



Programa Global de Controlo da Tuberculose

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

20, Avenue Appia
CH – 1211 Geneva 27
Switzerland

Telephone 41 22 791 3504
Facsimile 41 22 791 42 68



Fundos estruturais



Ministério da Saúde



Saúde XXI

Programa Operacional Saúde

TRATAMENTO *da* TUBERCULOSE



LINHAS ORIENTADORAS *para* PROGRAMAS NACIONAIS



DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE

2006



ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

LINHAS ORIENTADORAS para PROGRAMAS NACIONAIS - Terceira Edição

G
E

G
E

G
E

EUROPA

EUROPA

GRÁFICA

GRÁFICA

EUROPA

EUROPA

TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

LINHAS ORIENTADORAS
para
PROGRAMAS NACIONAIS

Lisboa, 2006

Tradução e publicação em Português pela
DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE
Portugal

Publicado pela Organização Mundial de Saúde em 2003 e
revisto em 2004,
com o título

*Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes,
3rd edition*



© ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE 2003

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

Tratamento da tuberculose: linhas orientadoras para programas nacionais. – DGS, 2004.
108 p. – Título original: Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes.
– third edition, 2003. – Revisão aprovada pela STAG (OMS), em Junho de 2004.

Tradução

Dulce Fernandes

Revisão Técnica

Fonseca Antunes e Mota André

Edição

Direcção-Geral da Saúde

Execução técnica:

Gráfica Europam, Lda., Mem Martins
Portugal

Tiragem

3000 exemplares

ISBN: 972-675-146-2

Depósito Legal n.º 237665/06

ÍNDICE

Prefácio	5
Nota prévia à segunda edição	7
Agradecimentos	8
Abreviaturas e acrónimos	9
1. Introdução	11
2. Estratégia e enquadramento para o controlo efectivo da tuberculose	17
3. Definição de caso	21
4. Regimes de tratamento estandardizado	27
5. Abordagem dos casos crónicos e multi-resistentes	39
6. Adesão ao tratamento	47
7. Monitorização do doente	53
8. Tuberculose da criança	61
9. Fornecimento e utilização das drogas anti-tuberculosas	67
10. Infecção pelo VIH e tuberculose	75
Anexo 1 Abordagem diagnóstica na suspeita de TB pulmonar	85
Anexo 2 Drogas anti-tuberculosas essenciais	87
Anexo 3 Drogas anti-tuberculosas de reserva	89
Anexo 4 Exemplos de número de comprimidos das drogas anti-TB consoante os grupos de massa corporal	99
Anexo 5 Lista dos preços de referência das drogas anti-tuberculosas essenciais	105



PREFÁCIO

A secção “Stop TB” da Organização Mundial de Saúde preparou a terceira edição da obra “Tratamento da tuberculose: linhas orientadoras para programas nacionais” com o apoio da União Internacional Contra Tuberculose e Doenças Pulmonares e de peritos de todo o mundo. O objectivo é dar uma orientação prática aos programas nacionais da Tuberculose (PNTs) e à classe médica na abordagem efectiva da Tuberculose (TB). Os princípios do tratamento expostos nas duas edições anteriores deste livro mantêm-se. Esta revisão pretende actualizar as orientações técnicas, à luz da experiência ganha, mediante o acompanhamento de PNTs e apresentar informação relativa à TB associada ao VIH, à TB multi-resistente (TB-MR) e aos casos crónicos. Este livro destina-se basicamente às áreas de grande prevalência, com 95% da carga global de TB. As orientações para países desenvolvidos, de baixa incidência, embora seguindo os mesmos fundamentos, incluem recomendações que podem não ser adequadas para a maioria dos países de alta incidência e cujos recursos para o controlo da TB são frequentemente limitados.

A medida de saúde pública com melhor relação custo-efectividade para o controlo da TB é a identificação e cura dos casos de TB infecciosa, i.e. doentes com TB pulmonar com microscopia positiva. Contudo, os PNTs pretendem a identificação e cura de todos os doentes, qualquer que seja a forma clínica de TB. Estas orientações incluem o tratamento dos doentes, adultos e crianças, com TB pulmonar com microscopia positiva, com TB pulmonar com microscopia negativa e com TB extra pulmonar.

O tratamento da TB é a pedra de toque de qualquer PNT. A estratégia de tratamento moderno é baseada em regimes estandardizados de quimioterapia de curta duração e na abordagem caso a caso para assegurar o tratamento completo e a cura. O tratamento estandardizado é um componente do pacote da estratégia de controlo da TB, lançada no documento enquadrador da OMS para o controlo efectivo da TB¹, e da estratégia internacionalmente recomendada para o controlo da TB, designada “estratégia DOTS”. O sucesso da estratégia de tratamento depende do compromisso político integral para a implementação do pacote das medidas técnicas.

A ênfase está na colocação do doente no centro das actividades de controlo da TB, responsabilizando o sistema de saúde por facilitar o acesso ao tratamento e assegurar a toma dos fármacos. A estratégia DOTS proporciona ao doente com TB os requisitos necessários para a cura. Esta revisão das orientações incide sobre os aspectos técnicos e de gestão do tratamento.

Os objectivos das orientações revistas são:

- Descrever o problema global da TB e a estratégia e enquadramento para o controlo efectivo da TB;
- Estabelecer regimes de tratamento estandardizado de acordo com definições e categorias de caso, incluindo TB crónica e TB-MR;
- Definir a monitorização individualizada dos doentes e a forma de assegurar a adesão ao tratamento;

¹ An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control. Geneva. World Health Organization. 2002 (document WHO/CDS/TB/2002.297)

- Apresentar as considerações especiais relativas ao tratamento da TB nos doentes infectados pelo VIH;
- Fornecer informação acerca da disponibilidade dos fármacos anti-TB no contexto das políticas farmacêuticas nacionais e dos programas de gestão das drogas essenciais.

Esta nova edição foi concebida para uso pelos PNT como ferramenta para o estabelecimento de uma política nacional para o tratamento da TB e para treino das equipas, como uma referência para as escolas médica e de enfermagem, e para clínicos dos sectores público e privado. As orientações são dirigidas primordialmente aos responsáveis pelos PNT, autores das políticas nos ministérios da saúde, organizações não governamentais e organizações dadoras. No entanto, também podem ser úteis para os clínicos, professores e estudantes das escolas médica e de enfermagem.

Jong Wook Lee
Director; Stop TB

NOTA PRÉVIA À SEGUNDA EDIÇÃO

Vai haver uma boa aceitação desta segunda edição das orientações técnicas. A primeira edição, em 1993, foi bastante apreciada e largamente utilizada. Desde a sua publicação, os Programas Nacionais de Controlo da Tuberculose em muitos países atingiram maior dimensão e experiência. Torna-se, por isso, apropriada a revisão destas orientações.

A primeira abordagem desta revisão foi no sentido de tentar simplificar as recomendações anteriores. Após uma extensa pesquisa chegou-se à conclusão que as circunstâncias e recursos dos diversos países variam consideravelmente. Assim, decidiu-se que as orientações técnicas deveriam ter alguma flexibilidade. Para vários dos aspectos de um programa de controlo devem existir alternativas fiáveis. Cada programa nacional pode seleccionar os regimes de tratamento e modos de aplicação mais adequados às suas próprias circunstâncias.

Uma das actividades importantes de um programa nacional de tuberculose é encontrar soluções para os problemas. Por exemplo, como é que um programa de um país com recursos limitados implementa a toma directamente observada numa área rural com poucas infra-estruturas? É essencial avaliar os diversos métodos de implementar a toma directamente observada. A ampla adopção de determinado método depende dos sinais de sucesso em locais de demonstração cuidadosamente identificados.

A essência da toma directamente observada mantém-se, independentemente do método de implementação escolhido. Para todos os casos com microscopia positiva, recomenda-se sempre a toma directamente observada na fase inicial do tratamento, e na fase de manutenção quando inclui rifampicina. Os resultados desta abordagem são os seguintes: elevadas taxas de conversão da microscopia no fim da fase inicial; altas taxas de cura; baixa prevalência de bacilíferos crónicos; diminuição da transmissão da infecção; prevenção da resistência aos fármacos.

Os autores das orientações técnicas devem ser felicitados pela clareza e simplicidade de apresentação dos princípios chave. O texto contém muitas indicações práticas, baseadas na experiência em diferentes programas nacionais. Tem em conta o impacto trágico da pandemia de VIH, quer no doente individual, quer na epidemiologia da tuberculose e na necessária modificação dos programas de controlo.

Com a explosão global do VIH e, em alguns países, com a prática de tratamentos inadequados ou mesmo caóticos, o mundo está ameaçado por uma epidemia intratável de tuberculose multi-resistente. A única maneira de o prevenir é assegurar que os princípios definidos neste livro são universalmente aplicados, quer nos programas governamentais quer nas práticas do sector privado. É imperativo que todos nos empenhemos para assegurar que este objectivo vital é, de facto, atingido. O tempo não está do nosso lado. A intervenção é urgente. Estas orientações devem ter uma distribuição tão ampla quanto possível.

SIR JOHN CROFTON

*Professor Emeritus de doenças respiratórias
e Tuberculose. Universidade de Edimburgo, Escócia*

KAREN STYBLO¹

*Ex-Director Científico Da União Internacional Contra
a Tuberculose e Doenças Pulmonares; Hague; Holanda*

¹ Já falecido

AGRADECIMENTOS

Este documento foi preparado para a secção Stop TB da OMS por Leopold Blanc, Pierre Chaulet, Marcos Espinal, Steve Graham, Malgorzata Grzemska, Anthony Harries, Fabio Luelmo, Dermot Maher, Richard O'Brien, Mario Raviglioni, Hans Rieder, Jeffrey Starke, Mukund Uplekar and Charles Wells.

O documento foi revisto pelos consultores técnicos regionais da OMS para a Tuberculose e aprovado pelo Grupo de Consultores em Estratégia e Técnica da OMS para a TB (WHO Strategy and Technical Advisory Group for TB – STAG-TB). O Departamento Stop TB agradece reconhecido os comentários e sugestões adicionais das seguintes personalidades que reveram o manuscrito: E. Cooreman, R. Gupta, G.R. Khatri, J. Kumaresan, P.J.M van Maaren, A. Seita e R. Zaleskis.

Esta publicação foi parcialmente financiada pelo *Office of Health and Nutrition*, pelo *Global Bureau for Population* e pela *United States Agency for International Development (USAID)* através da *Tuberculosis coalition for technical assistance plan for collaboration with USAID on TB control country and regional support*.

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

BAAR:	<i>Bacilo ácido-álcool resistente</i>
CDF:	<i>Combinação de dose fixa</i>
CSP:	<i>Cuidados de saúde primários</i>
DOTS:	<i>Direct Observed Treatment Short Course</i>
E:	<i>Etambutol</i>
GDF:	<i>Global drug facility</i>
GLC:	<i>Green Light Committee</i>
H:	<i>Isoniazida</i>
IP:	<i>Inibidores das proteases</i>
ITR:	<i>Inibidores da transcriptase reversa</i>
ITRN:	<i>Inibidores da transcriptase reversa nucleosidos</i>
ITRNN:	<i>Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosidos</i>
OMS:	<i>Organização Mundial de Saúde</i>
PNT:	<i>Programa Nacional de Tuberculose</i>
R:	<i>Rifampicina</i>
RXT:	<i>Radiografia do tórax</i>
S:	<i>Streptomina</i>
SMX:	<i>Sulfametoxazol</i>
STB:	<i>Stop TB Department</i>
T:	<i>Tiacetazona</i>
TARAA:	<i>Tratamento antiretroviral altamente activo (HAART)</i>
TB:	<i>Tuberculose</i>
TBEP:	<i>Tuberculose extra-pulmonar</i>
TB-MR:	<i>Tuberculose multi-resistente</i>
TBP:	<i>Tuberculose pulmonar</i>
TB-VIH:	<i>TB associada à infecção pelo VIH</i>
TMP:	<i>Trimetopim</i>
TOD:	<i>Toma observada directamente</i>
TSA:	<i>Testes de sensibilidade aos antibióticos</i>
UICTDP:	<i>União Internacional contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares (IUATLD)</i>
UNAIDS:	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
VIH:	<i>Vírus da Imunodeficiência Humana</i>
VRD:	<i>Vigilância da resistência às drogas</i>
Z:	<i>Pirazinamida</i>



1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia global e prevalência da doença

Quase um terço da população mundial, i.e. dois biliões de pessoas, está infectado com *Mycobacterium tuberculosis* e em risco de desenvolver a doença. Anualmente, mais de oito milhões desenvolvem tuberculose activa (TB), dos quais dois milhões vêem a morrer (1).

Em todo o mundo, mais de 90% dos casos de TB e das mortes ocorrem nos países em vias de desenvolvimento, onde 75% dos casos estão na idade de maior produtividade económica (15-54 anos). Um adulto com TB perde, em média, três a quatro meses de trabalho, o que se traduz na perda de 20 a 30% do rendimento anual familiar e, se o doente morrer de TB, em 15 anos de rendimento perdido (2). Para além do devastador custo económico, a TB tem enormes consequências negativas indirectas – crianças abandonam a escola devido à tuberculose dos seus pais, e mulheres são abandonadas pelas suas famílias como resultado da doença.

A co-infecção com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) aumenta significativamente o risco de vir a desenvolver TB (3). Os países com alta prevalência de VIH, particularmente os da Africa sub-sariana, testemunharam um profundo aumento no número de casos de TB, particularmente nos anos 90, levando a um aumento das taxas de incidência da ordem das 3 a 4 vezes.

Simultaneamente, em diversos países, a multi-resistência, que se deve a medidas de tratamento inadequadas, é um problema crescente e muito preocupante.

1.2 Razões para a carga global de TB

Os principais motivos do aumento generalizado da prevalência da TB são:

- Pobreza e a discrepância crescente entre ricos e pobres em várias populações e, nos países desenvolvidos, populações deslocadas para áreas urbanas;
- Negligência na gestão da doença (deficiente capacidade de detecção, de diagnóstico e de cura);
- Colapso das infra-estruturas da saúde nos países com graves crises económicas ou com instabilidade civil;
- Impacto da pandemia de VIH/SIDA.

1.3 O controlo global da TB é possível através da estratégia DOTS

Os componentes essenciais das actividades para o controlo da TB baseado no diagnóstico e tratamento dos casos infecciosos, incorporando os instrumentos de gestão, foram, desde o início, desenvolvidos e sintetizados num pacote que constitui a

estratégia DOTS (secção 2.2). A estratégia DOTS tem sido promovida como uma estratégia global desde a segunda metade da década de 90.

Os países que adoptaram a estratégia DOTS em larga escala testemunharam resultados notáveis. A transmissão da doença decresceu em vários países; o Peru, por exemplo, registou um decréscimo de incidência de 6% por ano durante a última década (6). A mortalidade caiu: na China, nos distritos em que foi implementada a DOTS, foram evitadas anualmente cerca de 30 000 mortes (7). A resistência aos fármacos diminuiu: em Nova York, nos anos 90, a prevalência da resistência aos tuberculostáticos reduziu 75% na sequência das intervenções intensivas para melhorar a gestão dos casos e reduzir a transmissão da TB.

A quimioterapia da TB adequadamente aplicada é efectiva na cura dos casos infecciosos, interrompendo a cadeia de transmissão. A melhor prevenção da TB é, assim, a cura dos casos infecciosos. O Banco Mundial reconhece a estratégia DOTS como uma das medidas de saúde com melhor relação custo-efectividade e recomenda que o tratamento efectivo da TB seja incluído nos procedimentos clínicos essenciais, disponíveis nos cuidados de saúde primários (CSP) (9). Os governos são, desta forma, responsáveis por assegurar o controlo efectivo da TB através da estratégia DOTS.

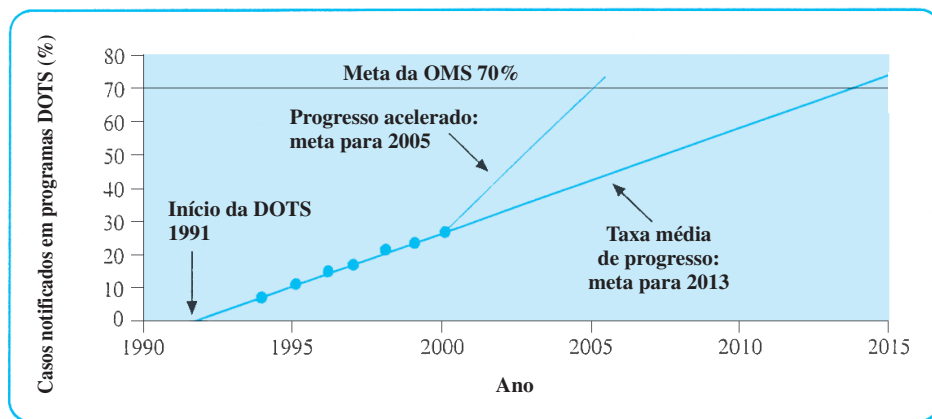
A necessidade de melhorar os métodos de diagnóstico, tratamento e prevenção da TB para tornar o controlo da TB mais efectivo é bem reconhecida. Foram lançadas iniciativas para desenvolver novos métodos de diagnóstico, fármacos e vacinas, e a comunidade internacional começou a aumentar o investimento na investigação em TB (10).

1.4 Progresso lento no controlo da TB

Apesar da aceitação generalizada como estratégia, a maior parte dos países em vias de desenvolvimento não conseguiu uma expansão da DOTS tão rápida quanto era necessário e falharam nos objectivos globais de detecção de 70% dos casos de TB infecciosa e cura de 85% dos casos detectados. Em 1998, um *Ad Hoc Committee on the Tuberculosis Epidemic* identificou os principais constrangimentos à expansão da DOTS: deficiente compromisso político, recursos financeiros insuficientes e ineficientes, desinteresse pelo desenvolvimento, deficiente organização dos serviços de saúde e da gestão da TB, deficiente qualidade e irregular distribuição dos fármacos tuberculostáticos, e défice de informação (11).

O número de países que adoptaram a estratégia DOTS aumentou sensivelmente na última década, de “uma mão cheia” em 1990 para 148 em 2002. Ainda assim, no final de 2000, em todo o mundo, apenas 27% dos casos de tuberculose pulmonar infecciosa foram tratados em programas DOTS. Com o actual nível de esforço para controlar a TB, espera-se que o objectivo de detectar e tratar eficientemente 70% dos casos, em todo o mundo, seja atingido apenas em 2013 (Figura 1.1). O incremento da expansão da DOTS para cumprir este objectivo em 2005 – essência do compromisso assumido por todos os países na declaração de Amsterdão, de Março de 2000 – teria um forte impacto quer do ponto de vista da saúde, quer socioeconómico, salvando 18 milhões de vidas até 2010 e evitando 48 milhões de novos casos até 2020 (12). Esta “aceleração” da DOTS também iria mitigar o impacto do VIH e reduzir a prevalência da resistência aos fármacos.

Fig 1.1 Progresso em direcção à meta dos 70% para a detecção de casos, nos 22 países com maior carga de TB, com base nos níveis actuais de progresso ou num cenário de aceleração da expansão DOTS.



Princípios racionais para a actualização das orientações técnicas

A primeira edição das orientações técnicas para o tratamento foi publicada em 1993. A segunda edição, em 1997, incluiu alterações significativas para facilitar a sua implementação e adaptação às diferentes situações nacionais.

A experiência dos últimos anos trouxe conhecimentos adicionais sobre a implementação da estratégia DOTS e sobre a efectividade dos regimes terapêuticos adoptados ao nível nacional. Permitiu também o aumento da capacidade, quer financeira quer técnica, para a implementação de regimes adequados às TB crónica e multi-resistente, cujas orientações foram publicadas em 1996. Assim se justifica esta nova edição do manual de tratamento que inclui:

- Definições de caso e recomendações de tratamento actualizadas;
- Um capítulo sobre regimes para casos multi-resistentes e crónicos;
- Procedimentos alternativos em caso de insucesso do tratamento nos casos da Categoria I;
- Metodologias facilitadoras da toma observada directamente (TOD) e do sucesso terapêutico, como a integração no serviço nacional de saúde, descentralização, direito do doente à escolha do dispensário de tratamento, cuidados comunitários, comprimidos com doses fixas combinadas, pacotes terapêuticos personalizados.
- Particularidades da TB extra pulmonar e pediátrica;
- Expansão do capítulo sobre TB em VIH-positivos.

Tal como as anteriores, esta edição foi concebida primordialmente para os coordenadores dos programas de tuberculose (PNT), como uma ferramenta para a produção de políticas de tratamento da TB e formação dos profissionais de saúde. Destina-se também, como guia, às escolas médicas e de enfermagem e a todos os clínicos dos sectores público e privado.

Referências

1. Dye C et al. *Global burden of tuberculosis; estimated incidence, prevalence and mortality by country*. *Journal of the American Medical Association*, 1999, 282(7):677-686 (<http://jama.ama-assn.org/issues/v282n7/toc.html>).
2. Ahlburg D. *The economic impacts of tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/STB/2000.5, <http://www.stoptb.org/conference/ahlburg.pdf>)
3. Raviglioni MC et al. *Tuberculosis and HIV : current status in Africa*. *AIDS*, 1997, 11 (Suppl.B): S115-S123.
4. *Global tuberculosis control. WHO report 2000*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.275, <http://www.who.int/gtb/publications/globrep00/index.html>).
5. Espinal MA et al. *Global trends in resistance to anti-tuberculosis drugs*, *New England Journal of Medicine*, 2001, 344(17) :1294-1303.
6. Suárez PG et al. *The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru*, *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 184(4):473-478.
7. Dye C et al. *Evaluating the impact of tuberculosis control: number of deaths prevented by short-course chemotherapy in China*. *International Journal of Epidemiology*, 2000, 29(3): 558-564.
8. Frieden TR et al., *Tuberculosis in New York City – turning the tide*. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333(4): 229-233.
9. World Bank, *World development report 1993, Investing in health*, New York, Oxford University Press, 1993: 1-225.
10. Nunn P, Linkins J., *The global tuberculosis research initiative: research to make a difference*. Geneva, World Health Organization, 1998 (document WHO/TB/98.248). *
- *11. *Report of the Ad Hoc Committee on the Tuberculosis Epidemic, London, 17-19 March 1998*. Geneva, World Health Organization, 1998 (document WHO/TB/98.245).
12. Dye C. et al, *Prospects for Worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy*. *Lancet*, 1998, 352(9144): 1886-1891.

Bibliografia

An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control, Geneva, World Health Organization, 2002 (document WHO/CDS/TB/2002.297).

Global tuberculosis control, WHO report 2001, Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).

Groups at risk: WHO report on the tuberculosis epidemic 1996. Geneva, World Health Organization, 1996 (document WHO/TB/96.198).

World Bank, World development report 1993: investing in health. New York, Oxford University Press, 1993.



ESTRATÉGIA E ENQUADRAMENTO PARA O CONTROLO EFECTIVO DA TUBERCULOSE

2.1 Objectivos do capítulo

Este capítulo descreve a estratégia DOTS da OMS, expandida, e o enquadramento para o controlo efectivo da TB.

2.2 Antecedentes

A Organização Mundial de Saúde declarou a TB uma emergência global em 1993 ao reconhecer a sua importância crescente como um problema de saúde pública. Os governos de muitos países de alta prevalência negligenciaram no passado o controlo da TB. Os programas anti-tuberculose não conseguiram atingir elevadas taxas de detecção e de cura dos doentes infecciosos (com microscopia positiva). Para além da pobreza, crescimento populacional, migração e aumento da influência do VIH em alguns países, a persistência da TB deve-se principalmente a:

- Não estar assegurada a acessibilidade aos serviços de diagnóstico e tratamento, incluindo à toma observada directamente (TOD);
- Regimes de tratamento inadequados e deficiente adopção de regimes de tratamento estandardizados;
- Falta de sistemas de informação e supervisão para uma avaliação rigorosa dos resultados do tratamento;
- Inadequação das políticas de reforma da saúde, com cortes orçamentais e consequente redução do suporte financeiro dos serviços de saúde periféricos.

Em resposta a esta situação, foi desenvolvido um novo enquadramento para o controlo efectivo da TB, sendo introduzida uma estratégia global designada DOTS (caixa 2.1):

Caixa 2.1 Cinco componentes da estratégia DOTS:

1. Compromisso político sustentado;
2. Acesso assegurado ao dispositivo laboratorial para microscopia da expectoração, de qualidade controlada.
3. Quimioterapia estandardizada em regimes de curta duração para todos os casos, sob condições de gestão adequadas, incluindo a toma directamente observada.
4. Fornecimento ininterrupto de drogas de qualidade garantida;
5. Sistema de registo e análise de dados permitindo avaliar os resultados do tratamento em todos os doentes, assim como o desempenho do programa.

Os princípios organizacionais da estratégia DOTS são:

- Disponibilidade de uma rede de diagnóstico e tratamento descentralizada, baseada no dispositivo do Serviço Nacional de Saúde e integrada nos CSP.
- A boa gestão do programa de controlo, baseada na gestão e supervisão dos profissionais de saúde.
- Um sistema de avaliação das actividades para a detecção de casos e de avaliação dos resultados do tratamento por análise de coortes.

O enquadramento da OMS para o controlo efectivo da TB inclui os objectivos e metas, a estratégia DOTS, um conjunto de medidas, operações chave para a sua implementação e indicadores para medição do progresso.

2.3 Objectivos e metas

Os objectivos de um PNT são reduzir a mortalidade e morbidade associadas à TB, bem como a transmissão da doença, prevenindo ao mesmo tempo o desenvolvimento de resistência aos fármacos.

A principal intervenção para o controlo da TB é a quimioterapia estandardizada de curta duração em toma observada directamente – pelo menos durante a fase inicial do tratamento – para todos os casos com microscopia positiva, que são as principais fontes de infecção (as formas crónicas e fármaco-resistentes são consideradas no Capítulo 5).

As metas globais para o controlo da TB, adoptadas pela Assembleia da OMS, são curar 85% dos novos casos de TB detectados e diagnosticar 70% da incidência estimada de casos de TB com microscopia positiva¹. Nos programas nacionais de TB que atingem pelo menos 85% de cura e que detectam pelo menos 70% dos casos de TB com microscopia positiva, espera-se o seguinte impacto:

- Rápida redução da mortalidade, prevalência e transmissão da TB e redução gradual da incidência.
- Redução da resistência adquirida aos antituberculosos, tornando o tratamento futuro da TB mais fácil e exequível.

Os programas de controlo da TB com deficientes taxas de cura podem reduzir a mortalidade mas produzem mais casos de insucesso terapêutico e abandono do tratamento, aumentando, assim, a prevalência e transmissão da TB, bem como o desenvolvimento de resistência aos fármacos. A detecção de casos deve ser incrementada apenas quando o programa atinge elevada taxa de cura em todo o país.

Um programa nacional de tuberculose efectivo tem elevada taxa de cura, baixo nível de resistência adquirida aos fármacos e, por fim, elevada taxa de detecção de casos.

¹ Resolução WHA44.8 da Quadragésima quarta Assembleia Mundial da Saúde, Geneva, Organização Mundial de Saúde, 1991 (WHA44/1991/REC/1) e Resolução WHA46.36 da Quadragésima sexta Assembleia Mundial da Saúde, Geneva, Organização Mundial de Saúde, 1993.

Medidas para o controlo da TB: enquadramento da expansão da estratégia DOTS

A fim de atingir as metas para o controlo da TB face aos novos desafios, os programas da TB precisam de ser significativamente fortalecidos.

- Os serviços públicos de saúde têm que aumentar a sua capacidade de sustentar e expandir a implementação da DOTS, sem comprometer a qualidade da detecção de casos e do tratamento.
- É necessário enfatizar e promover o envolvimento da comunidade na luta anti-TB e a abordagem centrada no doente, de modo a melhorar o acesso e uso dos serviços de saúde.
- A colaboração e sinergia entre os sectores público, privado e voluntário são essenciais para assegurar a acessibilidade e qualidade do diagnóstico e tratamento da TB sob a tutela das autoridades da saúde.
- O impacto crescente do VIH na incidência e mortalidade da TB deve implicar novas parcerias e metodologias.
- Uma intervenção decisiva na TB fármaco-resistente requer a implementação efectiva da estratégia DOTS assim como medidas para a cura dos casos já existentes de TB multi-resistente (TB-MR).

Designa-se por expansão da estratégia DOTS o reforço de cada um dos seus cinco componentes:

- 1 **Compromisso político sustentado** de forma a aumentar os recursos humanos e financeiros e fazer do controlo da TB uma prioridade do sistema de saúde com cobertura nacional.
- 2 **Acesso a microscopia de qualidade assegurada** para detecção de casos entre os indivíduos que se apresentam ou que são encontrados em rastreio, com sintomas de TB (principalmente, tosse prolongada). É necessário dedicar especial atenção para a detecção de casos entre indivíduos VIH-positivos, pessoas internadas em instituições e outros grupos de alto risco, como os contactos domésticos dos casos infecciosos e pessoas internadas em instituições.
- 3 **Quimioterapia estandardizada de curta duração para todos os casos, administrada em condições de gestão adequadas, incluindo toma observada directamente.** Condições adequadas para a gestão dos casos implicam serviços de tratamento tecnicamente sólidos e com suporte social.
- 4 **Fornecimento ininterrupto de drogas de qualidade garantida** com sistemas de aquisição e distribuição fiáveis.
- 5 **Sistema de registo e análise de dados, permitindo avaliar os resultados do tratamento em todos os doentes assim como o desempenho do programa.** Esta é a base para sistematicamente se monitorizar o programa e corrigir problemas identificados.

2.5 Operações chave para a implementação da estratégia DOTS

As sete operações chave para a implementação da estratégia DOTS são:

- 1 Estabelecer um programa nacional de luta contra a tuberculose com uma forte unidade de gestão central.
- 2 Preparar um plano de actividades e um manual do programa e estabelecer um sistema de registo e análise de dados que permita um estudo dos resultados do tratamento por coortes.
- 3 Planear e iniciar um programa de formação dos profissionais.
- 4 Organizar uma rede de laboratórios de microbiologia em estreito contacto com os CSP e integrada num sistema de controlo de qualidade para assegurar que a detecção e cura dos casos de TB se mantenham prioritários no contexto da descentralização efectiva do diagnóstico.
- 5 Organizar serviços de tratamento dentro do sistema dos CSP, onde é dada prioridade à toma observada directamente e à quimioterapia de curta duração.
- 6 Assegurar um fornecimento regular dos fármacos e material de diagnóstico.
- 7 Desenhar e implementar um plano de supervisão das operações chave ao nível distrital.

Outras medidas importantes e essenciais para suportar e fortalecer a implementação da estratégia DOTS incluem informação, educação, comunicação e mobilização social, envolvendo profissionais de saúde do sector privado, voluntários, análise económica e planeamento financeiro, e pesquisa operacional.

2.6 Indicadores

Os principais indicadores usados para medir o progresso na implementação da DOTS são: 1. a existência de um manual do PNT consistente com a estratégia DOTS; 2. o numero de áreas administrativas do país em que a nova estratégia de controlo da TB está em implementação; 3. as taxas de cura e sucesso em casos novos com microscopia positiva e a taxa de detecção de caso.

Bibliografia recomendada

An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2002.297).

Global tuberculosis control. WHO report 2001. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/TB/2001.287).

Pio A, Chaulet P. Tuberculosis handbook, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.320).

What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/CDS/CPC/99.270).

3 DEFINIÇÃO DE CASO

3.1 Objectivos do capítulo

O diagnóstico da tuberculose corresponde ao reconhecimento de um caso activo, i.e. um doente com doença sintomática devida a *M. tuberculosis*. Para além do diagnóstico da doença, as características do caso devem ser definidas para permitir a adequação do tratamento e avaliação dos resultados do mesmo. Isto aplica-se a todos os doentes com TB, tanto adultos como crianças. Este capítulo explica os objectivos, a importância, os determinantes e as aplicações da definição de caso.

3.2 Porquê a definição de caso

Os objectivos da definição de caso são:

- o registo adequado dos doentes e notificação dos casos;
- o tratamento prioritário para os casos com microscopia positiva, as principais fontes de infecção na comunidade;
- a atribuição do regime de tratamento estandardizado adequado a cada caso;
- a avaliação da proporção dos casos de acordo com a localização, bacteriologia e historial relativo a terapêuticas anti-tuberculosas.
- a análise dos resultados do tratamento por coortes.

3.3 Porquê subordinar o regime de tratamento estandardizado à categoria diagnóstica?

As razões para subordinar o regime de tratamento à categoria diagnóstica são:

- Evitar sub-tratamento de casos previamente tratados e assim prevenir a resistência adquirida.
- Maximizar a custo-efectividade dos recursos a usar e minimizar os efeitos colaterais para os doentes, evitando o tratamento excessivo.

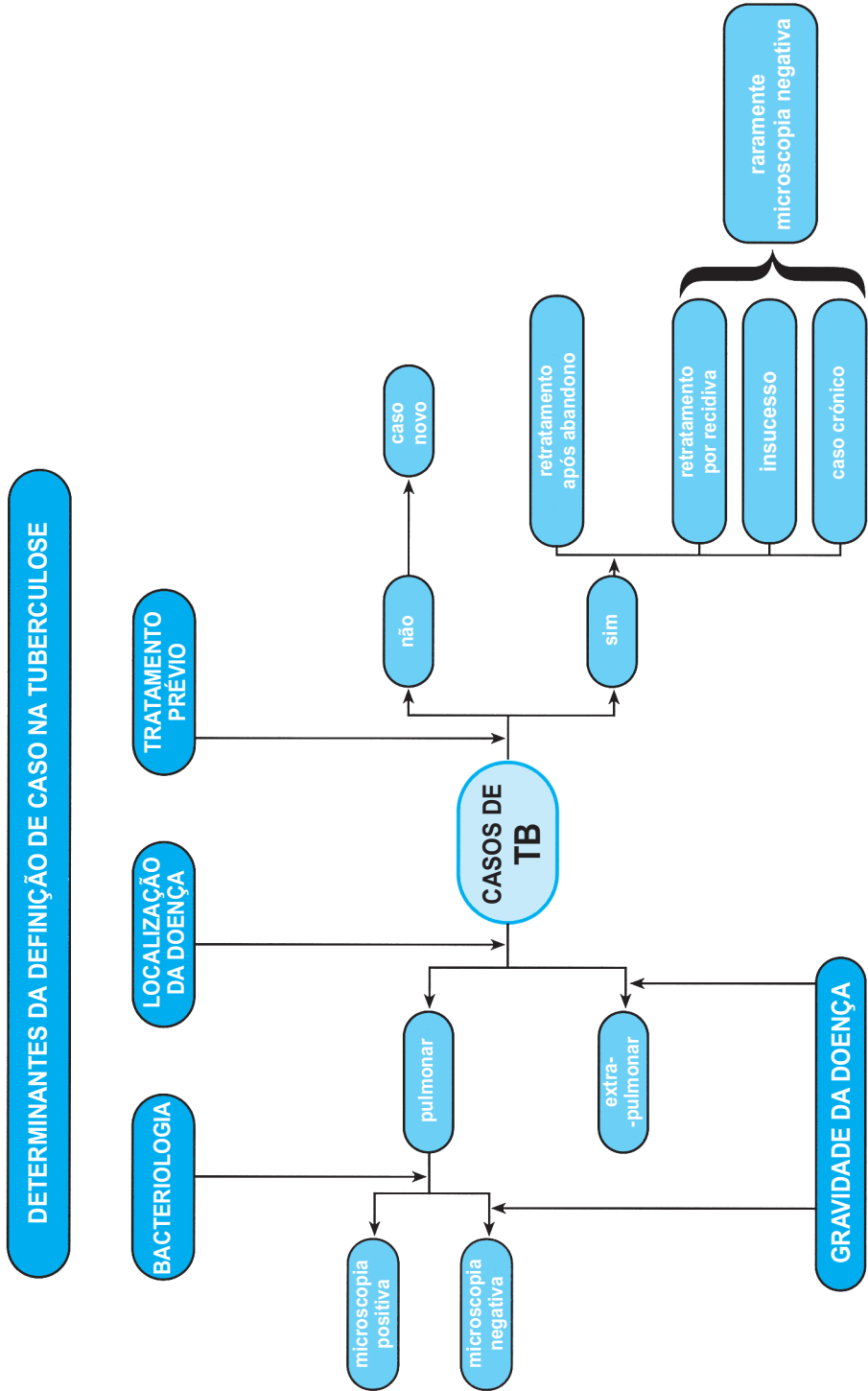
3.4 O que é que determina a definição de caso?

Os quatro determinantes fundamentais da definição de caso são:

- Localização orgânica da TB.
- Bacteriologia (resultado da microscopia da expectoração).
- Gravidade da doença.
- Historial relativo a tratamentos prévios com anti-tuberculosos.

A figura 3.1 resume os determinantes da definição de caso.

Figura 3.1: Determinantes da definição de caso na tuberculose



3.5 Definições de caso

- **Caso suspeito de Tuberculose.** Qualquer pessoa que se apresenta com sinais ou sintomas sugestivos de TB, em particular tosse de evolução prolongada (mais de 2 semanas).
- **Caso de tuberculose.** Um doente com TB bacteriologicamente confirmada ou com o diagnóstico de TB assumido por um clínico, com base em critérios clínicos, radiológicos e anatomopatológicos.

Nota: Qualquer pessoa a quem é prescrito tratamento para a TB deve ser registada como um caso de tuberculose. Os tratamentos “de prova” incompletos não devem ser usados para fazer o diagnóstico de um caso de TB.

- **Caso de tuberculose confirmado.** Um doente com cultura positiva para o complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Em países em que a cultura não está disponível, um doente com duas microscopias positivas para bacilos ácido-álcool resistentes (BAAR) na expectoração também é considerado um caso confirmado.

3.5.1 Localização orgânica da tuberculose (pulmonar e extra pulmonar)

Em geral, os regimes de tratamento recomendados são semelhantes independentemente da localização. A importância de definir a localização relaciona-se primariamente com o processo de registo e notificação.

Tuberculose pulmonar (TBP) refere-se à doença que envolve o parênquima pulmonar. Assim, a linfadenopatia intra-torácica tuberculosa (mediastínica e/ou hilar) ou derrame pleural tuberculoso, sem sinais radiográficos nos pulmões, constitui um caso de TB extra-pulmonar. Um doente com ambas as formas pulmonar e extra-pulmonar de TB deve ser classificado como um caso de TB pulmonar¹.

Tuberculose Extra-pulmonar (TBEP) refere-se à tuberculose em qualquer órgão excepto o pulmão, e.g. pleura, gânglios linfáticos, abdómen, tracto génito-urinário, pele, articulações e ossos, meninges. O diagnóstico deve ser baseado em uma cultura positiva, evidência histológica ou forte evidência clínica consistentes com TB activa, seguida de tratamento anti-tuberculoso completo prescrito pelo clínico. A definição de caso de um doente de TB com múltiplas localizações não pulmonares depende do local mais severamente afectado pela doença.

3.5.2 Bacteriologia (resultado da microscopia) na TB pulmonar

Definir o resultado da microscopia nos casos de TB pulmonar é fundamental para:

- Identificar os casos com microscopia positiva na expectoração (bacilíferos), porque estes são os casos infecciosos e geralmente têm pior prognóstico (maior mortalidade).
- Registar, notificar e avaliar o desempenho do programa de controlo (os casos com microscopia positiva são os casos em que a monitorização do progresso do tratamento é mais fiável).

¹ A tuberculose miliar é classificada como TB pulmonar porque há lesões nos pulmões.

Embora a cultura seja útil para diagnosticar a TB, não é tão importante como a microscopia para o controlo da TB. A cultura não está universalmente disponível e o resultado demora várias semanas ou meses, sendo muito tardio para a monitorização do progresso. Doentes com microscopia da expectoração negativa e cultura positiva são menos infecciosos e, exceptuando os indivíduos imunodeprimidos, têm menos bacilos. Em geral, os regimes de tratamento são os mesmos para os doentes com cultura positiva e com cultura negativa.

O diagrama no Anexo 1 resume a marcha diagnóstica recomendada para a suspeita de TB pulmonar. São usadas as seguintes definições:

- Tuberculose pulmonar, microscopia positiva (TBP+)
 - a. Duas ou mais microscopias da expectoração positivas para BAAR, ou
 - b. Uma microscopia da expectoração positiva para BAAR associada a alterações radiológicas consistentes com TBP activa, definidas por um clínico, ou
 - c. Uma microscopia da expectoração positiva para BAAR mais cultura da expectoração positiva para o complexo *M. tuberculosis*.
- Tuberculose pulmonar, microscopia negativa (TBP-)

Caso de TBP que não cumpre a definição de TB com microscopia positiva. Este grupo inclui os casos sem resultado da microscopia, que devem ser excepcionais em adultos mas são relativamente mais frequentes em crianças.

Nota: De acordo com a boa prática clínica e de saúde pública os critérios de diagnóstico de TBP com microscopia negativa devem incluir:

- pelo menos três microscopias negativas da expectoração para BAAR, e
- sinais radiológicos consistentes com PTB activa, e
- ausência de resposta à antibioterapia de largo espectro, e
- decisão médica de realizar tratamento completo com quimioterapia anti-tuberculosa.

Na perspectiva de gestão do programa de controlo da TB, quando o dispositivo laboratorial está disponível e os critérios diagnósticos são adequadamente aplicados, os casos de TBP com microscopia positiva devem representar pelo menos 65% do total de casos de TBP em adultos e 50% ou mais da totalidade dos casos de TB. Note-se que estas proporções podem ser mais baixas em populações com alta incidência de VIH.

Das definições referidas atrás, resulta que na ausência de cultura, é necessário documentar os casos de TBP com microscopia negativa com imagens sugestivas na radiografia do tórax.

Os resultados de exames radioscópicos não são aceitáveis para documentar casos de TBP.

3.5.3 Gravidade da doença TB

A carga bacilar, a extensão da doença e a localização anatómica são factores determinantes da gravidade da doença e, assim, da escolha do tratamento adequado. O envolvimento de determinada região anatómica resulta em classificação de doença grave se existir risco de vida significativo a curto prazo (ex. TB pericárdica), risco de lesões subsequentes graves (e.g. TB vertebral), ou ambos (ex. TB meníngea).

A TB miliar, disseminada, é considerada grave. As seguintes formas de TBEP são classificadas como graves: meníngea, pericárdica, peritoneal, pleural com derrame bilateral ou extenso, vertebral, intestinal, génito-urinária. As formas de TB dos gânglios linfáticos, da pleura com derrame unilateral, dos ossos (excluindo a coluna vertebral), das articulações periféricas e da pele são classificadas como apresentações menos graves da doença.

3.5.4 *Historial relativo a tratamentos prévios com anti-tuberculosos: classificação do doente para efeito do registo à data do diagnóstico*

A fim de identificar os doentes com risco aumentado de aquisição de resistência aos fármacos e de permitir a selecção do regime terapêutico adequado, um caso deve ser definido consoante o doente recebeu, ou não, tratamento prévio anti-TB. Esta distinção é também essencial para a monitorização da epidemia de TB a nível distrital, regional e nacional.

São usadas as seguintes definições:

- **Caso novo.** Um doente que nunca recebeu tratamento para a TB por um período igual ou superior a um mês.
- **Caso de recidiva.** Um doente com diagnóstico actual de TB bacteriologicamente positiva (microscopia ou cultura), com história de tratamento prévio com antituberculosos em episódio de TB anterior, de que foi declarado curado.
- **Retratamento após insucesso.** Um doente que reinicia tratamento após se terem verificado critérios de insucesso no tratamento anterior.
- **Retratamento após abandono.** Um doente bacteriologicamente positivo, que reinicia o tratamento após interrupção por um período igual ou superior a dois meses.
- **Transferido de** (de outro serviço). Um doente que foi transferido de outro serviço onde havia sido já registado e notificado, para continuar tratamento.
- **Outros.** Todos os casos que não se enquadram nas definições anteriores. Este grupo inclui o **caso crónico**, um doente que tem microscopia positiva no fim de um regime de retratamento.

Nota. Os casos de TB pulmonar com microscopia negativa e os casos de TB extra-pulmonar também podem ser casos de recidiva, de retratamento após insucesso, de retratamento após abandono ou casos crónicos. Contudo, estes devem ser pouco frequentes e o diagnóstico deve ser devidamente suportado por evidência anatomopatológica ou bacteriológica (cultura).

Bibliografia recomendada

«Enarson D et al. *Management of tuberculosis: a guide for low-income countries*. 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.

Pio A, Chaulet P. *Tuberculosis handbook*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.320).

WHO/IUATLD/KNCV. *Revised international definitions in tuberculosis control*. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5(3):213-215.»

4 REGIMES DE TRATAMENTO ESTANDARDIZADO

4.1 Objectivos do capítulo

Este capítulo descreve os regimes de tratamento standardizados para as diferentes categorias de casos de Tuberculose.

4.2 Objectivos do tratamento

Os objectivos do tratamento da Tuberculose são:

- curar o doente com TB;
- prevenir a morte por TB activa ou os seus efeitos tardios;
- prevenir recidivas de TB;
- prevenir a transmissão de TB a outros indivíduos;
- prevenir o desenvolvimento de resistência adquirida às drogas.

Nos doentes infecciosos é vital atingir todos estes objectivos, acautelando a prevenção da selecção de bacilos resistentes.

4.3 Drogas anti-tuberculosas essenciais (primeira linha)

As drogas anti-tuberculosas participam nos regimes terapêuticos mediante três propriedades principais: actividade bactericida, actividade esterilizante e capacidade de prevenção de resistência. Estas propriedades têm expressão variável nas diferentes drogas. A isoniazida e a rifampicina são as drogas de maior poder bactericida, sendo activas contra todas as populações de bacilos da TB. A rifampicina é a droga disponível com maior poder esterilizante.

A pirazinamida e a estreptomina também são bactericidas contra algumas populações de bacilos da TB. A pirazinamida é activa apenas em ambiente ácido. A estreptomina é bactericida contra bacilos de TB de multiplicação rápida. O etambutol e a tiacetazona são usados em associação com as drogas mais poderosas para prevenir a emergência de bacilos resistentes.

A tabela 4.1 apresenta as drogas anti-tuberculosas essenciais e as respectivas doses recomendadas (entre parêntesis as margens de dosagem aceitáveis).

Tabela 4.1 Drogas anti-tuberculosas essenciais

DROGA ESSENCIAL (ABREVIATURA)	DOSAGEM RECOMENDADA (MARGEM) EM mg/kg	
	DIARIAMENTE	3 VEZES POR SEMANA ^a
Isoniazida(H)	5 (4-6)	10 (8-12)
Rifampicina (R)	10 (8-12)	10 (8-12)
Pirazinamida (Z)	25 (20-30)	35 (30-40)
Estreptomicina (S)	15 (12-18)	15 (12-18)
Etambutol(E)	15 (15-20)	30 (20-35)
Tiacetozona ^b (T)	2.5	Não aplicável

^a A OMS não recomenda regimes de duas tomas semanais. Se um doente que esteja em regime de duas tomas semanais falhar uma toma, a dose omitida representa uma fracção da totalidade das doses maior do que se realizasse um regime de três doses semanais ou de toma diária. Assim, um regime de duas doses semanais associa-se a um risco aumentado de insucesso e de desenvolvimento de resistências. Nos doentes VIH-positivos este risco é ainda maior pelo que devem evitar-se regimes que não tenham pelo menos três tomas semanais.

^b A OMS desaconselha o uso da tiacetozona por causa do risco de toxicidade grave, em particular nos indivíduos VIH-positivos. Deve ser substituída por etambutol, especialmente em áreas em que a infecção VIH é comum. A tiacetozona pode ser usada em combinação com a isoniazida na fase de continuação em áreas de baixa prevalência da infecção por VIH quando as circunstâncias financeiras impedem o uso do etambutol.

O anexo 2 apresenta informação sobre a dosagem recomendada e efeitos adversos mais frequentes das drogas anti-tuberculosas essenciais. As formulações e combinações de dose fixa (CDFs) recomendadas pela OMS aparecem na *WHO Model List of Essential Drugs*. As formulações e combinações das drogas anti-tuberculosas disponíveis em cada país devem estar em conformidade com esta lista.

Comprimidos em combinação de doses fixas (CDFs)

Os comprimidos em combinação de doses fixas têm diversas vantagens relativamente às drogas individuais. Primeiro, os erros de prescrição tendem a ser menos frequentes porque as recomendações da dose são mais rígidas e o processo de ajustamento da dosagem ao peso do doente é mais fácil. Segundo, o número de comprimidos a ingerir é menor, o que favorece a adesão ao tratamento. Terceiro, quando a toma não é observada, os doentes não podem ser selectivos na escolha das drogas a tomar, evitando-se assim o risco de monoterapia.

As combinações de dose fixa também têm desvantagens. Primeiro, se ocorrerem erros de prescrição, podem resultar em dosagem excessiva (risco de toxicidade) ou concentrações sub-inibitórias de todas as drogas (favorecendo o desenvolvimento de

resistência). Segundo, os profissionais de saúde, erroneamente acreditando que a aderência está automaticamente garantida, podem ser tentados a não adoptar a toma directamente observada. Terceiro, tem-se constatado que em algumas CDFs a rifampicina tem fraca biodisponibilidade, particularmente nas combinações de 3 e 4 drogas. Assim, é essencial assegurar a qualidade das CDFs. Finalmente, o uso de CDFs não exclui a necessidade de dispor de formulações em drogas separadas para os doentes que desenvolvem efeitos secundários.

A OMS recomenda vivamente o uso de comprimidos de CDF para o tratamento da TB. As formulações recomendadas, actualmente disponíveis, estão representadas na tabela 4.2.

Tabela 4.2 Formulações das drogas anti-tuberculosas essenciais recomendadas pela OMS^a

DROGA	FORMULAÇÃO	DOSAGEM
DROGAS SEPARADAS		
Isoniazida	comprimido	50 mg, 100 mg, 300 mg
Rifampicina	comprimido ou cápsula	150 mg, 300mg
Pirazinamida	comprimido	500 mg
Etambutol	comprimido	100 mg, 400 mg
Estreptomina	frasco de pó para injeção	1g

DROGA	FORMULAÇÃO	DOSAGEM PARA USO DIÁRIO	DOSAGEM PARA USO 3 VEZES POR SEMANA
DROGAS EM COMBINAÇÃO DE DOSE FIXA			
isoniazida+rifampicina	comprimido	75 mg +150 mg 150 mg + 300 mg	150 mg + 150 mg
	comprimido ou pacote de grânulos ^b	30 mg + 60 mg	60 mg + 60 mg
isoniazida + etambutol	comprimido	150 mg + 400 mg	—
isoniazida + tiacetazona	comprimido	100 mg + 50 mg	—
		300 mg + 150 mg	—
isoniazida + rifampicina + pirazinamida	comprimido	75mg + 150mg + 400mg	150mg + 150mg +500mg
	comprimido ou pacote de grânulos ^b	30mg + 60mg + 150mg	
isoniazida + rifampicina + pirazinamida + etambutol	comprimido	75mg + 150mg + 400mg + 275mg	

^a De Essential Drugs: Model List (revisto em Dezembro de 1999), In: *WHO Drug Information*, 1999, 13(4); 249-262.

^b Para uso pediátrico.

Regimes de toma intermitente

A eficácia da isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol é independente do regime de administração ser diário ou trissemanal. A tiacetozona é a única droga anti-tuberculosa que é ineficaz quando tomada intermitentemente.

O regime de três tomas semanais facilita a supervisão da toma, reduz os custos e a inconveniência para o doente, na medida em que implica menos visitas. Por outro lado, liberta as equipas, em dias alternados, para tentar localizar e recuperar os doentes que interromperam o tratamento. Regimes intermitentes são usados em pleno nos dois maiores programas de TB com altos níveis de efectividade (China e Índia).

Regimes estandardizados

A escolha por cada país de um número limitado de regimes estandardizados deve basear-se na disponibilidade dos recursos financeiros, eficácia, efectividade e aplicabilidade ao sistema de saúde corrente e à distribuição e mobilidade da população. Os regimes estandardizados têm as seguintes vantagens sobre a prescrição individualizada de drogas:

- Reduzir os erros na prescrição, reduzindo, assim, o risco de desenvolvimento de resistência às drogas;
- Facilitar estimativas de necessidade das drogas, compra, distribuição e monitorização;
- Facilitar o treino das equipas de saúde;
- reduzir os custos;
- facilitar o fornecimento regular das drogas quando os doentes se deslocam entre regiões.

Para facilitar a aquisição, distribuição e administração do tratamento aos doentes, a dosagem diária pode ser estandardizada relativamente a três ou quatro faixas de peso corporal – por exemplo, 30-39, 40-54, 55-70 e >70Kg (ver Anexo 4) – ou uma única dosagem ser prescrita à maioria dos doentes, com rifampicina adicional para doentes >60kg, e cálculo individual para as crianças, como se faz na Índia.

4.4 Regimes de tratamento estandardizado recomendados

Casos Novos

Os regimes de tratamento têm uma fase inicial (ou intensiva) com 2 meses de duração e uma fase de continuação que dura geralmente 4 ou 6 meses. Ao longo da fase inicial, que normalmente consiste em isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, os bacilos são rapidamente mortos. Os doentes infecciosos rapidamente se tornam não infecciosos (dentro de aproximadamente duas semanas). Os sintomas diminuem. A maior parte dos doentes com TB com microscopia da expectoração positiva, dentro de dois meses passam a ter microscopia negativa.

Durante a fase de continuação são necessárias menos drogas mas têm que ser administradas por um período mais longo. O efeito esterilizante das drogas elimina os bacilos restantes e previne recaídas subsequentes.

Os doentes com elevada carga bacilar (TBP com microscopia positiva e TBP co-infectados pelo VIH) têm risco aumentado de selecção de bacilos resistentes porque no seio de uma população bacilar grande é maior a probabilidade de se desenvolver resistência espontânea a uma droga. Os regimes de quimioterapia de curta duração constituídos por 4 drogas na fase inicial e 2 na fase de continuação reduzem este risco. Estes regimes são altamente efectivos em doentes com bacilos susceptíveis, e quase igualmente efectivos em doentes com organismos inicialmente resistentes à isoniazida.

Os doentes VIH-negativos com TB pulmonar com microscopia negativa ou TB extra-pulmonar e com susceptibilidade total às drogas, têm baixo risco de selecção de bacilos resistentes porque as suas lesões geralmente encerram poucos bacilos. Contudo, como a resistência inicial à isoniazida é comum em muitas regiões e a infecção VIH em doentes com tuberculose não é rotineiramente pesquisada, é actualmente recomendado que o etambutol seja incluído como a quarta droga da fase inicial do tratamento da maioria dos doentes com TBP ou TBEP com microscopia negativa. O etambutol pode ser omitido nos doentes com TB pulmonar não cavitada com microscopia negativa e comprovadamente VIH-negativos, nos doentes infectados com bacilos completamente susceptíveis às drogas e em crianças pequenas com TB primária.

Casos de Re-tratamento

Os casos de retratamento incluem aqueles anteriormente tratados como casos novos, por mais de um mês e que agora apresentam microscopia ou cultura positiva (insucesso, recidiva, interrupção por mais de 2 meses e abandono). Os casos de re-tratamento têm maior probabilidade de desenvolvimento de resistência às drogas, que pode ter sido adquirida durante o tratamento anterior inadequado. Estes doentes têm, portanto, maior probabilidade de ser portadores e excretadores de bacilos resistentes pelo menos à isoniazida.

O regime standardizado de retratamento consiste em cinco drogas na fase inicial e três drogas na fase de continuação. A isoniazida, a rifampicina e o etambutol devem estar incluídas em todo o tratamento. Este regime standardizado pode curar doentes bacilíferos ainda completamente sensíveis às drogas bem como doentes bacilíferos resistentes à isoniazida e/ou à estreptomina. Em programas de controlo da TB a funcionar bem, os casos de insucesso no decurso de regimes de retratamento adequados são provavelmente multi-resistentes.

4.5

Fundamentos para a priorização segundo as categorias de casos de TB

Na perspectiva da saúde pública, a maior prioridade de um PNT é a identificação e cura dos casos infecciosos de TB, i.e. doentes com TBP com microscopia positiva. Em situações de escassez de recursos, a gestão racional dos recursos é necessária para estabelecer prioridades entre as categorias diagnósticas da TB de acordo com o impacto e a relação custo-efectividade do tratamento de cada categoria. As categorias diagnósticas são hierarquizadas de I (maior prioridade) a IV (menor prioridade). As novas recomendações da OMS para regimes de tratamento da TB adequados às

diferentes categorias diagnósticas (representadas na tabela 4.3) reflectem desenvolvimentos nas formulações das drogas e avanços na compreensão da resposta ao tratamento da TB nos doentes VIH-positivos. Por exemplo, os benefícios do uso de um único regime com 4 drogas na fase inicial do tratamento em todos os doentes novos podem ser superiores às desvantagens (incluindo sobre-tratamento de muitos doentes com TBP e TBEP não severas e com microscopia negativa).

4.6 Códigos standardizados para a designação dos regimes de tratamento da TB

A designação dos regimes de tratamento da TB tem um código standardizado. Cada droga anti-tuberculosa tem uma abreviatura (*vide tabela 4.1*).

Um regime de tratamento da TB consiste em duas fases: uma fase inicial e uma fase de continuação. Na codificação, o número que antecede cada uma das fases corresponde à duração dessa fase em meses. As letras entre parêntesis indicam combinações de dose fixa dessas drogas. Um número em *subscript* após a letra ou letras entre parêntesis (ex.,₃) indica o número de tomas por semana. Se não existir nenhum número após a(s) letra(s) entre parêntesis significa que o tratamento é diário (ou 6 vezes por semana, excluindo, por exemplo, o Domingo). Seguem-se exemplos desta nomenclatura. Uma droga (ou drogas) alternativa aparece como uma letra (ou letras) entre parêntesis rectos.

Exemplos

2 (HRZE)/ 4 (HR)₃

A fase inicial é 2 (HRZE). A duração da fase é 2 meses. O tratamento é diário com isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) e etambutol (E) em dose fixa combinada.

A fase de continuação é 4 (HR)₃. A duração é 4 meses, com isoniazida e rifampicina em dose fixa combinada, 3 vezes por semana.

2 (HR)ZE/6 (HE)

A fase inicial é 2 (HR)ZE. A duração da fase é 2 meses. O tratamento é diário, com isoniazida (H) e rifampicina (R) em dose fixa combinada, mais pirazinamida (Z) e etambutol (E).

A fase de continuação é 6 (HE). A duração da fase é 6 meses. O tratamento é diário com isoniazida (H) e etambutol (E) em dose fixa combinada.

4.7 Regimes de tratamento recomendados por categorias diagnósticas de TB

Existem vários regimes possíveis. Os regimes recomendados no PNT de cada país dependem dos recursos financeiros, do acesso dos doentes aos CSP e da qualificação dos profissionais de saúde dedicados à TB na periferia. O regime recomendado para cada doente depende da categoria diagnóstica em que o doente se enquadra. A tabela 4.3 e a secção 4.8 apresentam os regimes alternativos para cada categoria diagnóstica, que podem ser usados em várias circunstâncias e em certas sub-populações. Os gestores dos programas de TB devem decidir quais os regimes mais adequados tendo em conta as características do país.

Na tabela 4.2 estão representadas as formulações recomendadas das drogas anti-tuberculosas. Nas tabelas de 1 a 4 do Anexo 4 apresenta-se o número de comprimidos por margens de peso, adequado para a maior parte dos doentes com TB.

Tabela 4.3 Regimes de tratamento recomendados para cada categoria diagnóstica

CATEGORIA DIAGNÓSTICA DE TB	DOENTES COM TB	REGIMES DE TRATAMENTO DA TB ¹	
		FASE INICIAL	FASE DE CONTINUAÇÃO
I	Doentes novos microscopia positivos; Novos TBP microscopia negativos com envolvimento parenquimatoso extenso; Formas graves de TB ou doença grave com infecção VIH concomitante ⁱⁱ .	Regime de 1ª escolha 2 (HRZE) ⁱⁱⁱ	Regime de 1ª escolha 4 (HR) ou 4 (HR) ₃
		Opcional 2 (HRZE) ₃ S ₃	Opcional 6 HE ^{iv}
II	Doentes com TBP com microscopia da expectoração positiva, previamente tratados: – recidiva; – re-tratamento após interrupção	Regime de 1ª escolha 2 (HRZ)E/1(HRZ)E ^v	Regime de 1ª escolha 5 (HRE) ^v
		Opcional 2(HRZE) ₃ S ₃ /1HRZE ₃	Opcional 5 (HRE) ₃
	– insucesso do tratamento da Categoria I ^{vi} nos seguintes contextos: em contextos de PNT com bom desempenho, com dados representativos de VRD demonstrando elevadas taxas de TB-MR e/ou capacidade de realização de TSA, e disponibilidade de regimes da categoria IV	Estes doentes necessitam frequentemente de regimes estandardizados especialmente concebidos ou regimes individualizados (ver Secção 4.9 e Capítulo 5)	
	em contextos de dados representativos da VRD demonstrando baixas taxas de TB-MR ou TSA individualizado revelando doença sensível às drogas. ou ausência de dados representativos de VRD; recursos insuficientes para regimes de categoria IV.	Regime de 1ª escolha 2 HRZES/1HRZE ⁱ	Regime de 1ª escolha 5 HRE ^{vi}
III	Novos TBP microscopia negativos (outros que não os da categoria I) Formas menos graves de TBEP	Regime de 1ª escolha 2 HRZE ^{vii}	Regime de 1ª escolha 4 HR ou 4 (HR) ₃
		Opcional 2 (HRZE) ₃	Opcional 6HE ^{iv}
IV	Casos crónicos e de TB-MR (que mantêm expectoração positiva após retratamento supervisionado) ^{viii}	Para esta categoria são sugeridos regimes estandardizados especialmente desenhados ou individualizados. Ver capítulo 5.	

¹ Os números que precedem as letras representativas das drogas de cada regime indicam a duração do tratamento (em meses). Os números em subscript indicam a frequência de administração das drogas (em dias por semana). Quando não há informação numérica em subscript significa que o tratamento é diário. A observação directa da toma é obrigatória na fase inicial e fortemente recomendada na fase de continuação quando esta inclui rifampicina e mandatória quando o tratamento é administrado intermitentemente.

ⁱⁱ As formas graves de TB extrapulmonar são enumeradas na Secção 3.5.3.

ⁱⁱⁱ A estreptomicina pode substituir o etambutol. Na meningite tuberculosa o etambutol deve ser substituído pela estreptomicina.

^{iv} Este regime pode ser considerado em situações em que o regime de primeira linha não pode ser aplicado do modo recomendado. Contudo, o regime 6HE, quando comparado com o 4HR, tem taxas mais elevadas de insucesso do tratamento e recidiva (ver Secção 4.8). Quando, na fase de continuação, se usa o regime 6HE, não está recomendada a administração intermitente da fase inicial do tratamento.

^v É preferível a administração diária do tratamento. No entanto, a toma trisemanal na fase de continuação ou em ambas as fases, é também uma opção aceitável.

^{vi} Os casos de insucesso do tratamento podem ter risco aumentado de TB-MR, particularmente aqueles em que a rifampicina foi incluída na fase de continuação (ver secção 4.9). Nestes casos é recomendada, quando disponível, a realização de testes de sensibilidade. Os casos de insucesso do tratamento em que se suspeita ou está confirmada a multi-resistência devem ser tratados com um regime da Categoria IV (ver capítulo 5).

^{vii} O etambutol pode ser omitido nas seguintes situações: na fase inicial em doentes com TB limitada, não cavitada e com microscopia negativa e comprovadamente HIV negativos; doentes com formas pouco graves de TB extra-pulmonar; crianças com TB primária.

^{viii} O teste de sensibilidade aos antibióticos é recomendado nos casos de TB que são contactos de doentes com TB-MR.

Considerações para a escolha do regime da fase de continuação nos doentes novos (categorias I e III)

Os programas de controlo da TB podem escolher um dos regimes da fase de continuação representados na tabela 4.3. Em seguida, apresenta-se algumas opções e respectivas vantagens e desvantagens:

- **4 HR** em toma diária ou 3 vezes por semana, com toma observada directamente, é o regime preferencial na fase de continuação. A principal vantagem deste regime é a baixa taxa de insucesso e de recidiva nos doentes VIH-negativos e nos VIH-positivos com TB sensível a todas as drogas, bem como naqueles com resistência inicial à isoniazida. O uso da associação de H e R requer medidas ajustadas ao doente de forma a assegurar a adesão ao tratamento, incluindo a participação da comunidade e/ou da família na observação das tomas, apoio e educação dos doentes e suas famílias e, em alguns casos, o recurso a incentivos. As desvantagens deste regime incluem a possibilidade de desenvolvimento de resistência à rifampicina em doentes com resistência inicial à isoniazida, e interações farmacológicas entre a rifampicina e alguns fármacos anti-retrovirais usados nos doentes infectados pelo VIH.
- Um regime de tomas diárias pode ser especialmente adequado se o doente estiver hospitalizado ou se o responsável pela supervisão das tomas estiver próximo do doente (um vizinho) ou co-habitar com o doente (por exemplo a mãe de uma criança). **O uso das CDFs é altamente recomendado.**
- Os regimes de 3 tomas semanais requerem sempre toma observada directamente. A efectividade destes regimes é similar à das terapêuticas diárias. Os regimes de 3 tomas por semana permitem ao observador do tratamento dedicar-se, nos dias vagos, à localização e recuperação dos doentes que interromperam o tratamento. **O uso das CDFs é altamente recomendado.**
- **6 (HE)**¹ em toma diária, tratamento auto-administrado, com fornecimento das drogas a cada duas semanas a um mês. Esta é uma opção aceitável que deve ser usada quando a adesão ao tratamento com a associação de H e R não pode ser assegurada, i.e. populações com grande mobilidade e doentes com défice de acesso aos serviços de saúde. É particularmente apropriado em países com difícil acesso aos CSP e com dificuldades na efectivação da TOD (relacionadas com as infra-estruturas ou com os profissionais de saúde e voluntários). Nos doentes infectados pelo VIH, qualquer combinação de fármacos anti-retrovirais pode ser administrada concomitantemente com este regime. Apesar do custo das drogas deste regime ser praticamente equivalente ao do regime 4HR, o custo da supervisão do tratamento é bastante inferior. Acresce ainda que não usar rifampicina durante todo o tratamento pode contribuir para a redução da resistência adquirida a esta droga. No entanto, neste regime, por não ser supervisionado, não há como assegurar que o doente tome todas as drogas, e a interrupção do tratamento só é identificada quando o doente não regressa para as receber. Note-se ainda que os resultados preliminares de um ensaio clínico randomizado internacional multicêntrico sugerem que a taxa combinada de insucesso e recidiva deste regime é superior à do regime em TOD de 6 meses com

¹ Alguns países ainda usam HT (isoniazida/tiacetazona) em vez de HE. A OMS desaconselha o uso da tiacetazona por causa do risco de toxicidade; contudo, a tiacetazona pode ser continuada em países em que a infecção por VIH é pouco frequente.

rifampicina ao longo de toda a fase de continuação (11% vs 5%). Embora menos efectivo que o regime HR, o regime HE cura a grande maioria dos doentes aderentes e o seu uso permite confiar no regime de re-tratamento baseado na rifampicina para resolução dos casos de insucesso e recidiva. Este regime deve ser administrado diariamente ao longo de todo o tratamento. **Só devem ser usadas CDFs.**

4.9

Escolha do regime de retratamento para os casos de insucesso dos regimes da categoria I

A generalidade dos casos de insucesso do tratamento com regimes da Categoria I têm maior probabilidade de apresentar resistência a múltiplas drogas, particularmente quando todo o tratamento foi observado directamente e a rifampicina foi incluída na fase de continuação. Os regimes da Categoria II têm pouca eficácia nos casos de TB-MR (com taxas de cura inferiores a 50%), podendo mesmo levar à amplificação das resistências.

Por este motivo, em populações com elevada proporção de TB-MR entre os casos de insucesso com regimes da Categoria I, deve optar-se pelo tratamento destes casos com regimes da Categoria IV. Porém, esta atitude só é viável se dispusermos de testes de sensibilidade ao antibióticos (TSA) individualizados, ou dados representativos da vigilância da resistência às drogas (VRD) relativos à categoria do doente em causa (casos novos bacilíferos). Compreende-se assim, que para prevenir o desenvolvimento de TB-MR e da poli-resistência em geral, é necessário criar todas as condições logísticas e programáticas para o reforço da TOD integrado na estratégia DOTS (ver capítulo 5). Teoricamente, os regimes da Categoria IV só devem ser aplicados no contexto de programas com bom funcionamento da TOD e devem ser ajustados consoante alguns condicionalismos locais (garantias do controlo de qualidade dos laboratórios, padrões de resistência conhecidos, antecedentes de uso das diversas drogas no país, recursos humanos e financeiros):

O uso dos regimes da Categoria IV nos casos de insucesso não é recomendado quando não são cumpridas as condicionantes programáticas relevantes e não estão disponíveis dados vigilância da resistência às drogas, nem em programas em que a maior parte do insucesso da Categoria I se deve à má performance do programa. Nestas situações, deve aplicar-se o regime standardizado da Categoria II até que estejam disponíveis suficientes recursos, o programa seja fortalecido, e se cumpram as condições acima referidas. Ao mesmo tempo, os programas devem procurar atingir as condições requeridas para eliminar o uso rotineiro dos regimes da Categoria II nos casos de insucesso com taxas elevadas a moderadas de TB-MR.

4.10

Tratamento da TB extra-pulmonar

Embora o órgão mais frequentemente afectado pela TB seja o pulmão, virtualmente qualquer órgão pode ser atingido. Em países com bons sistemas de diagnóstico e de registo de casos, a TBEP constitui 20-25% dos casos registados, sendo relativamente mais frequente nas crianças e indivíduos afectados pelo VIH. As formas linfática, pleural e óssea ou articular são as mais comuns. As formas pericárdica, meníngea e disseminada (miliar) são as que têm pior prognóstico evoluindo muitas vezes para a morte. Em geral, a TBEP é mais difícil de diagnosticar do que a doença pulmonar. Frequentemente é necessário recorrer a técnicas invasivas para recolha de produtos

orgânicos e técnicas laboratoriais mais sofisticadas que a microscopia da expectoração. Da perspectiva da saúde pública, a TBEP não tem grande importância, dado que estes doentes não são infecciosos, excepto naqueles em que há envolvimento pulmonar concomitante. Provavelmente, como consequência destes dois factores, a maior parte das orientações técnicas para o tratamento da TB, dirigidas aos países com menos recursos, não fazem referência ao tratamento da TBEP.

A escassez de dados de ensaios clínicos controlados sobre as formas extra pulmonares da TB vem ainda dificultar a elaboração das recomendações de tratamento. Na era pré-rifampicina, a maioria dos autores acreditava que era necessário um tratamento de 12-24 meses baseado na isoniazida (associada a ácido *p*-aminosalicílico ou etambutol e suplementada por estreptomicina) para obter resultados satisfatórios. Subsequentemente, vários ensaios clínicos demonstraram que um regime de 6-9 meses baseado em rifampicina dava resultados comparáveis. Consequentemente, a generalidade dos especialistas concordam que virtualmente todas as formas de TBEP podem ser tratadas com os regimes que constam da tabela 4.3.

Os regimes de oito meses sem rifampicina na fase de continuação (2HRZ/6HE) não foram avaliados na TBEP mas são provavelmente satisfatórios no tratamento das formas menos graves da doença. Na TB meníngea, demonstrou-se que um regime de 6 meses com rifampicina ao longo de todo o tratamento é tão efectivo como o regime tradicional de 9-12 meses, desde que inclua a estreptomicina em vez do etambutol na fase inicial¹. A adição de corticoesteroides pode ser útil na TB pericárdica e meníngea. A cirurgia tem pouca importância no tratamento da TBEP, estando reservada para as complicações tardias da doença, como a hidrocefalia, a uropatia obstrutiva, a pericardite constritiva e envolvimento neurológico no contexto de doença de Pott (TB vertebral).

4.11 Regimes de tratamento em situações especiais:

Gravidez

As mulheres com TB devem ser inquiridas acerca de uma eventual gravidez antes do início do tratamento. A maior parte das drogas anti-tuberculosas são seguras para uso durante a gravidez. A excepção é a estreptomicina, que é ototóxica para o feto e não deve ser usada durante a gravidez. Uma mulher grávida tuberculosa deve ser informada e motivada para o facto de o tratamento da TB, se for bem sucedido, com o regime estandardizado recomendado cumprido escrupulosamente, ser importante para a evolução favorável da gravidez.

Amamentação

Uma mulher que está a amamentar e que tem TB deve receber o tratamento completo. A quimioterapia adequadamente aplicada e no momento certo é a melhor maneira de prevenir a transmissão dos bacilos da tuberculose ao bebé. Todas as drogas anti-tuberculosas são compatíveis com o aleitamento; uma mulher que as toma pode continuar a amamentar sem risco acrescido de toxicidade. A mãe e o bebé devem estar

¹ Ver Phuapradit P, Vejjajiva A. Treatment of tuberculosis meningitis: role of short-course chemotherapy. *Quarterly Journal of Medicine*, 1987, 62(239):249-258; Anane T. Analyse des résultats de la chimiothérapie courte de six mois dans la tuberculose de l'enfant en Algérie. In: Pons G, Gendrel D, Grosset J, eds. *Les médicaments de la tuberculose chez l'enfant*. Paris, Springer Verlag, 1999; van Loenhout-Rooyackers et al. Tuberculosis meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5(11): 1028-1035.

juntos e o bebé deve ser amamentado normalmente. A criança deve receber isoniazida profiláctica por pelo menos 3 meses após a mãe ser considerada não infecciosa. A administração da vacina BCG ao recém-nascido deve ser adiada até ao fim da profilaxia com isoniazida.

Contraceção oral

A rifampicina interage com os fármacos de contraceção oral com risco de redução da eficácia protectora contra a gravidez. Uma mulher que faz contraceção oral deve ser informada deste facto e duas opções devem ser consideradas pelo médico: um contraceptivo oral com dose de estrogénios superior (50 mg), ou a adopção de outra forma de contraceção.

Problemas hepáticos sem disfunção evidente

A isoniazida, a rifampicina e a pirazinamida estão associadas ao risco de hepatite tóxica. Das três drogas, a rifampicina é a que mais raramente causa dano hepatocelular, embora possa causar icterícia colestática. Dos três antibióticos, a pirazinamida é o mais hepatotóxico.

Os doentes que não tenham evidência clínica de doença hepática crónica devem receber os habituais regimes de quimioterapia de curta duração, mesmo que sejam portadores de vírus da hepatite, tenham antecedentes de hepatite aguda ou que tenham hábitos alcoólicos excessivos. No entanto, sabendo-se que estes doentes têm reacções hepatotóxicas às drogas anti-tuberculosas, devem ser alvo de vigilância mais apertada tendo em vista ajustes oportunos do regime terapêutico.

Doença hepática crónica estabelecida

Os doentes com doença hepática não devem receber pirazinamida. A isoniazida mais a rifampicina mais uma ou duas drogas não hepatotóxicas, como a estreptomina e o etambutol, podem ser usados num tratamento com duração total de 8 meses. Os regimes alternativos são 9 RE ou SHE na fase inicial seguidos por HE na fase de continuação, com uma duração total do tratamento de 12 meses. Portanto, os regimes recomendados são 2 SHRE/6 HR, 9 RE ou 2SHE/10 HE.

Hepatite aguda (e.g. hepatite viral aguda)

É pouco provável que um doente tenha TB e hepatite aguda, concomitante, não relacionada com a TB ou o tratamento da TB. É necessário um parecer clínico. Em alguns casos é possível protelar o tratamento da TB até que a hepatite aguda esteja resolvida. Em outros casos, quando é necessário tratar a TB durante a hepatite aguda, a combinação SE por 3 meses é a opção mais segura. Se a hepatite resolver, o doente pode então receber uma fase de continuação de 6 meses de isoniazida e rifampicina 6HR. Se a hepatite não tiver resolvido, deve manter-se a combinação SE perfazendo o total de 12 meses.

Insuficiência renal

A isoniazida, rifampicina e pirazinamida são eliminadas quase inteiramente por excreção biliar ou metabolizadas em compostos não tóxicos. Assim, podem ser prescritas doses normais destas drogas a doentes com insuficiência renal. Os doentes

com insuficiência renal grave devem receber piridoxina com a isoniazida, por forma a prevenir a neuropatia periférica.

A estreptomicina e o etambutol são excretados pelo rim. Estas drogas podem ser dadas em doses reduzidas desde que seja possível monitorizar de perto a função renal. A tiacetozona é parcialmente excretada na urina; contudo, como a margem entre a dose terapêutica e a dose tóxica é muito estreita, os doentes com insuficiência renal não devem tomar esta droga. O regime mais seguro para os doentes com insuficiência renal é 2HRZ/4HR.

Infecção pelo VIH

Geralmente o tratamento da TB é igual para os doentes com TB VIH-positivos e VIH-negativos, com a excepção da tiacetozona que é contra-indicada nos casos de infecção pelo VIH. A estreptomicina mantém-se uma droga útil nos países que asseguram o uso de agulhas e seringas estéreis. A morte durante o tratamento, em parte devido à própria TB e em parte devido a outras doenças associadas ao VIH, é mais frequente nos doentes VIH-positivos, particularmente em estádios avançados de imunodeficiência. Se se trata de uma mulher grávida VIH-positiva, deve considerar-se a necessidade de tratamento anti-retroviral para prevenir a transmissão materno-fetal do VIH. Para informação mais detalhada consultar o capítulo 10.

Referências

1. *Essential Medicines: WHO model list (revised April 2002), 12th ed. Geneva, World Health Organization, 2002 (<http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/eml/shtml>)*

Bibliografia recomendada

- Crofton J, Chaulet P, Maher D, Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/96.210 (Rev.1)*
- Crofton J, Horne N, Miller F, Clinical tuberculosis, 2 nd ed. London, Macmillan Education Limited, 1999.*
- Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis. Report of an informal meeting held in Geneva, Tuesday 27 April 1999, Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/CDS/CPC/TB/99.267)*
- Harries AD, Maher D. TB/HIV: a clinical manual, Geneva, World Health Organization, 1996 (document WHO/TB/96.200).*
- Rieder HL. Interventions for tuberculosis control and elimination, Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.*
- Tuberculosis control: an annotated bibliography, New Delhi, WHO Regional Office for South-East Asia, 2001 (document SEA/TB/233).*

ABORDAGEM DOS CASOS CRÓNICOS E MULTI-RESISTENTES

5.1 Objectivos do capítulo

Este capítulo descreve as diferentes opções de tratamento com drogas anti-tuberculosas de reserva¹ para casos de TB crónica e multi-resistente previamente tratados com as drogas anti-tuberculosas essenciais. Assume-se que existem os recursos necessários para a aquisição e distribuição destas drogas e para assegurar que são usadas correctamente.

5.2 Definições

Caso crónico. Um doente com TB que tem microscopia da expectoração positiva ao fim de um regime de re-tratamento estandardizado com drogas anti-tuberculosas essenciais.

Caso TB-MR. Um doente que tem tuberculose activa com bacilos resistentes pelo menos à rifampicina e à isoniazida.

5.3 Enquadramento

Caso crónico e caso de TB-MR não são sinónimos. A TB-MR raramente é observada em casos novos; é mais frequente em casos de re-tratamento, especialmente nos casos com critérios de insucesso. A multi-resistência é uma das principais causas de insucesso dos regimes de tratamento da Categoria I que são tratados sob supervisão estrita das tomas. Estudos realizados no Peru e no Viet Nam, dois países nos quais a TOD foi implementada com sucesso, demonstraram que os casos de insucesso do tratamento de Categoria I se devem frequentemente à multi-resistência.

Os doentes crónicos provavelmente têm TB-MR porque receberam previamente pelo menos dois ciclos completos de tratamento com drogas anti-tuberculosas essenciais. Os objectivos do tratamento dos casos crónicos e multi-resistentes são semelhantes aos de todos os outros casos de TB (ver Capítulo 4). Contudo, os doentes com TB-MR têm fraca resposta à quimioterapia de curta duração e precisam de ser tratados intensivamente e por um período superior a 24 meses com um regime baseado em drogas anti-tuberculosas de reserva.

A TB multi-resistente é uma causa major de insucesso terapêutico. A gestão adequada dos casos crónicos torna-se um objectivo prioritário do PNT quando a estratégia DOTS está completamente implementada. A implementação integral da TOD é o melhor método de prevenção contra a doença crónica e o desenvolvimento da TB-MR. Em programas que aplicaram a estratégia DOTS durante vários anos (Argélia, Costa do Marfim, Marrocos, Peru, África do Sul, República da Tanzânia), os casos crónicos representam menos de 2% do total de casos com microscopia positiva. A análise de coortes destes casos de re-tratamento é essencial para conhecer a magnitude dos casos crónicos e, sempre que possível, a proporção da TB-MR entre os casos crónicos.

¹ O termo “reserva” é usado em vez de “segunda linha” de acordo com a Lista Modelo de Drogas Essenciais da OMS.

5.4 Princípios da gestão dos casos

A principal prioridade para o controlo da TB é a identificação e cura dos casos de TB pulmonar com microscopia da expectoração positiva. A decisão de usar regimes que incluem drogas anti-tuberculosas de reserva deve basear-se em:

- Disponibilidade de recursos financeiros adicionais para as drogas de reserva;
- Capacidade do PNT de manter os doentes em tratamento regular;
- Capacidade dos laboratórios para realizarem TSA de qualidade controlada;
- Mecanismos de prevenção do uso não controlado das drogas de reserva;
- Registo especial dos casos de TB crónica e multi-resistente, e designação de um comité de peritos responsável pelas decisões de tratamento e monitorização;
- Análise detalhada dos casos em re-tratamento, por coortes.

Sem um enquadramento organizacional efectivo, como o sugerido na estratégia DOTS, e sem conhecimento dos requisitos operacionais do tratamento com drogas de reserva, as hipóteses de sucesso são mínimas.

O tratamento dos casos de TB crónica e TB-MR com drogas de reserva é mais dispendioso e mais tóxico que o tratamento com as drogas essenciais. Por isso, muitos programas optam pela hospitalização pelo menos na fase inicial do tratamento. No entanto, o internamento acarreta risco aumentado de transmissão nosocomial da TB-MR tanto aos outros doentes como aos profissionais de saúde, especialmente aos infectados pelo VIH. Desde que seja confirmada a tolerância ao regime terapêutico e assegurada a cooperação do doente, pode iniciar-se o tratamento em ambulatório. Se houver programas com forte investimento nos cuidados domiciliários, os profissionais bem treinados neste tipo de serviço devem optar pelo tratamento em ambulatório desde o início. Desta forma reduz-se o risco de transmissão da TB-MR nos hospitais, que frequentemente não têm capacidade para o controlo da infecção em condições adequadas.

A gestão do tratamento dos casos crónicos e de multi-resistência com drogas de reserva pode ser feita de diversas maneiras. Quando se usam regimes estandardizados, a exequibilidade da sua administração depende da existência de um PNT sólido e bem sucedido na aplicação da estratégia DOTS. As vantagens dos regimes estandardizados incluem a potencial redução de custos em comparação com os regimes individualizados e a redução dos erros de prescrição. Estes regimes tornam também mais fácil a estimativa das necessidades das drogas, a sua aquisição, distribuição, controlo do consumo e formação dos profissionais.

Centros de excelência, aos quais os doentes são enviados para tratamento, poderiam utilizar regimes individualizados adaptados ao padrão de susceptibilidade às drogas de cada doente. A referenciação a estes serviços pode ser também a melhor opção para doentes cuja cooperação não é facilmente obtida, como os dependentes de drogas e álcool, reclusos e pessoas sem abrigo. São necessários esforços e técnicas especiais de persuasão para estes doentes completarem os longos e árduos regimes de tratamento. A vantagem dos regimes individualizados incluem o tratamento consoante o padrão de susceptibilidade levando provavelmente a taxas de cura mais elevadas. Esta

abordagem pode, contudo, ser mais dispendiosa que o uso dos regimes estandardizados devido às drogas utilizadas, à exigência de dispositivos laboratoriais e ao treino necessário para administrar os diversos regimes de tratamento.

A escolha entre os regimes de tratamento estandardizados ou individualizados é, actualmente, objecto de estudos operacionais no sentido de determinar a exequibilidade e custo-efectividade do uso das drogas de reserva, sob a coordenação do PNT, em países de recursos limitados. No Perú há evidências de que o uso de regimes estandardizados, a nível nacional, pode ser exequível e custo-efectivo (1).

5.5 Princípios do regime de tratamento

O regime de tratamento deve ser constituído, na fase inicial, por, pelo menos 4 drogas, incluindo um injectável e uma fluoroquinolona e, pelo menos 3 das drogas mais activas e melhor toleradas na fase de continuação. A uma fase inicial de pelo menos 6 meses, deve seguir-se uma fase de continuação de 12-18 meses.

Devem ser feitos todos os esforços no sentido de obter um perfil rigoroso de sensibilidade às drogas essenciais para cada caso de insucesso e para os casos de doença crónica, por forma a confirmar a presença de multi-resistência. Os programas regionais que planeiam implementar o uso das drogas de reserva num regime estandardizado mas sem capacidade de realizar testes de susceptibilidade devem estabelecer relações com o laboratório de referência nacional até que estes serviços possam ser assegurados localmente.

Quando os testes de sensibilidade às drogas de reserva não estão disponíveis, deve optar-se por regimes de reserva estandardizados. Nos casos de insucesso no decurso de um regime de reserva estandardizado, os testes de sensibilidade às drogas de reserva tornam-se mandatórios e, quando possível, estes doentes devem ser referenciados a centros especializados para tratamento individualizado.

O uso de regimes adaptados ao padrão de sensibilidade às drogas de reserva requer capacidade laboratorial instalada, altamente especializada, e *follow-up* microbiológico só alcançada com a consolidação de uma articulação laboratorial em rede.

5.6 Aspectos logísticos

A gestão dos casos de TB crónica e TB-MR requer uma organização operacional que permita a integração dos procedimentos no PNT. Um comité de especialistas de TB, de Saúde Pública e laboratórios deve ser reunido para se definirem os requisitos mínimos dos serviços de saúde para poderem aceder aos tratamentos com drogas de reserva. Este comité pode ser nacional ou, em alternativa, podem constituir-se vários comités regionais. Isto é muito importante dado que os profissionais que gerem a nível central o PNT, não têm, habitualmente, tempo para tratar destes aspectos – a sua prioridade mais importante é a gestão dos novos casos para prevenir o desenvolvimento de casos crónicos e multi-resistentes.

O sistema de informação intrínseco ao PTN deve contemplar o registo dos casos de TB crónica e TB-MR para *follow-up* e avaliação dos resultados no final do tratamento.

Alguns países criaram uma unidade especial, sob a égide do PNT, para coordenar as reuniões do comité especial, processamento e análise de dados, para resolver problemas, para supervisionar a entrega das drogas de reserva e para outras actividades operacionais. Esta unidade é um apêndice do PNT. Os recursos humanos mínimos requeridos são um coordenador do projecto (que contacta com coordenador do NTP), um enfermeiro, um coordenador médico e um gestor da informação.

A coordenação com o laboratório é vital. Devem estar bem referenciados e com capacidade para realizar os testes de sensibilidade às drogas essenciais (para confirmar a multi-resistência). É fundamental que o laboratório de referência nacional trabalhe em estreita coordenação com a unidade especial.

5.7 Drogas anti-tuberculosas de reserva

As drogas de reserva são o último recurso no tratamento da TB crónica e TB-MR. Na tabela 5.1 está a lista das drogas anti-tuberculosas de reserva, o seu mecanismo de acção e a dosagem recomendada. A situação no mercado e o preço das drogas anti-tuberculosas de reserva em 2001 pode ser encontrada em Gupta et al. (2). O anexo 3 fornece informação acerca dos efeitos secundários mais frequentes drogas.

Tabela 5.1 Drogas anti-tuberculosas de reserva

DROGA DE RESERVA (ABREVIATURA)	MECANISMO DE ACÇÃO	DOSE DIÁRIA RECOMENDADA ^a		
		MÉDIA (mg/kg)	MÍNIMA (mg/kg)	MÁXIMA (mg/kg)
Amicacina (Am)	Bactericida	15	750	1000
Capreomicina (Cm)	Bactericida	15	750	1000
Ciprofloxacina (Cx)	Bactericida	10-20	1000	1500
Cicloserina (Cs)	Bacteriostático	10-20	500	750
Etionamida (Et)	Bactericida	10-20	500	750
Kanamicina (Km)	Bactericida	15	750	1000
Ofloxacina (O)	Bactericida	7,5-15	600	800
Ácido p-aminosalicílico (PAS)	Bacteriostático	150	8g	12 g
Protionamida (Pt)	Bactericida	10-20	500	750

^a Não são recomendados os regimes de três tomas semanais.

Como definir um regime de tratamento

Um regime de re-tratamento estandardizado deve incluir pelo menos 4 drogas nunca antes usadas pelo doente, incluindo uma injectável (capriomicina, amicacina ou kanamicina) e uma fluoroquinolona (ver Tabela 5.2). O tratamento deve ser administrado diariamente e em toma directamente observada (TOD), e os resultados bacteriológicos (microscopia e, se possível, cultura) devem ser monitorizados. A pirazinamida e o etambutol podem ser incluídos no regime, na medida em que a probabilidade de resistência a estas drogas é menor que às restantes drogas essenciais. Contudo, em casos crónicos que já tenham recebido vários tratamentos usando etambutol e pirazinamida, é duvidoso que estas drogas se mantenham activas, pelo que inclui-las pode trazer poucas vantagens. A uma fase inicial de 6 meses deve seguir-se uma fase de continuação de 12-18 meses com pelo menos 3 das drogas mais activas e melhor toleradas.

Se se conhecerem os resultados dos testes de sensibilidade às drogas essenciais e houver acesso a todas as drogas de reserva, e se estiverem disponíveis todas as drogas de reserva, o regime de tratamento pode ser adaptado ao padrão de sensibilidade do doente. A escolha de um regime depende de vários factores, tal como o padrão de resistência revelado pela estirpe do *M. tuberculosis*. Aplicam-se os mesmos princípios – pelo menos 4 drogas ainda não usadas, incluindo uma injectável e uma fluoroquinolona, e uma fase inicial de pelo menos 6 meses seguida por uma fase de continuação de 12-18 meses.

Os regimes de tratamento com drogas anti-tuberculosas de reserva continuam a ser muito mais dispendiosos que os regimes com drogas anti-tuberculosas essenciais. Em países com recursos financeiros limitados e infra-estruturas e profissionais de saúde insuficientes, o uso de regimes com drogas de reserva pode ser uma sobrecarga inaceitável tendo em conta os recursos existentes. **Considera-se irracional para qualquer país investir em regimes com drogas de reserva se uma grande proporção dos novos casos infecciosos permanecer não tratada, ou deficientemente tratada, e se o potencial terapêutico da quimioterapia de curta duração com drogas não for integralmente explorado.** Um consumo alargado das drogas de reserva reflecte uma deficiente implementação dos regimes de quimioterapia de curta duração.

Acresce ainda que, uma vez que há pouca tolerância a algumas drogas de reserva e a sua eficácia é limitada, a melhor estratégia é prevenir os casos crónicos (e de TB-MR) através da implementação integral da estratégia DOTS e dos regimes estandardizados de curta duração das categorias I e II.

O acesso a drogas de reserva de qualidade assegurada e preço especial pode ser possível através do *Green Light Committee* (GLC). Além disso, o GLC oferece assistência técnica e um mecanismo de monitorização regular para os projectos. Os programas que ponderam o uso de drogas de reserva devem considerar fortemente o recurso ao apoio do GLC no sentido de assegurar que todos os parâmetros estão definidos de modo a garantir o sucesso do tratamento.

Tabela 5.2 Regimes de tratamento aconselhados

TESTE DE SENSIBILIDADE ÀS DROGAS ESSENCIAIS	FASE INICIAL		FASE DE CONTINUAÇÃO	
	DROGAS	DURAÇÃO	DROGAS	DURAÇÃO
Não disponível^a	Km ^b + Et+ Q ^c + Z +/- E	Pelo menos 6 meses	Et + Q + Z +/- E	12-18 meses
Disponível: Resistência a H + R	S ^d + Et + Q ^c + Z +/- E	Pelo menos 6 meses	Et + Q + Z +/- E	12-18 meses
Resistência a todas as drogas essenciais	1 injectável + 1 fluoroquinolona + 2 destas 3 drogas por via oral: PAS, Et, Cs	Pelo menos 6 meses	As mesmas drogas excepto a injectável	18 meses
Teste de sensibilidade às drogas de reserva disponível	Regime individualizado consoante o padrão de sensibilidade ^e			

^a O uso de um regime estandardizado pode ser exequível num país de recursos limitados, com alta incidência de TB e um PNT forte e eficaz.

^b Am ou Cm também podem ser usados. Contudo, como há resistência cruzada entre Km e Am, se alguma destas tiver sido usada anteriormente ou se se suspeitar de resistência às mesmas, Cm é a opção preferida.

^c Fluoroquinolona (ciprofloxacina ou ofloxacina).

^d Se a resistência à S se confirmar, esta droga deve ser substituída por Km, Am ou Cm.

^e Um regime individualizado é provavelmente mais exequível em centros de excelência especialmente designados para referenciação dos casos.

Referências

1. Suárez PG et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet*, 2002, 359(9322): 1980-1989.

2. Gupta et al. Responding to market failures in tuberculosis control. *Science*, 2001, 293(5532): 1049-1051.

Bibliografía Recomendada

Espinal MA, ed. Basis for the development of an evidence-based case-management strategy for MDR-TB within the WHO's DOTS strategy. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/TB/99.260).

Bastian I et al. Directly observed treatment: short-course strategy and multidrug-resistant tuberculosis: are any modifications required? Bulletin of the World Health Organization, 2000, 78(2):238-251.

Crofton J. Chaulet P. Maher D. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/96.210(Rev. 1)).

Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.279).

Instructions for applying to the Green Light Committee for access to second-line anti-tuberculosis drugs. Geneva, World Health Organization, 2002 (document WHO/CDS/TB/2001.286 Rev.1).

Sabogal I et al. Resistencia a farmacos antituberculosos en fracasos a un esquema de tratamiento primario [Resistance to antituberculosis drugs in failures to a primary treatment regimen]. In : Tuberculosis en el Perú [Tuberculosis in Peru]. Peru, Ministerio de Salud. Informe, 1997:141-144.

Tahaoglu K et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. New England Journal of Medicine, 2001, 345(3):170-174.



6

ADESÃO AO TRATAMENTO

6.1

Objectivos do capítulo

Na perspectiva da saúde pública, o objectivo prioritário de um PTN é a cura dos casos de TB com microscopia positiva, prevenindo-se assim a emergência de resistência às drogas. Para se atingir este objectivo deve ser assegurada a adesão ao tratamento. Este capítulo fornece recomendações acerca de como assegurar o cumprimento do tratamento.

Dada a importância da tuberculose na saúde pública, as drogas para o tratamento da TB devem ser gratuitas para todos os doentes.

6.2

Assegurar a adesão do doente versus detectar os não cumpridores

A colaboração do doente é um factor chave para o sucesso do tratamento. Em muitos países, uma proporção significativa dos doentes interrompem o tratamento antes de estar completo, por razões diversas. A interrupção prematura do tratamento representa um problema para os doentes, para as suas famílias e para os prestadores de cuidados, bem como para os responsáveis pelo programa da TB.

Investir no cumprimento do tratamento através de uma abordagem centrada no doente, que inclui facilitar o acesso ao tratamento, escolher com o doente o local e hora mais convenientes para a toma observada directamente (TOD), envolver outros serviços sociais e médicos, é muito mais efectivo do que investir na busca dos doentes que interrompem precocemente o tratamento. Facilitar o acesso inclui dispensar as drogas e fazer os controlos laboratoriais e radiológicos sem encargos para os doentes, assim como reduzir o tempo e o dinheiro dispendidos nas deslocações, oferecendo atenção rápida e adequada.

As conveniências e comodidades para o doente têm que ser ponderadas com a necessidade de assegurar a toma regular das drogas e de acompanhar a evolução de forma a dar ao doente as melhores chances de cura.

Os doentes cujo tratamento se processa em auto-administração frequentemente tomam as drogas de forma irregular, tornando muito difícil a detecção da interrupção e levando a que decorram longos períodos de demora na intervenção do sistema de saúde para repor as tomas correctas.

É vital que os profissionais de saúde e outros agentes da comunidade dediquem atenção aos doentes com eficiência, tendo em consideração as suas necessidades nos sucessivos contactos ao longo do tratamento supervisionado.

6.3

Toma observada directamente: perguntas e respostas

6.3.1

O que é a toma observada directamente?

A toma observada directamente (TOD) é um componente importante no pacote de políticas internacionalmente recomendado para o controlo da TB. A toma observada directamente significa que um observador, ao ver tomar e engolir os comprimidos, pode apresentar-se como um apoio ao doente na medida em que for sensível e der

resposta às necessidades desse mesmo doente no dia a dia do curso terapêutico. Desta forma se assegura que um doente com TB tome as drogas anti-tuberculosas certas, nas doses certas e com os intervalos recomendados. A toma observada directamente é aplicável tanto a doentes internados como no ambulatório. Na prática, significa arranjar um controlador do tratamento, aceite pelo doente, e que o capacite para completar o tratamento. O observador pode ser um profissional de saúde ou um membro da comunidade treinado e supervisionado. Pode haver um incentivo, de ordem diversa, para que membros da comunidade se tornem observadores do tratamento da TB. O PNT é responsável pela formação e supervisão dos observadores na comunidade. É necessário que os profissionais do PNT definam claramente as responsabilidades dos profissionais dos serviços de saúde e do observador do tratamento. É importante assegurar a confidencialidade e a aceitação do doente para o regime TOD. As drogas devem permanecer com o observador para serem dadas ao doente apenas no momento da toma.

6.3.2 *Porquê a toma observada directamente?*

A toma observada directamente é necessária para assegurar a regularidade e rigor no tratamento. É uma medida que ajuda a reforçar a motivação do doente para continuar o tratamento e contraria a tendência de alguns para interromper o tratamento – de outra forma, é impossível prever quem vai ou não cumpri-lo. A toma observada directamente é também um factor de reforço do compromisso dos serviços da TB para a vigilância dos resultados do tratamento. É, por isso, uma medida com forte impacto na prevenção da emergência de resistências. É recomendada:

- na fase inicial do tratamento, pelo menos em todos os casos com microscopia positiva;
- na fase de continuação dos regimes que incluem rifampicina (quer nos regimes diários, quer nos de três tomas por semana).

Um doente que por uma vez não se apresente para a TOD deve ser localizado e reconduzido ao tratamento.

Quando não é praticável aplicar a TOD na fase de continuação, é recomendada a adopção de um regime com fase de continuação de 8 meses, contendo isoniazida e etambutol auto-administrados diariamente, com consultas mensais para observação clínica e reposição da medicação.

6.3.3 *Como se deve aplicar a toma observada directamente de forma a ir ao encontro das necessidades dos doentes?*

Um doente com TB que tenha que percorrer uma distancia significativa para receber tratamento tende a não aderir ao tratamento. Um dos objectivos de um programa de TB é organizar os serviços da TB por forma a que os doentes recebam o tratamento tão próximo do domicílio ou do local de trabalho quanto possível. O PNT pode levar os serviços da TB até ao doente mediante a integração dos mesmos nos serviços do sistema nacional de saúde.

Muitos doentes moram junto a instituições de saúde (e.g. centros de saúde, postos de saúde, hospitais). Para estes, o observador do tratamento poderá ser um elemento do

staff desta instituição e esta será a alternativa escolhida se for conveniente para o doente. Alguns doentes com TB vivem longe de qualquer instituição de saúde. Nestes casos, o observador do tratamento será um profissional de saúde da comunidade ou um membro da comunidade local a quem foi dada formação para o efeito. Em geral, os familiares do doente não devem desempenhar o papel de observador do tratamento. A colaboração com outros programas permite a identificação de elementos do staff destes programas (e.g. programa de metadona), que podem observar o tratamento da TB. Também os prestadores de cuidados domiciliários aos doentes com VIH/SIDA, com treino adequado e monitorização, podem supervisionar o tratamento da TB.

6.3.4 Como é que a toma observada directamente deve ser facultada?

O objectivo é implementar ao máximo o tratamento ambulatorio o mais próximo possível da residência (ou do local de trabalho) do doente. Quando possível, deve ser o staff do serviço nacional de saúde a observar a toma directamente. Quando isto não é possível, membros da comunidade podem observar directamente o tratamento. Os doentes curados podem ser supervisores da TOD com sucesso.

Sempre que seja possível, devem usar-se combinações de dose fixa (ver Capítulo 4 e Anexo 2) e pacotes de toma única (*blister packs*) para ajudar a reduzir os erros da medicação.

Os incentivos para voluntários e doentes devem ser considerados, tendo em conta as vantagens e desvantagens dos esquemas de incentivo.

6.3.5 Apoio comunitário aos doentes com TB, incluindo a toma observada directamente

Os programas nacionais da TB, os serviços de saúde e as comunidades devem considerar sériamente um modo de promover a contribuição da comunidade para o combate da TB nas respectivas áreas. Isto aplica-se especialmente quando a carga de casos de TB ultrapassa os recursos disponíveis. A TOD baseada na comunidade pode ser usada para expandir o acesso ao tratamento às populações mais desfavorecidas e para otimizar os resultados do tratamento. A contribuição da comunidade para o combate à TB deve ser vista como uma forma de complementar e expandir a capacidade do PNT, sem substituir a actividade do PNT.

Recomendações

- Uma contribuição comunitária efectiva para o combate da TB, especialmente a TOD baseada na comunidade, requer um sólido sistema de notificação, acesso à rede laboratorial e um sistema de fornecimento das drogas seguro através do PNT.
- Antes de se formarem novos sistemas, grupos e organizações, os grupos e organizações comunitários já existentes devem primeiro ser analisados, de forma a avaliar o seu potencial de contribuição para o combate comunitário da TB.
- Dado que os cuidados comunitários e a TOD são mais baratos e mais custo-efectivos que os cuidados hospitalares, é necessário investir no treino e supervisão dos observadores do tratamento. Os voluntários da comunidade

precisam de apoio, motivação, instrução e supervisão regulares por parte do staff do PNT de modo a assegurar a qualidade dos serviços prestados.

- Na selecção dos voluntários da comunidade devem cooperar o staff do PNT, doentes com TB, representantes da comunidade e líderes dos grupos comunitários.
- A formação requerida pode variar consoante as situações, entre uma aprendizagem de carácter prático, aplicada ao caso concreto, e cursos breves, formais e com actualização regular.
- O registo e análise regulares dos resultados são importantes para definir e clarificar a contribuição da comunidade para o combate da TB, em cada programa.

6.3.6 *Como é que a toma observada directamente deve ser aplicada em diferentes contextos?*

A implementação da TOD depende do contexto, infraestruturas, recursos e ambiente. Assim, tem que existir flexibilidade na aplicação da toma observada directamente, com adaptações nos diferentes distritos e regiões. Os factores determinantes para a interrupção do tratamento são: a) os factores de acesso ao tratamento (distância, custo do transporte, dispêndio de tempo, descontos salariais, qualidade e rapidez da entrega dos fármacos); b) o nível de conhecimento sobre a doença e sobre a necessidade de completar o tratamento; c) o grau de flexibilidade na transferência do processo de tratamento para outros locais. Os regimes de três tomas semanais reduzem o onus do doente e do staff e disponibiliza os técnicos, em dias alternados, para a localização dos doentes que não se apresentam para receber o tratamento.

Independentemente do método escolhido para supervisão e administração do tratamento, um programa tem que apresentar altas taxas de conversão da microscopia da expectoração e de cura, sob condições de rotina, tanto em meio urbano como rural. Se a avaliação do método de supervisão e de administração da terapêutica demonstrar que o método falhou, este deve ser alterado e testado a nível regional e nacional.

Um distrito ou região que demonstre um método de implementação da TOD bem sucedido pode servir de modelo para outros distritos ou regiões.

6.4 *Interrupção tratamento: o que fazer?*

A toma observada directamente adaptada às necessidades dos doentes e às condições de trabalho dos profissionais de saúde é certamente o melhor método de evitar a interrupção do tratamento. Não obstante, mesmo com a toma observada directamente e também durante a fase de continuação do tratamento que é frequentemente auto-administrada, pode haver interrupções de tratamento.

6.4.1 *Medidas preventivas para minimizar a interrupção do tratamento*

No momento do registo de um doente com TB a iniciar tratamento, deve dispor-se de tempo suficiente para reunir com o doente (e preferivelmente também com os membros da família do doente). Este contacto inicial cria uma oportunidade

importante de ensinamento e aconselhamento. Durante a reunião é vital registar a morada do doente e outros endereços importantes (companheiro ou cônjuge, pais, local de trabalho, estabelecimento de ensino) a fim de maximizar a probabilidade de localizar o doente se interromper o tratamento. Onde os recursos permitam, é proveitoso que um membro da equipa de saúde acompanhe o doente à sua residência após a reunião inicial. Também é importante identificar potenciais problemas que o doente possa enfrentar durante a fase inicial do tratamento. O doente deve ser informado acerca da duração do tratamento e da necessidade de comunicar previamente uma mudança temporária ou permanente de residência para facilitar a continuidade do tratamento.

Na reunião que ocorre no fim da fase inicial do tratamento, o doente pode informar o profissional de saúde sobre os seus planos (de trabalho, familiares, mudanças de casa) para os meses em que vai decorrer a fase de continuação do tratamento. Em alguns países, uma visita a casa do doente antes ou durante a fase inicial do tratamento permite a verificação do endereço exacto e simultaneamente constitui uma oportunidade de conhecer os contactos domésticos, em particular crianças de idade inferior a 5 anos.

Em todas as consultas nos serviços de saúde, deve reforçar-se a importância da toma regular e completa do tratamento e pesquisar quaisquer problemas que possam levar à interrupção.

6.4.2 *Medidas correctivas para minimizar a duração da interrupção do tratamento*

Quando o doente falta a uma toma, deve proceder-se a uma investigação cuidadosa usando os endereços previamente adquiridos e meios de localização adequados. É importante esclarecer o motivo da falta à toma, de modo a tomar as medidas certas e continuar o tratamento. O doente em fase inicial do tratamento deve ser contactado no dia seguinte ao dia da toma a que faltou. Um doente em fase de continuação deve ser contactado dentro de uma semana.

6.4.3 *O que deve ser feito quando o doente regressa após interrupção do tratamento?*

A abordagem dos doentes que interrompem o tratamento é complexa e exige a ponderação de diversos aspectos (estado imunitário, grau de remissão da doença com o tratamento já efectuado, susceptibilidade às drogas) que podem ser de difícil compreensão. Na tabela 6.1 é sugerida uma árvore de decisão simples. Podem ser usadas árvores de decisão mais detalhadas, no entanto exigem mais treino.

Tabela 6.1 Procedimentos em caso de interrupção do tratamento:

Interrupção por menos de 1 mês			
<ul style="list-style-type: none"> • localizar o doente • resolver a causa da interrupção • continuar o tratamento e prolongá-lo para compensar as doses perdidas 			
Interrupção por 1-2 meses		Procedimento 2	
Procedimento 1			
<ul style="list-style-type: none"> • localizar o doente • resolver a causa da interrupção • fazer 3 microscopias da expectoração. Continuar o tratamento enquanto se aguardam os resultados. 	Se as microscopias forem negativas ou se for TB Extra-pulmonar	Continuar o tratamento e prolongá-lo para compensar as doses perdidas.	
	Se uma ou mais das microscopias forem positivas	Se o tratamento já recebido for < 5 meses	Continuar o tratamento e prolongá-lo para compensar as doses perdidas.
		Se o tratamento já recebido for > 5 meses	Se o tratamento já recebido é da Categoria I: iniciar Categoria II Se o tratamento já recebido é da Categoria II: referenciar (pode evoluir para cronicidade)
Interrupção por 2 meses ou mais (abandono)			
<ul style="list-style-type: none"> • fazer 3 microscopias da expectoração • Resolver a causa da interrupção, se possível • Não realizar tratamento enquanto se aguarda pelos resultados. 	Microscopias negativas ou TB Extra-pulmonar	A decisão clínica de recomeçar ou continuar o tratamento, ou de não o re-iniciar é individual.	
	Uma ou mais microscopias positivas	Categoria I, se o tratamento já recebido for da categoria I,	Iniciar Categoria II
		Categoria II, se o tratamento já recebido for da categoria II,	Referenciar (pode evoluir para cronicidade)

Bibliografia recomendada

Community TB care in Africa: a collaborative project coordinated by WHO, Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.291).

Pio A. Chaulet P. Tuberculosis handbook, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.320).

Training modules for health facility staff. Geneva, World Health Organization, 2002 (document WHO/CDS/TB/2003.314a-k).

7 MONITORIZAÇÃO DO DOENTE

7.1 Objectivos do capítulo

Os objectivos deste capítulo são sugerir orientações claras sobre:

- como monitorizar e notificar a resposta ao tratamento, especialmente nos casos de TB com microscopia positiva, no âmbito do sistema de informação intrínseco ao programa da tuberculose;
- como monitorizar e gerir a toxicidade das drogas anti-tuberculosas.

7.2 Monitorização da resposta ao tratamento

Os doentes com TB pulmonar com microscopia positiva devem ser monitorizados através da microscopia da expectoração. Estes são os doentes em que é possível monitorizar bacteriologicamente os resultados do tratamento. A monitorização mediante radiografia do tórax é útil mas pouco fiável e dispendiosa. A monitorização dos doentes com TB Pulmonar com microscopia negativa e dos doentes com TB Extra-pulmonar deverá ser essencialmente clínica. Em muitos países com alta incidência de TB, a monitorização de rotina pela cultura da expectoração não é exequível nem recomendada. A cultura deve ser usada para confirmar ou excluir o insucesso do tratamento e para determinar o padrão de susceptibilidade às drogas nos casos de insucesso.

7.3 Casos novos de TB pulmonar com microscopia positiva da expectoração (Categoria I)

A resposta ao tratamento deve ser monitorizada por microscopia da expectoração. Em geral, devem ser colhidas duas amostras de expectoração em cada exame. A colheita das amostras deve ser feita sem interrupção do tratamento.

As microscopias da expectoração devem ser realizadas no fim do segundo mês, durante o quinto mês e no último mês dos regimes de tratamento de 6 e 8 meses. As microscopias negativas indicam uma boa evolução do tratamento, o que encoraja o doente e o profissional responsável pela supervisão do tratamento.

No fim do segundo mês de tratamento, a maioria dos doentes têm microscopia da expectoração negativa e então começa a fase de continuação do tratamento. Uma microscopia positiva, após 2 meses de tratamento pode significar o seguinte:

- A fase inicial da terapia foi mal supervisionada e a adesão do doente foi fraca (hipótese mais frequente);
- As lesões regridem, por vezes, com lentidão, com atraso na conversão da microscopia e.g. se o doente teve uma cavitação extensa e carga bacilar inicial elevada;
- raramente, o doente pode ter TB resistente às drogas pelo que não responde ao tratamento de primeira linha.

Independentemente do motivo, se a microscopia da expectoração for positiva no fim do segundo mês de tratamento, a fase inicial é prolongada para um terceiro mês. Depois, o doente poderá iniciar uma fase de continuação completa. A microscopia deve ser repetida no fim do terceiro mês. Se a microscopia da expectoração ainda for positiva durante o quinto mês, trata-se de um caso de insucesso do tratamento. O doente é novamente registado como caso de insucesso do tratamento e começa um ciclo completo de re-tratamento com um regime de Categoria II, ou de Categoria IV com drogas de reserva (ver capítulo 5). A cultura deve ser usada para confirmar o insucesso do tratamento antes de se começar o re-tratamento. No entanto, o recurso à cultura pode resultar em atrasos de 2 meses ou mais, a que se associam um aumento da transmissão e da deterioração dos casos com microscopia e cultura positivas.

Na maior parte dos países com elevada prevalência de TB, os testes de sensibilidade devem ser reservados ao sistema de vigilância da resistência às drogas. Nestes países, muitas vezes não há condições adequadas de acesso e fiabilidade no que respeita ao dispositivo laboratorial instalado de modo a que os testes de sensibilidade possam ser realmente úteis na gestão de cada caso. Em determinados contextos em que se garantem cultura e testes de sensibilidade fiáveis, a determinação do padrão de sensibilidade pode ser útil nos casos de insucesso terapêutico ou de recidiva, assim como nos casos crónicos para a selecção de regimes terapêuticos individualizados.

7.4

Doentes com tuberculose pulmonar com microscopia positiva e com tratamentos anteriores (Categoria II)

A microscopia da expectoração é realizada no fim da fase inicial do tratamento (no fim do terceiro mês), durante a fase de continuação (segundo mês depois de começar a continuação), e no fim do tratamento. Se a microscopia for positiva no final do terceiro mês, a fase inicial do tratamento com 4 drogas é prolongada por mais um mês e é feita nova microscopia da expectoração no fim do quarto mês. Se o doente ainda tiver microscopia positiva no fim do quarto mês, é enviada expectoração para o laboratório para cultura e teste de sensibilidade. Após a colheita desta amostra inicia-se a fase de continuação. Se os resultados destes exames evidenciarem resistência a duas das três drogas empregues na fase de continuação, o doente deve ser referenciado a um centro especializado para tratamento com drogas anti-tuberculosas de reserva. Em locais onde a cultura e o teste de sensibilidade não estão acessíveis, o doente continua o tratamento até ao fim do regime de re-tratamento. Microscopia positiva no fim do quinto mês indica insucesso do regime de re-tratamento. Neste caso, se estiver disponível um regime estandardizado para doentes com TB crónica e resistente, o doente deve ser orientado neste sentido.

7.5

Novos casos de TB pulmonar com microscopia negativa (geralmente Categoria III)

Os doentes com microscopia da expectoração negativa devem ser monitorizados clinicamente; o peso corporal é um bom indicador do progresso. Contudo, devem ser realizadas microscopias da expectoração ao fim do segundo mês porque pode ter havido má adesão ao tratamento ou a microscopia inicial ter sido falsamente negativa

e tratar-se de uma estirpe resistente aos anti-tuberculosos. Um doente com diagnóstico inicial de microscopia negativa e, conseqüentemente, tratado como um doente da Categoria III e que aparece com duas microscopias positivas (duas amostras, para reduzir o erro) ao fim do segundo mês, deve iniciar um ciclo completo de tratamento da Categoria II. Deve considerar-se que houve insucesso do tratamento inicial e voltar a registar o doente como re-tratamento após insucesso. (Note-se que esta definição de insucesso é excepcional, dado que, nos doentes que inicialmente têm microscopia positiva, o insucesso do tratamento é definido por microscopia da expectoração positiva no fim do quinto mês de tratamento ou mais tarde.)

7.6 TB Extrapulmonar

A resposta ao tratamento pode ser monitorizada apenas mediante observação clínica. Tal como na doença pulmonar com microscopia negativa, o peso do doente é um indicador útil para a monitorização.

7.7 Notificação dos resultados do tratamento estandardizado

No fim do ciclo de tratamento de cada doente com TBP microscopia positiva, o Coordenador Distrital da TB notifica o resultado do tratamento na base de dados da TB a nível distrital. Na tabela 7.1 encontram-se as definições dos resultados do tratamento estandardizados.

Tabela 7.1 Notificação dos resultados do tratamento dos doentes com TB com microscopia positiva

Cura	Doente que tem microscopia negativa no último mês do tratamento e em pelo menos uma ocasião anterior no decurso do tratamento.
Tratamento completado ^a	Doente que completou o tratamento mas não cumpre os requisitos para ser classificado um caso de cura ou de insucesso.
Insucesso do tratamento	Doente que permanece ou que se torna microscopia-positivo após 5 meses ou mais de tratamento. ^b
Falecido	Doente falecido durante o tratamento, seja qual for a razão.
Abandono	Doente cujo tratamento foi interrompido por um período de 2 meses consecutivos ou mais.
Transferido	Doente transferido para outra unidade de registo e notificação, e cujo resultado do tratamento não é ainda conhecido ^c .

^a Sucesso do tratamento é definido como a soma dos doentes curados e que completaram o tratamento.

^b Também um doente que era microscopia-negativo antes de iniciar o tratamento e se tornou microscopia-positivo depois de completar a fase inicial do tratamento.

^c Depois de se obter o resultado final do tratamento no serviço de destino, este resultado deve ser assinalado e assim o doente passará da situação de transferido para uma das outras 5 hipóteses (curado, tratamento completado, insucesso do tratamento, falecido ou abandono).

Avaliação dos resultados do tratamento por análise de coortes nos doentes com TB pulmonar com microscopia positiva

Uma coorte é um grupo de doentes diagnosticados e registados para tratamento durante um determinado período (geralmente de 3, 6 ou 12 meses). A avaliação dos resultados do tratamento nos casos novos de TB pulmonar com microscopia positiva é usada como um indicador major da qualidade do programa. A evolução dos outros doentes (re-tratamento, TB pulmonar com microscopia negativa, TB extrapulmonar) também podem ser analisados, mas em coortes separadas.

A análise de coortes é o método chave para avaliar a efectividade de um PNT. Permite a identificação dos problemas de modo que o PNT possa tomar medidas no sentido de os ultrapassar e melhorar a performance do programa. É necessária a avaliação dos resultados do programa e das tendências de evolução a nível periférico, distrital, regional e nacional, de forma a serem tomadas medidas correctivas.

O coordenador distrital da TB deve fazer uma análise de coortes dos resultados do tratamento a cada 3 meses e no fim de cada ano. Uma coorte típica consiste em todos os novos casos de TB pulmonar com microscopia da expectoração positiva, registados durante um trimestre (i.e. 1 Janeiro a 31 Março, 1 Abril a 30 Junho, 1 Julho a 30 Setembro, e 1 de Outubro a 31 Dezembro). Doentes novos e previamente tratados (recidivas, re-tratamento após interrupção, insucessos) devem ser analisados como coortes separadas porque têm características e resultados esperados diferentes. A avaliação do resultado no fim do tratamento ocorre após o período necessário para que todos os doentes da coorte terminem o tratamento, acrescido por cerca de 3 meses.

A transmissão desta informação é feita mediante notificações trimestrais. A nível distrital, o coordenador do programa deve verificar se os dados distritais estão correctos, completos e consistentes, compilar os dados de análise de coortes dos doentes com microscopia positiva, e submete-los à unidade central do PNT. A Unidade Central compila os dados da análise de coortes a nível nacional, avalia, e produz informação de retorno para o staff do programa.

Análise de coortes dos resultados do tratamento dos doentes com TB crónica e MR

A avaliação da evolução dos casos de TB crónica e multi-resistente requer uma análise especial de coortes. A análise ocorre no fim do tratamento (21-24 meses) e 6 meses mais tarde, aos 30 meses. Pelo menos duas sub-coortes têm que se consideradas:

- Doentes tratados com um regime estandardizado da Categoria IV, de acordo com as recomendações nacionais;
- Doentes tratados com regimes individualizados da Categoria IV, consoante o resultados dos testes de susceptibilidade às drogas;

7.9

Monitorização dos efeitos adversos significativos das drogas anti-tuberculosas

A maioria dos doentes com TB completa o tratamento sem quaisquer efeitos adversos significativos. Contudo, alguns doentes sofrem efeitos adversos das drogas anti-tuberculosas. Assim, é importante que os doentes sejam clinicamente monitorizados durante o tratamento, de modo que os efeitos adversos possam ser detectados precocemente e devidamente controlados. Não é necessária monitorização laboratorial por rotina.

Os profissionais de saúde devem monitorizar os efeitos adversos das drogas através do contacto quando o doente vai receber o tratamento, ensinando o doente a reconhecer os sintomas mais comuns e a recorrer aos serviços de saúde caso os desenvolvam.

7.10

Prevenção dos efeitos adversos das drogas

Os profissionais de saúde podem prevenir alguns efeitos secundários induzidos pelas drogas, como a neuropatia periférica causada pela isoniazida. Esta apresenta-se geralmente como uma sensação de entorpecimento e queimadura dos pés e ocorre mais frequentemente em mulheres grávidas e pessoas nas seguintes condições: infecção pelo VIH, abuso de álcool, mal nutrição, diabetes, doença hepática crónica. Estes doentes, quando tomam drogas anti-tuberculosas devem receber tratamento preventivo com piridoxina, 10 mg diariamente.

7.11

Efeitos adversos das drogas anti-tuberculosas

Os efeitos adversos das drogas anti-tuberculosas essenciais estão descritos no Anexo 2 e os das drogas de reserva no Anexo 3. A tabela 7.2 sistematiza uma abordagem dos efeitos adversos mais comuns das drogas anti-tuberculosas essenciais baseada na sintomatologia. Os efeitos adversos são classificados como minor ou major. Em geral, um doente que desenvolve efeitos adversos minor deve continuar o tratamento, por vezes com redução da dose, e, eventualmente, receber também tratamento sintomático. Se um doente desenvolve um efeito adverso major, o tratamento ou a droga responsável, devem ser interrompidos. As restantes medidas dependem da natureza da reacção adversa. Os doentes com reacções adversas major devem ser assistidos num hospital.

Tabela 7.2 Abordagem dos efeitos adversos das drogas antituberculosas consoante a sintomatologia^a

EFEITOS SECUNDÁRIOS	DROGA(S) PROVAVELMENTE RESPONSÁVEL	ABORDAGEM
Minor		Continuar as drogas anti-TB, rever as doses das drogas
Anorexia, náuseas, dor abdominal	Pirazinamida, Rifampicina	Tomar as drogas com pequenas refeições ou ao deitar
Artralgias	Pirazinamida	Aspirina
Sensação de queimadura nos pés	Isoniazida	Piridoxina 100mg/dia
Urina laranja/vermelha	Rifampicina	Tranquilizar. No início do tratamento, os doentes devem ser avisados que isto acontece frequentemente, e é normal.
Major		Parar a droga(s) responsável
Prurido, rash cutâneo	Tiacetazona, S, H, R, Z	Parar as drogas anti-TB (ver abaixo)
Surdez (excluída a existência de rolhão de cerumen, por otoscopia)	Estreptomicina	Parar a estreptomicina, usar etambutol
Vertigem e nistagmo	Estreptomicina	Parar a estreptomicina, usar etambutol
Icterícia (excluídas outras causas) hepatite	Isoniazida, pirazinamida, rifampicina	Parar as drogas anti-TB (ver abaixo)
Confusão (suspeitar de insuficiência hepática aguda induzida pelas drogas se existir icterícia)	Quase todas as drogas anti-TB	Parar as drogas anti-TB. Testes de função hepática e tempo de protrombina urgentes
Alterações visuais (excluídas outras causas)	Etambutol	Parar o etambutol
Choque, púrpura, insuficiência renal aguda	Rifampicina	Parar a rifampicina

^a Os efeitos secundários das drogas de reserva são descritos em detalhe em *Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). *Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.279).

7.12 Abordagem de uma reacção cutânea

A abordagem de uma reacção cutânea varia consoante o doente está, ou não, a tomar tiacetazona.

Regime de tratamento que inclui tiacetazona

Se um doente desenvolve prurido, com ou sem rash, e não há outra causa óbvia (e.g. escabiose), as drogas anti-tuberculosas devem ser suspensas imediatamente. Se existir rash severo, ou envolvimento das mucosas, ou hipotensão, o doente necessitará de fluidos intravenosos e possivelmente corticoesteroides. O tratamento é recommençado apenas após a resolução do rash, substituindo a tiacetazona pelo etambutol. Após uma reacção adversa causada pela tiacetazona, o doente nunca mais deve tomar esta droga.

Regime de tratamento que não inclui tiacetazona

Se um doente desenvolve prurido e não há outra causa óbvia (e.g. escabiose), a abordagem recomendada é o tratamento sintomático com antihistamínicos, mantendo a pele hidratada, e tranquilizar o doente para a continuação do tratamento com vigilância clínica apertada. No entanto, se surgir rash cutâneo, todas as drogas devem ser suspensas. Quando a reacção estiver resolvida, as drogas podem ser reintroduzidas. O problema é como reintroduzir o tratamento, desconhecendo qual a droga responsável pela reacção cutânea.

O objectivo da reintrodução gradual das drogas é identificar a droga responsável pela reacção. O processo inicia-se com a droga anti-tuberculosa que menos provavelmente é responsável pela reacção em causa (i.e. isoniazida). A razão de começar com uma dose reduzida, é que se a reacção for desencadeada por uma pequena dose será menos severa do que a causada pela dose completa. A dose é gradualmente aumentada ao longo dos três dias seguintes. O procedimento é repetido acrescentando-se uma droga de cada vez. O aparecimento da reacção após a adição de determinada droga identifica esta droga como a responsável pelo efeito em causa. Não há evidência de que este processo de reintrodução e teste das drogas esteja na origem de resistências. Se a droga responsável pela reacção for pirazinamida, etambutol ou estreptomina, o tratamento da TB é retomado sem a droga causadora. Se possível, esta deve ser substituída por outra droga. Pode ser necessário prolongar o regime de tratamento para reduzir o risco de recidiva.

Para detalhes sobre esta matéria o leitor é remetido para *Clinical tuberculosis*¹.

7.13 Abordagem da hepatite induzida pelas drogas anti-TB

A maioria das drogas anti-tuberculosas podem lesar o fígado. A isoniazida, pirazinamida e rifampicina são as mais frequentemente responsáveis pelos efeitos hepáticos do tratamento da TB. O etambutol raramente causa lesão hepática. Quando um doente desenvolve hepatite durante o tratamento da TB, a causa mais provável é o tratamento em curso, mas devem considerar-se outras hipóteses. Antes de considerar que a hepatite é induzida pelas drogas, é importante excluir outras causas. Se se concluir que é causada pelas drogas anti-TB, estas devem ser suspensas até que as provas de função hepática normalizem. Nas situações em que não é possível realizar provas de função hepática, é aconselhável esperar duas semanas após o desaparecimento da icterícia para recommençar o tratamento. A icterícia assintomática sem evidência de hepatite é provavelmente devida à rifampicina. Uma vez que

¹ Crafton J., Horne N., Miller F. *Clinical Tuberculosis*, 2nd ed. London, Macmillan Educational Limited, 1999.

a hepatite induzida pelas drogas esteja resolvida, podem reintroduzir-se as mesmas drogas, uma de cada vez. No entanto, se a hepatite produziu icterícia clínica é recomendada a exclusão da pirazinamida do tratamento. Um regime sugerido para estes doentes é constituído por uma fase inicial de 2 meses, com estreptomicina, isoniazida e etambutol diariamente, seguido por uma fase de continuação de 10 meses com isoniazida e etambutol (2SHE/ 10HE). Um doente com TB, gravemente doente e com hepatite induzida pelas drogas, pode morrer por serem suspensas as drogas antituberculosas. Neste caso, o doente deve ser tratado com duas das drogas menos hepatotóxicas, que são a estreptomicina e o etambutol. Após a resolução da hepatite, a reintrodução das restantes drogas deve ser tentada.

Bibliografia recomendada

*Pio A, Chaulet P. Tuberculosis handbook, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2003.
(document WHO/CDS/TB/2003.320)*

8 TUBERCULOSE DA CRIANÇA

8.1 Objectivos do capítulo

Este capítulo descreve a epidemiologia, a apresentação clínica e a abordagem da TB da criança.

8.2 Epidemiologia

As crianças são geralmente infectadas com tuberculose por um adulto ou uma criança mais velha com TBP microscopia-positiva, geralmente um membro da família. Podem ser infectadas por contacto com casos microscopia-negativos. É menos frequente e trata-se geralmente de casos cultura-positivos. Deste modo, a melhor maneira de prevenir a TB na idade infantil é identificar e tratar adequadamente os doentes infecciosos. Os casos de TB infantil notificados representam habitualmente 6-20% de todos os casos de TB registados num PNT. As crianças podem ser infectadas com TB em qualquer idade, mas as idades mais comuns são entre os 1 e 4 anos. A frequência da TB infantil depende da intensidade da epidemia, da estrutura etária da população, dos métodos de diagnóstico disponíveis e do rastreio rotineiro dos contactos. O ratio TBP:TBEP nas crianças é da ordem dos 1:3 mas varia consoante factores como a idade, capacidade de examinar os contactos e, possivelmente, factores genéticos.

Em regiões ou países menos desenvolvidos, as crianças também podem ser infectadas pelo *Mycobacterium bovis* por beberem leite de vacas infectadas e não tratado. Estas apresentam, com frequência, adenite cervical tuberculosa ou TB intestinal mas podem também desenvolver TBP ou doença disseminada.

O risco de infecção das crianças depende do grau da exposição às partículas infectantes. Por exemplo, se uma mãe tem TBP com microscopia da expectoração positiva, o seu filho tem maior probabilidade de ser infectado por causa do contacto próximo e do maior risco de inalação de grande número de bacilos. Quanto mais intensa é a exposição à infecção, maior a probabilidade de doença.

A maior parte das crianças infectadas não desenvolve tuberculose durante a infância. Um teste de tuberculina positivo pode ser a única evidência da infecção. A probabilidade de desenvolver a doença é maior no período imediato após a infecção e diminui de forma gradual e constante ao longo do tempo. Aos bebés e crianças de idade inferior a 5 anos associa-se um risco particular de contrair a doença. Se uma criança infectada desenvolve a doença, na maioria dos casos os sintomas surgem até um ano após a infecção. Para os bebés, o tempo que medeia a infecção e o desenvolvimento da doença pode ser de apenas 6-8 meses. Diversas doenças imunossupressivas podem facilitar a progressão da infecção para a doença, incluindo infecção pelo VIH, sarampo, tosse convulsa e mal nutrição proteíno-calórica. Estas situações são também mais frequentes nos primeiros meses de vida e na infância.

8.3 Apresentação clínica e diagnóstico

Nas crianças, a TB extra pulmonar é mais comum, em particular a intra-torácica. As formas mais comuns de TBEP nas crianças incluem a linfadenopatia tuberculosa, a meningite tuberculosa, derrames (pleural, peritoneal e pericárdico) e tuberculose

vertebral. O diagnóstico de TB respiratória nas crianças é difícil, na medida em que há alguma confusão entre a infecção primária (frequentemente sem lesões pulmonares óbvias) e a TBP.

A TB pulmonar infantil caracteriza-se geralmente por ter microscopia negativa. Isto deve-se por um lado ao facto de muitas crianças se apresentarem com TBP primária e não com uma reactivação (cavitada). Por outro lado, porque a idade da maioria das crianças com TBP não permite a colheita da expectoração para a microscopia. TBP com microscopia positiva é normalmente diagnosticada em crianças em idade escolar. A prevalência de TBP é geralmente baixa entre os 5 e 12 anos e aumenta na adolescência, quando a doença se assemelha mais à do adulto (i.e. com cavitação).

As formas de apresentação da TB nas crianças são:

- **Doença tuberculosa primária**⁹
 - Frequentemente **linfadenopatia unilateral**, hilar ou mediastínica, sem alterações radiográficas do pulmão (sem envolvimento parenquimatoso óbvio). Esta é a forma mais frequente (70-80%) e deve ser classificada como TBEP e tratada como Categoria III.
 - por vezes, **“complexo primário” típico**, combinando linfadenopatias hilar/mediastínica e uma pequena opacidade no pulmão, de 3-10 mm de diâmetro (“lesão primária”). Esta forma de apresentação é menos frequente (20%, normalmente em crianças de idade inferior a 5 anos). Estes casos são classificados com TBP e devem ser tratados com regimes de Categoria III.
 - raramente, **opacidade lobar ou segmentar** no pulmão, combinada com linfadenopatia unilateral do mesmo lado. Um caso de TBP com envolvimento parenquimatoso extenso deve ser tratado como Categoria I. Quando há compressão brônquica que resulta em atelectasia, a adição de corticoides à quimioterapia pode ser proveitosa. A cavitação de uma lesão primária no pulmão é excepcional nas crianças e é classificada como TBP, frequentemente com microscopia positiva.
- **TB pós-primária disseminada aguda** (frequentemente em crianças de idade inferior a 5 anos): miliar com ou sem meningite. Classificada como extrapulmonar grave, da Categoria I.
- **TBP pós-primária** (normalmente em crianças de idade superior a 10 anos): sem cavitação e microscopia negativa, ou com cavitação e microscopia positiva, classificam-se como Categoria I para efeito de regime terapêutico.
- **TBEP pós-primária:** Categoria I ou III.

8.3.1 Diagnóstico

O diagnóstico da TBP é difícil em crianças de idade inferior a 6-8 anos, particularmente se houver escassez de recursos. Destacam-se os seguintes aspectos:

- Contacto com um caso de TBP com microscopia positiva;
- Sintomas respiratórios por mais de 2-3 semanas, sem resposta a antibioterapia de largo espectro.

⁹ A doença primária sintomática raramente cursa com radiografia normal; o diagnóstico é geralmente baseado em sinais clínicos como eritema nodoso e queratoconjuntivite flictenular.

- Perda de peso ou atraso de desenvolvimento;
- Resposta positiva no teste com a dose standard de tuberculina (2 TU de RT23 ou 5TU de PPD-S): igual ou superior a 10 mm em crianças não vacinadas, igual ou superior a 15 mm em crianças vacinadas (BCG); no entanto, com TB grave e/ou imunossupressão avançada, o teste intradérmico à tuberculina pode ser negativo.

Não há sinais clínicos específicos para o diagnóstico de TBP. Pode haver sinais sugestivos de outros diagnósticos como asma, bronquiectasias, tosse convulsa, inalação de corpo estranho ou doença cardíaca. O diagnóstico da TBP infantil requer radiografia do tórax (RXT), ainda que os sinais radiográficos sejam frequentemente inespecíficos e certamente não diagnósticos. Infiltrados dos lobos superior e médio são os achados mais comuns, sendo a doença cavitária pouco frequente. A utilidade do teste à tuberculina e do RXT são ainda menores nas crianças infectadas pelo VIH ou mal nutridas, ainda que estas sejam situações que por si têm frequentemente de ser distinguidas da TB. Contudo, sinais radiográficos e clínicos sugestivos de TB tornam-se mais específicos quando é conhecido um contacto próximo com um caso de PTB diagnosticado, especialmente se for microscopia-positivo.

O esforço no sentido de obter uma história de contacto positiva merece uma atenção especial. Uma história positiva aumenta a probabilidade da criança efectivamente ter TB. Pode também levar à identificação de um caso infeccioso não diagnosticado anteriormente. A colheita de história nos contactos deve, assim, incluir um inquérito específico sobre quaisquer sintomas, com especial ênfase na tosse.

A microscopia da expectoração que é o teste usual em adultos e crianças mais velhas com TBP, não é aplicável à maioria das crianças porque geralmente engolem a expectoração. Outros métodos de obter material, como a lavagem gástrica, são menos sensíveis e pouco específicos, a menos que se garanta a realização de cultura de *M. tuberculosis*. Assim, a implementação destas técnicas como métodos de rotina é problemática. Isto significa que a confirmação bacteriológica não é possível na maior parte dos casos, e que o diagnóstico da TBP infantil é frequentemente de presunção. Foram criados sistemas de pontuação a fim de facilitar o diagnóstico e rastreio, mas a sua avaliação é difícil na ausência de um teste diagnóstico de validade superior. Note-se que a precisão destes métodos é provavelmente ainda menor em regiões onde a infecção pelo VIH e a má nutrição são comuns.

O diagnóstico de TBEP nas crianças é normalmente mais linear na medida em que os sinais clínicos são característicos (e.g. deformidade vertebral, escrófula ou ascite indolor) e podem, ainda que raramente, ser documentados pelo exame bacteriológico de produtos biológicos como líquido, líquido pleural, líquido ascítico e material obtido por aspiração ou biópsia de gânglios linfáticos.

8.3.2 Teste cutâneo da tuberculina

Um teste à tuberculina positivo não indica a existência ou extensão de doença tuberculosa; apenas indica infecção. Numa criança que não recebeu a BCG, o teste da tuberculina é definido como positivo quando o diâmetro da endureção cutânea é igual ou superior a 10 mm. Uma criança vacinada com BCG, uma endureção de 10-14 mm

pode dever-se à vacinação ou a infecção TB. Um teste à tuberculina negativo não exclui infecção TB e um certo grau de enduração, e.g. 5-14 mm, é valorizável se a observação clínica e a história de contacto forem sugestivos. Na criança com TB, determinadas condições como mal nutrição severa, infecção pelo VIH ou TB disseminada (como doença miliar ou meningite tuberculosa) reduzem a probabilidade de um teste à tuberculina ser positivo.

8.3.3 Impacto do VIH no diagnóstico da TB em crianças

A infecção pelo VIH dificulta o diagnóstico e a abordagem da TB infantil pelas seguintes razões:

- Outras doenças associadas à infecção pelo VIH, como a pneumonite linfocítica intersticial, podem ter formas de apresentação semelhantes à da TBP ou da TB miliar.
- A interpretação do teste da tuberculina e da RXT é menos fiável.
- Quando a co-infecção TB/VIH tem alta prevalência nos adultos, uma história de contacto positiva, com um dos pais, é menos específica. A criança está em risco de infecção de cada uma ou de ambas as doenças.
- As crianças com TB e com doença avançada pelo VIH podem não responder ao tratamento da TB como esperado.

Fazer o teste para a infecção VIH é bastante útil. O resultado negativo pode facilitar a valorização do quadro clínico para o diagnóstico da TB. Contudo, um resultado VIH positivo não exclui claramente a possibilidade de TB, na medida em que a co-infecção é frequente.

8.4 Tratamento da TB infantil

A estratégia DOTS é aplicável a todos os doentes com TB, nomeadamente crianças. No tratamento da TBP infantil e das formas menos graves de TBEP, como a linfadenopatia tuberculosa, consideram-se concretizáveis taxas de sucesso terapêutico superiores a 95%. A tiacetozona pode causar reacções graves e frequentemente fatais em crianças infectadas pelo VIH, portanto não deve ser usada em regiões endémicas para o VIH. Tem sido substituída pelo etambutol. O uso do etambutol merece também precauções especiais quando aplicado a crianças demasiado pequenas para se identificar a deterioração visual potencialmente causada por esta droga. Ainda assim, o etambutol pode ser usado com segurança em bebés e crianças mais velhas, se forem respeitadas as doses recomendadas.

Os regimes de tratamento e as drogas recomendadas para o tratamento da TB infantil são os mesmos que os usados na TB do adulto (ver Capítulo 4 e tabela 8.1). Esta uniformidade é uma forma de tentar reduzir a confusão em torno dos regimes de tratamento e otimizar o cumprimento das recomendações, o que é importante do ponto de vista da gestão do PNT. Contudo há diferenças importantes, entre os adultos e as crianças, que podem afectar a escolha e a dose das drogas. Apesar do metabolismo das drogas variar com a idade, as dosagens recomendadas são baseadas em testes realizados em adultos. Enquanto a recomendação da associação de R e H para a fase de continuação ou de manutenção tem eficácia comprovada, a

efectividade da recomendação da associação de E e H nunca foi estudada nas crianças. A meningite tuberculosa associa-se a elevada taxa de mortalidade e a lesões sequelares a longo prazo. O diagnóstico e início do tratamento precoces constituem a melhor maneira de as prevenir. Na meningite tuberculosa o etambutol deve ser substituído por estreptomomicina (ou etionamida), na medida em que a barreira hemato-encefálica não é permeável ao etambutol. Os corticoides podem ser úteis na meningite tuberculosa ou em opacidades lobares/segmentares devidas a obstrução brônquica por linfadenopatias.

As dosagens das drogas por quilograma são iguais para crianças e para adultos (ver secção 4.3 e tabela 4.1).

Tabela 8.1 Regimes recomendados para o tratamento da tuberculose infantil

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	CATEGORIA E REGIME DE TRATAMENTO
TBP microscopia-positiva; TB microscopia-negativa com envolvimento parenquimatoso extenso (miliar aguda, opacidade segmentar/lobar); TBEP grave (TB disseminada aguda, abdominal, vertebral e pericárdica).	Categoria I 2RHZE/4RH diariamente ou 3 vezes por semana
Meningite tuberculosa.	Categoria I 2RHZS/4RH
TBP com microscopia da expectoração negativa; TBEP menos grave (adenite TB, linfadenopatia mediastínica).	Categoria III 2RHZ/4RH diariamente ou 3 vezes por semana

8.5

Metodologia para o rastreio de crianças em contacto com adultos com TB infecciosa

É recomendada a identificação activa de crianças que são contactos domésticos de casos de TBP microscopia positivos. Idealmente estas crianças devem ser alvo de uma história completa, observação clínica, teste à tuberculina, RXT e pesquisa de VIH. Aquelas com diagnóstico de TB são então tratadas. Aquelas que estão bem e têm idade inferior a 5 anos devem receber profilaxia (isoniazida 5mg/Kg diariamente). Esta medida reduz significativamente a probabilidade de virem a desenvolver TB. O grupo mais importante para a terapêutica preventiva é o das crianças em aleitamento materno e cuja mãe tem microscopia da expectoração positiva. A profilaxia deve prolongar-se pelo menos por 6 meses e requer follow-up regular (e.g. a cada 2 meses). As crianças com mais de 5 anos e clinicamente bem requerem apenas seguimento clínico, não sendo recomendada profilaxia.

As crianças também podem ser infectadas por casos de TBP microscopia-negativos. No entanto, como a transmissão é menos frequente, o rastreio dos contactos não é recomendado.

Bibliografia recomendada

- Chaulet P. et al. *Childhood tuberculosis, still with us. In: Children in the Tropics, 1992, special issue No. 196-197, 82 pages. Ed. International Children's Centre, Paris.*
- Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. *The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. American Journal of Epidemiology, 1974, 99:131-138.*
- Donald PR, Fourie PB, Grange JM, eds. *Tuberculosis in childhood. Pretoria, JL van Schaik Publishers, 1999.*
- Graham SM, Coulter JBS, Gilks CF. *Pulmonary disease in HIV-infected African children. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2001, 5(1):12-23.*
- Graham SM et al. *Ethambutol usage in tuberculosis : time to reconsider? Archives of Disease in Childhood, 1998, 79:274-278.*
- Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. *Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. Bulletin of the International Union of Tuberculosis, 1975, 50:90-106.*
- Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trébuq. *Management of tuberculosis: a guide for low-income countries, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.*
- Miller FJW. *Tuberculosis in children. New Delhi, Churchill-Livingstone, 1986.*
- Osborne CM. *The challenge of diagnosing childhood tuberculosis in a developing country, Archives of Disease in Childhood, 1995, 72:369-374.*
- Pons G, Gendrel D, Grosset J. *Les médicaments de la tuberculose de l'enfant [ADD English translation of title book]. Paris, Springer-Verlag, 1999.*
- Schaaf HS et al. *Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. Pediatric Infectious Disease Journal, 1995, 14:189-194.*
- Trebucq A. *Should etambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 1997, 1(1):12-15.*

9 FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO DAS DROGAS ANTI-TUBERCULOSAS

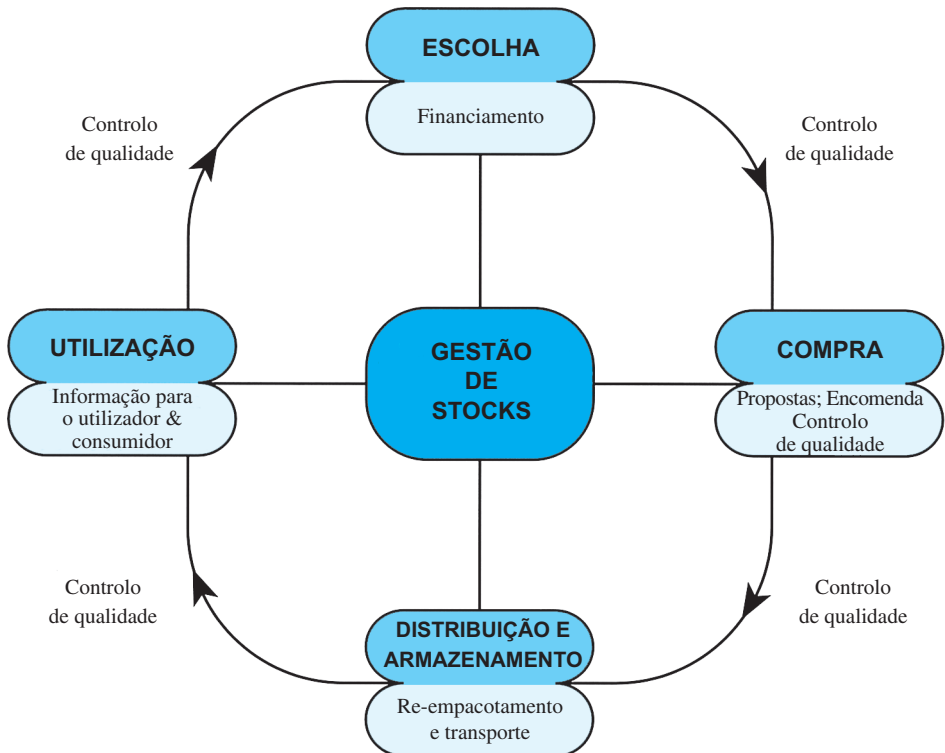
9.1 Objectivos do capítulo

Os pré-requisitos para o sucesso de qualquer PNT incluem o fornecimento regular e a utilização adequada das drogas anti-tuberculosas. A tarefa essencial do coordenador do programa de TB é assegurar que todos os indivíduos com o diagnóstico de TB e devidamente registados recebem integralmente a quimioterapia curativa. Este capítulo resume as medidas essenciais para que cada coordenador do programa possa assegurar o fornecimento regular e o uso adequado das drogas anti-TB.

9.2 O ciclo logístico das drogas

Para se concretizar o objectivo de manter um fornecimento regular das drogas e o uso adequado das mesmas, é necessário seguir todos os passos do ciclo logístico (figura 9.1). A toma regular da totalidade do tratamento, que é o último passo do ciclo e também o mais importante, foi já abordada nos capítulos 4, 5 e 6. As recomendações relativas à monitorização dos resultados constam do capítulo 7.

Figura 9.1 Ciclo logístico das drogas



9.3 Seleção das formulações adequadas

A selecção das formulações adequadas das drogas anti-tuberculosas é uma das responsabilidades mais importantes dos coordenadores dos PNTs e pode requerer assistência de peritos. Na escolha das formulações devem ser ponderados os seguintes factores:

- Facilitar a prescrição de quimioterapia estandardizada
- Limitar o número de formulações adoptadas, por forma a obter melhores preços de compra
- Simplificar a gestão do stock e a dispensa das drogas
- Facilitar o controlo de qualidade das drogas.

A escolha da formulação adequada depende do regime de quimioterapia adoptado pelo PNT. Os regimes de curta duração (6-8 meses) vieram substituir os regimes de 12-18 meses que eram mais longos, menos eficazes e não incluíam a rifampicina.

A quimioterapia de curta duração pode ser administrada diariamente ou três vezes por semana, facilitando, assim, a toma directamente observada. As drogas podem também ser administradas diariamente durante a fase inicial, passando a um regime trissemanal na fase de continuação. Em alguns países, há áreas geográficas ou grupos de doentes para os quais se pode optar entre dois regimes de curta duração: quimioterapia diária, ou intermitente.

A WHO Model List of Essencial Drugs sugere formulações que vão ao encontro da vasta gama de necessidades dos programas nacionais, quer no âmbito das drogas separadas como das combinações (ver tabela 4.2). Outras formulações podem ser adoptadas por certos programas nacionais, desde que a biodisponibilidade dos componentes – e em particular da rifampicina nas combinações de dose fixa – esteja comprovada.

Estão disponíveis no mercados diversas combinações de dose fixa, de 2, 3 e 4 drogas anti-tuberculosas. Quer a OMS quer a União Internacional contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares (UICTDP) enfatizam que estas combinações só podem ser completamente eficazes se contiverem a dose correcta de cada droga prescrita e se cada componente for integralmente absorvido. Alguns estudos demonstram que há combinações que são incorrecta ou incompletamente absorvidas. Assim, a OMS e a UICTDP recomendam que a utilização de combinações se restrinja àquelas cuja biodisponibilidade foi demonstrada por laboratórios independentes dos produtores.

A principal vantagem das combinações de dose fixa de 2, 3 ou 4 drogas é impedir a monoterapia (uso de apenas uma droga). Proporcionam também vantagens operacionais: prevenção dos erros de prescrição e dosagem, simplificação da estandardização dos regimes de quimioterapia, facilitação da informação aos doentes e formação dos profissionais de saúde, maior aceitação e adesão dos doentes ao tratamento, prevenção de esgotamento de stocks de apenas uma ou outra droga, facilitação da gestão e distribuição das drogas bem como da tarefa dos coordenadores dos PNT enquanto gestores do stock. O uso das combinações de dose fixa de isoniazida e rifampicina é essencial para reduzir o risco de monoterapia com estas

drogas bactericidas. A importância da combinação de dose fixa de isoniazida e etambutol é que estas são auto-administráveis na segunda fase do tratamento.

O uso das combinações de dose fixa não exclui a necessidade de manter um stock de drogas separadas para regimes especiais em caso de toxicidade das drogas ou necessidades excepcionais.

Independentemente das formulações escolhidas, o coordenador do PNT tem que assegurar que estas formulações constam da lista nacional de drogas essenciais.

9.4

Escolha do método de acondicionamento para a dispensa individual aos doentes

Nos últimos anos, a escolha do método de acondicionamento dos pacotes individuais das drogas anti-tuberculosas tornou-se um factor determinante para o sucesso dos programas no terreno.

As drogas (quer separadas, quer combinadas) podem ser fornecidas em embalagens de 500, 1000 ou 10000 comprimidos. A vantagem destas embalagens é a redução dos preços. A desvantagem é o facto da sua distribuição aos doentes implicar manipulação; as drogas são contadas à mão – nem sempre em condições de higiene – e colocadas em saquetas de plástico ou de papel. Este método acarreta maior risco de erros e de alteração das drogas pela luz, calor ou humidade. As drogas também podem ser entregues em blisters, cada um contendo a dose diária das diversas drogas. Assegurada a qualidade do alumínio e do plástico que constituem os blisters, deste modo as drogas estão melhor protegidas e preservadas.

A escolha do modo de entrega das drogas ao doente pode influenciar o sistema de distribuição, que deve adequar-se às características de cada país, nomeadamente no que respeita à densidade populacional, à cobertura do sistema de saúde e às capacidades dos profissionais responsáveis pela distribuição.

Os blisters com as drogas de um dia ou de uma semana (separadas ou combinadas) constituem uma forma muito prática de acondicionamento das drogas, particularmente útil na fase inicial do tratamento. Os blisters com as drogas de uma semana ou de um mês estão especialmente vocacionados para a fase de continuação.

Em alguns países, todas as drogas necessárias para um tratamento completo podem ser colocadas numa “caixa” consoante o peso do doente e esta é entregue num centro de saúde periférico. Esta opção facilita a distribuição das drogas e a monitorização da regularidade do tratamento, bem como previne o esgotamento de drogas para o doente individual. Estas caixas podem também ser preparadas no centro de saúde. Todas estas opções devem ser estudadas por forma a facilitar a implementação do programa em áreas periféricas.

9.5

Determinação das quantidades adequadas de cada droga ou das combinações

A decisão das quantidades necessárias de cada droga é uma tarefa bastante mais complexa que a selecção das mesmas. O cálculo das quantidades deve basear-se no

número de casos em cada uma das categorias de tratamento notificados no ano anterior, no conhecimento dos regimes de tratamento estandardizados usados pelo PNT e nos stocks existentes e requeridos. É fundamental planear stocks de reserva adequados a cada nível, e.g. 3 meses a nível distrital, 6 meses a nível central. Os métodos práticos de quantificação das drogas requeridas são descritos no *Tuberculosis Handbook*¹. Quando se usam formulações diferentes, é necessária uma estimativa mais precisa consoante a idade e o peso do doente. Em regra, as categorias do peso devem ser limitadas (2 a 4 escalões) para os adultos. Para a estimativa de consumo as crianças contam como adultos.

9.6 Assegurar a qualidade das drogas

Um bom controlo de qualidade das drogas e da indústria farmacêutica tem uma importância crucial, tanto em termos médicos como comerciais. A qualidade das drogas (das separadas e, especialmente, dos comprimidos de combinação de dose fixa) usadas no controlo da TB deve ser assegurada antes da compra através da avaliação de amostras recebidas, randomizada e periodicamente.

Foi desenhado um protocolo modelo para avaliar a biodisponibilidade da rifampicina nas combinações de dose fixa. O protocolo é aplicável em laboratórios de referência nacional (quando estes existem) ou numa rede supra-nacional de laboratórios aprovados pela OMS, independentes dos fabricantes.

A qualidade das drogas depende do cumprimento de um conjunto de pré-definições ao longo de todo o processo de produção e distribuição, o que requer um regulamento adequado, bem como um sistema de vigilância e controlo de qualidade. Um regulamento fraco e sem imposição do mesmo pode conduzir à comercialização de drogas falsificadas e com difícil estandardização.

Os programas de controlo da TB devem assegurar a qualidade das drogas anti-tuberculosas certificando-se dos seguintes aspectos:

- Que as drogas são produzidas cumprindo as recomendações práticas de produção, da OMS;
- São importadas com um certificado da OMS (documento da OMS certificando a qualidade dos produtos farmacêuticos que circulam no comércio internacional);
- São encomendadas com as especificidades adequadas;
- São armazenados adequadamente, segundo as boas práticas de gestão de armazenamento.

9.7 Financiamento e aquisição das drogas anti-tuberculosas

Melhores sistemas de aquisição, acesso a informação do mercado e encomendas de grandes quantidades, permitem consideráveis reduções de custos. A melhor maneira de obter drogas de qualidade considerável, a baixo custo, é através de ofertas competitivas de grandes quantidades de drogas em embalagens estandardizadas. O uso das

¹ Pio A, Chaulet P. *Tuberculosis Handbook*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.320).

designações genéricas internacionais para as substâncias farmacêuticas é essencial para estandardizar a procura das drogas.

O anexo 5 apresenta o custo das drogas anti-tuberculosas, de acordo com a lista de preços mais recente da Management Sciences for Health e disponível através da Global Drug Facility (GDF) em 2002.

Os preços das drogas antituberculosas diminuíram consideravelmente nos últimos 10 anos. Actualmente o custo das drogas necessárias para um regime de curta duração de 6 a 8 meses varia entre os 10 e os 20 euros nos regimes de primeira linha, e entre os 15 e os 30 euros para os regimes de re-tratamento. Na maior parte dos países com alta prevalência de TB, as drogas anti-tuberculosas essenciais podem ser asseguradas por menos de 10 cêntimos por habitante.

Os países podem ter acesso às drogas anti-tuberculosas a preços competitivos através do GDF, que é um mecanismo internacional que assegura o acesso às drogas anti-tuberculosas essenciais de qualidade assegurada para fomentar a expansão da DOTS. O GDF estabeleceu um mecanismo de aquisição directo, através do qual os governos ou organizações podem usar fundos seus ou doados para adquirir drogas anti-tuberculosas de qualidade, a preços de concessionário. Informação mais detalhada está disponível na web em <http://www.globaldrugfacility.org> e em http://www.stoptb.org/GDF/drugsupply/Direct_procurement_process.html. Há também a possibilidade de apelar ao GDF no sentido de este ceder drogas anti-tuberculosas gratuitas, mediante determinadas formalidades.

O tratamento de um caso crónico é muito mais dispendioso, variando entre os 2000 e 6000 euros por doente nos países de baixo e médio rendimentos. As drogas de reserva podem ser obtidas a preços competitivos através da OMS, submetendo um projecto de gestão dos casos crónicos ao GLC. Mais informação está disponível na web em <http://www.who.int/gtb/policyrd/DOTSplus.htm>

Os países ou organizações capazes de estimar as quantidades de drogas necessárias a longo prazo podem fazer grandes encomendas e /ou realizar contractos de longo termo (por exemplo 3 meses). Fazendo a aquisição através de países que se associam, consegue-se também preços mais baixos no mercado global.

Quando se calculam e projectam os custos reais de um programa é importante considerar factores como o financiamento, tempos de entrega, segurança, meios de transporte (aéreo, marítimo ou terrestre) e formas de pagamento. Estes factores devem ser cuidadosamente analisados em cada país: por exemplo, consoante o país, o preço CIF¹ é obtido adicionando 7 a 30% para os custos de envio. Para além disso, em alguns países existem taxas de importação e o custo da distribuição dentro do país também deve ser considerado no cálculo dos custos reais das drogas anti-tuberculosas entregues aos doentes, mesmo quando são livres de taxas.

Antes de encomendar, é essencial assegurar que os recursos financeiros necessários estão disponíveis e ter em conta os atrasos de produção e entrega e mais recursos económicos para a distribuição e armazenamento dentro do país.

¹ Custo, segurança, frete.

9.8 Distribuição e armazenamento das drogas anti-TB

A distribuição e armazenamento das drogas anti-tuberculosas (bem como de outras drogas essenciais), tanto a nível intermédio como periférico, merecem algumas considerações. Os stocks devem ser distribuídos do nível sub-regional para o concelho, de preferência trimestralmente (em vez de anualmente), de forma a assegurar a distribuição efectiva. Os factores que se seguem têm uma importância crucial: condições de armazenamento (temperatura e humidade); tratamento nos dispensários (espaço adequado, controlo do prazo de validade, implementação do princípio FIFO¹, stocks de reserva); condições de manejo e transporte para a periferia; implementação de contagem das drogas a todos os níveis de armazenamento ou administração.

9.9 Uso racional das drogas anti-tuberculosas

O fornecimento da informação adequada acerca das drogas anti-tuberculosas aos prescritores e ao público é essencial para que estas sejam usadas de forma segura e racional. A informação independente, fiável e objectiva para os prescritores pode ser obtida de vários modos, que devem ser conjuntamente activados:

- Por um boletim de informação nacional acerca das drogas;
- Por formulários nacionais;
- Através de programas de treino e simpósios continuados de informação médica, farmacêutica e de enfermagem;
- Por elaboração de guidelines do tratamento estandardizado.

Para melhorar o uso das drogas e a adesão ao tratamento por parte dos doentes, podem ser usados vários métodos: etiquetagem adequada, posters, blisters e educação dos doentes individualmente e em grupo nas infra-estruturas de saúde. Durante as visitas de supervisão aos centros de tratamento da TB, o staff do PNT pode aceder localmente ao modo como as drogas são administradas. O uso racional por parte dos doentes é potenciado pela observação directa da ingestão das drogas. O uso das drogas anti-tuberculosas de reserva deve ser estritamente limitado a unidades especializadas.

9.10 Funções da autoridade nacional reguladora das drogas

No contexto da política nacional de medicamentos, uma autoridade reguladora ou uma entidade semelhante podem contribuir para o fornecimento e uso racionais das drogas anti-tuberculosas mediante vários mecanismos:

- Registo e aprovação das drogas que entram no mercado nacional;
- Controlo de qualidade, incluindo estudos da biodisponibilidade das drogas essenciais (e das combinações de dose fixa), realizados por um laboratório independente dos produtores e fornecedores;

¹ "First in first out."

- Embalamento e rotulação das drogas;
- Inspeção dos locais de armazenamento e produção das drogas;
- Controlo de qualidade durante a distribuição para a periferia;
- Monitorização dos efeitos adversos;
- Monitorização das resistências às drogas.

9.11 Conclusão

O fornecimento e utilização das drogas anti-tuberculosas não ocorrem no vácuo. Quase todos os países têm um sistema nacional de fornecimento geral de drogas. Quando é exequível, o fornecimento das drogas anti-tuberculosas e a formação dos profissionais devem ser integrados no programa de drogas essenciais e no sistema nacional (e.g procedimentos para propostas, armazenamento e distribuição, e controlo de qualidade das drogas). Estas medidas devem conduzir a maior eficiência e sustentabilidade a longo prazo.

Referências bibliográficas:

- Essential drugs: WHO Model List (revised December 1999). In: WHO Drug Information, 1999, 13(4):249-262.*
- Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis. Report of an informal meeting held in Geneva, Tuesday, 27 April 1999. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/CDS/CPC/TB/99.267).*
- Fourie B et al, Establishing the bioequivalence of rifampicina in fixed dose formulations containing isoniazid with or without pyrazinamid and/or ethambutol compared to the single drug reference preparations administered in loose combination: model protocol. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/CDS/TB/99.274).*
- How to develop and implement a national drug policy, 2nd ed, Geneva, World Health Organization, 2001.*
- International drug price indicator guide, Boston, MA, Management Sciences for Health, 1998.*
- Quick JD et al. Managing drug supply, 2nd ed. (revised and expanded), West Hartford, CT, Kumarian Press, 1997.*
- WHO Expert Committee on Guiding Principles for Small National Drug Regulatory Authorities. Fifth report, Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 825, Annex 1).*
- WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report, Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 823). Annex 1: Good manufacturing practices for pharmaceutical products . Annex 3: Proposed guidelines for implementation of the WHO certification scheme on the quality of pharmaceutical products moving in the international commerce.).*
- IUATLD/WHO Workshop. Quality assurance of fixed-dose combinations of tuberculosis medications. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 1999, 3(ii): S281-S388.*

INFECÇÃO PELO VIH E TUBERCULOSE

Objectivos do Capítulo

Este capítulo descreve resumidamente:

- A TB relacionada com a infecção VIH como parte da epidemia da TB.
- A TB relacionada com a infecção VIH como parte da epidemia VIH/SIDA.
- Os padrões de TB relacionada com VIH e o efeito do VIH no diagnóstico da TB.
- As implicações da infecção VIH no tratamento da TB.
- As implicações da Infecção pelo VIH nos programas de Controlo da TB.
- O aconselhamento voluntário e teste para VIH aos doentes com TB.
- O tratamento da TB e terapêutica anti-retroviral.
- A colaboração entre os programas de controlo da TB e VIH/SIDA.

A TB relacionada com a infecção VIH como parte da epidemia da TB

A infecção VIH não tratada leva à imunodeficiência e ao aumento de susceptibilidade às infecções, incluindo a TB. O VIH alimenta a epidemia da TB por promover o desenvolvimento de TB activa em pessoas com infecção recente e latente pelo *M. tuberculosis*. O VIH também aumenta a taxa de recorrência da TB. A crescente quantidade de casos de TB nas pessoas que vivem com VIH/SIDA traz um aumento do risco de transmissão da TB para a comunidade geral. Embora haja apenas uma pequena parte dos 2 biliões de pessoas infectadas com TB que têm também infecção VIH (co-infecção TB/VIH), este pequeno grupo está em alto risco de desenvolver TB activa. A TB activa ocorre provavelmente em metade de todas as pessoas infectadas simultaneamente pelo *M. tuberculosis* e o VIH.

A TB relacionada com a infecção VIH como parte da epidemia VIH/SIDA

O problema global as infecção VIH concentra-se basicamente nos países em vias de desenvolvimento onde vivem 95% das pessoas infectadas pelo VIH. Do total global de 36,1 milhões de pessoas com VIH/SIDA no final de 2000, 25,3 milhões (70,1%) vivem na África Sub-Sahariana e 5,8 milhões (16,1%) no sudeste asiático. A tuberculose é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade nas populações com alta prevalência de VIH.

Estima-se que dos 36,1 milhões de pessoas que vivem com VIH/SIDA no final de 2000, um terço estejam infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Dado que 68% destes co-infectados vivem na África Sub-Sahariana, esta região tem também um grande peso na carga da epidemia global de TB associada à infecção pelo VIH. Também o Sudeste Asiático é altamente preocupante, já que 22% dos co-infectados se encontram nesta região que, para mais, tem uma grande densidade populacional.

10.4 Padrões da TB relacionada com a infecção VIH e efeito do VIH no diagnóstico da TB

À medida que a infecção VIH progride, os linfócitos CD4 reduzem-se em número e capacidade funcional – o sistema imunitário fica menos capaz de prevenir o crescimento e disseminação local do *M. tuberculosis*. No contexto de infecção pelo VIH, são mais frequentes as formas disseminadas e extra-pulmonares de TB.

10.4.1 TB pulmonar no adulto

Mesmo nos infectados VIH, a localização mais frequente da TB é a pulmonar. O padrão de apresentação depende do grau de imunodepressão. A tabela 10.1 mostra como o quadro clínico, o resultado da microscopia e as imagens radiológicas diferem consoante o estadio da infecção VIH.

Tabela 10.1 Variação da TB consoante o estadio da infecção pelo VIH

PADRÃO DE APRESENTAÇÃO DA TB	ESTADIO DA INFECÇÃO VIH	
	PRECOCE	TARDIO
Quadro clínico	Semelhante à TB pós-primária	Semelhante à TB primária
Resultado da microscopia da expectoração	Frequentemente positiva	Frequentemente negativa
Padrão radiológico	Frequentemente cavitado (pode ser normal)	Frequentemente com infiltrados não cavitados (pode ser normal)

A co-epidemia de TB/VIH deu origem a um número crescente de casos notificados com microscopia negativa. Os casos de TBP microscopia negativos em consequência da epidemia VIH geram uma situação de carência generalizada de testes “gold standard” para o diagnóstico de TB com microscopia negativa. Também é muitas vezes difícil fazer o diagnóstico diferencial da TB com outras doenças pulmonares relacionadas com o VIH. Há, portanto, condições propícias ao sobre-diagnóstico de casos de TB microscopia-negativos. O verdadeiro peso deste sobre-diagnóstico é desconhecido. É, por isso, importante seguir escrupulosamente as recomendações para o diagnóstico e **assegurar o controlo de qualidade da microscopia da expectoração** para maximizar tanto quanto possível o valor preditivo negativo da microscopia da expectoração.

10.4.2 TB extra-pulmonar (TBEP) no adulto

As formas de TBEP mais frequentes no adulto são o derrame pleural, a linfadenopatia, a doença meníngea e pericárdica e a disseminação hematogénea/miliar.

10.4.3 TB nas crianças

A forma mais frequente da TB infantil é extra-pulmonar e intratorácica. Nas localizações pulmonares, geralmente a microscopia é negativa. Tal como nos adultos, a história natural da TB depende do estadio da infecção VIH. Nas fases iniciais da infecção, quando a imunidade está praticamente normal, os sinais de TB assemelham-se aos encontrados numa criança com TB e sem infecção VIH. Quando a imunidade está mais deprimida as formas disseminadas tornam-se mais comuns, nomeadamente a meníngea, a miliar e as linfadenopatias disseminadas. A abordagem diagnóstica das crianças com TB é dificultada pela infecção pelo VIH. Na ausência de métodos melhores, o diagnóstico assenta ainda em avaliação clínica cuidadosa, avaliação do crescimento, radiologia, teste tuberculínico e história familiar de TB.

10.5 Implicação da infecção VIH no tratamento da TB**10.5.1 Tratamento da TB nos doentes infectados pelo VIH**

O critério de classificação para tratamento da TB é o mesmo, independentemente do estadio da infecção VIH. Assim, os novos casos de TB VIH-positivos recebem tratamento de Categoria I se tiverem microscopia positiva, ou se tiverem microscopia negativa com lesões pulmonares extensas, ou formas graves de TB extra pulmonar.

Geralmente, o regime de tratamento da TB é o mesmo para doentes VIH-positivos e negativos, com excepção do uso da tiacetozona. A estreptomomicina continua a ser uma droga útil se puder ser assegurado o uso de seringas e agulhas descartáveis.

10.5.2 Reacções adversas

A infecção VIH está associada a um risco aumentado de reacções adversas a muitas drogas antituberculosas. O uso da tiacetozona acarreta, nos doentes infectados pelo VIH, um alto risco de reacções cutâneas graves, muitas vezes fatais. Por isso, a tiacetozona não deve ser utilizada quando há infecção pelo VIH confirmada ou apenas suspeita. Em países onde o nível de infecção pelo VIH é elevado, recomenda-se o uso generalizado do etambutol em vez da tiacetozona.

10.5.3 Resposta dos doentes infectados pelo VIH ao tratamento da TB*Evolução clínica durante o tratamento*

As infecções comumente relacionadas com o VIH (e.g pneumonia e diarreia e as suas complicações, infecções fúngicas) aumentam consideravelmente a morbidade durante o tratamento e são factores de prognóstico importantes. Durante o tratamento da TB, os doentes VIH positivos devem ser monitorizados de forma a identificar e tratar estas infecções.

Mortalidade

Os doentes infectados pelo VIH e com TB microscopia-positiva têm mortalidade acrescida. Nos doentes com microscopia negativa, a mortalidade é ainda elevada devido, provavelmente, ao maior grau de imunodepressão. O excesso de mortes na TB/VIH durante e após o tratamento é devido em parte à TB, em parte aos outros problemas relacionados com o VIH.

Profilaxia com Co-trimoxazol

A profilaxia das infecções intercorrentes pode diminuir a morbilidade e a mortalidade dos tuberculosos infectados pelo VIH. A Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) e a OMS têm recomendado o uso de profilaxia com co-trimoxazol nos indivíduos com VIH em África, como parte de um pacote mínimo de cuidados. A dose de co-trimoxazol (sulfametoxazol (SMX) e trimetopim (TMP) 5:1) recomendada para os adultos é 960mg uma vez por dia. Para as crianças é recomendada profilaxia com 20mg/Kg de SMX e 4mg/Kg de TPM uma vez por dia. São necessários mais estudos para avaliar os benefícios e a duração do tratamento, bem como a exequibilidade e efectividade desta intervenção em condições de rotina.

Resposta nos Sobreviventes

Múltiplos estudos têm avaliado a resposta aos tratamentos de 6 meses com esquemas que incluem a rifampicina em doentes com ou sem infecção pelo VIH. Excluindo os doentes que morreram, a resposta traduzida em taxas de cura é semelhante, independentemente de estarem ou não infectados pelo VIH. Há pouca informação acerca da eficácia de regimes de 8 meses na TB/VIH. Contudo, os regimes que não contêm rifampicina na fase da manutenção estão associados a um risco maior de insucesso ou recaída comparados com os regimes de 6 meses com rifampicina.

Recorrência da TB depois de completado o tratamento

A taxa de recidiva de TB nos doentes que completam o tratamento é maior nos infectados pelo VIH. A profilaxia após o tratamento com isoniazida pode reduzir o risco de recidiva de TB nos doentes com infecção VIH. No entanto, não há evidência de aumento da sobrevida. Mais estudos são necessários para confirmar o benefício, estabelecer o regime óptimo (drogas e duração) e conhecer a exequibilidade, antes de se recomendar globalmente o tratamento para reduzir o risco de recidiva.

10.6 Implicações da Infecção pelo VIH nos programas de Controlo da TB

10.6.1 Dificuldades no atingimento das metas para as taxas de cura e de detecção de caso

Altas taxas de mortalidade, assim como altas incidências de reacções adversas às drogas levando a elevadas taxas de abandono estão a impedir muitos países com elevada prevalência de VIH de atingir a meta global de 85% de curas. Na avaliação do desempenho do PNT dever-se-á ter em conta que a taxa de curas fica afectada pela morbilidade acrescida dos doentes com TB associada à infecção VIH.

10.6.2 *A necessidade de maiores recursos para o controlo da TB*

O aumento do número de casos de TB como resultado da epidemia de VIH tem de implicar aumento de investimento no sentido de melhorar a capacidade dos serviços de saúde para o desenvolvimento das intervenções de controlo da TB (recursos humanos e infra-estruturas, e.g. recursos laboratoriais, fármacos, recipientes para expectoração e capacidade para internamento e condições de isolamento).

10.6.3 *Necessidade de descentralização por causa da sobrelotação das enfermarias de TB*

O elevado número de doentes tem levado à sobrelotação dos serviços de saúde, dificultando a prestação de bons cuidados e aumentando o risco de infecção nosocomial. Uma das respostas do PNT é descentralizar o tratamento para os cuidados de saúde primários e para a comunidade. Esta abordagem requer grande capacidade de gestão para assegurar a logística da toma observada directamente, a qualidade e quantidade dos fármacos (especialmente da rifampicina) e o registo dos casos e monitorização na comunidade.

10.6.4 *Necessidade de reduzir o risco de transmissão nosocomial*

Nas comunidades com alta prevalência de VIH, as populações dedicadas aos cuidados de saúde, quer nos internamentos quer no ambulatório, também com alta prevalência de VIH, têm risco acrescido de adquirir TB nosocomial. É portanto necessário tomar medidas eficazes para proteger os profissionais e os doentes, da transmissão nosocomial da TB.

10.6.5 *O aconselhamento voluntário e o teste para o VIH em doentes com TB*

Nos países onde as infecções VIH e TB têm associação bem conhecida, os doentes TB devem ser bem informados da possibilidade de também terem infecção VIH – É importante oferecer aconselhamento e, se possível, teste voluntário VIH para os doentes TB, pelas seguintes razões:

- Oportunidade dos doentes para saberem a sua situação em relação ao VIH e ao seu prognóstico;
- Possibilidade de melhorar diagnóstico e tratamento de outras doenças relacionadas com VIH;
- Prevenção do uso de fármacos associados a alto risco de efeitos adversos;
- Incremento do uso do preservativo e diminuição da transmissão do VIH;
- Oportunidade de prevenir outras infecções (e.g usando co-trimoxazol);
- Oportunidade de fazer tratamento anti-retroviral.

A política de teste ao VIH de maneira compulsiva nos doentes com TB pode ser contraproducente (mesmo que seja legal). Pode descredibilizar e obstaculizar a procura dos cuidados de saúde, reduzindo a detecção de casos em grupos de alto risco.

O Aconselhamento com garantia da confidencialidade é essencial antes e depois do teste ao VIH. O doente deverá dar **consentimento explícito** para o teste, i.e. o doente deve entender o que é que o teste envolve e quais as suas implicações. O aconselhamento é um diálogo entre o doente e o profissional de saúde que pretende informar a apoiar.

10.8

Tratamento da TB e tratamento antirretroviral

O tratamento antirretroviral altamente activo ou HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) não é uma cura para a infecção VIH mas está associado a uma redução dramática na morbilidade e mortalidade nas pessoas infectadas pelo VIH. Embora o HAART seja agora um tratamento standard nos países industrializados, muito poucas pessoas infectadas pelo VIH tem acesso ao HAART nas regiões do mundo onde o problema da epidemia VIH é maior (África Sub-Sahariana e Ásia). Há grande e crescente pressão internacional para assegurar que mais pessoas tenham acesso a estes fármacos nos países com alta prevalência VIH. Há vários requisitos importantes para o sucesso do tratamento da infecção VIH com HAART. Entre outros, é essencial manter a adesão ao tratamento a longo prazo e monitorizar a resposta ao tratamento, a toxicidade e as interacções.

As drogas antirretrovirais correntemente disponíveis compreendem dois grandes grupos:

- Inibidores da transcriptase reversa (ITRs), que podem ser nucleósidos (ITRNs) ou não nucleósidos (ITRNNs);
- Inibidores da protease (IP).

Exemplos de algumas destas drogas:

ITRN – zidovudina (AZT, ZDV), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), stavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (ABC);

ITRNN – nevirapina (NVP), efavirenza (EFV), delarvidina (DLV);

IP – saquinavir (SQV), ritonavir (RTV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), amprenavir (APV), lopinavir/ritonavir.

Estes fármacos actuam bloqueando a acção de enzimas importantes para a replicação e função do VIH. Têm que ser usados em combinação, geralmente três em simultâneo. A monoterapia não é recomendada por causa do inevitável desenvolvimento de resistências. Contudo, o tratamento curto em monoterapia é recomendado para a prevenção da transmissão materno-fetal do VIH. A terapêutica com 2 nucleósidos também não é recomendada porque não tem impacto benéfico em termos de redução da mortalidade relacionada com o VIH na população.

O documento da OMS *Safe and effective use of antiretroviral treatments in adults, with particular reference to resource limited settings*¹ fornece informação adicional acerca das drogas antirretrovirais e regimes de tratamento HAART. A secção seguinte resume a informação relevante para o tratamento de doentes com TB infectados pelo VIH com drogas antirretrovirais.

¹ *Safe and effective use of antiretroviral treatments in adults with particular reference to resource limited settings*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/HSI/2000.04).

10.8.1 *Interacções das drogas*

A rifampicina estimula, a nível hepático, a actividade do sistema enzimático citocromo P450 que metaboliza os IP e os ITRNN. Isto pode levar à redução dos níveis sanguíneos destas drogas. Por outro lado, os IP e os ITRNN também podem alterar os níveis sanguíneos da rifampicina. Esta interacção potencial pode resultar em défice da eficácia das drogas anti-retrovirais, com ineficácia do tratamento da TB e aumento do risco de toxicidade.

Por vezes, os doentes com TB associada a infecção VIH podem sofrer uma exacerbação temporária dos sintomas e dos sinais radiológicos de TB depois de iniciar o tratamento da TB. Esta reacção paradoxal ocorre em doentes infectados pelo VIH com TB activa, e pensa-se que seja causada pela restituição imunológica devido à administração simultânea da terapêutica anti-tuberculosa e anti-retroviral. Estas reacções podem incluir febre alta, linfadenopatia, lesões expansivas do SNC e agravamento dos sinais radiológicos. O diagnóstico de uma reacção paradoxal deve ser feito só depois de cuidadosa avaliação para excluir outras causas, nomeadamente o insucesso da terapêutica da TB. Para o tratamento das reacções paradoxais graves pode administrar-se prednisona (1-2mg/kg por 1 a 2 semanas seguidas de redução gradual da dose). Não há, no entanto, dados seguros que suportem a eficácia deste tratamento.

A isoniazida pode provocar neuropatia periférica, assim como os ITRN (didanosina, zalcitabina e a estavudina). Há, portanto, o risco potencial de efeito tóxico agravado pelas duas terapêuticas. Teoricamente, a isoniazida também tem interacção com o abacavir.

10.8.2 *O tratamento simultâneo da TB e da infecção VIH*

Nos doentes com TB associada à infecção VIH, a prioridade é tratar a TB, especialmente os casos de TB pulmonar bacilífera. Contudo, com uma gestão cuidada, estes doentes podem ter terapêuticas anti-TB e anti-retroviral em simultâneo.

Partindo do princípio da prioridade para o tratamento da TB, há diversas opções de decisão para o tratamento anti-retroviral:

- Adiar a terapêutica anti-retroviral até o tratamento da TB estar completo;
- Adiar a terapêutica anti-retroviral até ao fim da fase inicial do tratamento e usar etambutol e isoniazida na fase de continuação;
- Tratar a TB com regime estandardizado contendo rifampicina e usar a efavirenze com dois ITRN;
- Tratar a TB com regime estandardizado contendo rifampicina e usar dois ITRN; depois do tratamento da TB, mudar para um regime de HAART com poder supressor máximo.

10.9 Colaboração entre os programas de Controlo da TB e de Controlo da VIH/SIDA

10.9.1 Áreas de preocupação mútua

Uma vez que a VIH alimenta a epidemia da TB, os programas do VIH e da TB partilham preocupações comuns: Prevenção da VIH deve ser uma prioridade para o controlo da TB; O tratamento e prevenção da TB deve ser uma prioridade para o programa de VIH/SIDA:

10.9.2 *A perspectiva alargada de uma nova abordagem para o controlo da TB em populações com alta de prevalência de infecção pelo VIH*

Até agora, o controlo da TB nas pessoas infectadas pelo VIH tem sido focado principalmente na implementação da estratégia DOTS para controlar a TB, i. e., identificando e curando os casos contagiosos de TB. Esta estratégia incide apenas na fase final da sequência de fenómenos pelos quais a infecção VIH alimenta a TB nomeadamente a transmissão da infecção pelo *Mycobacterium Tuberculosis* a partir dos doentes bacilíferos. Numa perspectiva mais alargada, na nova abordagem para o controlo da TB em populações com alta prevalência de VIH, incluem-se as intervenções contra a TB (intensificação das actividades de detecção activa, a cura dos casos de TB activa identificados e a terapêutica preventiva na tuberculose latente) e intervenções contra a VIH (e portanto indirectamente contra a TB), como por exemplo os preservativos, o tratamento ou profilaxia das DST e a terapêutica anti-retroviral. Enquanto os programas anteriores de TB e VIH/SIDA tiveram um longo percurso separado, eles agora precisam de colaborar no suporte aos serviços de saúde, principalmente nas áreas de preocupação comum.

10.9.3 *A articulação dos cuidados aos doentes tuberculosos com infecção VIH*

As equipas do PNT e do serviço nacional de saúde devem ter em conta que muitos doentes tuberculosos com VIH desenvolvem outras doenças relacionadas com VIH durante o tratamento da TB. As intervenções no sentido da redução da frequência das infecções oportunistas (ex: profilaxia com cotrimoxazol e terapêutica antrirretroviral) precisa-se de efectiva colaboração com os programas VIH/SIDA. A continuidade dos cuidados aos TB infectados com VIH requer coordenação dos cuidados em diferentes contextos e diferentes níveis. Por vezes, os doentes sabem que são VIH positivos e mais tarde desenvolvem TB. Mais frequentemente, os doentes descobrem que são VIH positivos só depois de desenvolver TB. Em qualquer dos casos, os programas de controlo necessitam de se coordenar com outros serviços de forma a poderem dispensar os cuidados necessários para os indivíduos infectados pelo VIH.

As equipas de saúde que tratam os doentes de TB infectados com VIH estão numa posição chave para os referenciar para os serviços apropriados para aconselhamento, apoio e cuidados aos doentes e suas famílias.

Bibliografia:

Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/CDS/TB/99.296).

Harries AD, Maher D. TB/VIH: a clinical manual. Geneva, World Health Organization, 1996 (document WHO/CDS/TB/2002.296).

Maher D, Floyd K, Raviglione MC. Strategic framework to decrease the burden of TB/VIH. Geneva, World Health Organization, 2002 (document WHO/CDS/TB/2002.296).

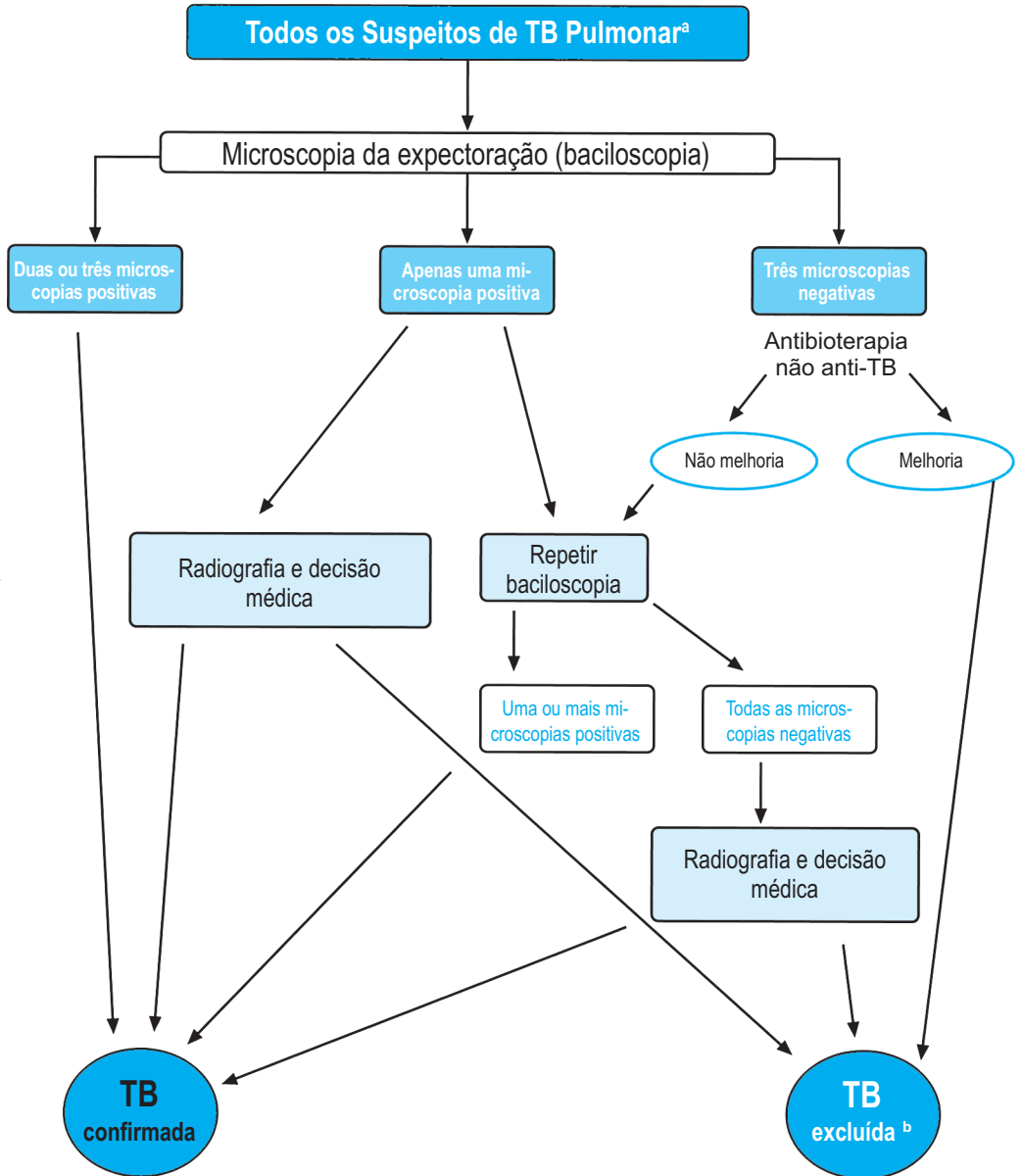
Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. Weekly Epidemiological Record, 1999, 74:385-398.

Provisional WHO/UNA/DS Secretariat recommendations on the use of cotrimoxazole prophylaxis in adults and children living with HIV/AIDS in África. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2000

(<http://WWW.unaids.org/publications/documents/care/recommendation-eng-pdf>).



ABORDAGEM DIAGNÓSTICA NA SUSPEITA DE TB PULMONAR



^a Rastreo: tosse > 2-3 semanas. Diagnóstico: sinais clínicos, sintomas, radiografia do tórax normal.

^b Considerar outros diagnósticos.



DROGAS ANTI-TUBERCULOSAS ESSENCIAIS

ISONIAZIDA

Grupo: agente anti-micobacteriano

Comprimidos: 50mg, 100mg, 300mg

Solução para Injecção: 25mg/ml em ampolas de 2ml

Informação geral

A isoniazida, a hidrazida do ácido isonicotínico, é altamente bactericida contra bacilos da tuberculose em replicação.

É rapidamente absorvida e difunde-se facilmente por todos os fluidos e tecidos. A semi-vida plasmática, que é genéticamente determinada, varia de menos de 1 hora nos acetiladores rápidos a mais de 3 horas nos acetiladores lentos. É largamente excretada na urina dentro de 24h, principalmente sob a forma de metabolitos inactivos.

Informação clínica

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

É componente de todos os regimes de quimioterapia da TB actualmente recomendados pela OMS.

A isoniazida isolada é ocasionalmente usada para prevenir:

- a transmissão a contactos próximos com alto risco de contrair a doença;
- a progressão da infecção para complexo primário em indivíduos recentemente infectados e assintomáticos;
- o desenvolvimento de TB activa em indivíduos imunodeprimidos.

ADMINISTRAÇÃO E DOSAGEM

A isoniazida é geralmente administrada por via oral. Em doentes em estado crítico pode ser administrada por via intra-muscular.

TRATAMENTO (TERAPÊUTICA DE COMBINAÇÃO)

Adultos e crianças: 5mg/kg (4-6 mg/kg) diariamente, máximo 300mg
10mg/kg 3 vezes por semana
15mg/kg 2 vezes por semana

TERAPÊUTICA PREVENTIVA

Adultos: 300mg diariamente durante pelo menos 6 meses
Crianças: 5mg/kg diariamente (máximo 300mg) durante pelo menos 6 meses

CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida.
- Doença hepática activa.

PRECAUÇÕES

Quando possível, a monitorização das transaminases hepáticas é útil nos doentes com doença hepática crónica pré-existente. Os doentes com risco de neuropatia periférica secundária a mal nutrição, alcoolismo ou diabetes devem receber piridoxina, 10mg diariamente. A piridoxina deve ser dada rotineiramente em ambientes de deficiência sanitária e psico-social.

Dado que a isoniazida interage com os anti-convulsivantes usados na epilepsia, pode ser necessário reduzir a dose destas drogas durante o tratamento com isoniazida.

USO DURANTE A GRAVIDEZ

Sempre que possível deve ser usado o regime de 6 meses baseado na associação de isoniazida, rifampicina e pirazinamida.

EFEITOS ADVERSOS

A isoniazida é geralmente bem tolerada nas doses recomendadas. Reacções de hipersensibilidade sistémica ou cutânea ocorrem ocasionalmente durante as primeiras semanas de tratamento.

O risco de neuropatia periférica é excluído se os pacientes vulneráveis receberem suplementos diários de piridoxina. Outras formas de distúrbios neurológicos menos comuns, incluindo neurite óptica, psicose tóxica e convulsões generalizadas podem surgir em indivíduos susceptíveis, particularmente nas últimas fases do tratamento, podendo mesmo impor a suspensão da isoniazida.

A hepatite é uma reacção pouco comum mas potencialmente grave, que pode ser evitada pela interrupção imediata do tratamento. Mais frequente é a subida acentuada dos níveis séricos das transaminases no início do tratamento, que não é clinicamente significativa e que em geral tem resolução espontânea durante o tratamento.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A isoniazida tende a provocar um aumento das concentrações plasmáticas da fenitoína e da carbamazepina pela inibição do metabolismo hepático destes fármacos. A absorção da isoniazida é diminuída pelo hidróxido de alumínio.

SOBRE-DOSAGEM

Entre 30 minutos a 3 horas após a sobre-dosagem podem surgir náuseas, vómitos, tonturas, visão enevoada e alterações do discurso (fala arrastada). O envenenamento massivo resulta em coma e é precedido de depressão respiratória e estupor. Podem ocorrer convulsões graves intratáveis. Dentro de algumas horas após a ingestão, algumas medidas como vômito provocado, lavagem gástrica, carvão activado,

anti-epilépticos e bicarbonato de sódio IV podem ter algum valor. Para a prevenção das convulsões é necessária a administração de grandes doses de piridoxina.

ARMAZENAMENTO

Os comprimidos devem ser guardados num contentor bem fechado, protegidos da luz. A solução de injeção deve ser armazenada em ampolas, protegida da luz.

RIFAMPICINA

Grupo: agente anti-micobacteriano

Cápsula ou comprimido: 150mg, 300mg

Informação Geral

A rifampicina é um derivado semi-sintético da rifamicina, que é um antibiótico macrocíclico complexo que inibe a síntese do ácido ribonucleico numa vasta gama de agentes microbianos. Tem acção bactericida e um potente efeito esterilizante contra os bacilos da tuberculose em ambos os meios, intra e extra-celular.

A rifampicina é lipo-solúvel. Quando administrada por via oral, é rapidamente absorvida e distribuída pelos tecidos celulares e fluidos corporais; a concentração no líquor é significativa quando as meninges estão inflamadas. Uma dose única de 600mg produz um pico sérico de cerca de 10mg/ml em 2-4 horas, que diminui subsequentemente com uma semi-vida de 2-3 horas. É extensivamente reciclada na circulação entero-hepática e os metabolitos formados por desacetilação no fígado são eventualmente excretados nas fezes.

Dado que facilmente surgem resistências, a rifampicina tem que ser sempre administrada em combinação com outros agentes anti-microbianos efectivos.

Informação clínica

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

É componente dos regimes anti-TB de 6 e 8 meses de duração actualmente recomendados pela OMS (ver tabela 4.3).

ADMINISTRAÇÃO E DOSAGEM

A rifampicina deve ser administrada 30 minutos antes das refeições, uma vez que a sua absorção é reduzida quando é ingerida simultaneamente com alimentos. No entanto, esta redução pode não ser clinicamente relevante. A toma juntamente com os alimentos pode reduzir a possibilidade de intolerância.

Adultos e crianças: 10mg/kg (8-12mg/kg), máximo de 600mg em administração diária, ou 2 ou 3 vezes por semana.

CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida às rifamicinas.
- Disfunção hepática.

PRECAUÇÕES

Estão descritas reacções imunológicas que, embora raras, podem ser graves, resultando em insuficiência renal, hemólise ou trombocitopénia. Ocorrem em doentes que recomeçam a rifampicina após uma interrupção prolongada do tratamento, devendo, nestes casos, ser imediata e definitivamente suspensa.

Os idosos, os álcool-dependentes e doentes com antecedentes de doença hepática requerem monitorização cuidadosa da função hepática.

Os doentes devem ser prevenidos sobre a possibilidade da rifampicina causar uma tonalidade avermelhada da urina, lágrimas, saliva, expectoração e também das lentes de contacto, ficando estas irreversivelmente danificadas.

USO DURANTE A GRAVIDEZ

Sempre que possível deve ser usado um regime de 6 meses constituído por isoniazida, rifampicina e pirazinamida.

Em virtude do risco de hemorragia pós-natal num recém-nascido cuja mãe está a tomar rifampicina, este deve receber, ao nascimento, vitamina K.

EFEITOS ADVERSOS

A maioria dos doentes tolera bem a rifampicina nas doses actualmente recomendadas. No entanto, a intolerância gastro-intestinal pode ser inaceitavelmente severa. Outros efeitos adversos como febre, síndrome influenza-like e trombocitopénia têm maior probabilidade de ocorrer quando a administração é intermitente. Pode também provocar rash cutâneo, que parece independente da frequência da toma. A dermatite exfoliativa é mais frequente nos doentes com TB associada à infecção VIH. Outros efeitos como oligúria temporária, dispneia e anemia hemolítica foram também descritos em doentes com toma trissemanal. Nestes casos, estas reacções cedem quando se passa para o regime de toma diária.

São comuns, no início do tratamento, aumentos moderados das concentrações séricas da bilirrubina e das transaminases. São geralmente transitórios e sem relevância clínica. No entanto pode ocorrer hepatite dose-dependente, que é potencialmente fatal. Portanto, é importante não exceder a dose máxima diária recomendada de 10mg/kg (até 600mg).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A rifampicina induz as enzimas hepáticas, pelo que pode aumentar a doses requeridas das drogas metabolizadas pelo fígado. Nestas incluem-se os corticosteroides, contraceptivos esteroides, hipoglicemiantes orais, anticoagulantes orais, fenitoína, cimetidina, ciclosporina e glicosídeos digitálicos. Dado que a rifampicina reduz a efectividade dos contraceptivos orais, as mulheres devem ser aconselhadas a escolher uma de duas opções: consultar um clínico para passar a tomar um contraceptivo oral

com uma dosagem de estrogéneos superior (50mg) ou, em alternativa, pode recorrer a um método contraceptivo não-hormonal, que deve manter durante o período do tratamento e, pelo menos mais um mês.

As drogas anti-retrovirais actuais (ITRNN e ITRN) interagem com a rifampicina, o que pode resultar em redução do efeito anti-retroviral, na eficácia do tratamento da TB ou aumento do risco de toxicidade medicamentosa.

A excreção biliar dos meios de radio-contraste e de sulfobromoftaleína de sódio pode ser reduzida, bem como pode haver alterações dos testes microbiológicos do ácido fólico e vitamina B12.

SOBREDOSAGEM

Nas primeiras horas após a ingestão de uma dose excessiva de rifampicina, a lavagem gástrica é importante. Doses muito grandes podem causar depressão do sistema nervoso central. Neste caso, o tratamento é apenas de suporte, na medida em que não há um antídoto específico.

ARMAZENAMENTO

As cápsulas e comprimidos devem ser guardados em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

ISONIAZIDA/RIFAMPICINA

Informação geral:

Uma combinação de doses fixas de rifampicina e isoniazida pretende promover a adesão ao tratamento. É essencial que estes productos tenham a biodisponibilidade adequada.

Informação clínica:

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Ambas as drogas são constituintes de todos os regimes terapêuticos de 6 e 8 meses, actualmente recomendados pela OMS.

DOSAGEM

Há diversas dosagens, para uso intermitente e para uso diário, para adultos e para crianças:

Para uso diário: Comprimidos de 150mg de isoniazida + 300mg de rifampicina
Comprimidos de 75mg de isoniazida + 150mg de rifampicina
Comprimido ou pacote de grânulos para uso pediátrico:
30mg de isoniazida + 60mg de rifampicina.

Para uso intermitente (3 vezes por semana):
Comprimidos de 150mg de isoniazida + 150mg de rifampicina
Comprimido ou pacote de grânulos para uso pediátrico:
60mg de isoniazida + 60mg de rifampicina.

PIRAZINAMIDA

Grupo: agente anti-micobacteriano

Comprimido: 400mg, 500mg

Informação geral

A pirazinamida é um análogo da nicotinamida, que tem fraco poder bactericida contra o *M. tuberculosis* mas tem uma importante actividade esterilizante. O efeito esterilizante é potenciado pela acidez relativa do meio intra-celular dos macrófagos e das áreas de inflamação aguda. É altamente efectiva durante os primeiros 2 meses do tratamento, enquanto persiste a inflamação aguda. O uso desta droga permitiu um encurtamento dos regimes de tratamento e a redução do risco de recidiva.

É rapidamente absorvida ao nível do tracto gastrointestinal e rapidamente distribuída por todos os tecidos e fluidos. O pico de concentração plasmática é atingido em 2 horas e a semi-vida plasmática é de 10h. É metabolizada principalmente pelo fígado e extensamente excretada na urina.

Informação clínica

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

A pirazinamida consta de todos os regimes de quimioterapia de 6 e 8 meses, actualmente recomendados pela OMS.

DOSAGEM

Adultos e crianças (nos primeiros 2 ou 3 meses):

25mg/kg (20-30 mg/kg) diariamente

35mg/kg (30-40 mg/kg) 3 vezes por semana, ou

50mg/kg (40-60 mg/kg) 2 vezes por semana

CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida.
- Doença hepática grave.

PRECAUÇÕES

Os doentes com diabetes devem ser cuidadosamente monitorizados dado que a pirazinamida se associa a alguma labilidade da glicémia. Pode também provocar exacerbações de gota.

USO NA GRAVIDEZ

O regime de 6 meses, constituído por isoniazida, rifampicina e pirazinamida, deve ser usado sempre que possível.

EFEITOS ADVERSOS

A pirazinamida pode causar intolerância gastro-intestinal. As reacções de hipersensibilidade são raras, mas alguns doentes referem discreto rubor cutâneo.

Na fase inicial do tratamento é comum um aumento moderado das concentrações séricas das transaminases. A hepatotoxicidade grave é rara.

A inibição da secreção tubular renal pode provocar hiperuricémia, que é geralmente assintomática. No entanto, ocasionalmente desenvolve-se gota que requer tratamento com alopurinol. Podem ocorrer artralguas, particularmente dos ombros, que respondem bem aos analgésicos (especialmente à aspirina). Tanto a hiperuricémia como as artralguas podem ser minimizados pela prescrição de regimes em que a pirazinamida é administrada intermitentemente.

SOBRE-DOSAGEM

Há poucos dados acerca da abordagem da overdose de pirazinamida. Estão descritas hiperuricémia e lesões hepáticas. O tratamento é essencialmente sintomático. Nas primeiras horas após a ingestão, o vômito provocado e a lavagem gástrica podem ser úteis. Não há um antídoto específico. Apenas tratamento de suporte.

ARMAZENAMENTO

Os comprimidos devem ser guardados em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

ESTREPTOMICINA

Grupo: agente anti-micobacteriano

Injecção (pó para solução injectável): 1g (sulfato) em ampola

Informação geral

A estreptomicina é um antibiótico aminoglicosídeo derivado do *Streptomyces griseus*, usado no tratamento da TB e de infecções a gram-negativos sensíveis.

Não é absorvida no tracto gastrointestinal mas, após injeção intra-muscular, difunde-se facilmente para o compartimento extra-celular de quase todos os tecidos, e atinge concentrações bactericidas, particularmente nas cavidades tuberculosas. Embora em circunstâncias normais a concentração no líquor seja baixa, quando há inflamação das meninges a permeabilidade ao fármaco aumenta. A semi-vida plasmática que é geralmente de 2-3 horas, é consideravelmente mais longa no recém-nascido, no idoso e nos doentes com lesão renal grave. É excretada na urina, na forma original.

Informação clínica

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

A estreptomicina é componente de vários regimes de tratamento da TB actualmente recomendados pela OMS.

ADMINISTRAÇÃO E DOSAGEM

É administrada por injeção intra-muscular profunda. As seringas e as agulhas devem ser adequadamente esterilizadas para excluir qualquer risco de transmissão de patogénios virais.

Adultos e crianças: 15mg/kg (12-18mg/kg) diariamente, ou 2 ou 3 vezes por semana

Os doentes de idade superior a 60 anos podem não tolerar mais do que 500-750mg por dia.

CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida.
- Patologia do nervo auditivo.
- Miastenia gravis.

PRECAUÇÕES

As reacções de hipersensibilidade são raras. Se ocorrerem (geralmente durante as primeiras semanas do tratamento) a estreptomicina deve ser imediatamente suspensa. Após a resolução da febre e do *rash* cutâneo, pode ser tentada uma dessensibilização.

Quando possível, a estreptomicina deve ser evitada nas crianças porque as injeções são dolorosas e há o risco de lesão irreversível do nervo auditivo. Os idosos e os insuficientes renais também são vulneráveis a efeitos tóxicos dose-dependentes, resultantes da acumulação. Estes doentes podem receber estreptomicina, em dose baixa, se a função renal for monitorizada de perto. Sempre que possível, deve dosear-se a estreptomicina sérica por forma a ajustar a dose e assegurar que a concentração plasmática, medida no horário da dose seguinte, não ultrapassa os 4mg/ml.

É recomendado o uso de luvas de protecção para aplicar a injeção, para evitar dermatites de contacto.

USO NA GRAVIDEZ

A estreptomicina não deve ser usada na gravidez. Atravessa a placenta, podendo causar oto e nefrotoxicidade no feto.

EFEITOS ADVERSOS

As injeções são dolorosas e podem formar-se abscessos estéreis no local da injeção. As reacções de hipersensibilidade são comuns e podem ser graves.

A ototoxicidade é pouco frequente com as doses actualmente recomendadas. Se ocorrerem cefaleias, vómitos, náuseas, vertigens e tinidos, a dose deve ser reduzida.

A estreptomicina é menos nefrotóxica que outros aminoglicosídeos. Caso haja diminuição do débito urinário, albuminúria, ou se se detectarem cilindros na urina, é necessário reduzir a dose para metade.

Anemia hemolítica, anemia aplástica, agranulocitose, trombocitopénia e reacções lupoides são efeitos adversos raros.

INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS

Os doentes em tratamento com estreptomicina não devem receber outros fármacos ototóxicos ou nefrotóxicos, como antibióticos aminoglicosídeos, anfotericina B,

cefalosporinas, ácido etacrínico, ciclosporina, cisplatina, furosemido e vancomicina. A estreptomicina pode potenciar o efeito de agentes bloqueantes neuromusculares administrados durante a anestesia.

SOBRE-DOSAGEM

Na sobredosagem de estreptomicina a hemodiálise pode ser benéfica. Não há um antídoto específico, pelo que o tratamento é apenas de suporte.

ARMAZENAMENTO

As soluções mantêm as suas propriedades até 48 horas após a preparação, à temperatura ambiente. Quando refrigeradas duram mais de 14 dias. O pó para a solução deve ser armazenado em recipientes bem fechados e protegido da luz.

ETAMBUTOL

Grupo: agente anti-micobacteriano
Comprimido: 100mg, 400mg (hidroclorito)

Informação geral

O etambutol é um congénero sintético da 1,2-etanediamina que é activo contra o *M. tuberculosis*, *M. bovis* e contra algumas micobactérias não específicas. É usado em combinação com outras drogas anti-tuberculosas para prevenir ou retardar a emergência de estirpes resistentes.

É bem absorvido ao nível do tracto gastrointestinal. A concentração plasmática máxima é atingida entre as 2 e 4h, sendo o tempo de semi-vida plasmática entre as 3 e 4 horas. O etambutol é excretado na urina na sua forma original e convertido em metabolitos hepáticos inactivos.

Cerca de 20% são excretados nas fezes, na forma original.

Informação clínica

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

O etambutol é um componente opcional de vários regimes de tratamento da TB actualmente recomendados pela OMS.

ADMINISTRAÇÃO E DOSAGEM

Adultos: 15mg/kg (15-20mg/kg) diariamente
30mg/kg (25-35mg/kg) 3 vezes por semana, ou
45mg/kg (40-50mg/kg) 2 vezes por semana

Crianças: Máximo de 15mg/kg diariamente

Para evitar a toxicidade, a dose tem que ser sempre cuidadosamente calculada com base no peso, e reduzida em caso de insuficiência renal.

CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida.
- Nevrite óptica pré-existente, de qualquer causa.
- Clearance da creatinina inferior a 50ml/min.

PRECAUÇÕES

O doentes devem ser avisados para interromperem imediatamente o tratamento e recorrerem a um clínico em caso de deterioração da percepção visual das cores e/ou da acuidade visual. Sempre que possível, a função renal deve ser avaliada antes de iniciar a terapêutica.

USO NA GRAVIDEZ

Devem ser usados os regimes de 6 meses baseados em isoniazida, rifampicina e pirazinamida. O etambutol é reservado para as situações em que são necessárias quatro drogas na fase inicial.

EFEITOS ADVERSOS

Uma nevrite óptica dose-dependente pode resultar em diminuição da acuidade visual a deterioração da visão cromática. Quando detectadas precocemente, estas alterações são geralmente reversíveis. No entanto, se o tratamento não for imediatamente interrompido há risco de cegueira. Raramente se desenvolve toxicidade ocular durante tratamentos de 2-3 meses com as doses recomendadas.

Ocasionalmente, podem surgir sinais de nevrite periférica (geralmente nas pernas).

SOBRE-DOSAGEM

Nas primeiras horas após a ingestão, o vômito provocado e a lavagem gástrica podem ser úteis. Subsequentemente, a diálise pode ser benéfica. Não há um antídoto específico, pelo que o tratamento é apenas de suporte.

ARMAZENAMENTO

Os comprimidos devem ser armazenados em recipientes bem fechados.

ISONIAZIDA/TIACETAZONA

Informação Geral

A combinação de doses fixas de isoniazida e de tiacetozona, que tem um custo quase igual ao da isoniazida isolada, pretende promover a adesão do doente ao tratamento (constituído por apenas um comprimido) e prevenir a emergência de bacilos resistentes. A tiacetozona é uma tiosemicarbazona, um agente bacteriostático contra

o *M. tuberculosis* que é usado no tratamento da TB para inibir a emergência de resistência à isoniazida, particularmente na fase de continuação de regimes de longa duração. É bem absorvida do tracto gastro-intestinal. A concentração plasmática máxima é atingida após 4-6 horas e a semi-vida plasmática é de aproximadamente 12h. Cerca de um terço da dose oral é excretada inalterada na urina. Os aspectos gerais da isoniazida foram descritos anteriormente.

Informação clínica

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Componente de alguns dos regimes anti-TB mais longos.

ADMINISTRAÇÃO E DOSAGEM

Adultos: 300mg de isoniazida + 150mg de tiacetozona diariamente.

Crianças: 100mg de isoniazida + 50mg de tiacetozona diariamente.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida a qualquer dos componentes.

PRECAUÇÕES

O tratamento deve ser imediatamente interrompido se surgirem rash cutâneo ou outros sinais sugestivos de hipersensibilidade.

EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos atribuídos à isoniazida foram já descritos. A tiacetozona causa frequentemente náuseas, vômitos, diarreia e rashes cutâneos.

Foram descritos casos raros de dermatite exfoliativa e de insuficiência hepática aguda. São também conhecidos casos de agranulocitose, trombocitopénia e anemia aplásica. Estes efeitos adversos são mais frequentes nos doentes VIH-positivos.

A ototoxicidade dose-dependente é rara, mas a quando a tiacetozona é combinada com estreptomina, é necessária uma monitorização cuidadosa.

SOBREDOSAGEM

Nas primeiras horas após a ingestão de uma dose excessiva, o vômito provocado e a lavagem gástrica são importantes. O tratamento é apenas de suporte, na medida em que não há um antídoto específico.

ARMAZENAMENTO

Os comprimidos devem ser guardados em recipientes bem fechados.

ISONIAZIDA/ ETAMBUTOL

Grupo: agente anti-micobacteriano

Comprimido: 150mg de isoniazida + 400mg etambutol

Informação Geral

Combinação de doses fixas de 2 drogas (previamente descritas), que pretende promover a adesão ao tratamento.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

- apenas para a fase de continuação;
- sempre diariamente (não é recomendada a toma trissemanal)
- constitui um substituto da combinação isoniazida+ tiacetozona em doentes em que a tiacetozona causa reacções adversas e em áreas em que a prevalência de infecção pelo VIH é elevada.

ISONIAZIDA/ RIFAMPICINA/PIRAZINAMIDA

Grupo: agente anti-micobacteriano

Informação Geral

Combinação de dose fixa de três drogas (previamente descritas), por forma a promover a adesão ao tratamento. É essencial assegurar que estes produtos têm a biodisponibilidade adequada.

Diariamente: Comprimido de [75mg de isoniazida + 150mg de rifampicina + 400mg de pirazinamida] ou pacote de grânulos para uso pediátrico [30mg de isoniazida + 60mg de rifampicina + 150mg de pirazinamida].

Três tomas semanais: Comprimido de [150mg de isoniazida + 150mg de rifampicina + 500mg de pirazinamida]

ISONIAZIDA/ RIFAMPICINA/PIRAZINAMIDA/ETAMBUTOL

Grupo: agente anti-micobacteriano

Informação Geral

Combinação de dose fixa de quatro drogas (previamente descritas), por forma a promover a adesão ao tratamento. É essencial assegurar que estes produtos têm a biodisponibilidade adequada.

Diariamente: Comprimidos de [75mg de isoniazida + 150mg de rifampicina + comprimido de 400mg de pirazinamida + 275mg de etambutol].

DROGAS ANTI-TUBERCULOSAS DE RESERVA

AMINOGLICOSÍDEOS

- kanamicina e amicacina
- capreomicina (polipeptido)

TIOAMIDAS

- etionamida
- protionamida

FLUOROQUINOLONAS

- ofloxacina
- ciprofloxacina

CICLOSERINA (E TERIZIDONA)

ÁCIDO P-AMINOSALICÍLICO (PAS)

KANAMICINA E AMICACINA

A kanamicina e amicacina pertencem à classe dos aminoglicosídeos derivados do *Streptomyces*. O seu efeito bactericida contra o *M. tuberculosis* é muito semelhante *in vitro* e *in vivo*, sendo as reacções adversas as mesmas causadas pelos outros aminoglicosídeos.

O efeito bactericida destas drogas pode ser útil nas situações de resistência à estreptomicina. A resistência cruzada entre a kanamicina e a amicacina é comum.

APRESENTAÇÃO E DOSAGEM

Estas drogas são apresentadas na forma de um pó branco para injeção intra-muscular, em frascos selados, contendo o equivalente a 250mg, 500mg ou 1g. O pó deve ser dissolvido em 2ml de cloreto de sódio a 0,9% ou água.

A dose óptima é 15mg/kg de peso corporal, geralmente 750mg a 1g, administrados diariamente ou cinco vezes por semana, por injeção intra-muscular profunda. O desconforto local pode ser evitado pela rotação do local de injeção. A duração da terapêutica diária é normalmente 3-4 meses. Quando necessário, durante a fase de continuação pode ser dada a mesma dose, 2 ou 3 vezes por semana, sob monitorização apertada de reacções adversas.

REACÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos são semelhantes aos da estreptomicina e capreomicina.

Podem ocorrer ototoxicidade, surdez, vertigem ou nefrotoxicidade reversível.

PRECAUÇÕES

Nos doentes com insuficiência renal, a dose diária deve ser reduzida e/ou o intervalo de tempo entre as tomas deve ser prolongado para evitar a acumulação da droga. Nestes doentes a função renal deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento com kanamicina e amicacina. Estas drogas não devem ser administradas em mulheres grávidas, excepto como último recurso.

CAPREOMICINA

A capreomicina é um polipeptido com propriedades bactericidas obtido do *Streptomyces capreolus*.

O efeito bactericida pode manter-se, mesmo em caso de resistência à estreptomycinina, kanamicina e amicacina: não há resistência cruzada com outros aminoglicosídeos.

PREPARAÇÃO E DOSAGEM

O sulfato de capreomicina é administrado por via intramuscular e está disponível na forma de pó branco estéril em recipientes selados, cada um com 1000 unidades, o que corresponde a aproximadamente 1g de capreomicina. Prepara-se dissolvendo o pó em 2ml de cloreto de sódio a 0,9% e aguardando 2 a 3 minutos para dissolução completa. A dosagem habitual é 1g numa única dose diária (não excedendo 20mg/kg) por um período de 40-120 dias, após os quais passa a ser administrada apenas 2 ou 3 vezes por semana, dado que o risco de reacções adversas aumenta ao longo do tempo de tratamento.

REACÇÕES ADVERSAS

Os efeitos secundários são semelhantes aos da estreptomycinina, principalmente os tinidos e as vertigens, ainda que o risco de surdez seja menor. Pode ocorrer lesão renal com aumento das concentrações sérica e urinária da creatinina. Estão descritos também hipocaliémia, hipocalcémia e hipomagnesiémia. Podem desenvolver-se, ainda que raramente, reacções cutâneas e hepatite. Podem surgir dor e tumefacção no local da injeção se esta não for administrada profundamente.

PRECAUÇÕES

Se possível, a capreomicina deve ser evitada em doentes com déficite auditivo ou renal. A ureia e os electrólitos séricos devem ser monitorizados durante o tratamento. Está contra-indicada durante a gravidez e deve ser evitada no tratamento de crianças.

ETIONAMIDA (OU PROTIONAMIDA)

A etionamida e protionamida são agentes bactericidas da classe das tioamidas. Têm uma estrutura química semelhantes à da tiacetazona, com a qual têm frequentemente resistência cruzada parcial. (Bacilos resistentes à tiacetazona são geralmente sensíveis às tioamidas, o inverso raramente se verifica).

Antes da era da rifampicina, a etionamida (ou protionamida – estas drogas têm efeito antibacteriano e reacções adversas semelhantes) era um componente básico dos regimes de re-tratamento da tuberculose resistente à isoniazida e à estreptomycinina.

ADMINISTRAÇÃO E DOSAGEM

A etionamida e protionamida são normalmente administradas na forma de comprimidos de 125 ou 250mg. A dose óptima diária não deve exceder os 15-20mg/kg ou 1g. A dose habitual são 500mg a 1g diários, consoante o peso do doente e a tolerância à droga. Poucas pessoas suportam mais do que 750mg por dia (750mg para doentes com peso igual ou superior a 50kg, 500mg para doentes com menos de 50kg).

Esta droga pode ser melhor tolerada se administrada com sumo de laranja ou leite, após a ingestão de leite ou ao deitar para evitar as náuseas. No regime de toma observada directamente, a dose diária de 750mg pode ser repartida, sendo 250mg tomados sob estrita observação e os restantes 500mg auto-administrados 10 a 12 horas depois.

REACÇÕES ADVERSAS

A protionamida é geralmente considerada menos desagradável e melhor tolerada que a etionamida. No entanto, as reacções adversas são semelhantes. Destacam-se o desconforto epigástrico, anorexia, náuseas, paladar metálico e eructações sulfurosas. Podem ocorrer também vómitos e sialorreia. A tolerância é variável entre diferentes populações: é geralmente bem tolerada na África e na Ásia.

Podem ocorrer reacções psicóticas, incluindo alucinações e depressão. A hipoglicémia, ainda que seja rara, é perigosa, em particular em doentes diabéticos.

Em 10% dos casos, surge hepatite, que raramente é grave. Quando há lesão hepática major, surgem icterícia, sintomatologia severa e elevação prolongada das transaminases (6-8 semanas) que justificam a suspensão da droga.

Em virtude dos efeitos anti-tiroideos, a administração prolongada pode causar hipotiroidismo e bócio, que regredem quando a droga é retirada.

Outros efeitos secundários raros incluem ginecomastia, alterações do ciclo menstrual, impotência, acne, cefaleias e neuropatia periférica.

PRECAUÇÕES

Esta droga não deve ser administrada na gravidez porque se revelou teratogénica nos animais. A sua administração deve ser cuidadosamente monitorizada. Quando se administra a doentes com diabetes, doença hepática, alcoolismo ou instabilidade mental deve ser cuidadosamente monitorizada.

OFLOXACINA E CIPROFLOXACINA

A ofloxacina e ciprofloxacina são fluoroquinolonas com fraco poder bactericida. Ambas têm, in vitro, efeito bactericida contra o *M. tuberculosis*. Embora nenhuma destas drogas tenha sido estudada em ensaios clínicos controlados, a farmacocinética da Concentração Mínima Inibitória sugere que a ofloxacina é preferível, juntamente com outras drogas efectivas.

Não há resistência cruzada com outros agentes anti-tuberculosos. No entanto é, conhecida resistência cruzada completa entre a ofloxacina e a ciprofloxacina (e entre estas drogas e outras fluoroquinolonas como a levofloxacina), embora possa ser uma resistência incompleta, caso seja uma resistência para baixas doses.

APRESENTAÇÃO E DOSAGEM

As fluoroquinolonas estão disponíveis em comprimidos de:

- 200 ou 400mg de ofloxacina
- 250 ou 500mg de ciprofloxacina

Na fase inicial a dose diária habitual é 600-800mg (3-4 comprimidos) de ofloxacina e 1000-1500mg (4-6 comprimidos) de ciprofloxacina. Se os 800mg forem mal tolerados, a dose diária pode ser reduzida (400mg de ofloxacina) durante a fase de continuação. Ambas as drogas podem ser administradas em dose diária única (especialmente em caso de toma directamente observada) ou dividindo-a em duas tomas, com intervalo de 12 h.

REACÇÕES ADVERSAS

As reacções adversas são pouco frequentes. Consistem em perturbações gastrointestinais (náuseas, vómitos, anorexia) ou sintomas de disfunção do sistema nervoso central (como cefaleias, tonturas, alterações do comportamento e, raramente, convulsões)

PRECAUÇÕES

Estas drogas não devem ser administradas a grávidas e crianças, porque podem causar alterações do crescimento e lesões das cartilagens de conjugação.

Por causa das interacções medicamentosas, devem ser evitados anti-ácidos, ferro, zinco e sucralfato.

CICLOSERINA (OU TERIZIDONA)

A cicloserina é bacteriostática na dose habitual. A terizidona resulta da combinação de duas moléculas de cicloserina. Este antibiótico não apresenta resistências cruzadas com outras drogas. Antes da era da rifampicina era útil na prevenção da resistência à etionamida nos regimes de re-tratamento (etionamida, cicloserina, pirazinamida ou kanamicina). Actualmente, o seu valor reside na prevenção da resistência a outras drogas de reserva.

APRESENTAÇÃO E DOSAGEM

Esta droga é administrada oralmente em comprimidos ou cápsulas de:

- 250mg de cicloserina ou
- 300mg de terizidona

A dose diária máxima é 15-20mg/kg; a dose habitual é 500-750mg de cicloserina, ou 600mg de terizidona. Poucos doentes toleram mais de 750mg por dia, ou 500mg por dia na fase de continuação. A dose diária pode ser dividida em duas tomas:

- cicloserina: 250mg de manhã e 500mg 12 horas depois.
- terizidona: 300mg duas vezes por dia, com intervalo de 12 horas

REACÇÕES ADVERSAS

As reacções adversas incluem tonturas, fala arrastada, convulsões, cefaleias, tremor, insónia, confusão, depressão e alterações do comportamento. O efeito mais temível é a tentativa de suicídio, pelo que o doente deve ser vigiado. Muito raramente podem surgir reacções de hipersensibilidade generalizada ou hepatite.

PRECAUÇÕES

Tendo em conta as potenciais reacções adversas, a administração de cicloserina deve acompanhar-se de monitorização do sistema nervoso central. Para prevenir reacções adversas minor, como insónias, é recomendada a prescrição de pequenas doses de um tranquilizante. A piridoxina pode diminuir os efeitos ao nível do sistema nervoso central. Os profissionais de saúde e as famílias dos doentes devem ser alertados para a importância da notificação de qualquer alteração de personalidade ou humor depressivo sem motivo aparente.

A cicloserina (e a terizidona) devem ser evitadas nos doentes com história de epilepsia, patologia do foro psiquiátrico ou alcoolismo. A administração aos insuficientes renais requer precauções especiais.

ÁCIDO P-AMINOSALICÍLICO (PAS)

O PAS é um agente bacteriostático, que constitui um complemento efectivo da isoniazida, prevenindo a emergência de bacilos resistentes à isoniazida. Era muito usada há 30 anos, no entanto é raramente incluído nos regimes actuais.

APRESENTAÇÃO E DOSAGEM

O PAS é volumoso e desagradável de tomar, causando desconforto gastrointestinal. Há duas formas de apresentação disponíveis no mercado:

- comprimidos, revestidos com açúcar, contendo sais de sódio: p-aminosalicilato de sódio. Cada comprimido contém 0,5g de PAS.
- Grânulos de PAS com um revestimento ácido-resistente rapidamente solúveis em meio neutro. Os grânulos são embalados em pacotes de 4g.

A dose diária de comprimidos é de 150mg/kg ou 10-12g por dia em duas doses, sendo recomendadas 5 a 6g (10 a 12 comprimidos) a cada 12 horas. A dosagem diária da preparação granular é a mesma. Há evidência de que uma dose menor que 4g a cada

12 horas (8g/dia) da preparação granular se associa a bons níveis sanguíneos e melhor tolerância.

REACÇÕES ADVERSAS

As principais reacções adversas são alterações gastrointestinais, hipersensibilidade cutânea generalizada e disfunção hepática.

Anorexia, náuseas, vômitos e desconforto abdominal são mais comuns que diarreia. Podem ser atenuados administrando a droga após as refeições ou com leite. O doente não deve ser interrogado acerca dos efeitos adversos. Para evitar mecanismos de sugestão é preferível esperar pela sua iniciativa de se queixar. Pode ser necessário reduzir ligeiramente a dose e aumentá-la passados alguns dias.

O PAS tem actividade anti-tiroideia, pelo que a administração prolongada de doses elevadas pode causar hipotiroidismo e bócio, que revertem com a suspensão da droga.

PRECAUÇÕES

O PAS deve ser evitado na insuficiência renal, na medida em que pode exacerbar a acidose. Não devem ser dados os sais de sódio quando está recomendada restrição de sódio. A preparação antiga (comprimidos) altera a absorção da rifampicina por causa do excipiente (bentonite). A nova preparação (grânulos) não interfere com a absorção da rifampicina. Está disponível um teste de urina para o PAS (teste de cloreto férrico)¹.

¹ Horne NW, ed. Modern drug treatment of tuberculosis, 7th ed. London, Chest, Heart and Stroke Association, 1990.

EXEMPLOS DO NUMERO DE COMPRIMIDOS DAS DROGAS ANTI-TB, CONSOANTE OS GRUPOS DE MASSA CORPORAL

Tabela 1 Exemplos de regimes para adultos (categoria I), com drogas anti-tuberculosas separadas^a

	PESO EM KG			
	30-39	40-54	55-70	>70
Fase inicial – diário				
H 100mg	1,5	2,5	3	3,5
R 150mg	2	3	4	5
Z 400mg	2	3	4	5
E 400mg	1,5	2	3	3,5
Fase de continuação – diário				
ou H 100mg	1,5	2,5	3	3,5
R 150mg,	2	3	4	5
ou H 100mg	1,5	2,5	3	3,5
E 400mg	1,5	2	3	3,5
Fase de continuação – 3 vezes por semana				
H 300 mg	1	1,5	2	2,5
R 150mg	2	3	4	5

^a Adaptado de *Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in national tuberculosis programme*. Geneva, Organização Mundial de Saúde, 1991, (document WHO/TUB/91.161); e *Management of tuberculosis: a guide for low-income countries*, 5th ed. Paris, União Internacional Contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares, 2000. fl

Tabela 2 Exemplos de regimes para adultos com combinações de dose-fixa das drogas anti-tuberculosas^a

	PESO EM KG			
	30-39	40-54	55-70	>70
Fase Inicial – diário				
HRZE (75mg +150mg + 400mg + 275mg)	2	3	4	5
ou HRZ (75mg + 150mg + 400mg)	2	3	4	5
Categoria II: acrescentar S (frasco 1g) durante 2 meses	0,5	0,75	1	1
Fase de continuação – diário				
ou HR (75mg + 150mg)	2	3	4	5
Categoria II: adicionar E (400mg)	1,5	2	3	3
ou HE (150mg + 400mg)	1,5	2	3	3
Fase de continuação – 3 vezes por semana				
HR (150mg + 150mg)	2	3	4	5
Categoria II: adicionar E (400mg)	2	4	6	6

^a Adaptado de Blomberg B et al. *Informal consultation on 4-drug fixed dose combinations compliant with the WHO model list of essential drugs*, Geneva, 15-17 August 2002. Geneva, Organização Mundial de Saúde (não publicado).

Tabela 3 Exemplos de regimes para crianças (categoria I), com drogas anti-tuberculosas separadas^a

	PESO EM KG		
	5-10	11-20	21-30
Fase inicial – diário			
H 100mg	1/2	1	2
R 150mg	1/2	1	2
Z 400mg	1/2	1	2
E 400mg	–	–	1
S 1g (na meningite tuberculosa)	0,25	0,33	0,5
Fase de continuação – diário			
H 100mg	1/2	1	2
R 150mg	1/2	1	2
Fase de continuação – 3 vezes por semana			
H 100mg	1	1 1/2	3
R 150mg	1/2	1	2

^a Adaptado de *Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in national tuberculosis programme*. Geneva, Organização Mundial de Saúde, 1991, (documento WHO/TUB/91.161).

Tabela 4 Exemplos de regimes para crianças com combinações de dose-fixa das drogas anti-tuberculosas (formulações pediátricas)^a

	PESO EM KG					
	Sup a 7	8-9	10-14	15-19	20-24	25-29
Fase inicial – diário						
HRZ (30mg + 60mg + 150mg)	1	1 1/2	2	3	4	5
E 400mg	–	–	–	–	1	1
S 1g	0,25	0,25	0,25	0,33	0,50	0,50
Fase de continuação – diário						
HR (30mg + 60mg)	1	1 1/2	2	3	4	5
Fase de continuação – 3 vezes por semana						
HR (60mg + 60mg)	1	1 1/2	2	3	4	5

^a Adaptado de Blomberg B et al *Informal consultation on 4-drug fixed dose combinations compliant with the WHO model list of essential drugs*, Geneva, 15-17 August 2002. Geneva, Organização Mundial de Saúde (não publicado).

**LISTA DOS PREÇOS DE REFERÊNCIA DAS DROGAS
ANTI-TUBERCULOSAS ESSENCIAIS**

DROGA^a	FORMA DE APRESENTAÇÃO/DOSE	QUANTIDADE	PREÇO INDICADOR DA HSH (US\$)^b	PREÇO GDF^c
Isoniazida	comprimido	1000	3,30	–
	300mg	1000	7,00	3,65 (avulso)
Rifampicina	Comprimido	672	–	3,76 (blister)
	ou cápsula	1000	27,70	–
Pirazinamida	comprimido	1000	50,60	–
	400mg	1000	20,80	12,64 (avulso)
	500mg	672	–	9,81 (blister)
Etambutol	comprimido	1000	26,50	–
	400mg	1000	19,30	10,92 (avulso)
Isoniazida + rifampicina	comprimido	672	–	8,67 (blister)
	100mg + 150mg	1000	21,60	11,66 (avulso)
	150mg + 300mg	672	–	8,87 (blister)
	150mg + 400mg	1000	45,50	21,40 (avulso)
	75mg + 150mg + 400mg + 275mg	672	22,20	11,77 (avulso)
Isoniazida + rifampicina + pirazinamida + etambutol	comprimido	1000	–	8,92 (blister)
Isoniazida + tiacetozona	comprimido	1000	4,30	30,50 (avulso)
Estreptomina	Pó para injeção	672	9,30	22,00 (blister)
	1g base por ampola	1000	7,41	–
Água para injeção	0,75 base por ampola	100	–	2,70
	5ml por ampola	100	2,46	1,75

Ver notas na página seguinte

- ^a Essential medicines: WHO model list (revised April 2002), 12th ed. Geneva, World Health Organization, 2002.
- ^b Median price as per McFadyen JE, ed. *International drug price indicator guide*, Boston, MA, Management Sciences for Health (MSH) in collaboration with the World Health Association; updated annually, MSH Center for Pharmaceutical Management, 4301 North Fairfax Dr, Suite 400, Arlington VA 22203-1627, USA.
Fax 1(703) 524-7898, E-mail cpm@msh.org, Website:<http://http://www.msh.org>.
- ^c Preços disponibilizados pela *Global Drug Facility* (GDF) em Setembro de 2002 (www.globaldrugfacility.org).

A GDF é um mecanismo para expansão do acesso, da disponibilidade e da qualidade assegurada das drogas anti-tuberculosas, por forma a facilitar a expansão da estratégia DOTS. A GDF vai capacitar os governos e organizações não governamentais para a implementação de programas de controlo da tuberculose efectivos, baseados na estratégia DOTS. Assegurando o fornecimento atempado de drogas anti-tuberculosas de qualidade, a GDF complementa outras actividades designadas para melhorar a qualidade e abrangência do controlo da TB. A GDF é patrocinada pela OMS e gerida pelo secretariado da Stop TB. Num período relativamente curto de funcionamento, a GDF teve já um impacto significativo no preço das drogas, reduzindo em um terço o preço internacional de um regime de tratamento diário de seis meses (que custa actualmente 10\$US).

A GDF oferece os seguintes serviços: um mecanismo de concessão de drogas antituberculosas e testes diagnósticos; um mecanismo de aquisição directa para os países ouadores que pretendam usar os seus próprios recursos para adquirir as drogas a preços de concessionário; um sistema *WEBBUY on-line* para os pedidos de concessão e formalização das encomendas, e para os compradores elegíveis para utilizar o *GDF Direct Procurement Mechanism* a fim de fazer as encomendas por *Internet*; e uma lista branca de produtos e produtores para os países que pretendam usar os seus próprios recursos e mecanismos de aquisição (www.stoptb.unwebbuy.org)

© Organização Mundial de Saúde 2004

Este documento não é uma publicação formal da Organização Mundial de Saúde (OMS) e todos os direitos estão reservados pela Organização. O documento pode, contudo, ser livremente revisto, resumido, reproduzido ou transposto em parte, mas não para venda ou para uso combinado com produtos comerciais.

Para autorização para reproduzir ou traduzir esta obra completa, e para qualquer uso por entidades comerciais, aplicações e requerimentos devem ser dirigidos a Stop TB, World Health Organization, Geneva, Switzerland. A OMS fornecerá a mais recente informação sobre quaisquer alterações feitas no texto, planos ou novas edições, e novas reimpressões, adaptações regionais e traduções que estejam já disponíveis.

Impresso em Portugal

Execução técnica: Gráfica Europam, Lda. Mem Martins