposta aos antígenos micobacterianos, havendo formação de granulomas com necrose caseosa, agravamento de lesões preexistentes. Nesses casos aparecem novos sinais e sintomas ou achados radiológicos como linfadenomegalias inflamatórias, que podem resultar em fistulização ou compressão de estruturas ou levar a perfuração de órgãos (como intestino).

Como é um fenômeno puramente antigênico, não representa falha dos esquemas de tratamento, mas requer condutas clínicas adequadas a cada situação. Como tal, diante do que supõe ser uma reação paradoxal, o médico deve excluir a possibilidade de resistência bacteriana aos tuberculostáticos, a baixa adesão do paciente ao tratamento e a possibilidade de que se esteja diante de outra doença associada.

Neste sentido, o médico deve se conduzir muito bem no diagnóstico da SRI usando alguns critérios:

- Piora dos sintomas inflamatórios com aumento das contagens de $CD4 > 25 \text{ cel/mm}^3$.
- Ocorrer no início do ARV e biópsia revelando uma inflamação granulomatosa exuberante.
- Sintomas não explicados por uma nova IO e queda da CV $> 1 \text{ log}$.

Algumas situações estão relacionadas com SRI, como a soropositividade para o HIV, pacientes com imunodeficiência avançada, pacientes virgens de tratamento ARV, TB extrapulmonar e presença de adenomegalias ao diagnóstico de TB.

Até agora a SRI tem sido tratada com anti-inflamatórios não hormonais nas formas moderadas e leves. Os corticosteroides (prednisona) são utilizados nas formas graves. A dose de prednisona mais frequentemente utilizada é de 1 a 2 mg/kg dia (referência), por um período mínimo de 30 dias; a retirada da prednisona deve ser lenta e após melhora significativa das lesões.

Não se deve interromper o Tarv em função dessa síndrome.

Em crianças, a SRI ocorre com mais frequência quando iniciam Tarv, diante de um quadro de imunodepressão grave e níveis muito elevados de carga viral; além da tuberculose, herpes-zóster, herpes simplex, reativação de toxoplasmose e citomegalovirose. O uso de corticosteroides está recomendado nos casos graves, embora a literatura na infância seja escassa.

Para refletir

Quais as dificuldades para tratamento dos pacientes com a coinfeção TB/HIV em sua unidade?

Efeitos adversos ao uso de fármacos antituberculose

As reações adversas podem ser divididas em dois grandes grupos:

- Reações adversas menores, em que normalmente não é necessária a suspensão do medicamento anti-TB.
- Reações adversas maiores, que normalmente causam a suspensão do tratamento. A maioria dos pacientes completa o tratamento sem qualquer reação adversa relevante. Nesses casos, não há a necessidade de interrupção ou substituição do Esquema Básico. Reações adversas “maiores” que determinaram alteração definitiva no esquema terapêutico variam de 3% a 8%. Os fatores de risco mais referidos para o desenvolvimento de tais efeitos são:
 - idade (a partir da quarta década);
 - dependência química do álcool (ingestão diária de álcool > 80 g);

- desnutrição (perda de mais de 15% do peso corporal);
- história de doença hepática prévia; e
- coinfeção pelo vírus HIV, em fase avançada de imunossupressão.

As reações adversas mais frequentes ao Esquema Básico são: mudança da coloração da urina (ocorre universalmente), intolerância gástrica (40%), alterações cutâneas (20%), icterícia (15%) e dores articulares (4%). Deve ser ressaltado que, quando a reação adversa corresponde a uma reação de hipersensibilidade grave, como plaquetopenia, anemia hemolítica, insuficiência renal etc., o medicamento suspeito não pode ser reiniciado após a suspensão, pois na reintrodução a reação adversa é ainda mais grave. Os quadros a seguir apresentam, de forma resumida, as reações adversas menores e maiores, os possíveis fármacos do Esquema Básico a elas associados e a conduta preconizada (Quadros 20 e 21).

Quadro 20 – Efeitos adversos menores ao tratamento anti-TB

Efeito adverso	Provável(eis) fármaco(s) responsável(eis)	Conduta
Náusea, vômito, dor abdominal	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol	Reformular o horário da administração da medicação (duas horas após o café da manhã ou com o café da manhã); considerar o uso da medicação sintomática; e avaliar a função hepática.
Suor/urina de cor avermelhada	Rifampicina	Orientar.
Prurido ou exantema leve	Isoniazida Rifampicina	Medicar com anti-histamínico.
Dor articular	Pirazinamida Isoniazida	Medicar com analgésicos ou anti-inflamatórios não hormonais.
Neuropatia periférica	Isoniazida (comum) Etambutol (incomum)	Medicar com piridoxina (vitamina B6) na dosagem de 50 mg/dia.
Hiperurecemia sem sintomas	Pirazinamida	Orientar dieta hipopurínica.
Hiperuricemia com artralgia	Pirazinamida Etambutol	Orientar dieta hipopurínica e medicar com alopurinol e colchicina, se necessário.
Cefaleia, ansiedade, euforia, insônia	Isoniazida	Orientar.

Fonte: Brasil (2011).

Quadro 21 – Efeitos adversos maiores ao tratamento anti-TB

Efeito adverso	Provável(eis) fármaco(s) responsável(eis)	Conduta
Exantema ou hipersensibilidade de moderada a grave	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol Estreptomicina	Suspender o tratamento; reintroduzir os medicamentos um a um após a resolução do quadro; substituir o esquema, nos casos reincidentes ou graves, por esquemas especiais sem a medicação causadora do efeito.
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica ou coma	Isoniazida	Suspender a isoniazida e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.
Neurite óptica	Etambutol	Suspender o etambutol e reiniciar esquema especial sem a referida medicação. É dose-dependente e, quando detectada precocemente, reversível. Raramente desenvolve toxicidade ocular durante os dois primeiros meses com as doses recomendadas.
Hepatotoxicidade	Pirazinamida Isoniazida Rifampicina	Suspender o tratamento; aguardar a melhora dos sintomas e a redução dos valores das enzimas hepáticas; reintroduzir um a um após avaliação da função hepática; considerar a continuidade do EB ou EE substituto, conforme o caso (ver Quadro 14).
Hipoacusia vertigem, nistagmo	Estreptomicina	Suspender a estreptomicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite	Rifampicina	Suspender a rifampicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.
Nefrite intersticial	Rifampicina	Suspender a rifampicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.
Rabdomiólise com mioglobínúria e insuficiência renal	Pirazinamida	Suspender a pirazinamida e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.

Fonte: Brasil (2011).

Se o Esquema Básico não puder ser reintroduzido após a resolução da reação adversa e com a relação bem estabelecida entre esta e o medicamento causador, o paciente deverá ser tratado com esquemas especiais compostos por outros medicamentos de primeira linha nas suas apre-

sentações individualizadas (Quadro 22), nas dosagens correspondentes ao peso do paciente (Quadro 23).

Quadro 22 – Esquemas especiais para casos de intolerância ao Esquema Básico

Intolerância medicamentosa	Esquema
Rifampicina	2HZES/10HE
Isoniazida	2RZES/4RE
Pirazinamida	2RHE/7RH
Etambutol	2RHZ/4RH

Fonte: Brasil (2011).

Quadro 23 – Doses dos medicamentos para a composição de esquemas especiais

Fármaco	Doses por faixa de peso		
	20 kg – 35 kg	36 kg – 50 kg	> 50 kg
Rifampicina 300 mg	1 cápsula	1 a 2 cápsulas	2 cápsulas
Isoniazida 100 mg	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Rifampicina + isoniazida – 150/100 e 300/200 mg	1 comprimido ou cápsula de 300/200 mg	1 comp. ou caps. de 300/200 mg + 1 comp. 150/100 mg	2 comp. ou caps. de 300/200 mg
Pirazinamida 500 mg	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Etambutol 400 mg	1 a 2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Estreptomicina 1.000 mg	Meia ampola	Meia a 1 ampola	1 ampola

Fonte: Brasil (2011).

Situações especiais

Hepatopatas

Os medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose apresentam interações entre si e com outros fármacos, o que aumenta o risco de hepatotoxicidade. Em pequeno percentual dos pacientes, observam-se, nos dois primeiros meses de tratamento, elevação assintomática dos níveis séricos das enzimas hepáticas, seguida de normalização espontânea sem qualquer manifestação clínica e sem necessidade de interrupção ou alteração do esquema terapêutico. É importante considerar o peso do paciente quando da prescrição da dose do medicamento. O

tratamento só deverá ser interrompido quando os valores das enzimas atingirem três vezes o valor normal, com início de sintomas, ou logo que a icterícia se manifeste, encaminhando o doente a uma unidade de referência secundária para acompanhamento clínico e laboratorial, além da adequação do tratamento, caso seja necessário.

Se, após a interrupção do tratamento, houver redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas e resolução dos sintomas, indica-se a reintrodução do Esquema Básico da seguinte maneira: rifampicina + etambutol, seguidos pela isoniazida e, por último, a pirazinamida, com intervalo de três a sete dias entre elas. A reintrodução de cada medicamento deverá ser precedida da análise da função hepática. O tempo de tratamento será considerado a partir da data em que foi possível retomar o esquema terapêutico completo.

Se a dosagem das enzimas hepáticas não reduzir para menos de três vezes o limite superior normal em quatro semanas, ou em casos graves de tuberculose, iniciar esquema alternativo conforme descrito no Quadro 24, que apresenta os esquemas terapêuticos indicados para os pacientes com hepatotoxicidade e com hepatopatias prévias ao início do tratamento para tuberculose.

Quadro 24 – Esquemas para hepatopatas

Com doença hepática prévia: - hepatite viral aguda - hepatopatia crônica: viral, autoimune e criptogênia - hepatopatia alcóolica: esteatose hepática, hepatite alcóolica	Sem cirrose	TGO/TGP > 3 x LSN	2 SRE/7RE 2 SHE/10HE 3 SEO/9EO
		TGO/TGP < 3 x LSN	Esquema Básico
	Com cirrose	3 SEO/9EO	
Sem doença hepática prévia (hepatotoxicidade após o início do tratamento)	TGO/TGP 5 x LSN (ou 3 x LSN com sintomas)	Reintrodução RE → H → Z	Reintrodução do Esquema Básico ou substituto
	Icterícia		
		Persistência de TGO/TGP 5 x LSN por quatro semanas ou casos graves de TB	3 SEO/9EO

Obs.: limite superior da normalidade – LSN.

Fonte: Brasil (2011).

Nefropatas

Nos pacientes nefropatas é necessário conhecer o *clearance* de creatinina antes de iniciar o esquema terapêutico, para que seja realizado o ajuste das doses.

Para homens: *Clearance* de creatinina

$$(140 - \text{idade}) \times \text{peso (em kg)} / 72 \times \text{creatinina (em mg\%)}$$

Para mulheres: *Clearance* de creatinina

$$(140 - \text{idade}) \times \text{peso (em kg)} \times 0,85 / 72 \times \text{creatinina (em mg\%)}$$

Quadro 25 – Ajuste das doses dos medicamentos antituberculose em nefropatas

Medicamento	Método	Clearance de creatinina		
		> 50 kg – 90	10 – 50	< 10
Rifampicina	Nenhum	100%	100%	100%
Isoniazida	Dosagem	100%	75 – 100%	50%
Pirazinamida	Tempo	24h	24h	48 a 72h
Etambutol	Dosagem	100%	50 – 100%	25 - 50%
Estreptomicina	Tempo	24h	24h – 72h	72 – 96h

Fonte: Brasil (2011).

Gestação

A prevenção da tuberculose congênita é realizada pelo diagnóstico precoce e a administração oportuna do tratamento da TB na mãe grávida, para diminuir o risco de transmissão ao feto e ao recém-nato, bem como aos adultos que coabitam com ela, diminuindo assim o risco de transmissão pós-natal.

O esquema com RHZE pode ser administrado nas doses habituais para gestantes, e está recomendado o uso de piridoxina (50 mg/dia) durante a gestação, pelo risco de toxicidade neurológica (devida à isoniazida) no recém-nascido.

Não há contraindicações à amamentação, desde que a mãe não seja portadora de mastite tuberculosa. É recomendável, entretanto, que faça uso de máscara cirúrgica ao amamentar e cuidar da criança. Gestantes e lactantes devem utilizar os esquemas preconizados anteriormente, mas

devem receber especial atenção no monitoramento de efeitos adversos. O Quadro 26 descreve a segurança dos fármacos de primeira e segunda linhas nessa população.

Quadro 26 – Farmacos usados na gestação

Gravidez	
Medicamentos seguros	Medicamentos que devem ser evitados
Rifampicina	Estreptomicina e outros aminoglicosídeos
Isoniazida	Polipeptídeos
Pirazinamida	Etionamida e outras tionamidas
Etambutol	Quinolonas
Aleitamento materno	
Medicamentos seguros	Medicamentos com uso criterioso
Rifampicina	Etionamida
Isoniazida	Ácido para-amino-salicílico (PAS)
Pirazinamida	Ofloxacina
Etambutol	Capreomicina
Estreptomicina	Claritromicina
Cicloserina/terizidona	Clofazimina

Fonte: Brasil (2011).

Interações com outros medicamentos

Diversas interações dos medicamentos antituberculose são observadas. Um quadro detalhado, modificado de Morrone e outros (1993), conforme o que se segue (Quadro 27), pode servir de guia sobre as mais importantes interações medicamentosas e deve ficar próximo de quem trata rotineiramente de tuberculose.

Quadro 27 – Interações medicamentosas no tratamento da tuberculose

Medicamento	Interação medicamentosa
(RMP)	
Anticoagulantes orais	(diminui o nível sérico)
Anticoagulantes	(diminui o nível sérico)

Quadro 27 – Interações medicamentosas no tratamento da tuberculose (cont.)

Medicamento	Interação medicamentosa
(RMP)	
Anticoncepcionais	(diminui o nível sérico)
Beta-agonistas	(diminui o nível sérico)
Captopril e enalapril	(diminui o nível sérico)
Cetoconazol	(diminui o nível sérico)
Corticoides	(diminui o nível sérico)
Digitálicos	(diminui o nível sérico)
Hipoglicemiantes	(diminui o nível sérico)
Metadona/Propafenona	(diminui o nível sérico)
Narcóticos/Analgésicos	(diminui o nível sérico)
Quinidina	(diminui o nível sérico)
Teofilina	(diminui o nível sérico)
Etionamida	(maior hepatotoxicidade)
Fenil-hidantoínas	(maior hepatotoxicidade)
Isoniazida (cetoconazol e hidantoínas)	(maior hepatotoxicidade)
Sulfas (em doses altas)	(maior hepatotoxicidade)
Pirazinamida	(excreção do a. úrico)
Sulfonilureias	(promove hipoglicemia)
(INH)	
Antiácidos (*)	(diminui absorção da INH)
Derivados imidazólicos	(diminui absorção da INH)
Fenil-hidantoinatos	(maior hepatotoxicidade)
Rifampicina	(maior hepatotoxicidade)
Acetaminofen	(diminui seu metabolismo)
Benzodiazepínicos	(aumenta seu efeito)
Carbamazepina (**)	(indução de toxicidade)
Ciclosserina	(maior neurotoxicidade)
Corticoides	(maior metabolismo da INH)

Quadro 27 – Interações medicamentosas no tratamento da tuberculose (cont.)

Medicamento	Interação medicamentosa
(INH)	
Fenil-hidantoínas (**)	(aumenta a eliminação)
Queijos/Vinhos	(inibição da MAO)
Sulfonilureias	(promove hipoglicemia)
DDI e DDC	(potencializa a neurite periférica)
(PZA)	
RMP, INH, Cetoconazol	(maior hepatotoxicidade)
(EMB)	
Antiácidos (*)	(diminui absorção do EMB)
DDI e DDC	(potencializa a neurite periférica)
(Aminoglicosídeos)	
Cefalosporina	(maior nefrotoxicidade)
Polimixinas	(maior nefrotoxicidade)
Drogas curarizantes	(efeito aditivo)
(ETH)	
Antituberculostáticos	(maiores efeitos adversos)
DDC	(potencializa a neurite periférica)

Fonte: Morrone e outros (1993).

(*) Usar uma hora depois.

(**) Principalmente em acetiladores lentos.

Hospitalização de um paciente em tratamento

Com a introdução de esquemas terapêuticos efetivos, as necessidades de hospitalização de pacientes com tuberculose reduziram-se muito. Atualmente, a hospitalização é recomendada apenas em casos especiais e de acordo com as seguintes prioridades:

- Meningoencefalite;
- Indicações cirúrgicas em decorrência da tuberculose;
- Complicações graves da tuberculose ou de comorbidades;

- Intolerância medicamentosa incontrolável em ambulatório;
- Intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas graves;
- Estado geral que não permita tratamento em ambulatório;
- Em casos sociais, como ausência de residência fixa ou grupos com maior possibilidade de abandono, especialmente se for um caso de retratamento ou falência.

O período de internação deve ser reduzido ao mínimo possível, devendo limitar-se ao tempo suficiente apenas para atender às razões que determinaram sua indicação, independente do resultado do exame bacteriológico, procurando não estendê-lo além da primeira fase do tratamento.

Referências

BARCO, P.; CARDOSO, R. F. Tuberculose e resistência a drogas. *Laes & Raes*, São Paulo, v. 1, n. 141, p. 130-144, 2003.

BRAGA, J. U.; BARRETO, A. W.; HIJJAR, M. A. National wide survey of tuberculosis drug resistance in Brazil. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 3, p. S121, 1999. Suplemento 1.

BRAGA, J. U.; BARRETO, A. W.; HIJJAR, M. A. Inquérito epidemiológico de resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, Rio de Janeiro, v. 11, n. 1, p. 76-81, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. Brasília, DF, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Tuberculose multirresistente: guia de vigilância epidemiológica*. Rio de Janeiro: Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. *Recomendações para a terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV: Consenso 2008*. Brasília, DF, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. *Critérios para início da TARV*. Brasília, DF, 2010. Suplemento 2. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/profissionais-saude-tratamento>>. Acesso em: jun. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. *Nota técnica sobre esquemas individualizados para tratamento da tuberculose drogaresistente*. Brasília, DF, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. *Recomendações para o manejo da coinfeção TB-HIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/Aids*. Brasília, DF, 2013.

CAMINERO LUNA, J. A. *Guía de la tuberculosis para médicos especialistas*. Paris: Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, 2003.

CANETTI, G. et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes. *Bulletin of World Health Organization*, Geneva, v. 41, p. 21-43, 1969.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Multidrug resistance tuberculosis. Draft module V. In: CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Public Health Advisor Training Bureau of Tuberculosis Control*. New York : Department of Health, 1994.

CENTRO DE REFERÊNCIA PROF. HÉLIO FRAGA. *Projeto MSH: tuberculose multirresistente: guia de vigilância epidemiológica*. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, 2007.

DALCOLMO, M. P.; ANDRADE, M. K. N.; PICON, P. D. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 41, p. 34-42, 2007. Suplemento 1.

DALCOLMO, M. P. et al. Drug resistance patterns and outcomes among tuberculosis (TB) cases in Brazil. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 159, n. 3, p. A553, 1999.

DALCOLMO, M. P. et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *Jornal de Pneumologia*, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 70 -77, 1999.

FALCÃO, Edgard de Cerqueira. *A incompreensão de uma época: Oswaldo Cruz e a caricatura*. São Paulo: Revista dos Tribunais, 1971.

GIRLING, D. J. Efectos adversos de los medicamentos antituberculosos. *Boletín Unión Internacional Contra la Tuberculosis*, Paris, v. 59, n. 3, p. 153-164, 1984.

ISEMAN, M. D. Treatment and implications of multidrug-resistant tuberculosis for the 21st century. *Chemotherapy*, Basel, v. 45, p. 34-40, 1999.

KRITSKI, A. L. et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 153, p. 331-335, 1996.

MELO, F. A. F. et al. Resistência primária do "M.Tuberculosis" em um serviço ambulatorial de referência em São Paulo: evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais. *Jornal de Pneumologia*, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 3-8, 1996.

MITCHISON, D. A. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, Park Ridge, v. 76, n. 6, p. 771-781, 1979.

MITCHINSON, D. A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 2, p. 10-15, 1998.

MORRONE, N. et al. Reacoes adversas e interacoes das drogas tuberculostaticas. *Jornal Pneumologia*, São Paulo, v. 19, p. 52-59, 1993.

NATAL, S. *Fatores de predição para a resistência aos tuberculostáticos: discussão de possíveis fatores como causa da resistência ao tratamento específico da tuberculose e o padrão*. 2000. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2000.

NATAL, S. et al. Isoniazid and rifampicin resistance and prior treatment for tuberculosis. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 5, p. 1277-1281, 2003.

NATIONAL MDR-TB TASK FORCE. National action plan to combat multidrug resistant tuberculosis. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1992. p. 11-57.

PABLOZ-MENDES, A. et al. Global surveillance for antituberculosis drug resistance 1994-1997. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 338, p. 1641-1649, 1998.

PINEIRO, P. et al. Exposición a tuberculosis multirresistente: estudio y seguimiento de nueve niños. *Anales de Pediatría*, Barcelona, v. 68, n. 5, p. 490-495, 2008.

PISCITELLI, S. C.; GALLICANO, K. D. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 344, n. 13, p. 984-996, 29 Mar. 2001.

ROSEMBERG, J. Quimioterapia da tuberculose: I - principais fundamentos, II - tipos de tratamento, avaliação e controle. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 29, p. 90-101, 1983.

ROSEMBERG, J.; TARANTINO, A. B. Tuberculose. In: TARANTINO, A. B. *Doenças pulmonares*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2007.

SCHRIER, R. W.; GOTTSCHALK, C. W. *Diseases of kidney*. 6th ed. [S.l.]: Little Brown, 1996.

TUSET, M. et al. Interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos utilizados en tratamiento de la tuberculosis. *Enfermedades Emergentes*, Barcelona, v. 2, n. 1, p. 16-32, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report*. Geneva, 2008. The WHO/ IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 2002-2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The Global MDR-TB and XDR-TB response plan 2007-2008*. Geneva, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis report 2013*. Geneva, 2013. (WHO/HTM/TB/2013.11). Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1/>. Acesso em: 25 nov. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Stop TB partnership and the World Health Organization: The global plan to stop tuberculosis, 2006–2015*. (WHO/HTM/STB/2006.35). Geneva, 2006b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Toman's tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring*. Geneva, 2004.