

Curso de tuberculose - aula 6

Tratamento da tuberculose.

Tuberculosis treatment.

Hisbello S. Campos¹.

Neste módulo, será abordado o tratamento da tuberculose, comentando-se dados históricos dessa doença em nosso país e os fundamentos da quimioterapia. Serão apresentados os esquemas medicamentosos padronizados e suas indicações, assim como as

condutas em grupos especiais de doentes (nefropatas, hepatopatas, HIV+) e frente aos efeitos tóxicos das drogas. Finalmente, serão citados os novos fármacos em experimentação para serem integrados ao tratamento da tuberculose.

É possível curar a tuberculose?

A tuberculose é uma doença grave, porém curável. Se o esquema medicamentoso for adequado, se as doses corretas forem tomadas regularmente pelo tempo suficiente, praticamente 100% dos doentes poderão ser curados. No Brasil, os esquemas terapêuticos são padronizados e adequados às diferentes situações clínicas. O Programa Nacional de Controle da

Tuberculose (PNCT) é responsável pelas normas de prevenção, diagnóstico e tratamento e pela distribuição dos medicamentos, que são fornecidos, gratuitamente, a todos os doentes registrados e acompanhados nas Unidades de Saúde (US). As ações padronizadas pelo PNCT, em todo o país, são executadas pelos estados e municípios.

Como se chegou ao tratamento atual da tuberculose?

No Brasil, a primeira ação efetiva do poder público contra a doença data de 1907 e foi proposta por Oswaldo Cruz, então Diretor Geral de Saúde Pública. Em 1920, criou-se a Inspetoria de Profilaxia da Tuberculose, que priorizou a descoberta e o tratamento adequado dos doentes. A seguir, em 1926, o Departamento Nacional de Saúde Pública criou modelo centralizado de ações profiláticas, hospitalares, dispensariais e laboratoriais, coordenadas pelo Setor Público. Até a década de 40, quando ainda não havia medicamento efetivo, o tratamento era hospitalar, com o uso de técnicas cirúrgicas, tais como o pneumotórax. Com a descoberta da estreptomina (SM), em 1944, seguida pela da isoniazida (INH) e pela do ácido para-amino-salicílico (PAS), inicia-se a era quimioterápica da tuberculose. O otimismo inicial, quando passou a ser possível curar a maior parte dos doentes, começou a ser abalado pela descoberta de resistência bacteriana aos medicamentos empregados. Isso fez com que, em 1964, a Campanha Nacional Contra a Tuberculose (CNCT), fundada em 1946, passasse a definir normas para o combate à

doença, padronizando os esquemas terapêuticos de acordo com uma classificação prognóstica dos doentes tuberculosos.

- VT - virgem de tratamento e sensível às drogas;
- PS - provavelmente sensível às drogas;
- C1 - crônico passível de recuperação cirúrgica;
- C2 - crônico grave não passível de recuperação cirúrgica.

Para os doentes VT e PS, o esquema medicamentoso era composto pela SM, pela INH e pelo PAS, e tinha 18 meses de duração. Para os crônicos, foram definidos esquemas de 2ª linha e de reserva, compostos pelo etambutol (EMB), pela etionamida (ETH), pela pirazinamida (PZA), pela viomicina (VIO), pela capreomicina (CAPREO) e por outras. Em 1965, com base em ensaios terapêuticos conduzidos no país, o tempo de tratamento foi reduzido para 12 meses (3SIP/ 3IP/ 6I) e o retratamento deveria ser feito com 4EZEt / 8EEt ou Z. Deve-se ressaltar que o Brasil foi o primeiro país no mundo a utilizar esquema com 12 meses de duração, de forma padronizada. A avaliação dos resultados do tratamento padronizado ambulatorial, realizada de

1. Médico do Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.

Trabalho realizado pelo Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS. Não há conflito de interesse.

1966 a 68, revelou que cerca de 69% dos doentes se curavam, 14% abandonavam o tratamento, 6% tornavam-se crônicos e 3% morriam. Os demais (8%) enquadravam-se em outras situações. Em 1971, o esquema terapêutico padronizado de primeira linha foi modificado, passando a ser composto pela SM, pela INH e pela tiacetazona (TZ) (3SHT/ 9HT). Posteriormente, em 1979, o esquema foi novamente modificado, passando a ser composto pela rifampicina (RMP), pela INH e pela PZA, com 6 meses de duração (2RHZ / 4RH). Esse esquema é mais eficaz e menos tóxico que os anteriores, tendo sido implementado em todo o país, de for-

ma pioneira em todo o mundo. Deve-se ressaltar que é a presença da RMP que permite usá-lo por 6 meses.

No entanto, por diversas razões, os resultados alcançados na rotina das Unidades de Saúde do nosso país deixam a desejar. Num estudo de coorte, que avaliou o resultado do tratamento da tuberculose durante o período 1990-2002, observou-se baixo percentual de resultados favoráveis: 61%, entre os pulmonares bacilíferos, e 59%, no total de doentes. Cabe ressaltar que a elevada taxa de falta de informação sobre o resultado do tratamento (próxima a 20%) influenciou, significativamente, as proporções acima.

Quais as bases do tratamento da tuberculose?

Os fundamentos da quimioterapia da tuberculose – poliquimioterapia e longo tempo de tratamento – baseiam-se em características do bacilo (bacilo de Koch – BK), na farmacologia, em estudos experimentais e em ensaios terapêuticos. As características importantes do bacilo para a quimioterapia são:

Aerobiose estrita - Como o oxigênio é fundamental para o metabolismo dos bacilos, eles modulam seu comportamento de acordo com a tensão do gás no local da lesão. Considerando a patogenia da tuberculose, há, quase sempre, três ambientes distintos de lesão concomitantes: intracelular, intracaseoso e intracavitário. No interior dos macrófagos, onde o pH é ácido e o oxigênio é rarefeito, o BK deprime seu metabolismo, retardando seu ritmo de duplicação. Nas lesões caseosas fechadas, onde o pH é neutro e a tensão de oxigênio muito baixa, seu metabolismo fica ainda mais deprimido, passando a ter crescimento intermitente. Nessa situação, na qual podem levar de dias a meses sem se replicar, os bacilos são denominados “*persistentes*”, responsáveis pelas recaídas e pelas recidivas. Nas lesões cavitárias, a oferta de oxigênio e de nutrientes é alta e o pH é neutro, condições ideais para o bacilo. Sua atividade metabólica é intensa, formando grandes populações. Dessa forma, o esquema medicamentoso deve conter fármacos que atuem, tanto no pH ácido como no neutro, em altos ou baixos teores de oxigênio e em qualquer grau de atividade metabólica bacteriana. Dentre as drogas que compõem os esquemas terapêuticos padronizados, a RMP, a PZA e o EMB são as que melhor agem no meio intracelular. Na lesão caseosa, a RMP, seguida pela INH, são as mais efetivas. Finalmente, na lesão cavitária, a RMP, a INH e a SM são as mais ativas. Assim, pode-se notar que o esquema 1 (2RHZ / 4RH), padronizado para o tratamento inicial de todas as formas da doença, contém medicamentos que atuam, efetivamente, em todos os ambientes de lesão.

Multiplicação lenta - A ação do medicamento se dá quando o bacilo está metabolicamente ativo, multiplicando-se. Dessa forma, nas situações adversas, nas quais ele deprime seu metabolismo, o medicamento pode não agir. Esse fato é o determinante da cronicidade da doença e do longo tempo da quimioterapia. Assim, é importante que o tempo de tratamento preveja que os

bacilos persistentes podem passar meses em inatividade metabólica. Do mesmo modo, é possível que, ao final do tratamento, reste uma pequena população de bacilos viáveis, dormentes. Esses poderão vir a ser responsáveis pela recidiva da doença no futuro (tuberculose de reinfeção endógena).

Mutantes resistentes - O BK sofre mutações ao acaso, gerando cepas resistentes a um ou mais dos quimioterápicos empregados no tratamento da tuberculose. Essas mutações são menos freqüentes para a RMP, fazendo com que, numa população selvagem, um em cada 10 milhões de bacilos seja naturalmente resistente a ela. São um pouco mais freqüentes para a INH, o EMB e a SM (um em cada 100 a 10.000 bacilos) e ainda mais comuns para a PZA e a ETH (um em cada mil). A esse fenômeno, dá-se o nome de *resistência natural*. Dessa forma, o esquema quimioterápico deve sempre conter duas ou mais drogas para que aqueles bacilos resistentes a determinado fármaco sejam destruídos pelo outro, e vice-versa. Deve-se ressaltar que, além das mutações, a irregularidade na tomada dos medicamentos, ou doses insuficientes também induzem o desenvolvimento de resistência (*resistência adquirida*). Se um doente portador de germes resistentes infecta uma pessoa, e esta adoece, o fará com uma população bacteriana resistente a drogas que ela nunca utilizou (*resistência primária*). Quando os bacilos são resistentes a duas ou mais drogas, chama-se multirresistência (quadro 1).

Quadro 1 - Tipos de resistência do *Mycobacterium tuberculosis*.

Resistência natural: por mutação genética ocorrida ao acaso.

Resistência adquirida: por seleção de bacilos resistentes gerados por quimioterapia inadequada, irregularidade na tomada dos medicamentos ou por abandono prematuro do tratamento.

Resistência primária: transmissão de bacilos resistentes para pessoas sem tratamento anterior.

Multirresistência: resistência a mais de um medicamento. No Brasil, chama-se multidroga-resistência (MDR) a resistência à RMP, à INH e a uma ou mais das drogas que compõem os esquemas padronizados.

Para prevenir a falência do tratamento, que pode ser devida à resistência adquirida, associam-se drogas de alto poder bactericida, que atuam em todos os ambientes de lesão, na fase inicial do tratamento - fase de ataque. Dessa forma, reduz-se, rapidamente, a população bacteriana e a proporção de mutantes resistentes, além de se assegurar a eliminação de germes com resistência primária. O prolongamento da terapia - *fase de manutenção* - tem como objetivo a eliminação dos germes persistentes, prevenindo-se recaídas e recidivas. O tratamento da TBC é composto de duas fases. A primeira, ou fase de ataque, tem o propósito de diminuir, rápida e eficazmente, a população micobacteriana, com a associação de drogas de alto poder bactericida, que atuam em todos os ambientes de lesão, diminuindo a transmissibilidade da enfermidade e reduzindo o risco de desenvolvimento de resistências. A segunda, fase de manutenção, tem como objetivo a eliminação dos germes persistentes, prevenindo-se recaídas e recidivas, sendo esta a razão do prolongamento da terapia.

Quais os fármacos usados no tratamento da tuberculose e como eles agem?

Há um número razoável de medicamentos efetivos sobre o BK (quadro 2). Na rotina, os mais utilizados são a rifampicina (R), a isoniazida (I), a pirazinamida (Z), o etambutol (E), a estreptomicina (S) e a etionamida (Et). De um modo geral, os medicamentos interferem com o sistema enzimático do BK ou bloqueiam a síntese protéica. A RMP bloqueia a RNA-transferase, no momento da replicação do DNA, interferindo na construção protéica. A INH também interfere na síntese protéica, comprometendo a formação do ácido gama-aminobutírico (GABA), no ciclo de Krebs. A SM e outros aminoglicosídeos alteram a formação de proteínas da parede celular. As fluoroquinolonas, um novo grupo farmacológico que vem sendo avaliado para o tratamento da tuberculose, atuam no DNA do BK, bloqueando a DNA-girase, responsável pelo enrolamento das cadeias. A finalidade do esquema medicamentoso é atuar em diferentes estágios do metabolismo bacilar, visando potencializar o efeito destrutivo.

Quadro 2 - Medicamentos efetivos sobre o *Mycobacterium tuberculosis*, padronizados no Brasil.

Rifampicina (R)	Cicloserina (CS)
Isoniazida (I)	Capreomicina (CM)
Pirazinamida (Z)	Tiossemicarbazona (T)
Etambutol (E)	Kanamicina (K)
Estreptomicina (S)	Morfazinamida (M)
Etionamida (Et)	Ofloxacino (OFX)
	Terizidona (TZ)
	Clofazimine (CLF)
	Acido paraminosalicílico (PAS)

De acordo com os princípios farmacológicos, os medicamentos podem ser administrados por via oral ou parenteral. Obviamente, e considerando o tempo prolongado de tratamento, os de uso oral (RMP, INH, PZA e EMB) são mais cômodos do que os injetáveis

A efetividade de um quimioterápico é medida pela sua *atividade bactericida* (velocidade com a qual os bacilos são mortos na fase inicial do tratamento, que é definida como a proporção de culturas de escarro negativas 2 meses após o início da quimioterapia) e pela sua *atividade esterilizante* (capacidade de eliminar os poucos bacilos restantes, que é definida pela proporção de recidivas que ocorrem após o término do tratamento). Os esquemas padronizados no Brasil são compostos por fármacos com as maiores atividades bactericida e esterilizante, tendo, assim, grande poder de prevenir o surgimento de bacilos resistentes.

Resumindo, vimos que a poliquimioterapia visa possibilitar a destruição de germes naturalmente resistentes a uma ou outra droga, como também assegurar a ação dos medicamentos em todos os ambientes de lesão, independentemente do grau de atividade metabólica do BK. Vimos, também, que o tempo prolongado do tratamento visa atingir aqueles bacilos dormentes nas lesões caseosas, principais responsáveis pela recidiva da tuberculose.

(SM). Há diferença na potência desses medicamentos, que pode ser medida por seus níveis de difusão sérica e tecidual. A INH e a RMP são as que têm melhor difusão tecidual, alcançando concentração sérica máxima 2 a 4 horas após a tomada. A RMP, a PZA e o EMB têm maior capacidade de penetração nos macrófagos, fato relevante para a eliminação dos bacilos *persistentes* e para a esterilização das lesões. O pH do meio interfere na ação dos medicamentos. Enquanto a PZA tem uma boa atuação em pH ácido (interior do macrófago e nas zonas acidificadas das lesões caseosas), a SM só age em pH neutro (paredes das lesões cavitárias).

O metabolismo do BK é influenciado pelo nível do cortisol plasmático, que varia durante o ritmo circadiano, fazendo com que seu metabolismo seja maior após o meio-dia. Como os medicamentos atuam tanto *por nível*, ou seja, mantendo um nível sérico constante, como principalmente *por pico*, no momento do ponto máximo de sua concentração, é desejável que se alcance o pico de concentração dos medicamentos no momento de maior intensidade metabólica dos bacilos, quando são mais suscetíveis à ação dos medicamentos. Assim, os medicamentos devem ser tomados ao acordar, considerando que seus níveis sanguíneos máximos se estabelecem entre 2 e 4 horas.

Com exceção da SM, praticamente todos os medicamentos empregados na tuberculose são metabolizados no fígado, porém variam quanto à excreção. A RMP, a INH e a PZA, têm maior excreção hepática e menor renal. Já a SM é de exclusiva excreção renal e o EMB é, quase totalmente, excretado pelos rins. Este conhecimento tem importância frente ao aparecimento de efeitos colaterais ou para evitar fenômenos tóxicos em determinadas situações, como no tratamento de hepatopatas ou nefropatas.

Quais os esquemas quimioterápicos padronizados para o tratamento da tuberculose no Brasil?

No Brasil, os esquemas medicamentosos são padronizados de acordo com a forma clínica e a história de tratamento anterior (tabelas 1-4). Qualquer que seja o esquema, a medicação é de uso diário e deve ser administrada em uma única tomada

Tabela 1 - Esquema 1 - 2RHZ / 4RH

Indicado nos casos novos de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar.

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente até 20 kg Mg/kg/dia	Mais de 20 kg e até 35 kg mg/dia	Mais de 35 kg e até 45 kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia
1ª fase (2 meses RHZ)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
2ª fase (4 meses RH)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

Síglas: Rifampicina = R - Isoniazida = H - Pirazinamida = Z - Etambutol = E - Estreptomicina = S - Etionamida = Et

Observações:

- Os medicamentos deverão ser administradas preferencialmente em jejum, em uma única tomada ou, em caso de intolerância digestiva, junto com uma refeição.
- O tratamento das formas extrapulmonares (exceto a meningoencefálica) terá a duração de seis meses. Em casos individualizados, cuja evolução clínica inicial não tenha sido satisfatória, com a colaboração de especialistas das áreas, o tempo de tratamento poderá ser prolongado na sua 2ª fase por mais três meses (2RHZ/7RH).
- No tratamento da associação tuberculose e HIV, independente da fase de evolução da infecção viral, o tratamento será de seis meses, podendo ser prolongado por mais três meses, caso a evolução clínica não seja satisfatória.

Tabela 2 - Esquema 1M - 2RHZ/7RH

Indicado para a forma meningoencefálica da tuberculose.

Fases do tratamento	Drogas	Doses para todas as idades mg/kg/dia	Peso do doente mais de 20 kg até 35 kg mg/dia	Mais de 35 kg até 45 kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia	Dose máxima
1ª fase (2 meses-RHZ)	R	10 a 20	300	450	600	600
	H	10 a 20	200	300	400	400
	Z	35	1000	1500	2000	2000
2ª fase (7 meses-RH)	R	10 a 20	300	450	600	600
	H	10 a 20	200	300	400	400

Observações:

- Nos casos de concomitância entre tuberculose meningoencefálica e qualquer outra localização, usar o esquema E-1M.
- Nos casos de tuberculose meningoencefálica em qualquer idade, recomenda-se o uso de corticosteróides (prednisona, dexametazona ou outros) por um período de 1 a 4 meses, no início do tratamento.
- Na criança, a prednisona é administrada na dose de 1 a 2mg/kg de peso corporal, até a dose máxima de 30mg/dia. No caso de se utilizar outro corticosteróide, aplicar a tabela de equivalência entre eles.
- A fisioterapia na tuberculose meningoencefálica deverá ser iniciada o mais cedo possível.

Para o tratamento de todas as formas clínicas, exceto a meningoencefálica, em doentes que nunca foram tratados de tuberculose ou, se usaram tuberculostáticos, o fizeram por período inferior a um mês ou há mais de cinco anos, está indicado o esquema 1 (2RHZ/4RH) (tabela 1). Nas formas que comprometem o sistema nervoso central, está preconizado o esquema 1M (2RHZ/7RH) (tabela 2). No tratamento das recidivas, tanto após cura como após abandono, recomenda-se o esquema 1R (2RHZE/4RHE)

Tabela 3 - Esquema 1R - 2RHZE/4RHE

Indicado nos casos de recidiva após cura ou retorno após abandono do Esquema 1 (E-1).

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente até 20 kg mg/kg/dia	Mais de 20 kg e até 35 kg mg/dia	Mais de 35 kg e até 45 kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia
1ª fase (2 meses-RHZE)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
	E	25	600	800	1200
2ª fase (4 meses-RHE)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	E	25	600	800	1200

Observações:

- Os casos de recidiva de esquemas alternativos por toxicidade ao esquema E-1 devem ser avaliados para prescrição de esquema individualizado.
- O paciente que apresentar alteração da visão deverá ser encaminhado para uma unidade de referência, com o objetivo de avaliar o uso do etambutol.

Tabela 4 - Esquema 2 - 3SZEET/9EEt

Indicado nos casos de falência de tratamento.

Com Esquema 1 (E-1) e Esquema 1 reforçado (E-1R)					
Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente até 20 kg mg/kg/dia	Mais de 20 kg e até 35 kg mg/dia	Mais de 35 kg e até 45 kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia
1ª fase (3 meses-SZEET)	S	20	500	1000	1000
	Z	35	1000	1500	2000
	E	25	600	800	1200
	Et	12	250	500	750
2ª fase (9 meses-EEt)	E	25	600	800	1200
	Et	12	250	500	750

Observações:

- A estreptomicina deve ser usada por via intramuscular (IM). Em situações especiais, pode ser aplicada por via endovenosa (EV), diluída a 50 ou 100ml de soro fisiológico correndo por um mínimo de 1/2hora.
- Em casos especiais, com dificuldades de aceitação de droga injetável ou para facilitar seu uso supervisionado na Unidade de Saúde, o regime de uso da estreptomicina pode ser alterado para aplicações de 2ª a 6ª feira por 2 meses e duas vezes semanais por mais 4 meses.
- Em pessoas maiores de 60 anos, a estreptomicina deve ser administrada na dose de 500mg/dia.

(tabela 3). Esse esquema é o esquema 1 acrescido do EMB e visa aumentar a potência terapêutica, dada a maior possibilidade de resistência bacteriana, já que o doente foi submetido a tratamento anterior. Quando ocorre a falência de qualquer dos esquemas citados, está recomendado o esquema 3 (3SZEET/9EEt) (tabela 4). Com esse esquema, o risco de efeitos tóxicos é maior e a potência terapêutica é menor. Daí, é importante fazer o tratamento inicial da maneira correta, para reduzir a chance de vir a usá-lo. Considera-se falência a persistência da positividade do escarro ao final do tratamento. Isso inclui o doente que, antes do início do tratamento, é positivo ao exame direto e mantém esta situação até o 4º mês, ou cuja positividade inicial é seguida de negativação e nova positividade, por dois meses consecutivos, a partir do 4º mês de tratamento. O aparecimento de poucos bacilos no exame direto do escarro, na altura do 5º ou 6º mês, isoladamente, não significa, necessariamente, falên-

cia do tratamento, em especial se acompanhado de melhora clínico-radiológica. Neste caso, o paciente será seguido com exames bacteriológicos.

Se houver falência do esquema E-2, deve ser considerada a possibilidade de tratar-se de tuber-

culose multirresistente (TBMR). Nessa situação, o esquema terapêutico será definido com base no teste de sensibilidade às drogas e deverá ser conduzido em Unidades de Saúde especificamente designadas.

O que é tuberculose multidroga-resistente?

A era da quimioterapia, presumidamente, efetiva da tuberculose iniciou-se em 1952 com a incorporação da estreptomicina (SM). Desde então, vêm surgindo cepas do *Micobacterium tuberculosis* resistentes a vários fármacos, comprometendo tanto o resultado do tratamento como programas de controle da doença. A definição de tuberculose multirresistente adotada no Brasil é diferente daquela proposta pelo Centers of Disease Control (CDC), nos EUA, em 1992, aceita na maior parte dos países. Nessa, basta haver demonstração de resistência à rifampicina e isoniazida. No Brasil, tuberculose multirresistente (TBMR) foi definida como resistência *in vitro* à rifampicina e isoniazida e a uma terceira droga, pelo menos, dentre aquelas pertencentes aos esquemas padronizados em nosso país. Recentemente, foi proposta uma nova denominação para as formas multirresistentes da tuberculose – XDR. Essa sigla, que significa tuberculose extensivamente resistente (*Extensively drug-resistant tuberculosis*), vem sendo aplicada para uma forma relativamente rara de tuberculose resistente a quase todas as drogas usadas para tratar a doença, incluindo a rifampicina e a isoniazida, as fluoroquinolonas e, pelo menos, uma das três injetáveis (amicacina, kanamicina ou capreomicina).

Na maior parte das vezes, a TBMR é resultado do uso incorreto dos medicamentos para o tratamento da doença, seja por irregularidade na tomada, seja por dose ou por esquema inadequado, ou por interrupção prematura. Os mecanismos biológicos de resistência das bactérias aos quimioterápicos advêm das mutações cromossômicas que podem acontecer ao acaso. Assim, a emergência da resistência a uma droga representa a sobrevivência de bactérias que sofreram mutações ao acaso, não uma mudança causada por exposição ao medicamento. Por exemplo, mutações causando resistência à INH ou à RMP ocorrem, habitualmente, em uma a cada 108 a 109 replicações do bacilo. Dessa forma, a possibilidade de mutação espontânea causando resistência a ambas RMP e INH seria de uma em cada 1016 replicações. No entanto, esse modelo não tem valor quando a quimioterapia é inadequada. Seja por monoterapia, por ingestão errática dos medicamentos, pela omissão de um ou mais dos medicamentos que compõem o esquema terapêutico, por dose subótima, por falha na absorção ou por número insuficiente de medicamentos no esquema prescrito, cepas sensíveis tornam-se resistentes a múltiplas drogas em meses.

O principal preditor de bacilos MDR é a história de tratamento incorreto. Infelizmente, em parte das vezes, o tratamento inadequado é fruto de falhas do Sistema de Saúde, que não possibilita o esclarecimento ao paciente sobre sua doença e sobre a importância da tomada regular da medicação pelo tempo estabelecido, ou permite falhas no fornecimento dos medicamentos. Certamente, a política de tratamento ambulatorial, iniciada ao final da década de 60, embora correta, propiciou o desenvolvimento de níveis crescentes de resistência bacteriana. Nas décadas de 50 e de 60, quando o tratamento da tuberculose era prioritariamente hospitalar, o acompanhamento próximo do tratamento assegurava taxas maiores de esquemas adequados, de regularidade na tomada dos medicamentos e de adesão, e a proporção de resistência adquirida era menor. Tornar o tratamento ambulatorial permitiu a expansão das ações de controle da tuberculose, aumentando a cobertura populacional, mas possibilitou, também, índices maiores de irregularidade terapêutica e de abandono. A estratégia DOTS (*Direct Observed Treatment Strategy*), proposta pela Organização Mundial da Saúde nos últimos anos, visa, principalmente, assegurar a tomada adequada dos medicamentos e reduzir as taxas de abandono e de resistência bacteriana.

O fenômeno da multidroga-resistência vem impulsionando a pesquisa para o desenvolvimento de novos medicamentos. Dessa forma, derivados quinolônicos, da ansamicina e da pirazinamida vêm sendo avaliados em ensaios terapêuticos. Ao mesmo tempo, antigos medicamentos, como a ciclosserina, a terizidona, a capreomicina e o ácido paraminossalicílico, vêm sendo testados e reincluídos no arsenal terapêutico contra a tuberculose. O tratamento de um doente MDR é difícil e caro. São utilizados múltiplos medicamentos, de alto custo, com grande potencial de efeitos indesejáveis. Mais ainda, o doente MDR, em geral, tem um histórico de tratamento irregular e de abandono, o que torna necessário conduzir a terapêutica de forma supervisionada. Isso representa dispor de ambiente próprio, com normas de biossegurança que reduzam o risco de contaminação dos profissionais de saúde, e fazer o doente comparecer, periodicamente, para testemunhar a tomada da medicação.

A maior parte dos estudos indica que o esquema medicamentoso deve ser composto por, pelo menos, 4 drogas com sensibilidade demonstrada

in vitro, e, pelo menos, duas nunca usadas, sendo uma injetável, como aminoglicosídeo ou derivado polipeptídico, e uma quinolona oral, por um período mínimo de 18 a 24 meses. Na maior parte das vezes, é utilizada a associação de aminoglicosídeo (estreptomicina, amicacina) ou derivado polipeptídico (capreomicina) injetável, com drogas orais tais como: ofloxacino ou levofloxacino, etionamida, protionamida, rifampicina, isoniazida. A associação com tiosemicarbazona, pirazinamida, etambutol, ciclosserina, terizidona, capreomicina, amicacina, ca-

namicina, clofazimina, viomicina, pirazinamida, estreptomicina e ácido para-aminosalicílico também é viável em determinadas situações. As taxas de cura, definidas como o tempo de negatificação bacteriológica, sem sinais de doença, após a alta, são baixas e, em geral, ficam em torno dos 25 a 45%.

Além de “ressuscitar” velhos medicamentos, a TBMR fez com que a cirurgia da tuberculose voltasse a ter papel de destaque. Apesar de pouco frequentes, lesões limitadas têm indicação cirúrgica, desde que as condições do doente permitam.

O que muda no tratamento da tuberculose quando o doente é HIV+?

O esquema quimioterápico da tuberculose recomendado para os infectados pelo HIV, ou mesmo aids, é o esquema 1. É importante lembrar que o esquema antituberculose modula a escolha de anti-retrovirais, visando evitar problemas com a interação medicamentosa. A RMP interage com os anti-retrovirais inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos. O EMB interage com a didanosina (ddl) ou com a zalcitabina (ddC), aumentando o risco de neuropatia periférica. O uso associado de antifúngicos (cetoconazol e fluconazol), ou de inibidores do sistema enzimático hepático citocromo P-450, pode elevar o risco de hepatotoxicidade pela RMP e de diminuição, por esta, dos seus níveis séricos. Como, habitualmente, o portador de HIV faz uso concomitante de várias drogas, a frequência de efeitos adversos das drogas anti-tuberculose é maior nele. A hepatite medicamentosa e a trombocitopenia atribuída à rifampicina, assim como reações cutâneas importantes, como Stevens-Johnsons, têm sido descritas.

As normas de controle do Programa Nacional de Controle da Tuberculose prevêm a conduta a ser

adotada para cada grau de comprometimento imune e de forma da tuberculose (tabela 5).

Deve-se ressaltar que, após o início do esquema 1, pode haver exacerbação dos sinais/sintomas de tuberculose, sem que isso signifique agravamento da doença ou falência dos medicamentos. Tal evento, chamado de reação paradoxal, pode estar ligado à restauração da resposta de hipersensibilidade retardada, bem como à exposição e conseqüente reação exacerbada a antígenos micobacterianos. Pode, também, estar relacionada à terapêutica anti-retroviral concomitante. A reação paradoxal inclui piora da radiografia de tórax, surgimento ou aumento dos linfonodos e aumento das lesões cutâneas. Geralmente, há resolução sem que haja necessidade de mudança no esquema anti-TB, mas, em parte das vezes, é necessário introduzir corticosteróides (dose diária inicial de 60-80mg, com redução após 1-2 semanas) no esquema medicamentoso.

A frequência maior de tuberculose entre os infectados pelo HIV torna a quimioprofilaxia dessa doença uma ação importante na proteção desse grupo.

Tabela 5 - Recomendações terapêuticas para pacientes HIV+ com tuberculose.

Características da situação	Recomendação
Paciente HIV+, virgem de tratamento para tuberculose com contagem de células T-CD4+ e carga viral não disponíveis.	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema 1 (E-1) ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde e aguardar estabilidade clínica para realização de contagem de células T-CD4 e carga viral para avaliação da necessidade de terapia anti-retroviral ⁽²⁾ .
Paciente HIV+, já em acompanhamento clínico anterior, virgem de tratamento para tuberculose e com contagem de células T-CD4+ acima de 500 células/mm ³ .	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema 1 (E-1) ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde e não iniciar terapia anti-retroviral ⁽³⁾ .
Paciente HIV+, já em acompanhamento clínico anterior, virgem de tratamento para tuberculose, com contagem de células T-CD4+ entre 350 e 500 células/mm ³ e carga viral para HIV <100.000 cópias/ml.	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema 1 (E-1) ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral por um dos seguintes esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP ⁽⁴⁾ : <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN ⁽⁵⁾ • ZDV + 3TC + ABC ^(6,9) • 2 ITRN + EFZ ^(7,9) • 2 ITRN + RTV/SQV ⁽⁷⁾

Características da situação (Continuação)	Recomendação
Paciente HIV+, já em tratamento clínico anterior, virgem de tratamento para tuberculose, com contagem de células T-CD4+ entre 350 e 500 células/mm ³ e carga viral para HIV ≥100.000 cópias/ml.	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema 1 (E-1) ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral por um dos seguintes esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP ⁽⁴⁾ : <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + EFZ^(7,9) • 2 ITRN + RTV/SQV⁽⁷⁾
Paciente HIV+, virgem de tratamento para tuberculose e com contagem de células T-CD4+ abaixo de 350 células/mm ³	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema 1 (E-1) ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral por um dos seguintes esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP ⁽⁴⁾ : <ul style="list-style-type: none"> • 2 ITRN + EFZ^(7,9) • 2 ITRN + RTV/SQV⁽⁷⁾
Paciente HIV+, com meningoencefalite tuberculosa.	Tratar a tuberculose durante nove meses, utilizando o Esquema 2 (E-2) ⁽⁸⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral com esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP, a serem escolhidos conforme parâmetros de contagem de células T-CD4+ e carga viral para pacientes HIV+ virgens de tratamento para tuberculose ^(4,6,7,9) .
Paciente HIV+, em situação de retratamento para tuberculose.	Tratar a tuberculose durante seis meses, utilizando o Esquema 1 Reforçado – IR (E-1R) ⁽¹⁰⁾ , recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral com esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP, a serem escolhidos conforme parâmetros de contagem de células T-CD4+ e carga viral para pacientes HIV+ virgens de tratamento para tuberculose ^(4,6,7,9,11) .
Paciente HIV+, em situação de falha a tratamento anterior para tuberculose.	Tratar a tuberculose durante 12 meses, utilizando o Esquema 3 (E-3) ⁽¹²⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde e iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral pelo esquema considerado mais adequado do ponto de vista imunológico e virológico ^(4,6,7,9,11) .
Paciente HIV+, com tuberculose multidroga-resistente.	Encaminhar aos serviços de referência em tuberculose para avaliação de especialista e uso de esquemas especiais.

Observações:

1. Dois meses iniciais com R+H+Z, seguido de quatro meses com R+H (2RHZ/4RH).
2. O adoecimento por tuberculose frequentemente promove a elevação da carga viral e a redução concomitante da contagem de células T-CD4+ em pacientes HIV+. Sugere-se aguardar pelo menos 30 dias após início da terapia antituberculose e a estabilização clínica do quadro de tuberculose para se utilizar esses parâmetros na indicação de terapia anti-retroviral. Pacientes com formas graves de tuberculose (ex: meningoencefalite, formas disseminadas) poderão iniciar terapia anti-retroviral potente (com uso de esquemas com IP e/ou ITRNN) concomitante ao tratamento antituberculose, mesmo sem esses parâmetros laboratoriais, observando-se a compatibilidade farmacológica entre os esquemas propostos. Para a escolha da opção de tratamento, deve-se também avaliar o risco de toxicidade e capacidade de adesão do paciente aos tratamentos, considerando a possibilidade de utilizar esquemas anti-retrovirais menos complexos (2 ITRN), ou mesmo postergar o início do tratamento anti-retroviral naqueles com quadros de imunodeficiência menos graves.
3. Em caso de carga viral elevada (≥100.000 cópias/ml), pode-se considerar a possibilidade de iniciar tratamento anti-retroviral, pois há risco de progressão mais rápida da imunodeficiência causada pelo HIV, devendo ser avaliados os parâmetros clínicos e laboratoriais específicos (contagem de células T-CD4+ e carga viral) com maior frequência. É importante considerar a motivação do paciente e a probabilidade de adesão, antes de iniciar o tratamento.
4. Pacientes com tuberculose cuja indicação seja de uso do esquema I (E-1), mas que não possam utilizar algum dos esquemas anti-retrovirais compatíveis com rifampicina, deverão ser tratados durante 12 meses com esquema para pacientes com intolerância ou contra-indicação para uso de rifampicina, recomendado pelo Ministério da Saúde (dois meses iniciais com H+Z+S+E, seguidos de 10 meses com H+E – 2HEZS/10HE).
5. O uso de terapia dupla (2 ITRN) está indicado como uma das opções para pacientes HIV+ com contagem de células T-CD4+ entre 350 e 500 células/mm³ e carga viral < 30.000 cópias/ml. Entretanto, pacientes com intolerância significativa aos IP e/ou ITRNN, independente dos parâmetros laboratoriais, também poderão considerar a possibilidade de usar terapia dupla.
6. A experiência clínica com o uso do abacavir em indivíduos HIV+ com tuberculose é limitada. Atualmente o seu uso está restrito para pacientes em terapia anti-retroviral inicial, não devendo ser utilizado naqueles com carga viral elevada e/ou comprometimento significativo da imunidade celular. Nesses casos, deve-se utilizar esquemas anti-retrovirais sabidamente mais potentes que contenham ITRNN e/ou IP. O uso concomitante de abacavir e de outros inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN) com RMP não está contra-indicado, pois não existe nenhuma interação farmacológica com tuberculostáticos descrita até o momento.
7. Não há dados que permitam escolher entre esquemas com ITRNN ou IP nessas situações. Entretanto, o uso de ritonavir associado a drogas antituberculose utilizadas no esquema I (E-1) apresenta risco aumentado de hepatotoxicidade. Sugere-se monitorar cuidadosamente as transaminases, realizar outras provas de função hepática do paciente durante o tratamento e não iniciar esquema com esse anti-retroviral associado ao esquema I (E-1), caso os níveis basais dessas enzimas hepáticas estejam três vezes acima dos valores de referência.
8. Dois meses iniciais com R+H+Z, seguido de sete meses com R+H (2RHZE/7RH). Observar que doses mais elevadas de rifampicina e isoniazida são recomendadas nessa situação.
9. Abacavir e efavirenz são drogas contra-indicadas durante a gravidez.
10. Dois meses iniciais com R+H+Z+ E, seguido de quatro meses com R+H (2RHZE/4RHE).
11. Recomenda-se monitorar rigorosamente a adesão (tratamento supervisionado) e colher material para teste de sensibilidade aos medicamentos antituberculose.
12. Três meses iniciais com S+Et+E+Z, seguidos de nove meses com Et+E (3SEtE/9EtE).

Em que se baseia a intermitência do tratamento da tuberculose?

Sabe-se que o BK fica inativo metabolicamente, por períodos variáveis, após a exposição aos medicamentos. O tempo de inatividade depende do fármaco e da concentração desse à qual o bacilo foi exposto. Esse foi o motivo racional para a proposta de usar os medicamentos de modo intermitente, reduzindo-se assim o risco de efeitos tóxicos e o custo da medicação.

Comprovadamente, a efetividade do esquema intermitente é equivalente à do diário. No entanto, mesmo em esquemas intermitentes, é importante que a primeira fase do tratamento (2 meses) seja diária, para que a maior parte dos bacilos seja destruída rapidamente e a possibilidade de desenvolvimento de bacilos resistentes seja menor.

Quais os efeitos indesejáveis mais comuns dos medicamentos usados no tratamento da tuberculose e o que fazer caso eles surjam?

Nas doses recomendadas, a toxicidade dos tuberculostáticos é baixa, mas determinadas situações podem fazer com que o risco de aparecerem se eleve. Na maior parte das vezes, os fatores envolvidos com os efeitos tóxicos são superdosagem, alcoolismo, hepatopatia ativa, função renal comprometida, interação medicamentosa e fenômenos de hipersensibilidade. Uma outra situação particular é a gravidez, já que alguns dos fármacos podem ser teratogênicos. Manifestações de intolerância gastrintestinal não são raras, principalmente nos primeiros meses de tratamento, mas não costumam ser graves e não motivam interrupção ou alteração do tratamento. As mais comuns são náuseas, pirose e epigastralgia. No entanto, mesmo não sendo graves, as manifestações gastrintestinais podem provocar o abandono do tratamento. Assim, em sua presença, deve-se interromper o tratamento por 48 a 72 horas, e medicar os sintomas. Uma vez controlados os sintomas, deve-se reiniciar o tratamento, indicando a administração da pirazinamida após o almoço e da rifampicina, combinada com a isoniazida, após o desjejum. Se os sintomas de intolerância reaparecerem, suspender todas os medicamentos por mais 24 horas e reiniciar o tratamento da seguinte forma: uma droga a cada 48 horas, nesta ordem: pirazinamida, isoniazida e, finalmente, rifampicina. Se os sintomas persistirem e o medicamento responsável pelos sintomas tiver sido identificado, deve-se modificar o esquema, conforme abaixo:

Substituição da *pirazinamida*:

2 RHE/ 4 RH

Substituição da *isoniazida*:

2 RESZ/ 4 RE

Substituição da *rifampicina*:

2 SEHZ/ 10 HE

As principais manifestações de toxicidade e respectiva conduta podem ser vistas nas tabelas 6 e 7.

Tabela 6 - Efeitos menores dos remédios antituberculose.

Efeito	Medicamento	Conduta
Irritação gástrica (náusea, vômito) Epigastralgia e dor abdominal	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida	Reformular os horários de administração da medicação Avaliar a função hepática
Artralgia ou Artrite	Pirazinamida Isoniazida	Medicar com ácido acetilsalicílico
Neuropatia periférica (queimação das extremidades)	Isoniazida Etambutol	Medicar com piridoxina (Vitamina B6)
Cefaléia e mudança de comportamento (euforia, insônia, ansiedade e sonolência)	Isoniazida	Orientar
Suor e urina cor de laranja	Rifampicina	Orientar
Prurido cutâneo	Estreptomicina Rifampicina	Medicar com anti-histamínico
Hiperuricemia (com ou sem sintomas)	Pirazinamida Etambutol	Orientação dietética (dieta hipopurínica) Medicar com halopurinol
Febre	Rifampicina Isoniazida	Orientar

Tabela 7 - Efeitos maiores dos remédios antituberculose.

Efeito	Medicamento	Conduta
Exantemas	Estreptomicina Rifampicina	Suspender o tratamento Reintroduzir o tratamento droga a droga após resolução Substituir o esquema nos casos graves ou reincidentes.
Hipoacusia	Estreptomicina	Substituir a medicação por etambutol.
Vertigem e nistagmo	Estreptomicina	Substituir a medicação por etambutol.
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica e coma	Isoniazida	Substituir por estreptomicina + etambutol
Neurite ótica	Etambutol Isoniazida	Substituir
Hepatotoxicidade (vômitos, Hepatite, alteração das provas de função hepática)	Todas os medicamentos	Suspender o tratamento temporariamente até resolução
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, Agranulocitose, vasculite	Rifampicina Isoniazida	Dependendo da gravidade, suspender o tratamento e reavaliar o esquema de tratamento.
Nefrite intersticial, rabdomiólise com mioglobulinúria e insuficiência renal	Pirazinamida	Suspender o tratamento

O que fazer em caso de manifestações de hepatotoxicidade?

A maior parte dos medicamentos usados no tratamento da tuberculose são, potencialmente, hepatotóxicos. Considerando apenas as três drogas que compõem o esquema 1, a rifampicina é uma droga metabolizada no fígado e excretada, principalmente, pela via biliar, que elimina cerca de 2/3 da dose pela bile, enquanto o restante é reabsorvido no intestino. Nos hepatopatas moderados e graves, a metabolização da rifampicina é reduzida, elevando assim o seu nível sérico. Em caso de hepatite crônica ativa, cirrose hepática ou insuficiência hepática grave, é aconselhável evitar o uso da pirazinamida associada com a rifampicina. Nesses casos, deve-se iniciar o tratamento com a associação: estreptomicina – etambutol – isoniazida. A INH também é metabolizada (acetilada) no fígado, mas é eliminada, na sua maior parte, pela urina. Em pessoas com mais de 50 anos ou nos hepatopatas, sua meia-vida é mais longa e seus níveis séricos mais altos. Nos casos de insuficiência hepática, sua dose pode ser reduzida. A PZA, por sua vez, é hidrolizada no fígado e, subsequentemente, excretada por filtração glomerular renal. Na presença de doença hepática prévia, devem ser feitos testes seriados da função hepática, além de acompanhamento clínico rigoroso. Em parte das vezes, a dose deve ser reduzida para 25mg/Kg (dose máxima de 2g). Na presença de hepatite crônica ativa, cirrose hepática ou

insuficiência hepática grave deve-se evitar o uso da pirazinamida associada com a rifampicina. Nestes casos, deve-se iniciar o tratamento com a associação: SM-EMB-INH.

Mesmo em indivíduos sem comprometimento hepático prévio, pode-se observar elevação assintomática dos níveis séricos das enzimas hepáticas, seguida de normalização espontânea, sem qualquer manifestação clínica nos dois primeiros meses de tratamento. Na maior parte das vezes, não há necessidade de interrupção ou alteração do esquema terapêutico. No entanto, se os valores das enzimas atingirem, pelo menos, três vezes o seu valor normal, ou surgir icterícia, o tratamento deve ser interrompido e o doente encaminhado para um serviço de referência. Se, após a interrupção do tratamento, houver redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas e resolução dos sintomas, reinicia-se o esquema 1, da seguinte maneira:

- Icterícia sem aumento sérico das enzimas hepáticas – iniciar o tratamento com rifampicina, acrescentar isoniazida e, por último, pirazinamida, com intervalo de três dias entre elas.
- Icterícia com aumento sérico das enzimas hepáticas – iniciar o tratamento com isoniazida, acrescentar rifampicina e, por último, pirazinamida, com intervalo de três dias entre elas, ou substituir o esquema 1 por um esquema alternativo.

O que fazer em caso de hiperuricemia e artralgia?

A hiperuricemia assintomática é um efeito adverso freqüente durante o uso da pirazinamida e, em menor freqüência, com o uso do etambutol. A PZA pode ser responsável por artralgia, sem relação com a hiperuricemia. Nessa situação, o uso de antiinflamatórios não esteroidais costuma ser efetivo. A hiperuricemia pode

ser causa de graves problemas renais (nefrolitíase, nefropatia por uratos ou por ácido úrico) que podem evoluir para a insuficiência renal. Na presença de hiperuricemia, deve-se fazer orientação dietética (dieta hipopurínica) e, na presença de sintomas de gota, associar alopurinol.

Como tratar a tuberculose em nefropatas ou diabéticos?

Idealmente, deve-se medir *clearance* da creatinina antes de iniciar o esquema terapêutico, para que seja realizado o ajuste das doses (tabela 8).

$$\text{Clearance de creatinina} = \frac{(140 - \text{idade}) \times (\text{peso} / \text{Kg}) \text{ para homens } (\times 0,85 \text{ para mulheres})}{72 \times \text{creatinina sérica mg\%}}$$

É importante lembrar que tanto a RMP quanto a PZA podem causar *nefrite intersticial*, *Trombocitopenia*, *leucopenia*, *eosinofilia*, *agranulocitose*, *anemia* e *vasculite* com formação de anticorpos antinucleares

são alterações relacionadas à hipersensibilidade ao uso da isoniazida ou da RMP em esquema intermitente. A PZA também pode ser responsável por *rabdomiólise* com conseqüente *mioglobínúria*. O exame do sedimento urinário, a bioquímica sérica e o hemograma podem auxiliar na identificação do problema. A SM pode causar lesão glomerular, particularmente em crianças e em idosos. A nefrotoxicidade devida ao uso de estreptomicina é menos freqüente do que com outros aminoglicosídeos.

O que fazer em caso de manifestações neurológicas e psiquiátricas?

A INH está associada à *neuropatia periférica* em cerca de 17% dos pacientes que utilizam doses maiores de 300mg/dia. Se ocorrer, deve-se empregar piridoxina. A INH também pode ser responsável por *distúrbios do comportamento*, *alterações do sono*, *redução da memória*, *psicoses*, *crise convulsiva* e *coma*. O EMB pode

causar *neurite ótica*, que se manifesta por redução do campo visual, da acuidade ou da visão de cores. Na presença de alterações visuais, seu uso deve ser interrompido, sob risco de cegueira irreversível. Em crianças de baixa idade e em idosos, a SM pode lesar o VIII par craniano (nervo auditivo) e levar à surdez.

Tabela 8 – Ajuste das doses dos medicamentos antituberculose na insuficiência renal.

Medicamento	Método	Clearance de Creatinina ml/min			Suplementação por diálise
		> 50-90	10-50	< 10	
Etambutol	D	100%	50-100%	25-50%	HEMO: desconhecida CAPD: desconhecida CAVH: desconhecida
Etionamida	D	100%	100%	50%	HEMO: desconhecida CAPD: desconhecida CAVH: desconhecida
Isoniazida	D	100%	75-100%	50%	HEMO: dose após diálise CAPD: dose p/ clearance 10-50 CAVH: dose p/ clearance 10-50
Pirazinamida	I	q 24h	q 24h	q 48-72h	HEMO: dose após diálise CAPD: desconhecida CAVH: provável remoção- dose p/ clearance 10-50
Rifampicina	D	100%	100%	100%	HEMO: nada CAPD: nada CAVH: nada
Estreptomicina	I	q 24h	q 24-72h	q 72-96h	HEMO: dose após diálise ½ normal CAPD: dose p/ GFR 10-50 CAVH: dose p/ GFR 10-50

(Diseases of kidney – 6th ed. / edited by Robert W. Schrier, Carl W. Gottschalk)

CAVH: hemofiltragem artério-venosa contínua; CAPD: diálise peritoneal crônica ambulatorial; D: redução da dose; I: aumento do intervalo entre as doses; GFR: filtração glomerular renal.

Pode haver problemas com a interação medicamentosa dos tuberculostáticos com outros medicamentos?

Sim. Diversas interações medicamentosas podem trazer problemas para o doente. É importante lembrar disso ao iniciar o tratamento da tuberculose ou ao submeter um tuberculoso a uma cirurgia. Por exemplo, no caso de mulheres em uso de anticoncepcionais; cardiopatas em uso de digitálicos, anti-hipertensivos (Captopril e Enalapril), anticoagulantes; asmáticos em uso de beta 2 agonistas ou de teofili-

na, pode ser necessário alterar a dose da medicação. Cuidados especiais devem ser tomados quando do uso de Cetoconazol, corticóides, hipoglicemiantes, Metadona/Propafenona, narcóticos, analgésicos, quinidina, Fenilhidantoinas e hidantoinas, cetoconazol, sulfas e sulfoniluréias, antiácidos, derivados imidazólicos, acetaminofen, benzodiazepínicos, cefalosporina, polimixinas e curarizantes.

Quando hospitalizar um tuberculoso em tratamento?

Graças à elevada efetividade do esquema 1, a necessidade de hospitalização diminuiu significativamente. Hoje, talvez a principal indicação de hospitalização sejam as razões sociais. Segundo as normas de controle da tuberculose vigentes no país, a hospitalização é admitida somente em casos especiais:

- Meningoencefalite.
- Indicações cirúrgicas em decorrência da tuberculose.
- Complicações graves da tuberculose.
- Intolerância medicamentosa incontrolável em ambulatório.
- Intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas graves.

- Estado geral que não permita tratamento em ambulatório.
- Em casos sociais, como ausência de residência fixa ou grupos com maior possibilidade de abandono, especialmente se for um caso de retratamento ou falência.

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

Há perspectivas de mudança no tratamento da tuberculose?

Na verdade, com exceção da rifapentina, recentemente aprovada para o tratamento da tuberculose, estamos usando medicamentos com mais de 30 anos

de idade. Apesar de cerca de 8 milhões de pessoas adoecerem e 3 milhões morrerem de tuberculose anualmente, há pouco interesse na indústria farmacêuti-

ca no desenvolvimento de novos fármacos para essa doença. Atualmente, as fluoroquinolonas (ofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin e levofloxacin) podem ser consideradas o único grupo medicamentoso potencialmente “novo” que vem sendo submetido a ensaios terapêuticos na tuberculose. Ensaios clínicos estão sendo conduzidos para avaliar o seu valor. Aparentemente, as quinolonas de última geração – gatifloxacina e moxifloxacina – são mais efetivas que as antigas e parecem ser boas opções. Outros fármacos recém-desenvolvidos vêm sendo testados, visando aumentar o número de opções terapêuticas para a tuberculose. Dentre eles, pode-se citar quatro que vem despertando a atenção e podem vir a ser incluídos no arsenal

terapêutico: 1) o Linezolid, um antibiótico do grupo da oxazolidinone, que é efetivo *in vitro* e *in vivo* sobre o BK; 2) o PA-824, um composto nitroimidazopirânico relacionado ao metranidazol; 3) o R207910, um diarilquinolona e 4) o LL-3858, um derivado pirrólico. Todos são ativos sobre bacilos tanto com baixa ou com alta velocidade de replicação.

Rifamicinas de ação prolongada (rifabutina e rifapentina) vêm sendo avaliadas e pode ser que venham a trazer vantagens para o tratamento. Os ensaios terapêuticos não demonstram que a rifapentina seja mais efetiva que a rifampicina, mas, dado a sua vida média ser cinco vezes maior, é possível usá-la em doses semanais.

LEITURA RECOMENDADA

1. David HL. Drug-resistance in *M. tuberculosis* and other mycobacteria. *Clin Chest Med* 1980;1:227-30.
2. Ministério da Saúde. Tuberculose. Guia de Vigilância Epidemiológica. 2002.
3. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *NEJM* 1999;5:367-73.
4. Nuermberger E. New chemotherapeutic strategies for tuberculosis. Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2005; Washington, DC. Abstract 380.
5. Burman WJ, Johnson J, Goldberg S, et al. Moxifloxacin vs. ethambutol in multidrug treatment of pulmonary tuberculosis - final results of a randomized double-blind trial. Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2005; Washington, DC. Abstract LB-31.
6. Lienhardt C, Rustomjee R, Allen J, et al. Comparison of 2 months sterilizing activities of several quinolone-containing regimens: preliminary results of a Phase II trial in South Africa. Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2005; Washington, DC. Abstract LB2-13.
7. Alcala L, Ruiz-Serrano MJ, Perez-Fernandez T, et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:416-7.
8. Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1189-91.
9. Rodriguez JC, Ruiz M, Lopez M, Royo G. In vitro activity of moxifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:464-7.
10. Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 2000;405:962-6.