



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE

Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes – Versão 2

O objetivo desta nota técnica é divulgar modificações no sistema de tratamento para a Tuberculose a ser implementado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT)/Ministério da Saúde. Essas mudanças aplicar-se-ão aos indivíduos com 10 anos ou mais (adolescentes e adultos).

A primeira mudança consiste na introdução do etambutol como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento (dois primeiros meses) do esquema básico, e tem como justificativa a constatação do aumento da resistência primária à isoniazida (de 4,4 para 6,0%) e a resistência primária à isoniazida associada à rifampicina (de 1,1 para 1,4%), observado no II Inquérito Nacional de resistência aos fármacos anti-TB conduzido em 2007-2008, em comparação com os resultados do I Inquérito Nacional, realizado no período de 1995 a 1997.

A segunda mudança consiste em introduzir a apresentação em comprimidos com dose fixa combinada dos 4 fármacos (4 em 1) para a fase intensiva do tratamento. Os comprimidos são formulados com doses reduzidas de Isoniazida e Pirazinamida em relação às atualmente utilizadas no Brasil.

O esquema básico com quatro fármacos é mundialmente utilizado, com excelentes resultados quanto à efetividade, em particular pela maior adesão ao tratamento. Espera-se com a introdução de um quarto fármaco aumentar o sucesso terapêutico e evitar o aumento da multirresistência (resistência a Rifampicina + Isoniazida).

As vantagens da mudança da apresentação dos fármacos são, entre outras, o maior conforto do paciente, pela redução do número de comprimidos a serem ingeridos; a impossibilidade de tomada isolada de fármacos e a simplificação da gestão farmacêutica em todos os níveis.

Além das mudanças citadas acima, o sistema compreenderá alterações no acompanhamento do caso no sistema de informações, no retratamento de casos, e tratamento para tuberculose resistente.

O processo de implementação do sistema de tratamento, bem como a disponibilização das novas apresentações seguirá um cronograma e uma metodologia de trabalho estabelecida entre o PNCT e os estados. Serão realizados estudos clínicos para avaliar o impacto desse novo esquema de tratamento no país.

Para a fase de manutenção considerando os estoques existentes, o desenvolvimento das apresentações em comprimido (2 em 1) com doses reduzidas de Isoniazida pelos laboratórios oficiais e que a aquisição efetuada pelo Ministério da Saúde foi apenas de comprimidos para a fase intensiva (4 em 1), permanece o uso da apresentação de Rifampicina e Isoniazida em cápsulas até que estejam disponíveis as apresentações em comprimidos.

Enfatiza-se a necessidade da organização dos níveis assistenciais no âmbito estadual e municipal, priorizando a atenção básica, e a formalização de uma rede integrada de referência e contra-referência.

Continuarão disponíveis as medicações em formulações individualizadas para utilização em esquemas especiais.

Para crianças até 10 anos continuará sendo preconizado o tratamento atual.

ESQUEMAS PARA TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

O número que antecede a sigla dos medicamentos significa a duração do tratamento em meses.
O número subscrito refere-se à frequência semanal, quando o uso não for diário.

ESQUEMA BÁSICO (EB - 2RHZE/4RH) PARA ADULTOS E ADOLESCENTES

R (Rifampicina) – H (Isoniazida) – Z (Pirazinamida) – E (Etambutol)

Indicações:

- Caso novo(*) de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (exceto meningoencefalite) infectados ou não pelo HIV.

(*) caso novo - paciente que nunca usou ou usou por menos de 30 dias medicamentos antituberculose.

- Retratamento: recidiva (independentemente do tempo decorrido do primeiro episódio) ou retorno após abandono com doença ativa.

Preconiza-se a solicitação de cultura, identificação da espécie e teste de sensibilidade em todos os casos de retratamento.

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

Recomenda-se a solicitação de cultura, identificação e teste de sensibilidade (TS) para todos os casos com baciloscopia positiva ao final do segundo mês de tratamento.

ESQUEMA PARA MENINGOENCEFALITE (EM - 2RHZE/7RH) EM ADULTOS E ADOLESCENTES

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

Na meningoencefalite tuberculosa deve ser associado corticosteróide ao esquema anti-TB: prednisona oral (1 a 2 mg/kg/dia) por 4 semanas ou dexametasona intra-venosa nos casos graves (0,3 a 0,4 mg/kg/dia) por 4-8 semanas, com redução gradual da dose nas quatro semanas subseqüentes.

ESQUEMAS ESPECIAIS (EE) PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE EM ADULTOS E ADOLESCENTES

A responsabilidade da conduta terapêutica de todos os casos que apresentem efeitos adversos “maiores” é da Referência Secundária

1- Alterações hepáticas:

Com doença hepática prévia - Hepatite viral aguda - Hepatopatia crônica: Viral, auto-imune e criptogênica - Hepatopatia alcoólica: Esteatose hepática Hepatite alcoólica	Sem cirrose	TGO / TGP > 3 x LSN	2SRE / 7RE 2SHE / 10HE 3SEO / 9EO
		TGO / TGP < 3 x LSN	Esquema básico
	Com cirrose	3SEO / 9EO	
Sem doença hepática prévia (Hepatotoxicidade após o início do tratamento)	TGO / TGP 5 x LSN (ou 3 x LSN com sintomas)	Reintrodução (*) RE → H → Z	Reintrodução do Esquema básico ou substituto
	Icterícia		
	Persistência de TGO / TGP 5 x LSN por quatro semanas ou casos graves de TB		3SEO / 9EO

LSN – Limite superior da normalidade; TGO – Transaminase glutâmico oxalacética; TGP - Transaminase glutâmico pirúvica.

(*) Nos casos de intolerância moderada a grave, hepatotoxicidade ou hipersensibilidade, mantém-se a recomendação de reintrodução fármaco por fármaco para a avaliação da necessidade de substituição do fármaco. Reintroduzir os fármacos quando TGO e TGP < 2 vezes LSN: reiniciar RHZ um a um. Primeiro RE; 3-7 dias depois solicitar exames; se não houver aumento reintroduzir H; uma semana após se não houver aumento de TGO ou TGP reiniciar Z.

Preferencialmente, utilizar esquemas com Rifampicina ou Isoniazida, por serem os medicamentos reconhecidamente mais eficazes contra o *Mycobacterium tuberculosis*. O esquema com Rifampicina tem a vantagem de ter menor tempo de duração.

O Esquema com um derivado quinolônico pode ser uma alternativa no impedimento do uso de R ou H. Se essa for a melhor opção, frente à complexidade do caso, o tratamento deve ser rigorosamente supervisionado, prevenindo-se o surgimento de resistência ao derivado quinolônico, que é uma das principais medicações para a composição do Esquema de Multirresistência.

2- Intolerância a um fármaco:

- Rifampicina (2HZES / 10HE)
- Isoniazida (2RZES / 4RE)
- Pirazinamida (2RHE / 7RH)
- Etambutol (2RHZ / 4RH)

ESQUEMAS PARA TUBERCULOSE RESISTENTE EM ADULTOS E ADOLESCENTES

A responsabilidade da conduta terapêutica de todos os casos com qualquer resistência aos medicamentos é da Referência Terciária

1- Monorresistência à Rifampicina ou Isoniazida

- Recomeçar novo esquema indicado:
 - Rifampicina (2HZES / 10HE)
 - Isoniazida (2RZES / 4RE)
- A manutenção do esquema básico com prorrogação da segunda fase do tratamento para 7 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.

2- Polirresistência: resistência à R ou H + outro fármaco

- Esquemas individualizados de acordo com o TS.

3- Multirresistência: resistência à RH, resistência à RH e outro(s) fármaco(s) de primeira linha, falência(*) ao esquema básico.

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

ESQUEMA PARA MULTIRRESISTÊNCIA (EMR – 2S5ELZT / 4S3ELZT / 12ELT)

S (Estreptomicina) – E (Etambutol) – L (Levofloxacina) – Z (Pirazinamida) – T (Terizidona)

Regime	Fármaco	Doses por faixa de peso				Meses
		Até 20 Kg	21 a 35 Kg	36 a 50 Kg	mais que 50 Kg	
2S₅ELZT <small>Fase intensiva 1ª etapa</small>	Estreptomicina	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 a 1000 mg/dia	1.000 mg/dia	2
	Etambutol	25 mg/kg/dia	400 a 800 mg/dia	800 a 1200 mg/dia	1.200 mg/dia	
	Levofloxacina	10 mg/kg/dia	250 a 500 mg/dia	500 a 750 mg/dia	750 mg/dia	
	Pirazinamida	35 mg/kg/dia	1000 mg/dia	1.500 mg/dia	1.500 mg/dia	
	Terizidona	20 mg/kg/dia	500 mg /dia	750 mg/dia	750 a 1000 mg/dia	
4S₃ELZT <small>Fase intensiva 2ª etapa</small>	Estreptomicina	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 a 1000 mg/dia	1.000 mg/dia	4
	Etambutol	25 mg/kg/dia	400 a 800 mg/dia	800 a 1200 mg/dia	1.200 mg/dia	
	Levofloxacina	10 mg/kg/dia	250 a 500 mg/dia	500 a 750 mg/dia	750 mg/dia	
	Pirazinamida	35 mg/kg/dia	1000 mg/dia	1.500 mg/dia	1.500 mg/dia	
	Terizidona	20 mg/kg/dia	500 mg /dia	750 mg/dia	750 a 1000 mg/dia	
12ELT <small>Fase de manutenção</small>	Etambutol	25 mg/kg/dia	400 a 800 mg/dia	800 a 1200 mg/dia	1.200 mg/dia	12
	Levofloxacina	10 mg/kg/dia	250 a 500 mg/dia	500 a 750 mg/dia	750 mg/dia	
	Terizidona	20 mg/kg/dia	500 mg /dia	750 mg/dia	750 a 1000 mg/dia	

Obs.: Em maiores de 60 anos a Estreptomicina deve ser administrada na dose máxima de 500 mg/dia.

A adesão ao tratamento deve ser verificada em todas as suspeitas de falência, concomitantemente à solicitação de cultura, identificação da espécie e teste de sensibilidade.

4- Tuberculose extensivamente resistente (XDR, do inglês *extensively drug resistant*): resistência à RH + qualquer fluoroquinolona + um dos três fármacos injetáveis de segunda linha: Amicacina, Kanamicina e Capreomicina.

- Esquemas individualizados com fármacos de reserva avaliados por profissionais experientes no manejo desse tipo de paciente.

Informações complementares

a) Os esquemas até então denominados IR e III não serão mais utilizados.

b) Para os casos de coinfeção TB/HIV-Aids que necessitem de terapia antirretroviral, incompatível com o uso da Rifampicina, a Rifabutina estará disponível para a composição do esquema básico e para meningoencefalite, no lugar da Rifampicina.

c) Os casos que necessitem de esquemas especiais ou qualquer resistência devem ser notificados no Sistema de Informação para Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB) e devidamente encerrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Permanecem as recomendações de supervisionar o tratamento e de oferecer a testagem anti-HIV para TODOS os pacientes com tuberculose.

Nota: Outras informações mais detalhadas sobre o tratamento da tuberculose serão publicadas pelo PNCT/SVS/MS em edição atualizada do Guia de Vigilância Epidemiológica da Tuberculose, 2009.

Referências Bibliográficas

- 1- Tuberculose Guia de Vigilância Epidemiológica – FUNASA, Ministério da Saúde, 2002
- 2- Ali J. Hepatotoxic effects of tuberculosis therapy. A practical approach to a tricky management problem. *Postgrad Med.* 1996 May;99(5):217-20, 30-1, 35-6.
- 3- Blomberg B, Fourie B. Fixed-dose combination drugs for tuberculosis: application in standardised treatment regimens. *Drugs.* 2003;63(6):535-53.
- 4- Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bullein of the World Health Organization*, 2001, 79 (1)
- 5- Chung WS, Chang YC, Yang MC. Factors influencing the successful treatment of infectious pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Jan;11(1):59-64.
- 6- Laing RO, McGoldrick KM. Tuberculosis drug issues: prices, fixed-dose combination products and second-line drugs. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000 Dec;4(12 Suppl 2):S194-207.
- 7- Treatments of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd edition – World Health Organization 2003
- 8- Guidelines for the programatic management of drug-resistant tuberculosis – emergency update – World Health Organization 2008
- 9- Treatment of Tuberculosis. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR* June 2003 / 52 (RR11); 1-77
- 10- Saukkonen JJ, Cohn DL, et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 174. pp 935-952, 2006
- 11- WingWY, Chi KC, et al. Comparative Roles of Levofloxacin and Ofloxacin in the Treatment of Multidru-Resistant Tuberculosis: Preliminary Results of a Retrospective Study From Hong Kong. *Chest*/124/4 1476-1481, 2003
- 12- Braga JU, Barreto AW, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico de resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil> *Boletim de Pneumologia Sanitária* 10(2):71-77,2002.
- 13- Tuberculose Multirresistente – Guia de Vigilância Epidemiológica, 1ª edição. Centro de Referência Professor Hélio Fraga/SVS/Ministério da Saúde e Projeto MSH. Rio de Janeiro, 2007.
- 14- Lew W, Pai M, Oxale O, Martin D, Menzis D. Initial Drug Resistance and Tuberculosis Treatment Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2008; 149:123-134