

PROTOCOLO DE MANEJO DA TUBERCULOSE

2019



2019 Secretaria Municipal de Saúde de Volta Redonda

Reprodução parcial do Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 284 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

Adaptado pela Área Técnica de Tuberculose da Secretaria Municipal de Saúde de Volta Redonda.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. O conteúdo desta pode ser acessado na página <http://www.portalvr.com.br/saude>

2ª edição – 2019

Elaboração e acesso Secretaria Municipal de Saúde Rua 566, nº 31 – Nossa Senhora das Graças, Volta Redonda – Rio de Janeiro Telefone: (24) 3339-9647

Site: <http://www.portalvr.com/saude>

Samuca Silva
Prefeito Municipal
Maycon César Inácio Abrantes
Vice-prefeito

Alfredo Peixoto de Oliveira Neto
Secretário Municipal de Saúde

Caio Larcher Maximiliano
Sub-secretário Municipal de Saúde

Norma Chaffin
Sub-secretária Municipal de Saúde

Hélia Paula Maia Brum
Núcleo Estratégico em Saúde de Planejamento e Qualidade (NESPQ)

Marina Fátima de Oliveira Marinho
Diretora do Departamento de Informação, Planejamento, Inovação e Qualidade

Marcilea Dias de Sá
Divisão de Área Técnica e Educação em Saúde

Janaína de Oliveira Ribeiro
Coordenadora da Área Técnica de Tuberculose

SUMÁRIO

DETECÇÃO DE CASOS	6
Estratégia Operacional	6
Estratégias Especiais de Busca	6
DIAGNÓSTICO.....	7
Diagnóstico clínico-epidemiológico	7
Diagnóstico bacteriológico	9
Diagnóstico radiológico	11
Diagnóstico com a prova tuberculínica	13
Diagnóstico histopatológico	15
O diagnóstico da tb na criança	16
TRATAMENTO.....	19
Período de transmissibilidade após início do tratamento	20
A escolha do melhor esquema de tratamento	20
Esquemas de tratamento	22
Esquema básico para adultos e adolescentes (EB) (2RHZE/4RH)	23
Esquema básico 2RHZ/4RH para criança (EB) (2RHZ /4RH)	24
Esquema para a forma meningoencefálica da tuberculose em criança	26
Condições especiais.....	28
TUBERCULOSE E HIV.....	35
Diagnóstico clínico-epidemiológico	35
Teste anti-hiv em pacientes com tuberculose	37
Controle dos contatos	37
Processo de avaliação de contatos	38
TRATAMENTO PREVENTIVO DA TUBERCULOSE.....	41
Tratamento da infecção latente ou quimioprofilaxia secundária.....	42
VACINAÇÃO	45

Indicações.....	45
Contra-indicações e precauções	46
Eventos adversos e conduta	47
RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE.....	49
TRATAMENTO DA TUBERCULOSE RESISTENTE	50
VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA	63
Ações de Vigilância.....	63
Visita domiciliar a caso novo e convocação de faltosos	64
Vigilância em Hospitais	64
Vigilância em outras instituições.....	65
Vigilância de infecção tuberculosa.....	65

APRESENTAÇÃO

A tuberculose ainda é um problema de saúde pública que requer muita atenção dos gestores de saúde, pois ainda existem lacunas importantes quando se trata de diagnóstico e tratamento da doença, principalmente com a proliferação de cepas resistentes a medicamentos.

Os avanços tecnológicos não foram suficientes para assegurar o controle do agravo, o que aponta um futuro distante para a sua eliminação.

O presente protocolo, extraído do Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil/Ministério da Saúde, tem como propósito promover a melhoria das atividades de prevenção, vigilância, diagnóstica e tratamento dos casos de tuberculose na rede de assistência ao portador de tuberculose do município de Volta Redonda.

DETECÇÃO DE CASOS

Estratégia Operacional

- Interrogar sobre a presença e duração da tosse à clientela dos serviços de saúde, independentemente do motivo da procura.
- Orientar os SR identificados para a coleta do exame de escarro.
- Coletar duas amostras de escarro, uma no momento da identificação e outra no dia seguinte (atenção na orientação ao paciente sobre como coletar o escarro e qual o local apropriado de coleta – área externa do serviço de saúde).
- Registrar as atividades nos instrumentos padronizados (pedido de baciloscopia e livro do Sintomático Respiratório).
- Estabelecer fluxo para conduta nos casos positivos e negativos à baciloscopia.
- Avaliar rotineiramente a atividade da busca por meio dos indicadores sugeridos: proporção de sintomáticos respiratórios examinados, proporção de baciloscopias positivas e proporção da meta alcançada.

Estratégias Especiais de Busca

- Estratégia Saúde da Família – a busca ativa deve ser estendida à comunidade, com a inclusão da identificação do SR na visita mensal para todos os moradores do domicílio (na população da área de abrangência de cada equipe).
- Hospitais gerais e emergências – a busca ativa do SR é uma importante medida de biossegurança para evitar que casos não diagnosticados transitem por esses locais oferecendo risco para pacientes e profissionais de saúde.
- Nos setores de urgência e nas clínicas de internação – o interrogatório do SR deve ser implementado na admissão e os casos suspeitos devem ser isolados até o resultado dos exames de baciloscopia (duas amostras).
- Serviços de atendimento de populações com HIV/AIDS – é fundamental a identificação dos doentes bacilíferos, considerando que esta população é a de maior risco conhecido de adoecer de TB. (realizar a baciloscopia)
- Sistema prisional – é necessário que a atividade seja implantada tanto no momento da inclusão quanto na rotina periódica para o conjunto da população privada de liberdade.
- Outras instituições fechadas (asilos de idosos, albergues de população em situação de rua) – é desejável que a estratégia seja realizada na admissão e periodicamente (periodicidade estabelecida de acordo com o tempo de permanência das pessoas na instituição).
- Moradores de rua: deve-se estabelecer uma rotina para a busca ativa do SR, considerando o elevado risco de adoecimento dessas populações.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico-epidemiológico

Não raramente, a tuberculose pode manifestar-se sob diferentes apresentações clínicas, que podem estar relacionadas com o órgão acometido. Desta forma, outros sinais e sintomas, além da tosse, podem ocorrer e devem ser valorizados na investigação diagnóstica individualizada.

TB pulmonar

Pode-se apresentar sob a forma primária, pós-primária (ou secundária) ou miliar. Os sintomas clássicos da TB pulmonar são: tosse persistente, produtiva ou não (com muco e eventualmente sangue), febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento.

TB pulmonar primária – É mais comum em crianças e clinicamente apresenta-se, na maior parte das vezes, de forma insidiosa. O paciente apresenta-se irritadiço, com febre baixa, sudorese noturna, inapetência e o exame físico pode ser inexpressivo.

TB pulmonar pós-primária – Pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum no adolescente e no adulto jovem. Tem como característica principal a tosse, seca ou produtiva. Em locais com elevadas taxas de incidência de TB, todo paciente que procure a unidade de saúde devido à tosse deve ter a TB incluída na sua investigação diagnóstica. A expectoração pode ser purulenta ou mucoide, com ou sem sangue. A febre vespertina, sem calafrios, não costuma ultrapassar os 38,5° C. A sudorese noturna e a anorexia são comuns. O exame físico geralmente mostra fácies de doença crônica e emagrecimento, embora indivíduos com bom estado geral e sem perda do apetite também possam ter TB pulmonar. A ausculta pulmonar pode apresentar diminuição do murmúrio vesicular, sopro anfórico ou mesmo ser normal.

TB miliar – A denominação é vinculada ao aspecto radiológico pulmonar. É uma forma grave de doença e ocorre em 1% dos casos de TB em pacientes HIV soronegativos, e em até 10% dos casos em pacientes HIV soropositivos, em fase avançada de imunossupressão. A apresentação clínica clássica é a aguda, mais comum em crianças e em adultos jovens. Os sintomas são febre, astenia e emagrecimento, que, em associação com tosse, ocorrem em 80% dos casos. O exame físico mostra hepatomegalia (35% dos casos), alterações do sistema nervoso central (30% dos casos) e alterações cutâneas do tipo eritemato-máculo-papulo-vesiculosas.

TB extrapulmonar – As apresentações extrapulmonares da TB têm seus sinais e sintomas dependentes dos órgãos e/ou sistemas acometidos. Sua ocorrência aumenta entre pacientes com aids, especialmente entre aqueles com imunocomprometimento grave. As principais formas diagnosticadas em nosso meio são listadas a seguir.

Tuberculose pleural – É a mais comum forma de TB extrapulmonar em indivíduos HIV soronegativos. Ocorre mais em jovens. Cursa com dor torácica do tipo pleurítica. A tríade astenia, emagrecimento e anorexia ocorre em 70% dos pacientes e febre com tosse seca, em 60%. Eventualmente, apresenta-se clinicamente simulando pneumonia bacteriana aguda, e a dispneia pode aparecer apenas nos casos com maior tempo de evolução dos sintomas. A cultura, associada ao exame histopatológico do fragmento pleural, permite o diagnóstico em

até 90% casos. Os rendimentos da baciloscopia e da cultura do líquido pleural são respectivamente menores que 5% e 40%. Empiema pleural tuberculoso – É consequência da ruptura de uma cavidade tuberculosa para o espaço pleural e, por isso, além de líquido no espaço pleural, muitas vezes ocorre também pneumotórax secundário à fístula broncopleural pela cavidade tuberculosa aberta para o espaço pleural. Clinicamente, é indistinguível de um empiema pleural por bactéria comum.

Tuberculose ganglionar periférica – É a forma mais frequente de TB extrapulmonar em pacientes HIV soropositivos e crianças, sendo mais comum abaixo dos 40 anos. Cursa com aumento subagudo, indolor e assimétrico das cadeias ganglionares cervical anterior e posterior, além da supraclavicular. Nos pacientes HIV soropositivos, o acometimento ganglionar tende a ser bilateral, associado com maior acometimento do estado geral. Ao exame físico, os gânglios podem apresentar-se endurecidos ou amolecidos, aderentes entre si e aos planos profundos, podendo evoluir para flutuação e/ ou fistulização espontânea, com a inflamação da pele adjacente. O diagnóstico é obtido por meio de aspirado por agulha e/ou biópsia ganglionar, para realização de exames bacteriológicos e histopatológicos.

TB meningoencefálica – É responsável por 3% dos casos de TB em pacientes HIV soronegativos e por até 10% dos casos em pacientes HIV soropositivos. A meningite basal exsudativa é a apresentação clínica mais comum e é mais frequente em crianças abaixo dos 6 anos de idade. Clinicamente, pode ser subaguda ou crônica (sinais e sintomas com duração superior a quatro semanas).

Na forma subaguda, cursa com cefaleia holocraniana, irritabilidade, alterações de comportamento, sonolência, anorexia, vômitos e dor abdominal associados à febre, fotofobia, vômitos e rigidez de nuca por tempo superior a duas semanas. Eventualmente, apresenta sinais focais relacionados a síndromes isquêmicas locais ou ao envolvimento de pares cranianos (pares II, III, IV, VI e VII). Pode haver hipertensão intracraniana (edema de papila).

Na forma crônica, o paciente evolui várias semanas com cefaleia, até que o acometimento de pares cranianos faz o médico suspeitar de meningite crônica. Ocorre doença pulmonar concomitante em até 59% dos casos. Outra forma de TB do sistema nervoso central é a forma localizada (tuberculomas). Nesta apresentação, o quadro clínico é o de um processo expansivo intracraniano de crescimento lento, com sinais e sintomas de hipertensão intracraniana. A febre pode não estar presente.

Tuberculose pericárdica – Tem apresentação clínica subaguda e geralmente não se associa à TB pulmonar, embora possa ocorrer simultaneamente à TB pleural. Os principais sintomas são dor torácica, tosse seca e dispnéia. Muitas vezes, a dor não se manifesta como a dor pericárdica clássica. Pode haver febre, emagrecimento, astenia, tonteira, edema de membros inferiores, dor no hipocôndrio direito (congestão hepática) e aumento do volume abdominal (ascite). Raramente provoca sinal clínico de tamponamento cardíaco.

Tuberculose óssea – É mais comum em crianças (10% a 20% das lesões extrapulmonares na infância) ou em pessoas entre as quarta e quinta décadas. Atinge mais a coluna vertebral e as articulações coxofemoral e do joelho, embora possa ocorrer em outros locais.

A TB de coluna (mal de Pott) é responsável por cerca de 1% de todos os casos de TB e por até 50% de todos os casos de TB óssea. O quadro clínico é a tríade dor lombar, dor à palpação e sudorese noturna. Afeta mais comumente a coluna torácica baixa e a lombar.

Diagnóstico bacteriológico

A pesquisa bacteriológica é método de importância fundamental em adultos, tanto para o diagnóstico quanto para o controle de tratamento (BRASIL, 2008), e será usado na ordem de prioridade detalhada.

Exame microscópico direto – baciloscopia direta

Por ser um método simples e seguro, deve ser realizado pelo Laboratório Municipal de Volta Redonda. A baciloscopia do escarro, desde que executada corretamente em todas as suas fases, permite detectar de 60% a 80% dos casos de tuberculose pulmonar, o que é importante do ponto de vista epidemiológico, já que os casos bacilíferos são os responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão. A baciloscopia direta deve ser solicitada aos pacientes que apresentem:

- critérios de definição de sintomático respiratório (exame de escarro);
- suspeita clínica e/ou radiológica de TB pulmonar, independentemente do tempo de tosse (exame de escarro); e
- suspeita clínica de TB extrapulmonar (exame em materiais biológicos diversos).

A baciloscopia de escarro deve ser realizada em, no mínimo, duas amostras: uma por ocasião da primeira consulta e outra, independentemente do resultado da primeira, na manhã do dia seguinte, preferencialmente ao despertar. Nos casos em que há indícios clínicos e radiológicos de suspeita de TB e as duas amostras de diagnóstico apresentem resultado negativo, podem ser solicitadas amostras adicionais.

Cultura para micobactéria, identificação e teste de sensibilidade

A cultura é um método de elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB. Nos casos pulmonares com baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença. A cultura para micobactéria é indicada nos seguintes casos:

- suspeita clínica e/ou radiológica de TB com baciloscopia repetidamente negativa;
- suspeitos de TB com amostras paucibacilares (poucos bacilos);
- suspeitos de TB com dificuldades de obtenção da amostra (por exemplo, crianças);
- suspeitos de TB extrapulmonar; e
- casos suspeitos de infecções causadas por micobactérias não tuberculosas – MNT (nestes casos o teste de sensibilidade pode ser feito com MIC).

Cultura com identificação e teste de sensibilidade, independentemente do resultado da baciloscopia, estão indicados nos seguintes casos:

- contatos de casos de tuberculose resistente;
- pacientes com antecedentes de tratamento prévio, independentemente do tempo decorrido;
- pacientes imunodeprimidos, principalmente portadores de HIV;
- paciente com baciloscopia positiva no final do 2º mês de tratamento;
- falência ao tratamento antiTB;
- em investigação de populações com maior risco de albergarem cepa de M. tuberculosis resistente (profissionais de saúde, população de rua, privados de liberdade, pacientes internados em hospitais que não adotam medidas de biossegurança e instituições de longa permanência).

A técnica do escarro induzido – utilizando nebulizador ultrassônico e solução salina hipertônica (5ml de NaCl 3% a 5%), pode ser usada em pacientes com forte suspeita de tuberculose pulmonar e sem adequado material proveniente da árvore brônquica, tanto para a baciloscopia direta quanto para a cultura. Para a obtenção da solução a 3%, utilizar o seguinte recurso: 5ml de soro fisiológico 0,9% + 0,5ml de NaCl 20%. A indução do escarro deve sempre ser realizada em condições adequadas de biossegurança.

Coleta, armazenamento e transporte de material biológico para a realização de exames bacteriológicos

A fase inicial do exame, que compreende coleta, conservação e transporte do escarro, é de responsabilidade da unidade de saúde, que deverá seguir as seguintes orientações: Qualidade e quantidade da amostra – Uma boa amostra de escarro é a que provém da árvore brônquica, obtida após esforço de tosse, e não a que se obtém da faringe ou por aspiração de secreções nasais, nem tampouco a que contém somente saliva. O volume ideal é de 5ml a 10ml.

Recipiente – O material deve ser coletado em potes plásticos com as seguintes características: descartáveis, com boca larga (50mm de diâmetro), transparente, com tampa de rosca, altura de 40mm, capacidade de 35ml a 50ml.

A identificação (nome do paciente e data da coleta) deve ser feita no corpo do pote e nunca na tampa, utilizando-se, para tal, esparadrapo, fita crepe ou caneta com tinta indelével.

Local da coleta – As amostras devem ser coletadas em local aberto, de preferência ao ar livre ou em condições adequadas de biossegurança.

Momento da coleta e número de amostras – O diagnóstico deve ser feito a partir de, pelo menos, duas amostras de escarro, sendo a primeira geralmente coletada no momento da consulta, para aproveitar a presença do doente. A segunda amostra deve ser coletada no dia

seguinte, preferencialmente ao despertar. Esta geralmente é abundante porque provém das secreções acumuladas na árvore brônquica durante a noite.

Orientação ao paciente – A unidade de saúde deve ter pessoal capacitado para fornecer informações claras e simples ao paciente quanto à coleta do escarro, devendo proceder da seguinte forma:

1. Entregar o recipiente ao paciente, verificando se a tampa do pote fecha bem e se já está devidamente identificado (nome do paciente e a data da coleta no corpo do pote).
2. Orientar o paciente quanto ao procedimento de coleta: ao despertar pela manhã, lavar bem a boca, inspirar profundamente, prender a respiração por um instante e escarrar após forçar a tosse. Repetir esta operação até obter três eliminações de escarro, evitando que ele esorra pela parede externa do pote.
3. Informar que o pote deve ser tampado e colocado em um saco plástico com a tampa para cima, cuidando para que permaneça nesta posição.
4. Orientar o paciente a lavar as mãos.
5. Na impossibilidade de envio imediato da amostra para o laboratório, esta poderá ser conservada em geladeira comum até no máximo sete dias.

Conservação e transporte – As amostras clínicas devem ser enviadas e processadas no laboratório imediatamente após a coleta. As unidades de saúde deverão receber, a qualquer hora de seu período de funcionamento, as amostras coletadas no domicílio e conservá-las sob refrigeração até o seu processamento.

Para o transporte de amostras devem-se considerar três condições importantes:

- refrigeração;
 - proteção contra a luz solar; e
 - acondicionamento adequado para que não haja risco de derramamento.
- Para transportar potes de escarro de uma unidade de saúde para outra, utiliza-se caixas térmicas de poliuretano com gelo reciclável. As requisições dos exames devem ser enviadas com o material, fora do recipiente de transporte.

Diagnóstico radiológico

A radiografia de tórax é método diagnóstico de grande importância na investigação da tuberculose. Diferentes achados radiológicos apontam para a suspeita de doença em atividade ou doença no passado, além do tipo e extensão do comprometimento pulmonar. Deve ser solicitada para todo o paciente com suspeita clínica de TB pulmonar. No entanto, até 15% dos casos de TB pulmonar não apresentam alterações radiológicas, principalmente pacientes imunodeprimidos.

Nos pacientes com suspeita clínica, o exame radiológico permite a diferenciação de imagens sugestivas de tuberculose ou de outra doença, sendo indispensável submetê-los a exame bacteriológico. Em suspeitos radiológicos de tuberculose pulmonar com baciloscopia direta negativa, deve-se afastar a possibilidade de outras doenças, recomendando-se a cultura para micobactéria.

O estudo radiológico tem, ainda, importante papel na diferenciação de formas de tuberculose de apresentação atípica e no diagnóstico de outras pneumopatias no paciente portador de HIV/aids ou de outras situações de imunodepressão. O exame radiológico, em pacientes com baciloscopia positiva, tem como função principal a exclusão de doença pulmonar associada (por exemplo, câncer de pulmão em fumantes com alta carga tabágica com idade superior a 40 anos) que necessite de tratamento concomitante, além de permitir avaliação da evolução radiológica dos pacientes, sobretudo naqueles que não respondem ao tratamento antiTB.

As principais alterações são listadas a seguir:

TB primária – Pode apresentar-se radiologicamente como um foco pulmonar e/ou um foco linfonodal homolateral apenas. O foco pulmonar habitualmente corresponde à pequena opacidade parenquimatosa, frequentemente unifocal, acometendo mais os lobos superiores, na infância, e os lobos médio e inferior, nos adultos. Parece haver uma preferência pelo pulmão direito. A linfonodomegalia é observada na maioria das crianças e em até metade dos adultos. É mais comumente unilateral, embora possa ser bilateral. As regiões mais comprometidas são a hilar e a paratraqueal direita, sobretudo em crianças abaixo dos 2 anos de idade. Pode ocorrer compressão extrínseca de via aérea pela linfadenomegalia com consequente atelectasia (epituberculose). Os segmentos mais comprometidos são o anterior dos lobos superiores e o medial do lobo médio (síndrome do lobo médio). Ocasionalmente, o foco pulmonar primário pode drenar o cáseo liquefeito, causando uma cavitação semelhante a um abscesso bacteriano. Pode ocorrer ainda disseminação broncógena grosseira, ocasionando consolidação pneumônica indistinguível de uma pneumonia bacteriana comum. Nos casos em que esta drenagem é feita para um vaso sanguíneo, há uma grave disseminação miliar (ver adiante). A TB primária pode ainda se apresentar sob a forma de derrame pleural (raro na infância).

TB pós-primária – Pequenas opacidades de limites imprecisos, imagens segmentares ou lobares de aspecto heterogêneo, pequenos nódulos e/ou estrias são aspectos sugestivos de TB pós-primária ou secundária. A evolução das imagens é lenta e a localização típica é feita nos segmentos posteriores dos lobos superiores e nos segmentos superiores dos lobos inferiores de um ou ambos os pulmões. Cavitação única ou múltipla, geralmente sem nível hidroaéreo, com diâmetro médio de 2cm e que não costuma ultrapassar 5cm é muito sugestiva, embora não exclusiva, de TB. Outras formas menos comuns de apresentação radiológica de TB pulmonar são a forma nodular (única ou múltipla), que simula a doença maligna, e a cavitação localizada atipicamente em lobo inferior, simulando abscesso pulmonar. Assim como na TB progressiva primária, também na TB secundária pode ocorrer uma consolidação pneumônica simulando pneumonia bacteriana, com broncograma aéreo.

TB secundária – não há linfonomegalia hilar satélite. Entretanto, em pacientes infectados por HIV em fase de avançada imunossupressão, ela pode ocorrer. Deve ser lembrado que as manifestações radiográficas da TB associada à aids dependem do grau de imunossupressão e que naqueles com contagem de linfócitos CD4+ abaixo de 200 células/mm³ a radiografia de tórax pode ser normal em até 20% dos casos.

O aspecto miliar na radiografia de tórax pode ocorrer tanto na TB primária quanto na TB pós-primária e corresponde a um quadro de disseminação hematogênica da doença. Apresenta-se como pequenas opacidades nodulares medindo de 1mm-3mm de diâmetro, distribuídas de forma simétrica em até 90% dos casos. Pode haver associação com opacidades parenquimatosas em até 40% dos casos, em crianças. Linfonomegalias são observadas em 95% das crianças e em cerca de 10% dos adultos.

Sequela de TB – Nódulos pulmonares densos, com calcificação visível ou não, podem ser vistos em lobos superiores e região hilar. Estes nódulos podem ser acompanhados de cicatriz fibrótica que geralmente cursa com perda volumétrica do lobo. Espessamento pleural, uni ou bilateral, pode ser visto. Bronquiectasias dos lobos superiores são também um achado comum da sequela de TB, embora inespecífico.

Outros exames de imagem:

Tomografia computadorizada ou ressonância magnética de SNC – Na TB meningoencefálica, como o diagnóstico precoce é associado a menor morbi/mortalidade, o exame de neuroimagem com contraste deve ser o primeiro exame a ser realizado. Os três achados mais comuns na meningite por TB são: hidrocefalia, espessamento meníngeo basal e infartos do parênquima cerebral.

Exames de imagem de estruturas ósseas – A osteomielite pode se apresentar radiologicamente como lesões císticas bem definidas, áreas de osteólise ou como lesões infiltrativas. Na TB de coluna vertebral, o RX, bem como a ultrassonografia e a TC mostram acometimento de tecidos moles, esclerose óssea e destruição dos elementos posteriores do corpo vertebral. A ressonância magnética é capaz de avaliar o envolvimento precoce da medula óssea e a extensão da lesão para os tecidos moles.

Diagnóstico com a prova tuberculínica

A prova tuberculínica – PT consiste na inoculação intradérmica de um derivado protéico do M. tuberculosis para medir a resposta imune celular a estes antígenos. É utilizada, em adultos e crianças, para o diagnóstico de infecção latente pelo M. tuberculosis (ILTb).

Na criança também é muito importante como método coadjuvante para o diagnóstico da TB doença.

Tuberculina e técnica

No Brasil, a tuberculina usada é o PPD-RT 23, aplicada por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1ml, que contém 2UT – unidades de tuberculina e guarda equivalência biológica com 5UT de PPD-S, utilizada em outros países. A

solução da tuberculina deve ser conservada em temperatura entre 2°C e 8°C e não deve ser exposta à luz solar direta.

A aplicação e a leitura da prova tuberculínica devem ser realizadas por profissionais treinados. A leitura deve ser realizada 48 a 72 horas após a aplicação, podendo ser estendido para 96 horas, caso o paciente falte à leitura na data agendada. O maior diâmetro transverso da área do endurecido palpável deve ser medido com régua milimetrada transparente e o resultado, registrado em milímetros.

Interpretação

Reações falso-positivas podem ocorrer em indivíduos infectados por outras micobactérias ou vacinados com a BCG, principalmente se vacinados (ou revacinados) após o primeiro ano de vida, quando o BCG produz reações maiores e mais duradouras. Entretanto, a reação tende a diminuir com o passar do tempo e se a PT for realizada dez anos ou mais após a última vacinação, o efeito da BCG sobre ela poderá ser mínimo.

No Brasil, a cobertura pela BCG é universal e a vacinação é usualmente realizada nos primeiros dias de vida.

A interpretação e a conduta diante do resultado da PT depende de:

- probabilidade de infecção latente pelo *M. tuberculosis* (ILTb) – critério epidemiológico;
- risco de adoecimento por TB;
- tamanho do endurecido; e
- idade.

A correta interpretação da PT é importante para a tomada de decisões a respeito das indicações do tratamento da ILTB.

Reações falso-negativas (indivíduo com ILTB e PT negativa) podem ocorrer nas seguintes circunstâncias (Quadro 1):

Quadro 1 - Condições associadas a resultados falso-negativos da PT (PAI; MENZIES, 2009; RUFFINO-NETTO, 2006).

Técnicas
Tuberculina malconservada, exposta à luz
Contaminação com fungos, diluição errada, manutenção em frascos inadequados e desnaturação
Injeção profunda ou quantidade insuficiente; uso de seringas e agulhas inadequadas
Administração tardia em relação à aspiração na seringa
Leitor inexperiente ou com vício de leitura
Biológicas
Tuberculose grave ou disseminada
Outras doenças infecciosas agudas virais, bacterianas ou fúngicas
Imunodepressão avançada (aids, uso de corticosteróides, outros imunossupressores e quimioterápicos)
Vacinação com vírus vivos
Neoplasias, especialmente as de cabeça e pescoço e as doenças linfoproliferativas
Desnutrição, diabetes <i>mellitus</i> , insuficiência renal e outras condições metabólicas
Gravidez
Crianças com menos de 3 meses de vida
Idosos (> 65 anos)
Luz ultravioleta
Febre durante o período da feitura da PT e nas horas que sucedem
Linfogranulomatose benigna ou maligna
Desidratação acentuada

Indicações

- na investigação de infecção latente no adulto; e
- na investigação de infecção latente e de TB doença em crianças.

Indivíduos com PT documentada e resultado igual ou superior a 10mm não devem ser retestados.

Diagnóstico histopatológico

É um método empregado na investigação das formas extrapulmonares, ou nas formas pulmonares que se apresentam radiologicamente como doença difusa, por exemplo, na TB miliar, ou em indivíduos imunossuprimidos.

Nos pacientes não imunossuprimidos, a baciloscopia do tecido usualmente é negativa e a presença de um granuloma, com necrose de caseificação, é compatível com o diagnóstico de TB.

Nos pacientes imunossuprimidos, é menos frequente a presença de granuloma com necrose caseosa, mas é mais frequente a positividade da baciloscopia no material de biópsia. No entanto, o único método diagnóstico de certeza de TB é a cultura seguida da confirmação da espécie *M. tuberculosis* por testes bioquímicos ou moleculares e, por isso, todo material coletado por biópsia deve também ser armazenado em água destilada ou em soro fisiológico 0,9% e enviado para cultura em meio específico.

O diagnóstico da tb na criança

A TB na criança (menores de 10 anos) apresenta especificidades que devem ser consideradas durante sua investigação diagnóstica. A forma pulmonar difere do adulto, pois costuma ser abacilífera, isto é, negativa ao exame bacteriológico, pelo reduzido número de bacilos nas lesões. Além disso, crianças, em geral, não são capazes de. Ao término da infância e ao início da adolescência (10 anos ou mais) aparecem formas semelhantes às encontradas em adultos. As lesões passam a ser mais extensas, nos terços superiores dos pulmões, escavadas e disseminadas bilateralmente. Os pacientes quase sempre têm sintomas respiratórios e são mais frequentes resultados positivos à baciloscopia. Nessa faixa de idade, é fácil realizar o exame de escarro e o diagnóstico pode ser comprovado pelos métodos bacteriológicos convencionais (baciloscopia e cultura).

TB PULMONAR NA CRIANÇA

As manifestações clínicas podem ser variadas. O achado clínico que chama atenção na maioria dos casos é a febre, habitualmente moderada, persistente por 15 dias ou mais e frequentemente vespertina. São comuns irritabilidade, tosse, perda de peso, sudorese noturna, às vezes profusa; a hemoptise é rara. Muitas vezes, a suspeita de tuberculose é feita em crianças com diagnóstico de pneumonia sem melhora com o uso de antimicrobianos para germes comuns. Há predomínio da localização pulmonar sobre as demais formas de tuberculose, isto é, as formas extrapulmonares.

Os achados radiográficos mais sugestivos da tuberculose pulmonar em crianças são: adenomegalias hilares e/ou paratraqueais (gânglios mediastínicos aumentados de volume); pneumonias com qualquer aspecto radiológico, de evolução lenta, às vezes associadas a adenomegalias mediastínicas, ou que cavitam durante a evolução; infiltrado nodular difuso (padrão miliar). O diagnóstico de tuberculose pulmonar, na prática, segundo o sistema de escore validado em nosso meio está resumido no quadro 1. Pelo sistema de pontuação:

- 40 pontos – permite iniciar o tratamento do paciente;
- 30 pontos – pode ser considerado como indicativo de tuberculose e orienta o início de tratamento da criança a critério clínico; e
- < 30 pontos – a criança deverá continuar a ser investigada. Deverá ser feito diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares e podem ser empregados métodos complementares de diagnóstico nesse sentido como lavado gástrico, broncoscopia, escarro induzido, punções e métodos rápidos.

Quadro 2 - Diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e em adolescentes negativos à baciloscopia

Quadro clínico – radiológico		Contato com adulto tuberculoso	Teste tuberculínico*	Estado nutricional
Febre ou sintomas como: tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese > 2 semanas 15 pts	Adenomegalia hilar ou padrão miliar Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado > 2 semanas Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) > 2 semanas evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes comuns 15 pts	Próximo, nos últimos dois anos 10 pts	≥ 5mm em não vacinados com BCG; vacinados ≥ 2 anos; imunossuprimidos ou ≥ 10mm em vacinados < 2 anos 15 pts	Desnutrição grave 5 pts
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas 5 pts	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas 5 pts	Ocasional ou negativo 0 pts	0 - 4mm 0 pts	0 pts
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos	Radiografia normal			

Nota: pts = pontos; esta interpretação não se aplica a revacinados em BCG.

Interpretação:	Maior ou igual a 40 pontos Diagnóstico muito provável	30 a 35 pontos Diagnóstico possível	Igual ou inferior a 25 pontos Diagnóstico pouco provável
----------------	--	--	---

O lavado gástrico somente é indicado quando for possível a realização de cultura para *M. tuberculosis*. O exame de escarro (baciloscopia e cultura), em geral, somente é possível a partir dos 5 ou 6 anos de idade.

TB EXTRAPULMONAR NA CRIANÇA

Cerca de 20% dos casos de TB em crianças têm apresentação extrapulmonar. As formas mais frequentes são: ganglionar periférica, pleural, óssea e a meningoencefálica (SANT'ANNA et al., 2009).

Tuberculose perinatal

É a forma de TB do recém-nascido, cuja transmissão pode ocorrer durante a gravidez (TB congênita) ou no período neonatal. Na TB congênita, a transmissão ocorre por disseminação hematogênica da TB materna, da tuberculose genital (endometrite, cervicite) e por aspiração ou ingestão do líquido amniótico infectado ou das secreções genitais ou do colostro. É uma forma rara. No período pós-natal, a transmissão pode ocorrer por meio do contato intradomiciliar do recém-nascido com indivíduos com TB pulmonar bacilífera.

Na TB congênita, o parto prematuro ocorre em cerca de 50% dos casos. O recém-nascido cursa com quadro de infecção congênita ou sepse bacteriana: febre, letargia ou irritabilidade, dificuldade respiratória, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, distensão abdominal, otorreia, lesões dermatológicas, anorexia, vômitos, diarreia com sangue, icterícia, convulsões, cianose, apneia, ascite, pouco ganho de peso, anemia, plaquetopenia. A letalidade é superior a 50%, mesmo com o tratamento adequado.

A TB perinatal pode ser suspeitada em recém-nascidos, cuja mãe teve TB ativa grave durante a gravidez ou, após o parto, esteve em contato com qualquer pessoa da família com TB. Justifica-se o exame da placenta (histopatologia e cultura para *M. tuberculosis*) no caso de recém-nascido, cuja mãe está com TB em atividade no momento do parto.

No recém-nascido, aparece o padrão miliar à radiografia em metade dos casos; a ultrassonografia abdominal pode mostrar pequenos focos no fígado e baço, macronódulos e dilatação do trato biliar; podem ser necessárias biópsias de fígado ou medula óssea. O tratamento segue o esquema básico associado à piridoxina até o final, para reduzir o risco dos efeitos colaterais da isoniazida.

TRATAMENTO

A tuberculose é uma doença curável em praticamente 100% dos casos novos, sensíveis aos medicamentos antiTB, desde que obedecidos os princípios básicos da terapia medicamentosa e a adequada operacionalização do tratamento.

O tratamento dos bacilíferos é a atividade prioritária de controle da tuberculose, uma vez que permite interromper a cadeia de transmissão.

Todos os casos com baciloscopia negativa e suspeita clínica e/ou radiológica de TB devem ter cultura solicitada e serem encaminhados para elucidação diagnóstica em uma referência. O tratamento para caso suspeito de tuberculose sem comprovação bacteriológica pode ser iniciado por diagnóstico de probabilidade, após tentativa de tratamento inespecífico com antimicrobiano de largo espectro, sem melhora dos sintomas e após criteriosa avaliação clínica (evitar uso de fluoroquinolonas em suspeita de TB por seu potencial uso em tratamentos especiais). Uma vez iniciado o tratamento, ele não deve ser interrompido, salvo após uma rigorosa revisão clínica e laboratorial que determine mudanças de diagnóstico.

Compete aos serviços de saúde prover os meios necessários para garantir que toda a pessoa com diagnóstico de tuberculose venha a ser, sem atraso, adequadamente tratada. A condição básica para o êxito do tratamento é a adesão do paciente e, para tanto, é necessário que sejam observados:

Acolhimento – O acolhimento é uma forma de relação entre o serviço/usuário com escuta qualificada para desvelar as necessidades dos que buscam as unidades de saúde para uma produção do cuidado com responsabilidade, solidariedade e compromisso. Tal entendimento requer perceber o usuário a partir de suas necessidades pessoais e/ ou familiares, de suas condições de vida, do vínculo entre o serviço e os trabalhadores que produzem o cuidado, da autonomia no seu modo de viver, da queixa biológica que o levou a procurar o serviço de saúde e de ser alguém singular.

Requer uma atitude de mudança no fazer em saúde e implica protagonismo dos sujeitos envolvidos no processo de produção de saúde; elaboração de projetos terapêuticos individuais e coletivos com equipes de referência em atenção diária que sejam responsáveis e gestoras desses projetos (horizontalização por linhas de cuidado) e uma postura de escuta e compromisso para dar respostas às necessidades de saúde trazidas pelo usuário, de maneira que inclua sua cultura, seus saberes e sua capacidade de avaliar riscos. O importante é buscar acolher os usuários integrando-os às equipes, minimizando os entraves no decorrer do processo de tratamento e cura da tuberculose e respeitando a dignidade e a autonomia daqueles que buscam os serviços de saúde.

Informação adequada – A informação ao paciente sobre sua doença, a duração do tratamento prescrito, a importância da regularidade no uso dos medicamentos, as graves consequências advindas da interrupção ou do abandono do tratamento são

fundamentais para o sucesso terapêutico. Essa é uma atividade de educação para o tratamento que deve ser desenvolvida durante as consultas e entrevistas, tanto iniciais quanto subsequentes. Na oportunidade, a equipe de saúde, além de conscientizar o paciente da importância de sua colaboração no tratamento, estabelece com ele e familiares uma relação de cooperação mútua.

Período de transmissibilidade após início do tratamento

A transmissibilidade está presente desde os primeiros sintomas respiratórios, caindo rapidamente após o início de tratamento efetivo. Durante muitos anos considerou-se que, após 15 dias de tratamento o paciente já não transmitia a doença. Na prática, quando o paciente não tem história de tratamento anterior nem outros riscos conhecidos de resistência, pode-se considerar que, após 15 dias de tratamento e havendo melhora clínica, o paciente pode ser considerado não infectante. No entanto, com base em evidências de transmissão da tuberculose resistente às drogas, recomenda-se que seja também considerada a negatificação da baciloscopia para que as precauções com o contágio sejam desmobilizadas, em especial para biossegurança nos serviços de saúde.

A escolha do melhor esquema de tratamento

Levando-se em consideração o comportamento metabólico e localização do bacilo, o esquema terapêutico antituberculose deve atender a três grandes objetivos:

- ter atividade bactericida precoce;
- ser capaz de prevenir a emergência de bacilos resistentes; e
- ter atividade esterilizante.

1. Atividade bactericida precoce

É a capacidade de matar o maior número de bacilos, o mais rapidamente possível, diminuindo a infectividade do caso-índice no início do tratamento. Em geral, após duas a três semanas de tratamento com esquema antiTB que inclua fármacos com atividade bactericida precoce, a maior parte dos doentes deixa de ser bacilífero (ter baciloscopia direta de escarro positiva), diminuindo assim a possibilidade de transmissão da doença. Os medicamentos com maior atividade bactericida precoce são a H, S e a R.

2. Prevenção da emergência de resistência

O único mecanismo pelo qual emerge a resistência micobacteriana em um indivíduo portador de TB é por meio da seleção de bacilos mutantes primariamente resistentes em uma população selvagem. Como pode ser visto no quadro abaixo, cada população micobacteriana tem diferentes proporções de bacilos com resistência natural aos diferentes medicamentos antiTB.

Assim, a forma de evitar a seleção de bacilos resistentes é a utilização de esquemas terapêuticos com diferentes fármacos antiTB simultaneamente, uma vez que bacilos naturalmente resistentes a um medicamento podem ser sensíveis a outro.

3. Atividade esterilizante

Atividade esterilizante é a capacidade de eliminar virtualmente todos os bacilos de uma lesão. A adequada esterilização de uma lesão é o que impede a recidiva da tuberculose após o tratamento. Pacientes cuja lesão não estava esterilizada ao final do tratamento são os que têm recidiva da doença.

Os fármacos antituberculose de primeira linha associados possuem as propriedades relacionadas anteriormente para o sucesso de um bom esquema terapêutico. H e R são os medicamentos de maior poder bactericida, sendo ativos em todas as populações bacilares sensíveis, quer intracavitárias, nos granulomas, ou intracelulares. R é o medicamento com Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil 59 Secretaria de Vigilância em Saúde/MS maior poder esterilizante. Z e a S também são bactericidas contra algumas populações de bacilos. Z é ativa apenas em meio ácido (intracelular ou no interior dos granulomas); S é bactericida contra os bacilos de multiplicação rápida (localizados no interior das cavidades pulmonares). O E é bacteriostático e utilizado em associação com medicamentos mais potentes para prevenir a emergência de bacilos resistentes.

Regimes de tratamento

O tratamento será desenvolvido sob regime ambulatorial, diretamente observado (TDO).

A hospitalização é recomendada em casos especiais e de acordo com as seguintes prioridades:

- meningoencefalite tuberculosa;
- intolerância aos medicamentos antiTB incontrolável em ambulatório;
- estado geral que não permita tratamento em ambulatório;
- intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas relacionadas ou não à TB que necessitem de tratamento e/ou procedimento em unidade hospitalar; e
- casos em situação de vulnerabilidade social como ausência de residência fixa ou grupos com maior possibilidade de abandono, especialmente se for um caso de retratamento, falência ou multirresistência.

O período de internação deve ser reduzido ao mínimo possível, limitando-se ao tempo suficiente para atender às razões que determinaram sua indicação. As orientações de biossegurança devem ser observadas.

Esquemas de tratamento

A apresentação farmacológica desse esquema passa a ser em comprimidos de doses fixas combinadas dos quatro medicamentos (RHZE), nas seguintes dosagens: R 150mg, H 75mg, Z 400mg e E 275mg.

Essa recomendação e a apresentação farmacológica são as preconizadas pela Organização Mundial da Saúde e utilizadas na maioria dos países, para adultos e adolescentes.

Para as crianças (abaixo de 10 anos) permanece a recomendação do Esquema RHZ.

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 ao 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.

Em todos os esquemas a medicação é de uso diário e deverá ser administrada em uma única tomada.

Atenção especial deve ser dada ao tratamento dos grupos considerados de alto risco para toxicidade, constituído por pessoas com mais de 60 anos, em mau estado geral, alcoolistas, infectadas por HIV, em uso concomitante de medicamentos anticonvulsivantes e pessoas que manifestem alterações hepáticas. A rifampicina interfere na ação dos contraceptivos orais, devendo as mulheres, em uso deste medicamento, receberem orientação para utilizar outros métodos anticoncepcionais.

Em crianças menores de 5 anos que apresentem dificuldade para ingerir os comprimidos, recomenda-se o uso dos medicamentos em forma de xarope ou suspensão.

Para efeito de indicação de esquemas terapêuticos, considera-se:

Caso novo ou virgens de tratamento – VT: pacientes que nunca se submeteram ao tratamento antiTB ou o fizeram por até 30 dias.

Retratamento ou com tratamento anterior – TA: pessoa já tratada para TB por mais de 30 dias que necessite de novo tratamento por recidiva após cura – RC ou retorno após abandono – RA.

O paciente que retorna ao sistema após abandono deve ter sua doença confirmada por nova investigação diagnóstica por baciloscopia, devendo ser solicitada cultura, identificação e teste de sensibilidade, antes da reintrodução do tratamento antiTB básico.

Falência – Persistência da positividade do escarro ao final do tratamento. São também classificados como casos de falência aqueles que, no início do tratamento, são fortemente positivos (++ ou +++) e mantêm essa situação até o quarto mês ou aqueles com positividade

inicial seguida de negatificação e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento.

Esquemas preconizados segundo situação de tratamento do paciente e unidades de atendimento

Situação	Esquema Indicado	Local de realização
Caso novo	Esquema Básico	Atenção Básica
Com tratamento anterior: Recidiva após cura – RC Retorno após abandono – RA	Esquema Básico até o resultado da cultura e TS	Atenção Básica ↓ Referência terciária (dependendo do resultado do TS)
Tratamentos especiais: hepatopatias, efeitos colaterais maiores, HIV/aids e uso de imonossuppressores.	Esquemas Especiais	Referência Secundária
Tuberculose meningoencefálica	Esquema para Meningoencefalite	Hospitais inicialmente
Falência por multirresistência, mono e polirresistência ao tratamento antiTB.	Esquema Especiais para mono/poli e multirresistência	Referência Terciária

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

Indicação:

- a) 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; e
- b) 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.

Esquema básico para o tratamento da TB em adultos e adolescentes

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	20kg a 35kg	2 comprimidos	2
		36kg a 50kg	3 comprimidos	
		> 50kg	4 comprimidos	
4 RH Fase de manutenção	RH Comprimido ou cápsula de 300/200 ou de 150/100 ou comprimidos de 150/75*	20 a 35kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200mg ou 2 comprimidos de 150/75*	4
		36kg a 50kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200mg + 1 comprimido ou cápsula de 150/100mg ou 3 comprimidos de 150/75*	
		> 50kg	2 comprimidos ou cápsulas de 300/200mg 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 (50mg/dia) durante a gestação pela toxicidade neurológica (devido à isoniazida) no recém-nascido.
* As apresentações em comprimidos de Rifampicina/Isoniazida de 150/75mg estão substituindo as apresentações de RH 300/200 e 150/100 e deverão ser adotadas tão logo estejam disponíveis.

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

Indicação:

a) casos novos de crianças (< 10 anos), de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto a forma meningoencefálica), infectados ou não pelo HIV; e

b) retratamento: recidiva (independentemente do tempo decorrido do primeiro episódio) ou retorno após abandono com doença ativa em crianças (< 10 anos), exceto a forma meningoencefálica.

Esquema Básico para o tratamento da TB em crianças (< 10 anos)

Fases do tratamento	Fármacos	Peso do doente			
		Até 20kg	>21kg a 35kg	>36kg a 45kg	> 45kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
2 RHZ Fase de Ataque	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
4 RH Fase de manutenção	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

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 clínico-radiológica. Neste 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 clínico-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 nestes casos).
- Monorresistência à R ou H – a manutenção do Esquema Básico com prorrogação 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 3. 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).

Esquema para o tratamento da TB meningoencefálica em adultos e adolescentes

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	20kg a 35kg	2 comprimidos	2
		36kg a 50kg	3 comprimidos	
		> 50kg	4 comprimidos	
7RH Fase de manutenção	RH Comprimido ou cápsula de 300/200 ou de 150/100 ou comprimidos de 150/75*	20kg a 35kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200mg ou 2 comprimidos de 150/75*	7
		36kg a 50kg	1 comprimido ou cápsula de 300/200mg + 1 comprimido ou cápsula de 150/100mg ou 3 comprimidos de 150/75*	
		> 50kg	2 comprimidos ou cápsulas de 300/200mg ou 4 comprimidos de 150/75*	

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 corticosteróide ao esquema antiTB: Prednisona oral (1 -2 mg/kg /dia) por quatro semanas ou dexametasona intravenoso 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.

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

Esquema para a forma meningoencefálica da tuberculose em criança

Utilizar o esquema básico para crianças, prolongando-se a fase de manutenção.

Reações adversas

As reações adversas podem ser divididas em dois grandes grupos: i) reações adversas menores, em que normalmente não é necessária a suspensão do medicamento antiTB; e ii) 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 ao álcool (ingestão diária de álcool > 80g);
- 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 abaixo apresentam de forma resumida as reações adversas menores e maiores e os possíveis fármacos do Esquema Básico a elas associadas e a conduta preconizada.

Efeitos adversos menores ao tratamento antiTB

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 de 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

Efeitos adversos maiores ao tratamento antiTB

Efeito adverso	Provável(eis) fármaco(s) responsável(eis)	Conduta
Exantema ou hipersensibilidade de moderada a grave	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol Estreptomina	Suspender o tratamento; reintroduzir os medicamentos um a um após a resolução do quadro; substituir o esquema nos casos recorrentes 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
Efeito adverso	Provável(eis) fármaco(s) responsável(eis)	Conduta
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 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	Estreptomina	Suspender a estreptomina 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 mioglobinúria e insuficiência renal	Pirazinamida	Suspender a pirazinamida e reiniciar esquema especial sem a referida medicação
<p>O paciente deve ser orientado da ocorrência dos principais efeitos adversos e da necessidade de retornar ao serviço de saúde na presença de algum sintoma que identifique como possivelmente associado ao uso dos medicamentos. O monitoramento laboratorial com hemograma e bioquímica (função renal e hepática) deve ser realizado mensalmente em pacientes com sinais ou sintomas relacionados e em pacientes com maior risco de desenvolvimento de efeitos adversos.</p>		

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 apresentações individualizadas, nas dosagens correspondentes ao peso do paciente.

Esquemas especiais para substituição dos medicamentos de primeira linha

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

Doses dos medicamentos para a composição dos Esquemas especiais

Fármaco	Doses por faixa de peso		
	20kg – 35kg	36kg – 50kg	> 50kg
Rifampicina 300mg	1 cápsula	1 a 2 cápsulas	2 cápsulas
Isoniazida 100mg	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Rifampicina + isoniazida – 150/100 e 300/200mg	1 comprimido ou cápsula de 300/200mg	1 comp ou caps de 300/200 mg + 1 comp 150/100mg	2 comp ou caps de 300/200mg
Pirazinamida 500mg	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Etambutol 400mg	1 a 2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Estreptomicina 1000mg	Meia ampola	Meia a 1 ampola	1 ampola

Condições especiais

Gestante

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 recém-nato, bem como aos adultos que coabitam a mesma residência, 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 (50mg/dia) durante a gestação pelo risco de toxicidade neurológica (devido 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 antes, mas especial atenção devem receber no monitoramento de efeitos adversos. O quadro abaixo descreve a segurança dos fármacos de primeira e segunda linha nessa população.

Segurança dos fármacos antiTB em gestantes e lactantes

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 paraminossalicílico (PAS)
Pirazinamida	Ofloxacina
Etambutol	Capreomicina
Estreptomicina	Clarithromicina
Cicloserina/Terizidona	Clofazimina

Hepatopatias

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, observa-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 na 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, seguida 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 reduzirem para menos de três vezes o limite superior normal em quatro semanas ou em casos graves de tuberculose, iniciar esquema alternativo.

O quadro abaixo sintetiza a recomendação terapêutica para os pacientes com hepatotoxicidade e com hepatopatias prévias ao início do tratamento para tuberculose.

Conduta frente a hepatopatias

Com doença hepática prévia: - hepatite viral aguda - hepatopatia crônica: viral, autoimune e criptogênica - hepatopatia alcoólica: esteatose hepática, hepatite alcoólica	Sem cirrose	TGO/TGP > 3 x LSN	2 SRE / 7RE 2 SHE / 10 HE 3 SEO / 9 EO
		TGO/TGP < 3 x LSN	Esquema Básico
	Com cirrose	3 SEO / 9 EO	
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 / 9 EO

Obs.: limite superior da normalidade – LSN.

Nefropatia

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

Ajuste das doses dos medicamentos em nefropatas

Medicamento	Método	Clearance de creatinina		
		> 50 - 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%
Estreptomina	Tempo	24h	24 - 72h	72 - 96h

Interações medicamentosas dos medicamentos de primeira linha:

Rifampicina:

- Anticoagulantes orais (diminui o nível sérico)
- Anticoncepcionais (diminui o nível sérico)
- Hipoglicemiantes orais (diminui o nível sérico)
- Beta agonistas (diminui o nível sérico)
- Cetoconazol (diminui o nível sérico)
- Corticoides (diminui o nível sérico)
- Digitálicos (diminui o nível sérico)
- Enalapril (diminui o nível sérico) - Metadona (diminui o nível sérico)
- Narcóticos e analgésicos (diminui o nível sérico)
- Propafenona (diminui o nível sérico)
- Qinidina (diminui o nível sérico)
- Teofilina (diminui o nível sérico)
- Isoniazida Cetoconazol (maior hepatotoxicidade)
- Fenil hidantoínas (maior hepatotoxicidade)
- Etionamida (maior hepatotoxicidade) - Isoniazida (maior hepatotoxicidade)
- Sulfas (maior hepatotoxicidade) Pirazinamida (maior excreção do ácido úrico)
- Sulfaniluréias (hipoglicemia)
- Ritonavir (aumenta toxicidade da Rifampicina, enquanto seus níveis séricos são diminuídos)
- Indinavir (aumenta a toxicidade da Rifampicina, enquanto seus níveis séricos são diminuídos)
- Saquinavir (aumenta a toxicidade da Rifampicina, enquanto seus níveis séricos são diminuídos)

Isoniazida:

- Antiácidos (diminui a absorção da Isoniazida)
- Derivados imidazólicos (diminui a absorção da Isoniazida)
- Fenil hidantoinatos (maior hepatotoxicidade)

- Rifampicina (maior hepatotoxicidade)
- Acetaminofen (diminui o seu metabolismo)
- Benzodiazepínicos (aumenta seu efeito) - Carbamazepina (indução de toxicidade)
- Cicloserina (maior neurotoxicidade)
- Corticóides (maior metabolismo da Isoniazida)
- Queijos e vinhos (inibição da MAO)
- Sulfaniluréis (hipoglicemia)
- Dideoxyinosine – DDI – e Dideoxycytidine – DDC (potencializam a neurite periférica)

Pirazinamida:

- Rifampicina (maior hepatotoxicidade)
- Isoniazida (maior hepatotoxicidade)
- Cetoconazol (maior hepatotoxicidade)

Etambutol:

- Antiácidos (diminui a absorção do Etambutol)
- Dideoxyinosine – DDI – e Dideoxycytidine – DDC (potencializam a neurite periférica)

Estreptomicina:

- Cefalosporinas (maior nefrotoxicidade)
- Polimixinas (maior nefrotoxicidade)
- Drogas curarizantes (efeito aditivo)

Controle do tratamento

O controle do tratamento consiste na execução de atividades programáticas que permitem o acompanhamento da evolução da doença, utilização correta dos medicamentos e o sucesso terapêutico.

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 final 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 de 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, seguido por tapotagem, respeitando-se as medidas de biossegurança recomendadas (ver capítulo Medidas para reduzir a transmissão do mycobacterium tuberculosis).

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 final do tratamento.

Controle do tratamento em crianças e adolescentes

O controle do tratamento da tuberculose em crianças e adolescentes assume diversas especificidades:

1. Similar à abordagem terapêutica do paciente adulto, nestes casos a adesão deve ser de toda a família. Em muitos casos há mais de um indivíduo doente em casa: a criança e o adulto que lhe transmitiu a doença.

2. A criança deverá ser orientada em seu tratamento à medida do seu entendimento; o adolescente deve ser bem esclarecido sobre os malefícios do abandono.

3. Apesar de infrequente, a família deve ser informada sobre os efeitos adversos do tratamento e orientada sobre o retorno nestes casos.

4. A avaliação deverá ser mensal. A criança responde clinicamente em cerca de uma semana, com melhora da febre. Logo na consulta de primeiro mês de tratamento nota-se o ganho de peso e a melhora da tosse nos casos pulmonares.

5. O controle do tratamento, além de clínico, é radiológico. A radiografia de tórax deve ser realizada com um mês de tratamento ambulatorial, para confirmar a melhora com diminuição dos achados anteriores ou até para afastar outras doenças, caso a evolução não seja favorável. A segunda radiografia de controle deverá ser feita ao término do tratamento ou, quando da solicitação do médico assistente, a qualquer tempo.

6. Como raramente há a baciloscopia que confirme o diagnóstico de tuberculose na criança, a melhora clínico-radiológica passa a ser um dos critérios que corroboram o diagnóstico.

7. Acompanhar a evolução do tratamento e a baciloscopia do adulto bacilífero, confirmando a anulação da fonte de infecção.

8. Analisar criteriosamente os fatores de risco para o abandono: crianças menores de 1 ano, com história prévia de abandono e aquelas cujo pai está ausente ou é usuário de drogas ilícitas.

TUBERCULOSE E HIV

O advento da epidemia do HIV/aids nos países endêmicos para tuberculose tem acarretado aumento significativo de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa e formas extrapulmonares. Embora sejam menos infectantes que os pacientes com baciloscopia positiva, estes pacientes, em geral, são mais imunocomprometidos, apresentam mais reações adversas aos medicamentos e têm maiores taxas de mortalidade agravadas pelo diagnóstico tardio dessas formas.

É frequente a descoberta da soropositividade para HIV durante o diagnóstico de tuberculose. Estima-se no Brasil que, embora a oferta de testagem seja de aproximadamente 70%, apenas cerca de 50% têm acesso ao seu resultado em momento oportuno, com uma prevalência de positividade de 15%. Além disso, a tuberculose é a maior causa de morte entre pessoas que vivem com HIV, sendo a taxa de óbito na coinfeção de 20%.

Portanto, o controle da coinfeção TB/HIV exige a implantação de um programa que permita reduzir a carga de ambas as doenças e que seja baseado em uma rede de atenção integral, ágil e resolutiva. Entre seus objetivos estão:

1. Garantir aos pacientes com tuberculose

- a) Acesso precoce ao diagnóstico da infecção pelo HIV por meio da oferta do teste (ver capítulo Tuberculose e HIV tópico Teste anti-HIV em pacientes com tuberculose).
- b) Acesso ao tratamento antirretroviral, quando pertinente.

2. Garantir às pessoas vivendo com HIV

- a) Realização da PT e acesso ao tratamento da infecção latente (quimioprofilaxia) da tuberculose, quando indicado.
- b) Diagnóstico precoce da tuberculose ativa nos pacientes com manifestações clínicas sugestivas.

Diagnóstico clínico-epidemiológico

Em pacientes HIV positivos a apresentação clínica da tuberculose é influenciada pelo grau de imunossupressão e, de maneira geral, a investigação diagnóstica da tuberculose na coinfeção é semelhante à investigação na população geral.

Devido à maior frequência de formas extrapulmonares e disseminadas em pessoas infectadas pelo HIV, a investigação adequada requer uma estrutura diagnóstica que envolve Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil 76 Secretaria de Vigilância em Saúde/MS a realização de procedimentos invasivos para coleta de espécimes clínicos como líquido pleural, líquido ou biópsia de órgãos sólidos (por exemplo, linfonodos e pleura).

O diagnóstico bacteriológico é ainda mais importante na coinfeção para confirmar a presença de TB ativa, realizar o diagnóstico diferencial com outros agravos e conhecer o perfil de sensibilidade aos medicamentos para TB.

A coleta de escarro para baciloscopia, cultura, identificação da espécie e realização de teste de sensibilidade – TS deve ser insistentemente realizada como rotina de investigação de casos suspeitos de TB, utilizando, quando necessário, o escarro induzido ou broncoscopia.

A cultura de outras secreções (formas extrapulmonares), as hemoculturas para micobactérias e fungos, bem como a punção aspirativa e a biópsia de medula óssea, devem ser realizadas como parte da rotina de investigação, principalmente nos casos de TB disseminada.

Independentemente da hipótese diagnóstica, sempre que forem realizadas biópsias de tecido, devem ser feitos: exame direto do fragmento, cultivo para bactérias, fungos e micobactérias, bem como exame histopatológico para estabelecer o diagnóstico de certeza, com achados histopatológicos que variam desde uma inflamação granulomatosa típica até granulomas frouxos ou ausentes, de acordo com a progressão da imunodeficiência. Não é incomum a presença concomitante de outra condição definidora de aids, o que justifica a insistência para identificar o *M. tuberculosis* e excluir outros diagnósticos.

Nas formas pulmonares em pacientes com linfócitos CD4+ > 350 cel/mm³ a apresentação clínica é semelhante a pacientes não infectados, sendo a tuberculose frequentemente delimitada aos pulmões e radiografia de tórax com infiltrado em lobos superiores com ou sem cavitação ou derrame pleural, que pode ser mensurado pela ultrassonografia de tórax. Pacientes infectados pelo HIV com tuberculose pulmonar tendem a apresentar mais comumente perda de peso e febre e menos tosse e hemoptise quando comparados com pacientes não infectados pelo HIV.

Apresentação pulmonar atípica é frequente na coinfeção e é um sinal sugestivo de imunodeficiência avançada, sendo comum a presença apenas de infiltrado em segmento(s) inferior(es) e/ou linfadenomegalias no hilo pulmonar. Nesse caso, as lesões podem ser mais bem definidas pela tomografia computadorizada de alta resolução.

No caso das formas extrapulmonares os exames de imagem, tais como ultrassonografia e tomografia computadorizada, podem contribuir para a identificação de hepatomegalia, esplenomegalia ou linfadenomegalias abdominais, orientando a coleta de materiais e fortalecendo o diagnóstico de TB disseminada.

Nos pacientes que já iniciaram o tratamento antirretroviral (TARV), o diagnóstico de TB pode ser evidenciado pela síndrome da reconstituição imune e inclui: febre, perda de peso e sinais de intensa reação inflamatória local, tais como linfadenite, consolidação pulmonar, infiltrados e nódulos.

É sempre necessário realizar o diagnóstico diferencial com outras doenças oportunistas, tais como linfomas, micobacterioses atípicas e micoses (como histoplasmose e criptococose).

Teste anti-hiv em pacientes com tuberculose

Face à elevada prevalência da coinfeção tuberculose e HIV no Brasil, a segunda década de acesso universal ao tratamento antirretroviral altamente ativo impõe a importância de ampliar o acesso da população, particularmente os portadores de TB, ao diagnóstico da infecção pelo HIV. Pelas características da resposta nacional às duas doenças, o Brasil possui tecnologia e profissionais da saúde com capacidade de responder ao desafio de controlar a coinfeção. Dessa forma, um grande esforço vem sendo empreendido para ampliar o acesso à testagem anti-HIV. A implantação dessa prática estabelece vantagens, entre as quais se destacam o diagnóstico precoce, com potencial impacto na diminuição da transmissão do HIV, sua morbidade e mortalidade.

Controle dos contatos

A atividade de controle de contatos deve ser considerada uma ferramenta importante para prevenir o adoecimento e diagnosticar precocemente casos de doença ativa nesta população, e pode ser priorizada pelos programas de controle de TB (WHO, 2008).

O controle de contato deve ser realizado fundamentalmente pela atenção básica. Os serviços devem se estruturar para que esta prática de grande repercussão para o controle da TB seja otimizada.

Nos serviços que já realizam controle de contatos, esforços adicionais devem ser feitos para ampliação do cuidado entre os assintomáticos e também a instituição do tratamento da infecção latente (quimioprofilaxia secundária), quando indicado. Nestes casos, a unidade de saúde deve não só garantir o acesso à isoniazida mas também criar condições operacionais para o adequado seguimento dessas pessoas, incluindo o manejo dos efeitos adversos, vigilância sobre faltosos etc.

Definições para proceder ao controle de contatos

Caso índice – Todo paciente com TB pulmonar ativa, prioritariamente com baciloscopia positiva.

Contato – Toda pessoa que convive no mesmo ambiente com o caso índice, no momento do diagnóstico da TB. Esse convívio pode se dar em casa e/ou em ambientes de trabalho, instituições de longa permanência, escola ou pré-escola. A avaliação do grau de exposição do contato deve ser individualizada, considerando-se a forma da doença, o ambiente e o tempo de exposição.

Observação: Tendo em vista que crianças com TB em geral desenvolvem a doença após transmissão por um contato adulto bacilífero, preconiza-se a investigação de todos os seus contatos, independentemente da forma clínica da criança, a fim de se identificar não somente os casos de ILTB, mas, principalmente, o caso índice, interrompendo assim a cadeia de transmissão.

Contatos menores de cinco anos, pessoas com HIV-aids e portadores de condições consideradas de alto risco devem ser considerados prioritários no processo de avaliação de contatos e tratamento de ILTB.

Processo de avaliação de contatos

1. O caso índice deve ser entrevistado o quanto antes para identificação das pessoas que serão consideradas contatos.

2. Os contatos e suas respectivas idades devem ser listados. O tipo de convívio deve ser estabelecido (casa, ambiente de trabalho, escola etc.) e formas de localização devem ser identificadas (endereço e/ou telefone).

3. Sempre que possível realizar visita domiciliar para melhor entendimento das circunstâncias que caracterizam os contatos identificados na entrevista do caso índice.

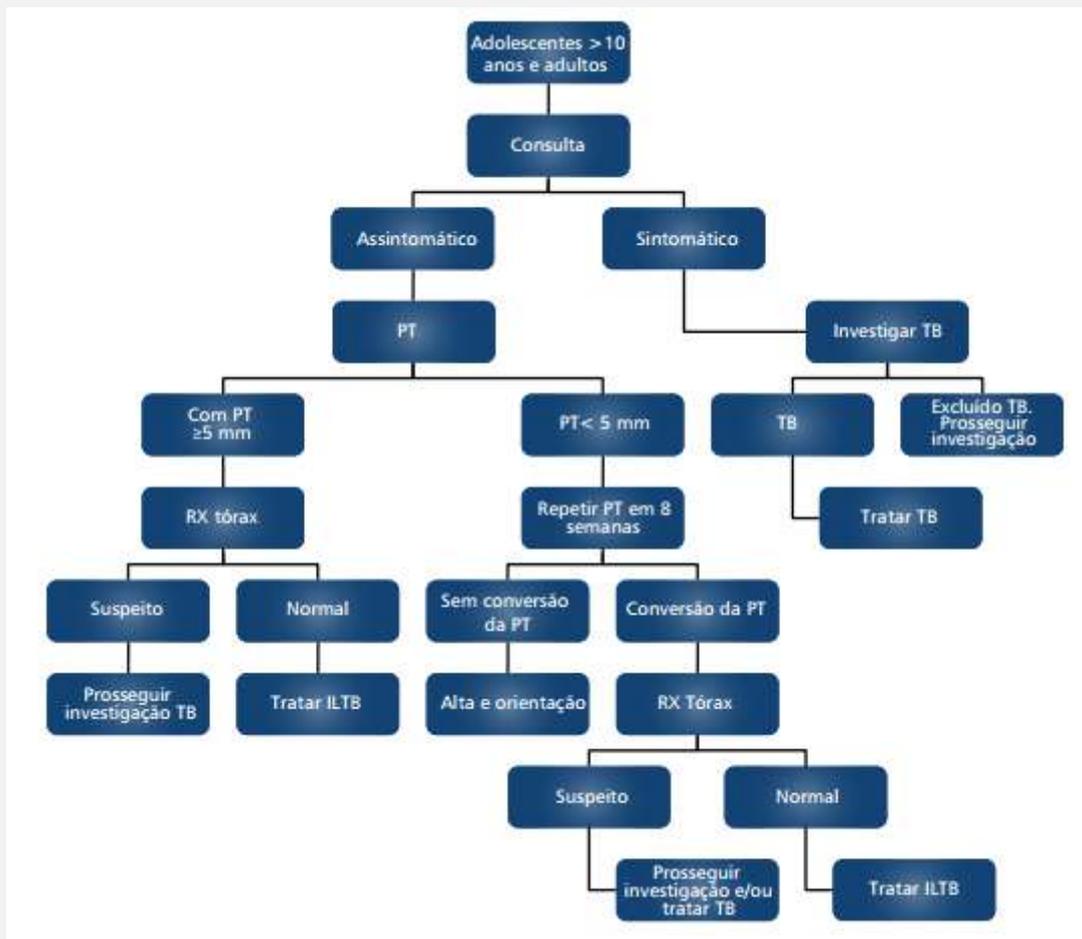
4. Todos os contatos serão convidados a comparecer à unidade de saúde para serem avaliados. Essa avaliação consiste na realização de criteriosa anamnese e exame físico:

- Sintomáticos crianças ou adultos (incluindo pessoas com HIV/aids) deverão ter sua investigação diagnóstica ampliada com radiografia de tórax, baciloscopia de escarro e/ou outros exames, de acordo com cada caso (ver capítulo Diagnóstico).

- Assintomáticos adultos e adolescentes (> 10 anos) – realizar PT e tratar ou não ILTB, conforme orientações do capítulo Tratamento preventivo da tuberculose, após afastada doença ativa por meio de exame radiológico. O PNCT recomenda que contatos adultos com PT \geq 5mm devem fazer o tratamento da infecção latente. Se a PT for < 5mm deve-se repeti-la entre cinco e oito semanas após a primeira PT (MENZIES, 1999) para verificação de possível conversão por infecção recente. Será considerada conversão da PT quando houver um incremento de pelo menos 10mm em relação a PT anterior.

- Contatos com história prévia de TB tratada anteriormente com quaisquer resultados da PT não devem ser tratados para ILTB. • Contatos coinfectados com HIV (ver capítulo Tratamento preventivo da tuberculose).

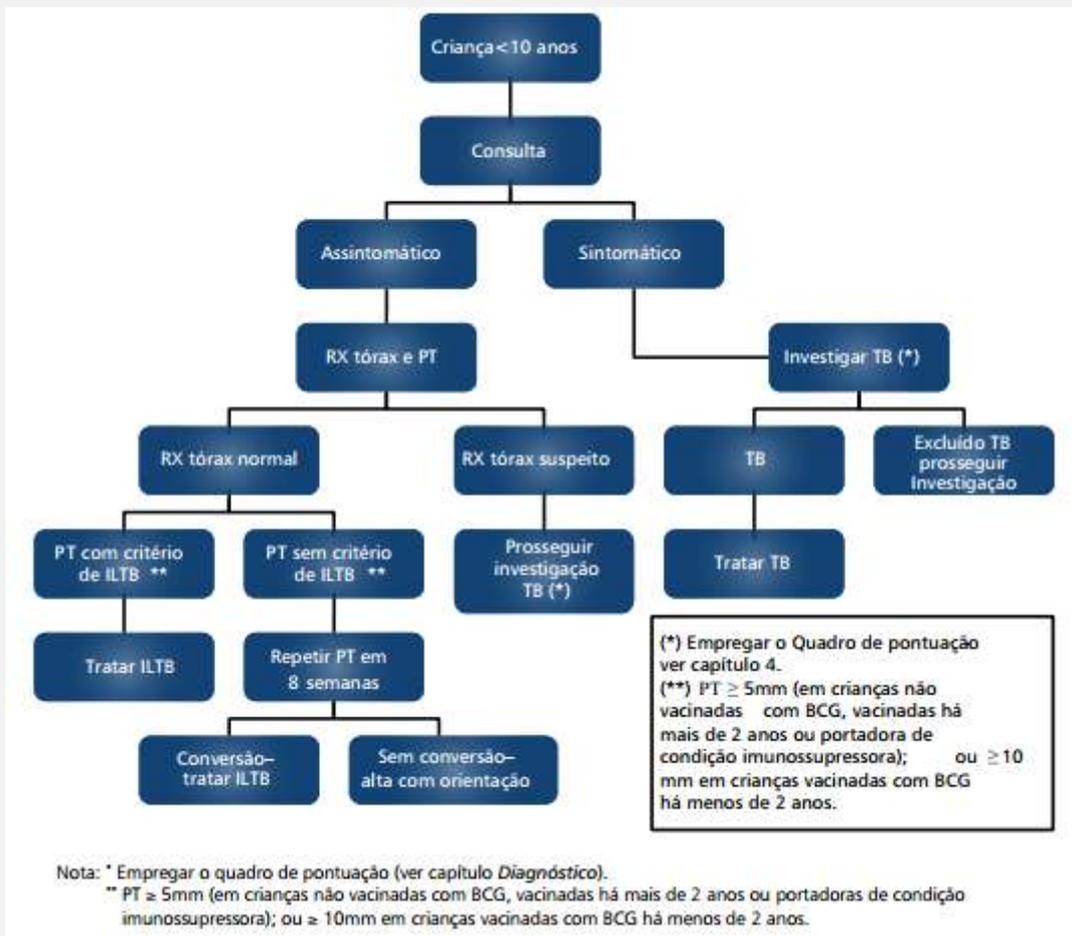
Fluxograma para investigação de contatos adultos e adolescentes (> 10 anos)



A recomendação para a ampliação do tratamento de ILTB em contatos adultos é medida de grande impacto para o controle da doença. Entretanto, a operacionalização desse procedimento pode ser dificultada dependendo das condições do serviço. Recomenda-se que essas ações sejam implantadas prioritariamente em:

- municípios com taxa de incidência < 50/100.000 ou
- serviços com taxa de abandono do tratamento da TB < 5% ou
- serviços com taxa de cura > 85%. Serviços e/ou municípios que não tenham atingido um dos indicadores antes descritos, mas que estejam em condições operacionais favoráveis, deverão iniciar a ampliação do tratamento da ILTB para contatos adultos.
- Assintomáticos crianças – realizar PT e radiografia de tórax na primeira consulta. Se PT ≥ 5mm (em crianças não vacinadas com BCG, crianças vacinadas há mais de dois anos ou portadoras de qualquer condição imunossupressora); ou ≥ 10mm em crianças vacinadas com BCG há menos de dois anos, tratar ILTB. Se PT não preencher os critérios mencionados, repeti-la em oito semanas. Em caso de conversão, tratar ILTB.

Fluxograma para avaliação de contatos crianças (< 10 anos)



Contatos infectados pelo HIV deverão tratar ILTB independentemente do resultado da PT (ver capítulo Tratamento preventivo da tuberculose).

1. Se os contatos não comparecerem à unidade de saúde, a visita domiciliar deve ser realizada.
2. O resultado da avaliação do contato deve ser registrado em prontuário ou ficha específica. Os contatos registrados e examinados devem ser informados no Livro de Registro e Acompanhamento de Tratamento de Casos, em campo específico.
3. Após serem avaliados, não sendo constatada TB ou não existindo indicação de tratamento da ILTB, deverão ser orientados a retornar à unidade de saúde, em caso de aparecimento de sinais e sintomas sugestivos de tuberculose, particularmente sintomas respiratórios.
4. Para conduta em caso de recém-nascidos coabitantes de caso índice bacilífero, ver capítulo Tratamento preventivo da tuberculose.

TRATAMENTO PREVENTIVO DA TUBERCULOSE

A suscetibilidade à infecção é praticamente universal. A maioria das pessoas resiste ao adoecimento após a infecção e desenvolve imunidade parcial à doença. No entanto, alguns bacilos permanecem vivos, embora bloqueados pela reação inflamatória do organismo. Cerca de 5% das pessoas não conseguem impedir a multiplicação dos bacilos e adoecem na sequência da primo-infecção. Outros 5%, apesar de bloquearem a infecção nesta fase, adoecem posteriormente por reativação desses bacilos ou em consequência de exposição a uma nova fonte de infecção.

Fatores relacionados à competência do sistema imunológico podem aumentar o risco de adoecimento. Entre estes, destaca-se a infecção pelo HIV. Outros fatores de risco: doenças ou tratamentos imunodepressores; idade – menor do que 2 anos ou maior do que 60 anos; e desnutrição.

O maior risco de adoecimento se concentra nos primeiros dois anos após a primo-infecção, mas o período de incubação pode se estender por muitos anos e mesmo décadas.

Prevenção da infecção latente ou quimioprevenção primária

Recomenda-se a prevenção da infecção tuberculosa em recém-nascidos coabitantes de caso índice bacilífero. Nestes casos, o recém-nascido não deverá ser vacinado ao nascer. A H é administrada por três meses e, após esse período, faz-se a PT. Se o resultado da PT for $\geq 5\text{mm}$, a quimioprevenção – QP deve ser mantida por mais três a seis meses, caso contrário interrompe-se o uso da isoniazida e vacina-se com BCG.

Fluxograma para quimioprevenção primária em recém-nascidos



Tratamento da infecção latente ou quimioprofilaxia secundária

O tratamento da ILTB com H reduz em 60% a 90% o risco de adoecimento. Esta variação se deve à duração e à adesão ao tratamento.

Fármaco utilizado

Isoniazida – na dose de 5mg/kg a 10 mg/kg de peso até a dose máxima de 300mg/dia.

Tempo de tratamento

Deve ser realizado por um período mínimo de seis meses.

Observação 1 – Há evidências de que o uso por nove meses protege mais do que o uso por seis meses (COMSTOCK, 1999), principalmente em pacientes com HIV/aids (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2000; THOMPSON, 1982). Para fazer a opção entre seis e nove meses de tratamento deve-se considerar a viabilidade operacional e a adesão do paciente.

Observação 2 – A quantidade de doses tomadas é mais importante do que o tempo do tratamento. Por isso, recomenda-se que esforços sejam feitos para que o paciente complete o total de doses programadas mesmo com a eventualidade de uso irregular, considerando a possível prorrogação do tempo de tratamento com o objetivo de completar as doses previstas, não excedendo esta prorrogação em até três meses do tempo inicialmente programado (COMSTOCK, 1999).

Indicações

Além do resultado do PT, a indicação do uso da H para tratamento da ILTB depende de três fatores: a idade, a probabilidade de ILTB e o risco de adoecimento (PAI; MENZIES, [200-]). Os grupos com indicação de tratamento são:

1. Crianças contatos de casos bacilíferos:

- PT igual ou superior a 5mm – em crianças não vacinadas com BCG, crianças vacinadas há mais de dois anos ou qualquer condição imunossupressora.
- PT igual ou superior a 10mm em crianças vacinadas com BCG há menos de dois anos. Crianças que adquiriram ILTB até os 5 anos – grupo prioritário para tratamento de ILTB.

2. Em adultos e adolescentes:

Em adultos e adolescentes (> 10 anos) com ILTB, a relação risco-benefício do tratamento com H deve ser avaliada. A idade é um dos fatores de risco para hepatotoxicidade pela isoniazida (DOSSING et al., 1996; SENARATNE et al., 2006). Pelo risco de hepatotoxicidade e reduzido risco acumulado de adoecimento, recomenda-se o tratamento conforme o quadro abaixo.

Indicações de tratamento ILTB de acordo com a idade, resultado da PT e risco de adoecimento (PAI; MENZIES, [200-]).

Risco	PT ≥ 5mm	PT ≥ 10mm	Conversão*
Maior (indicado tratamento em qualquer idade)	HIV/aids**	Silicose	Contatos de TB bacilífera
	Contatos adultos*** e contatos menores de dez anos não vacinados com BCG ou vacinados há mais de dois anos****	Contato com menos de 10 anos vacinados com BCG há menos de dois anos	Profissional de saúde
	Uso de inibidores do TNF-a	Neoplasia de cabeça e pescoço	Profissional de laboratório de micobactéria
	Alterações radiológicas fibróticas sugestivas de seqüela de TB	Insuficiência renal em diálise	Trabalhador de sistema prisional
	Transplantados em terapia imunossupressora		Trabalhadores de instituições de longa permanência
Moderado (indicado tratamento em < 65 anos)	Uso de corticosteróides (> 15mg de prednisona por >1 mês)*	Diabetes <i>mellitus</i>	
MENOR***** (indicado tratamento em < 50 anos)		Baixo peso (< 85% do peso ideal)	
		Tabagistas (≥ 1 maço/dia)	
		Calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia	

Notas: * Conversão do PT - segunda PT com incremento de 10mm em relação à 1ª PT.
 ** Especificidades na condução do paciente com HIV/aids, ver situações especiais abaixo.
 *** Ver capítulo de controle de contatos.
 **** Estas recomendações se aplicam às populações indígenas.
 ***** O PCT deve avaliar a viabilidade operacional para disponibilizar PT a esta população, garantindo, porém, acesso ao tratamento em casos referenciados.

Notificação

O tratamento da IL deve ser notificado em ficha específica definida por alguns estados da Federação.

Seguimento do tratamento

O paciente deve ser consultado em intervalos regulares de 30 dias, em que será estimulada adesão e será feito o monitoramento clínico de efeitos adversos. Após o término do tratamento os pacientes devem ser orientados a procurar a unidade de saúde em caso de sintomas sugestivos de TB.

Situações especiais Grávidas – recomenda-se postergar o tratamento da ILTB para após o parto. Em gestante com infecção pelo HIV, recomenda-se tratar a ILTB após o terceiro mês de gestação. HIV/aids – tratar ILTB nos seguintes casos:

1. Radiografia de tórax normal e:

- PT \geq 5mm; • contatos intradomiciliares ou institucionais de pacientes bacilíferos, independentemente da PT; e
- PT < 5mm com registro documental de ter tido PT \geq 5mm e não submetido a tratamento ou quimioprofilaxia na ocasião.

2. Radiografia de tórax com presença de cicatriz radiológica de TB, sem tratamento anterior para TB (afastada possibilidade de TB ativa por meio de exames de escarro, radiografias anteriores e, se necessário, TC de tórax), independentemente do resultado da PT.

VACINAÇÃO

A vacina BCG é prioritariamente indicada para crianças de 0 a 4 anos, com obrigatoriedade para menores de 1 ano, como dispõe a Portaria nº 452, de 6 de dezembro de 1976, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2008d), e a Portaria nº 3.030, de 28 de outubro de 2010, que institui em todo território nacional os calendários de vacinação do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010).

Trata-se de uma vacina atenuada e cada dose administrada contém cerca de 200 mil a mais de um milhão de bacilos. A administração da vacina é intradérmica, no braço direito, na altura da inserção do músculo deltoide. Essa localização permite fácil verificação da existência de cicatriz para efeito de avaliação do programa e limita as reações ganglionares à região axilar. A vacina BCG pode ser simultaneamente administrada com outras vacinas, mesmo com as de vírus vivos (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001).

Quando administrada, a vacina não protege os indivíduos já infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* nem evita o adoecimento por infecção endógena ou exógena, mas oferece proteção a não infectados contra as formas mais graves, tais como a meningoencefalite tuberculosa e a tuberculose miliar, na população menor de 5 anos. Nas áreas com elevada prevalência de infecção por micobactérias não tuberculosas, a proteção do BCG é reduzida, razão pela qual nessas regiões o seu rendimento é baixo em termos de saúde pública. Não está recomendada a segunda dose da vacina BCG no Brasil. (Nota Técnica no 66/CGPNI/Devep/SVS/MS, de 24 de maio de 2006).

Indicações

Recém-nascidos

- Ao nascer, ainda na maternidade, recém-nascidos com peso maior ou igual a 2kg ou na primeira visita à unidade de saúde.
- Lactentes que foram vacinados e não apresentem cicatriz vacinal após seis meses devem ser revacinados apenas mais uma vez.
- Crianças, incluindo as indígenas, de 0 a 4 anos de idade, preferencialmente em menores de um ano de idade.

Contatos de doentes com hanseníase

Está indicada a vacina BCG-ID para os contatos intradomiciliares de portadores de hanseníase, sem presença de sinais e sintomas da doença, independentemente de serem contatos de casos paucibacilares – PB ou multibacilares – MB. A vacinação deve ser realizada de forma seletiva, a partir da avaliação da cicatriz ou da história vacinal, e seguindo as seguintes recomendações:

- Contatos intradomiciliares com menos de um ano de idade, comprovadamente vacinados, não necessitam da administração de outra dose de BCG.

- Contatos intradomiciliares com mais de um ano de idade, adotar o seguinte esquema: a) Contatos de hanseníase sem cicatriz ou na incerteza da existência de cicatriz vacinal – administrar uma dose. b) Contatos de hanseníase comprovadamente vacinados com a primeira dose – administrar outra dose de BCG. Manter o intervalo mínimo de seis meses entre as doses. c) Contatos de hanseníase com duas doses/cicatriz – não administrar nenhuma dose adicional.

- Crianças e adultos HIV positivos: a) Crianças HIV positivas – a vacina BCG-ID deve ser administrada no nascimento ou o mais precocemente possível. Para as crianças que chegam aos serviços ainda não vacinadas, a vacina está contraindicada se existirem sintomas ou sinais de imunodeficiência. b) Adultos HIV positivos – a vacina está contraindicada em qualquer situação, independentemente de sintomas ou contagem de linfócito T CD4+.

Os recém-nascidos que tiverem contato com pessoas com tuberculose bacilífera não deverão ser vacinados com BCG. Farão, previamente, o tratamento da infecção latente ou quimioprofilaxia primária.

Recomenda-se revacinar lactentes que foram vacinados com BCG ao nascer e não apresentem cicatriz após seis meses. Revacinar apenas uma vez, mesmo que não apresente cicatriz novamente.

Contra-indicações e precauções

1. Relativas (nesses casos, a vacinação será adiada até a resolução das situações apontadas)

- Recém-nascidos com peso inferior a 2kg.
- Afecções dermatológicas no local da vacinação ou generalizadas.
- Uso de imunodepressores (prednisona na dose de 2mg/kg/dia ou mais para Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil 108 Secretaria de Vigilância em Saúde/MS crianças; 20mg/dia ou mais para adulto, por mais de duas semanas) ou outras terapêuticas imunodepressoras (quimioterapia antineoplásica, radioterapia etc.). A vacina BCG deverá ser adiada até três meses após o tratamento com imunodepressores ou corticosteroides em doses elevadas.

2. Absolutas

- HIV positivos: adultos (independentemente dos sintomas) e crianças sintomáticas.
- Imunodeficiência congênita.

Evolução da lesão vacinal

A vacina BCG não provoca reações gerais, tais como febre ou mal-estar. Normalmente, nos menores de um ano, grupo prioritário, a reação local da vacina é de evolução lenta e benigna, variando, de indivíduo para indivíduo, de seis a 12 semanas (BRASIL, 2008). Desde que a técnica de administração da vacina seja realizada corretamente, a lesão vacinal evolui da seguinte forma:

da 1ª à 2ª semana: mácula avermelhada com endureção cujas dimensões variam de 5 a 15 mm;

da 3ª à 4ª semana: pústula que se forma com amolecimento do centro da lesão, seguida pelo aparecimento de crosta;

6ª à 12ª semana: cicatriz com 4 a 7 mm de diâmetro, encontrada em cerca de 95% dos vacinados;

a partir da 13ª semana: desaparecimento lento da úlcera, deixando como resultado uma cicatriz plana, com diâmetro de 3 mm a 7 mm.

Em alguns casos, essa cicatrização é mais demorada, podendo prolongar-se até o quarto mês e, raramente, além do sexto mês.

Não se deve colocar qualquer medicamento nem cobrir a úlcera resultante da lesão de evolução normal, apenas mantê-la limpa, usando água e sabão.

O enfartamento ganglionar axilar, não supurado, pode ocorrer durante a evolução normal da lesão vacinal, desaparecendo espontaneamente, sem necessidade de tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico (drenagem).

Por sua vez, pessoas previamente sensibilizadas com o *Mycobacterium tuberculosis* apresentam evolução mais acelerada e cicatrizes de maiores dimensões.

Eventos adversos e conduta

As complicações da vacina BCG, administrada por via intradérmica, são pouco frequentes e a maioria resulta do tipo de cepa, erros programáticos decorrentes, como aplicação profunda (via subcutânea), inoculação de dose excessiva ou contaminação. Além disso, as outras complicações incluem abscessos no local da aplicação, úlcera de tamanho exagerado (>1cm) e gânglios flutuantes e fistulizados. Nos abscessos subcutâneos frios, até três meses após a vacinação, utilizar isoniazida, na dose de 10mg/kg/dia, dose máxima de 300mg, até a regressão completa da lesão.

A linfadenopatia regional supurada, em média, ocorre nos três primeiros meses após a vacinação. Nesse caso, utilizar isoniazida, na dose de 10mg/kg/dia, dose máxima de 300mg, até a supuração e diminuição significativa do tamanho do gânglio. Esses gânglios não devem ser incisados, nem deve ser feita exérese.

A cicatriz quelóide pode ocorrer em indivíduos com propensão genética, independentemente da técnica de aplicação. Seu aparecimento é mais frequente em pessoas já infectadas ou naquelas revacinadas.

Outras complicações como lupus vulgaris e osteomielite são raras, não havendo registro de ocorrência no Brasil. Lesões generalizadas são ainda mais raras e, em geral, associadas à deficiência imunológica.

Nos casos de reação lupóide, lesões graves ou generalizadas (acometendo mais de um órgão), a indicação de tratamento deve ser com o esquema: isoniazida (10mg/kg/ dia); rifampicina (10mg/kg/dia); e etambutol (25mg/kg/dia), por dois meses, seguido de isoniazida (10mg/kg/dia) e rifampicina (10mg/kg/dia) por quatro meses.

Obs.: Outros aspectos relacionados à aplicação da vacina BCG, como conservação, material utilizado, técnicas e procedimentos, constam do Manual de Normas de Vacinação do Programa Nacional de Imunizações (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2001).

Parte das dificuldades na indicação e dos eventos adversos da vacina BCG pode ter origem no próprio imunobiológico a ser administrado ou na pessoa a ser vacinada. Por sua vez, a técnica de administração (profunda, dosagem e contaminação) sofre influência direta do procedimento executado pela enfermagem. A via intradérmica ocasiona maior risco de reações locais, como úlceras, linfadenites e alta indução da viragem tuberculínica.

Quanto à organização e operacionalização da vacinação BCG, a unidade de saúde deve considerar a capacitação permanente de vacinadores de BCG. Os conteúdos de treinamento devem incluir os cuidados com a diluição; a técnica asséptica das mãos e para corte do frasco; a conservação do diluente e imunobiológico; a dose a ser ministrada; a observação de possíveis corpos estranhos na ampola; a checagem da existência do pó na parte inferior do frasco antes de cerrar o gargalo; o uso do saco de plástico para proteção da ampola, evitando a entrada do ar e perda do produto; e a reconstituição da vacina e homogeneização antes da retirada da dose a ser administrada. Inserir também os cuidados com a técnica de aplicação, que compreendem o ajuste da agulha na seringa, a adequação do tamanho da agulha e da seringa, o local e a técnica de aplicação, assim como o posicionamento do cliente.

Quando, na rotina dos serviços de saúde, o enfermeiro observar aumento das reações por BCG, deve identificar a unidade de saúde e a pessoa responsável pela vacinação e providenciar a inserção imediata desse vacinador para treinamento em serviço. Além disso deve-se notificar o caso de evento adverso, considerando o Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-vacinação (BRASIL, 2008).

O uso dos óculos é obrigatório. Deve-se aproveitar a oportunidade da vacinação para realizar educação em saúde, voltada à prevenção da tuberculose e analisar, periodicamente, os dados de cobertura vacinal pelo BCG da unidade de saúde, criando estratégias para alcance de metas propostas para cada ano.

RESISTÊNCIA AOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE

A resistência aos fármacos antiTB é classificada em:

- Resistência natural – surge naturalmente no processo de multiplicação do bacilo (ver capítulo Tratamento).
- 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).

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 antiTB.
- 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 à rifampicina e isoniazida acrescida à resistência a uma fluoroquinolona e a um injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina)

A incidência crescente de tuberculose multirresistente tem sido verificada, em todo o mundo, a partir da introdução da rifampicina aos esquemas terapêuticos, no final da década de 1970. A Organização Mundial da Saúde e organizações parceiras consideram tal fato um dos grandes desafios para o controle da doença no mundo, pois se trata de resistência aos dois mais importantes medicamentos disponíveis para o tratamento da TB.

Dados referentes a 116 países mostram uma proporção de casos novos de TB com resistência de 17% a qualquer medicamento, 10,3% à isoniazida, e multirresistência de 2,9%. Para casos com tratamentos prévios, resistência de 35% a qualquer medicamento, 27,7% à isoniazida, e multirresistência de 15,3%. A situação mais crítica está no leste europeu (WHO, 2004, 2006, 2008). Um levantamento feito em 49 países que realizam teste de sensibilidade para medicamentos de segunda linha revelou 20% de casos com bacilos multirresistentes e 2% com bacilos extensivamente resistentes (WHO, 2007).

A maioria dos casos de multirresistência no mundo é adquirida por tratamentos irregulares e abandono. No Brasil, 96% 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 60%.

O problema do abandono persistente do tratamento da TB sensível ou resistente merece ser mais bem avaliado, e deve envolver profissionais de saúde (incluindo a saúde mental), sociedade civil, profissionais do Judiciário e 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 alcoolismo 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.

TRATAMENTO DA TUBERCULOSE RESISTENTE

Monorresistência e polirresistência

Tratamentos com Esquema Básico em pacientes infectados por bacilos que apresentem mono ou polirresistência têm sido associados ao 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, estudos observacionais e 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 terciária, 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 recomeçar novo esquema indicado no quadro 22. Se for identificada durante a fase de manutenção, prorrogar o uso de RH na segunda fase para sete meses, desde que o paciente tenha a adesão ao tratamento comprovada, corroborada pela evolução clínica, bacteriológica e radiológica satisfatórias. Em caso de adesão ao tratamento duvidosa, 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 encontra, também deve ser reiniciado novo esquema conforme as indicações do seguinte quadro:

Conduta frente à mono e polirresistência

Padrão de resistência	Esquema indicado	Observações
Isoniazida	2RZES/4RE	-
Rifampicina	2HZES/10 HE	A estreptomicina poderá ser substituída por uma Fluoroquinolona, que será utilizada nas duas fases do tratamento.
Isoniazida e pirazinamida	2RESQ/7REO	A Levofloxacina poderá substituir a Ofloxacina
Isoniazida e etambutol	2RZSQ/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 pode também ser prolongada por 12 meses.
Rifampicina e etambutol	3HZSQ/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.

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.

A escolha do esquema de tratamento da multirresistência

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. Os medicamentos disponíveis atualmente para o tratamento da tuberculose são classificados em cinco grupos:

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 (1a linha), amicacina, canamicina e capreomicina (2a linha)

São obrigatórios na composição do esquema para TB-MDR. 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, (continuação) Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil 125 Secretaria de Vigilância em Saúde/MS 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 50ml ou 100ml de soro fisiológico, correndo por, no mínimo, meia hora.

Em pacientes com mais de 60 anos, a estreptomicina deve ser administrada na dose de 500mg/dia.

Se o paciente persistir com baciloscopia positiva ao final do sexto mês de tratamento, o uso do aminoglicosídeo poderá ser prorrogado até completar 120 gramas.

Grupo 3 - Fluoroquinolonas – ofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina

Também são medicamentos obrigatórios na composição do esquema para TB-MDR. 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 atual 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 TB-MDR pela sua ineficácia comprovada.

Grupo 4 - Medicamentos orais de segunda linha – terizidona ou cicloserina, etionamida ou protionamida e ácido paraminossalísílico – 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 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.

Grupo 5 - Medicamentos de eficácia menor ou não recomendados para uso de rotina – clofazimina, linezolid, amoxicilina/clavulanato, tiacetazona, imipenem, 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.

Esquema de tratamento para multirresistência Indicações:

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

Esquema de tratamento para TB-MDR

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

Tempo do tratamento

O tratamento da TB-MDR 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 (ver quadro 23).
- A identificação de efeitos adversos deve ser imediata e as medidas cabíveis prontamente instituídas, evitando o risco de interrupção do tratamento e minimizando a morbidade e 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 TB-MDR 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).

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.

Conduta frente aos efeitos adversos causados pelos fármacos
utilizados no tratamento da TB-MDR

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, pode 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 hidroeletrolítico 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 terapia anticonvulsivante (fenitoína ou ácido valproico). Considerar aumento da piridoxina para dose máxima de 200mg por dia.	Reiniciar o medicamento em dose menor, se essencial para o esquema terapêutico.
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 (<i>diabetes mellitus</i> , HIV, alcoolismo) têm mais chance de desenvolver esse sintoma, entretanto, não são contraindicativos ao uso do medicamento. Usualmente, o sintoma é irreversível, porém observa-se em alguns pacientes melhora do quadro com a suspensão do medicamento.

Efeitos	Medicamentos	Conduta	Observações
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 a perda auditiva e comparar com avaliações anteriores, se houver. O uso prévio de outros agentes aminoglicosídeos pode ter reduzido a acuidade auditiva e, 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 a eficácia do esquema terapêutico.	Alguns pacientes vão necessitar de terapia antipsicótica até o término do tratamento. História prévia de doença psiquiátrica não é contraindicativo ao 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 ou, 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 a 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.
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.

Efeitos	Medicamentos	Conduta	Observações
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.

Interações dos medicamentos de segunda linha

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 "in vitro"	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.
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 da 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.	
PAS	Digoxina	Diminui a absorção da digoxina	Monitorar os níveis séricos da digoxina, podendo necessitar de supradose.
	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.
Clofazimina	Rifampicina	Pode ocorrer diminuição da taxa de absorção da rifampicina	Não deve ser administrado concomitantemente.
	Isoniazida	Aumento dos níveis séricos e da concentração urinária da clofazimina; reduz a concentração da droga na pele	Avaliar risco versus benefício do uso concomitante.
	Suco de laranja	Redução parcial da biodisponibilidade	Não deve ser administrado concomitantemente.

Fonte: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO, 2008.

Tratamento para formas extrapulmonares de TB-MDR

As formas extrapulmonares de TB-MDR 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 TB-MDR, respondendo a questões como custo-efetividade da ressecção parcial versus total e o melhor momento para a intervenção.

Tratamento em situações especiais na TB-MDR Criança

Crianças doentes por TB contato de familiares com TB-MDR adquirida têm chance de ter bacilos sensíveis à RH, portanto deverão utilizar o Esquema I (RHZ) até o resultado do teste de sensibilidade.

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

É limitada a experiência, no tratamento prolongado de crianças, com os fármacos utilizados no esquema para TB-MDR. 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 TB-MDR podem ser utilizados em crianças, desde que ajustadas as doses. Portanto, o monitoramento mensal do peso é fundamental para o ajuste da dose.

Dose dos medicamentos para TB-MDR em crianças

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

Gestação

Todas as mulheres em idade fértil devem ter afastado o diagnóstico de gravidez por meio de testes confiáveis, antes do início do tratamento para TB-MDR. Recomenda-se evitar a gestação durante todo o período de tratamento.

A presença de gravidez, entretanto, não é contraindicação absoluta para o tratamento de TB-MDR, pois a doença, se não tratada, representa grande risco para a grávida e para o concepto. 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.
- Ofloxacina/levofloxacina: não apresenta efeito teratogênico observado em humanos quando utilizado 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).

Lactação

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.

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 30ml/min, ou pacientes adultos que estão sob hemodiálise. Os medicamentos deverão ser administrados após a hemodiálise, na maioria dos casos, três vezes por semana.

Ajuste do tratamento em insuficiência renal

Medicamentos	Dose	Frequência
Estreptomina	12 a 15mg/kg/dose	Duas a três vezes por semana
Amicacina	12 a 15mg/kg/dose	Duas a três vezes por semana
Etambutol	15 a 25mg/kg/dose	Duas a três vezes por semana
Terizidona	250mg/dia	Diariamente
	500mg/dia	Três vezes por semana
Levofloxacina	750 a 1.000mg/dia	Três vezes por semana
Ofloxacina	400 a 800mg/dia	Três vezes por semana
Pirazinamida	25 a 35mg/kg/dose	Três vezes por semana

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.

Acompanhamento do tratamento

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 no quadro seguinte.

Acompanhamento do tratamento de TB-MDR

Acompanha	Baciloscopia mensal durante todo o tratamento.
	Cultura trimestral, independentemente do resultado da baciloscopia.
	Polirresistência: repetir o teste de sensibilidade após o 3º 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 6º mês de tratamento.
Acompanhamento radiológico	Trimestralmente.
Critério 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 devido à 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.

Falência do tratamento para TB-MDR

Pacientes que não evoluem favoravelmente após seis meses de tratamento apresentam risco de falência. Nesses casos, deve-se verificar a adesão do paciente ao tratamento e revisar o esquema terapêutico, de acordo com o histórico de uso de medicamentos e o teste de sensibilidade. Se houver necessidade, outro esquema deverá ser iniciado.

Pacientes que evoluem favoravelmente do ponto de vista clínico e radiológico, porém persistindo com baciloskopias e/ou culturas positivas após o sexto mês de tratamento, não necessariamente evoluirão para falência. Acompanhar a sequência dos exames bacteriológicos preconizada.

Critérios indicativos de falência

- Persistência de positividade na baciloscopia e/ou cultura após o 12º mês de tratamento.
- Progressiva ampliação das lesões radiológicas bilateralmente.

- Progressiva ampliação do padrão de resistência (TB extensivamente resistente?).
- Deterioração clínica, incluindo perda de peso e insuficiência respiratória.

Conduta terapêutica

- Utilizar outras associações medicamentosas com chances de efetividade, se disponíveis, com supervisão máxima das tomadas dos medicamentos.
- Avaliar a indicação de cirurgia.

Tratamento preventivo em contatos

Tão logo o diagnóstico de TBMDR seja realizado, devem ser seguidas todas as etapas do processo de avaliação de contatos descritas no capítulo Tuberculose e Tabagismo.

Os contatos de pacientes portadores de bacilos resistentes devem ser submetidos ao tratamento da ILTB, quando indicado, mas não há consenso a respeito do melhor esquema a ser utilizado. A decisão sobre o melhor tratamento da ILTB em contatos de TB-MDR deve ser tomada pela unidade de referência terciária onde o caso índice faz o seu acompanhamento clínico.

Há apenas dois estudos, ambos observacionais, sobre o tratamento da ILTB em contatos de TB-MDR. O primeiro é um estudo retrospectivo conduzido no Brasil em que alguns pacientes foram tratados com H 400mg/dia. Em relação aos contatos não tratados, não houve proteção pela INH, embora apenas metade dos casos secundários apresentassem o mesmo perfil de resistência (KRITSKI et al., 1996). No segundo estudo observacional, prospectivo, conduzido na África do Sul, crianças tratadas com três ou quatro fármacos, conforme o perfil de resistência do caso índice, apresentaram redução do risco de adoecimento quando comparadas às crianças não tratadas (PINEIRO et al., 2008). Entretanto, essas evidências são insuficientes para propor recomendações.

A OMS recomenda ou observar por dois anos ou usar H, com base na possibilidade de contaminação na comunidade (principalmente em adultos) ou antes do desenvolvimento da resistência, nos casos de resistência secundária (WHO, 2006). Entretanto, tratar de acordo com o perfil de sensibilidade do caso índice pode ser considerado.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

O objetivo da vigilância epidemiológica para a tuberculose é conhecer a magnitude da doença (dados de morbidade e mortalidade), sua distribuição e fatores de risco e tendência no tempo, dando subsídios para as ações de controle. As principais ações de vigilância, cujos detalhes são desenvolvidos em todos os capítulos desta publicação, são identificadas e listadas a seguir.

Ações de Vigilância

Definição, Investigação do Caso e Notificação

- No Brasil, define-se como caso de tuberculose todo indivíduo com diagnóstico bacteriológico confirmado – baciloscopia ou cultura positivos – e indivíduos com diagnóstico baseado em dados clínico-epidemiológicos e em resultados de exames complementares.
- Os municípios devem estruturar a busca ativa e confirmação de casos, bem como sua comunicação imediata, por meio da notificação ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan. Cabe ressaltar que, por Portaria Ministerial, a tuberculose é agravo de notificação compulsória (Portaria no 104, de 25 de janeiro de 2011) (ver capítulo Sistema de Informação).
- Casos de tuberculose notificados ou acompanhados por outros municípios que não os de residência deverão ser comunicados à Secretaria de Saúde do município de residência em tempo oportuno para investigação dos contatos.
- Todo suspeito de tuberculose deve ser examinado para confirmar o diagnóstico e iniciar o tratamento o mais cedo possível, a fim de minimizar a transmissão da doença.
- Na investigação de suspeitos é importante considerar se foram realizados os exames para confirmação bacteriológica.
- Como a notificação de casos é também obrigação dos laboratórios, estes, além de enviar imediatamente a lista dos casos com baciloscopia ou cultura positiva para diagnóstico ao serviço que atendeu o doente, devem, no prazo máximo de uma semana, notificar os casos confirmados bacteriologicamente aos responsáveis pela vigilância epidemiológica municipal. Os laboratórios precisam também informar aos responsáveis pela vigilância epidemiológica municipal sempre que houver resultado de resistência a qualquer medicamento.
- Os óbitos nos quais a tuberculose é citada como causa básica ou associada devem ser comunicados aos responsáveis pela vigilância epidemiológica municipal com o objetivo de validar esse diagnóstico e verificar se as ações de vigilância foram realizadas.
- Outros sistemas de informação em saúde em que possa estar registrada a tuberculose devem ser monitorados, tais como Sistema de Informação Ambulatorial – SIA, Sistema de Informação Hospitalar – SIH, Sistema de Informação da Atenção Básica – Siab, Sistema de Informação de Mortalidade – SIM etc.

- Todas essas providências podem melhorar a sensibilidade do sistema de vigilância, além de garantir que os casos sejam rapidamente colocados sob tratamento e a investigação dos contatos seja desencadeada.

Visita domiciliar a caso novo e convocação de faltosos

Os objetivos da visita ao caso novo são vários: verificar possíveis obstáculos à adesão, procurar soluções para superá-los, reforçar as orientações, confirmar o endereço, agendar exame dos contatos. Dessa forma, o serviço de saúde pode promover a adesão ao tratamento e estreitar os vínculos com o doente e a família. O doente deve ser avisado da visita e assegurado sobre o sigilo quanto a outras informações (por exemplo, coinfeção TB/HIV). Indica-se realizar visita domiciliar para todo caso novo diagnosticado, especialmente aos bacilíferos, e a todo caso que não compareça ao serviço de saúde quando agendado.

A visita domiciliar ao faltoso tem como objetivo evitar o abandono do tratamento, e deve ser realizada, o mais rapidamente possível, após a verificação do não comparecimento ao TDO na unidade de saúde. O contato telefônico imediato após a falta pode facilitar o entendimento do problema e direcionar a visita domiciliar.

Exame de Contatos

Diante de um caso de tuberculose, é necessária investigação epidemiológica das pessoas que tiveram contato com o indivíduo infectado, especialmente os que residem na mesma casa. Outras situações como contatos no trabalho, escola, populações institucionalizadas (presídios, albergues, asilos etc.) e habitações coletivas devem ser avaliados quanto ao tipo de contato e tempo de convivência.

As pessoas que tiveram contato devem ser investigadas quanto à presença de tuberculose ativa, verificando se apresentam sintomas e realizando exame radiológico quando indicado (ver capítulo Controle de Contatos). Se houver tosse, realizar também a baciloscopia de escarro. Não havendo tuberculose ativa, proceder à investigação do contato conforme preconizado no capítulo Controle de Contatos e instituir, quando indicado, o tratamento da ILTB como descrito no capítulo Tratamento Preventivo da Tuberculose. Crianças e imunocomprometidos são grupos prioritários para as ações de controle de contato e tratamento de ILTB. O exame de contatos em tuberculose infantil deve ser realizado também com o objetivo de detectar a fonte de contágio.

Vigilância em Hospitais

Os hospitais como todos os serviços de saúde, precisam estar atentos à descoberta de casos de tuberculose, à pronta instituição do tratamento e à notificação. Sabendo-se que os casos descobertos em hospitais podem estar mais sujeitos a desfechos desfavoráveis, quer pela gravidade dos casos quer pelo risco de descontinuidade do tratamento após a alta hospitalar, os funcionários dessas instituições devem ser capacitados para busca ativa e o manejo adequado dos casos. O hospital deve organizar o fluxo de referência e contrarreferência com os demais serviços de saúde e a troca de informações com os responsáveis pela vigilância epidemiológica local.

Por ocasião da alta hospitalar para continuidade do tratamento, o hospital deve informar ao doente o endereço e o horário da unidade de saúde onde irá prosseguir o tratamento, entregando a ele o relatório em que constem os resultados de exames laboratoriais e o tratamento realizado. Sempre que possível, o hospital deverá entrar em contato com a unidade e agendar a data de comparecimento do doente.

A farmácia hospitalar é uma fonte importante de informação, pois a lista de pacientes que retiraram medicamentos específicos de tuberculose deve ser conferida com as notificações efetuadas para que seja evitada subnotificação de casos.

Vigilância em outras instituições

A vigilância de tuberculose em instituições como presídios, albergues, asilos e outras instituições de longa permanência precisa ser organizada de forma que haja a busca periódica de casos, investigação diagnóstica, exame de contatos quando da ocorrência do caso bacilífero e TDO. Cabe aos responsáveis pela vigilância epidemiológica estadual e municipal organizar as ações junto a essas instituições e estabelecer fluxo de informações integrado aos serviços de saúde.

Vigilância de infecção tuberculosa

Indica-se aplicação periódica da PT em populações de alto risco de infecção e adoecimento por tuberculose:

- Pessoas vivendo com HIV/aids: indica-se a PT logo que a infecção pelo HIV for diagnosticada. Se negativo (menor que 5mm), repetir seis meses após a introdução do tratamento antirretroviral e, depois disso, pelo menos anualmente. Para indicações de tratamento de ILTB.
- Profissionais que trabalham em serviços de saúde onde a presença de pacientes com tuberculose é frequente e em instituições fechadas, como prisões e albergues. Atentar para que nos com PT inicialmente positiva deve-se investigar tuberculose ativa. Afastada essa hipótese, o funcionário deve ser orientado quanto aos sintomas da doença. Se a PT for negativa, o profissional deve ser retestado em duas ou três semanas para confirmar a ausência da resposta tuberculínica (efeito booster). O teste deverá, então, ser repetido com periodicidade, no mínimo, anual. Caso haja conversão tuberculínica (aumento de 10mm ou mais na enduração), avaliar tuberculose ativa e, uma vez descartada, introduzir quimioprofilaxia.

Acompanhamento e encerramento dos casos

O responsável pela vigilância epidemiológica deve cuidar para que o tratamento seja instituído imediatamente para os casos diagnosticados.

Para acompanhar a supervisão do tratamento, deve ser preenchida, diariamente, a Ficha de Acompanhamento do TDO.

Todo esforço deve ser feito para que não haja interrupção do tratamento. Caso o doente falte à tomada supervisionada dos medicamentos, ou a qualquer consulta agendada, deverá ser

convocado imediatamente, por telefone, carta ou qualquer outro meio. Caso ainda assim não compareça, deverá ser feita visita o mais rapidamente possível, evitando a descontinuidade no tratamento.

Em caso de transferência do doente para outro serviço, deve haver contato por telefone ou outro meio, evitando a descontinuidade do tratamento e informando ao serviço referenciado sobre a evolução do tratamento e exames realizados. É responsabilidade do serviço de saúde de origem certificar-se de que o doente chegou e foi recebido pelo serviço de destino.