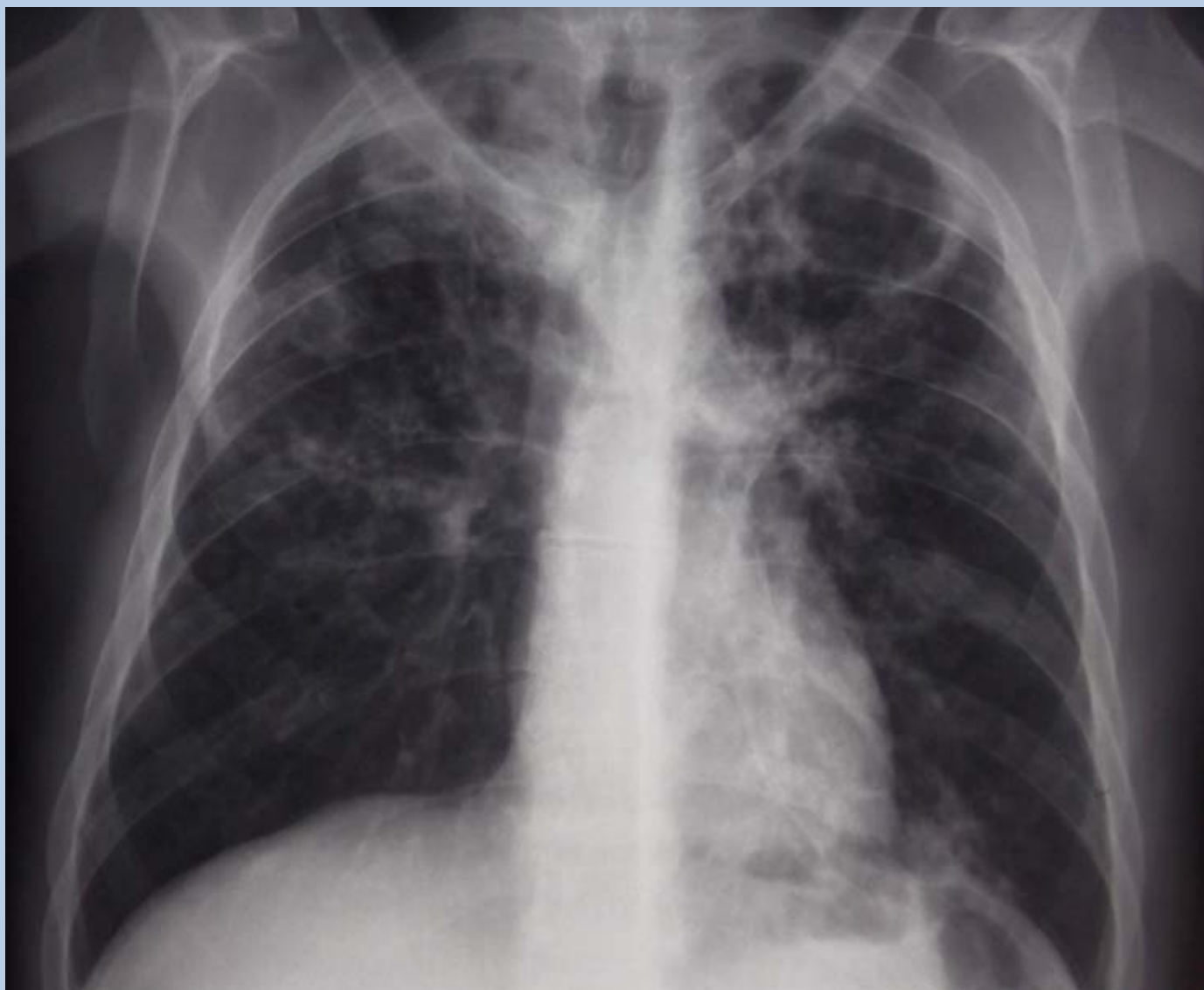


TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE SINOPSE PARA SELEÇÃO DOS REGIMES TERAPÊUTICOS

CENTRO DE REFERÊNCIA NACIONAL PARA A TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE



**PROGRAMA NACIONAL DE LUTA CONTRA A TUBERCULOSE
DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE - 2011**

TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE

SINOPSE PARA SELECÇÃO DOS REGIMES TERAPÊUTICOS

CENTRO DE REFERÊNCIA NACIONAL PARA A TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE (CRNTMR)

A **tuberculose multirresistente** e especialmente a sua forma mais grave, a **tuberculose extensivamente resistente** representam, no dia-a-dia dos clínicos um grande desafio, particularmente na instituição dos regimes terapêuticos adequados que permitam conduzir à cura destes doentes.

O CRNTMR fez uma revisão da “**SINOPSE PARA A SELECÇÃO DOS REGIMES TERAPÊUTICOS**” para a tuberculose multirresistente apresentada em 2007, baseada não só em textos mais recentes assim como no levantamento que fez da prevalência das resistências aos antituberculosos em Portugal, de 2000 a 2009, com o intuito de apoiar os clínicos nas suas decisões terapêuticas.

Os antituberculosos utilizados no tratamento da tuberculose multirresistente (TB MR) dividem-se nos seguintes grupos, de acordo com a tabela que se segue:

Tabela 1 Grupos de antituberculosos (ver significado dos acrónimos na tabela 2)

GRUPO 1	Orais de 1ª Linha	E, Z, Rifb ¹
GRUPO 2	Injectáveis	S, Km, Am, Cm
GRUPO 3	Fluoroquinolonas	Ofx, Lfx, Mfx
GRUPO 4	Orais de 2ª Linha	Eto, Pto, Cs, PAS
GRUPO 5	Sem eficácia clara (não recomendados pela OMS para uso de rotina na MR)	Cfz, Amx/Clv, Clr, Lzd

Só devemos recorrer aos medicamentos do Grupo 5 quando os dos grupos 1 a 4 não permitirem a instituição de um esquema terapêutico adequado.

PASSOS PARA A DETECÇÃO PRECOCE E TRATAMENTO

Nos casos muito suspeitos de serem MR logo de início:

- um tratamento anterior incorrecto ou um insucesso terapêutico
- mais do que um tratamento anterior
- tratamento (s) anterior (es) por TB MR
- TB activa em contacto de TB MR conhecido
- TB activa numa região de alta prevalência da TBMR

¹ Apresenta níveis muito elevados de resistência cruzada com a Rifampicina

os doentes devem realizar, logo no início e sobre a amostra (se tiver microscopia positiva), o teste molecular de detecção rápida de resistência a R ou HR, o que nos permite saber ao fim de 48 horas se é um caso de TB MR - se possível realizar logo de seguida o teste molecular de detecção rápida de resistência às fluoroquinolonas (FQ) e aminoglicosidos o qual, apesar da fraca sensibilidade relativamente aos aminoglicosidos, nos poderá dar ao fim de outras 48 horas uma orientação quanto aos antituberculosos (AT) de 2ª linha a utilizar - e então propor o esquema terapêutico **padronizado** (ver tabelas 6 ou 7) até termos o resultado completo do teste de sensibilidade aos antituberculosos (TSA).

Quando conhecermos o resultado completo do TSA de 1ª e 2ª linhas, o esquema terapêutico padronizado deve ser, se for necessário, corrigido de acordo com ele, isto é, **individualizado**.

PRINCÍPIOS A SEGUIR NO TRATAMENTO DA TB MR

A selecção dos AT a incluir num esquema terapêutico para a TB MR deve seguir as seguintes orientações:

1. incluir qualquer AT sensível pertencente ao Grupo 1
2. incluir um AT injectável pertencente ao Grupo 2
3. incluir uma FQ pertencente ao Grupo 3
4. incluir qualquer AT do Grupo 4 para completar o esquema com pelo menos 5 drogas eficazes.
5. se não se conseguirem 5 drogas eficazes, juntar drogas do Grupo 5

Se houver resistência à Rifampicina, deve ser considerado que também há resistência às outras Rifamicinas. Resistência cruzada de quase 100% entre a Km e a Am.

Se houver resistência documentada à S+Km, deve ser usada a Capreomicina devido à grande probabilidade de resistência cruzada com a Amicacina.

Se a Etionamida for prescrita, devemos começar por 250mg (durante 4/5 dias) e aumentar gradualmente, cada 4/5 dias, até à dose total (500/750 mg).

Todos os doentes com TB MR devem tomar piridoxina. Se estiverem a tomar Cicloserina a dose diária recomendada de piridoxina é de 50 mg por cada 250 mg de Cicloserina.

Fases do tratamento

- Fase inicial - pelo menos 4 drogas nunca utilizadas, sendo 1 injectável (Am,Km,Cm) e 1 fluoroquinolona = Ofx, Lfx, Mfx)

A Pirazinamida e o Etambutol podem ser incluídos durante todo o tratamento porque a probabilidade de resistência é menor. No entanto, se já foram utilizadas anteriormente, a

sua eficácia é duvidosa e devemos ter em atenção a prevalência das suas resistências de acordo com as Regiões do país (**ver tabelas 4 e 5**).

Duração: 6 meses e, no mínimo, 4 meses após a negatização da cultura. Se for XDR, há quem sugira pelo menos 8 meses do injectável após a negatização da cultura.

- Fase de continuação - pelo menos 3 (o ideal 4) das drogas mais activas (excluindo o injectável) e melhor toleradas, por um período nunca inferior a 18 meses após a negatização da cultura.

Tabela 2A: Doses recomendadas dos antituberculosos, adaptadas de *Guidelines for the Programmatic Management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update, 2008, OMS.*

Nome	< 33Kg (mg/Kg/dia)	33-50 Kg (mg)	51-70 Kg (mg)	> 70 Kg (ou dose máxima) (mg)
Etambutol (E)	25	800-1200	1200-1600	1600-2000
Pirazinamida (Z)	30 a 40	1000-1750	1750-2000	2000-2500
Estreptomina (S)	15 a 20	500-750	1000	1000
Canamicina (Km)	15 a 20	500-750	1000	1000
Amicacina (Am)	15 a 20	500-750	1000	1000
Capreomicina (Cm)	15 a 20	500-750	1000	1000
Ofloxacina (Ofx)	15 a 20	800	800	800-1000
Levofloxacina (Lfx)	7,5 a 10	750	750	750-1000
Moxifloxacina (Mfx)	7,5 a 10	400	400	400
Etionamida (Eto)	15 a 20	500	750	750-1000
Protionamida (Pto)	15 a 20	500	750	750-1000
Cicloserina (Cs)	15 a 20	500	750	750 - 1000
PAS	150	8 g	8 g	8 – 12 g
Clofazimina (Cfz)	Dose habitual no adulto: 100 a 300 mg / dia			
Linezolid (Lzd)	Dose habitual: 20mg/kg/dia até ao máximo de 1200mg/dia (2 compr.) nos 2 primeiros meses. Depois reduzir para 10mg/Kg/dia (1 compr.) até 6 meses após a negatização (proposta do CRNTMR)			
Amoxicilina/Clavulanato (Amx/Clv)	As doses não estão bem definidas. Dose habitual no adulto: 875/125 mg, 2x/dia ou 500/125 mg, 3x/dia			
Claritromicina (Clr)	Dose habitual no adulto: 500 mg, 2x/dia			
H em altas doses	16-20 mg / dia			

Tabela 2B Dose e frequência dos antituberculosos recomendados na insuficiência renal

Antituberculoso	Frequência	Dose e frequência recomendadas em doentes com clearance da creatinina <30ml/min ou em hemodiálise
Isoniazida	Sem alteração	300 mg/dia ou 900 mg 3 xs/semana
Rifampicina	Sem alteração	600 mg/dia ou 600 mg 3 xs/semana
Etambutol	Com alteração	15-25 mg/kg/dose 3 xs/semana (não diária)
Pirazinamida	Com alteração	25-25 mg/kg/dose 3 xs/semana (não diária)
Ofloxacina	Com alteração	600-800 mg/dose 3 xs/semana (não diária)
Levofloxacina	Com alteração	750-1000 mg/dose 3 xs/semana (não diária)
Moxifloxacina	Sem alteração	400 mg/dia
Gatifloxacina	Com alteração	400 mg/dose 3 xs/semana (não diária)
Cicloserina	Com alteração	250 mg/dia ou 500 mg/dose 3 xs/semana
Etionamida	Sem alteração	250-500 mg/dia
PAS	Sem alteração	4g/dose, 2 xs/dia, em saquetas*
Estreptomina	Com alteração	12-15 mg/Kg/dose, 2 ou 3 xs/semana**
Kanamicina	Com alteração	12-15 mg/Kg/dose, 2 ou 3 xs/semana**
Capreomicina	Com alteração	12-15 mg/Kg/dose, 2 ou 3 xs/semana**

* As saquetas não têm sódio pelo que podem ser utilizadas sem haver o perigo de retenção de sódio.

** Devem se utilizadas com cuidado pois há o risco de oto ou nefrotoxicidade.

Supervisão do tratamento

- Todos os doentes com TB MR devem fazer tratamento sob **toma observada directamente (TOD)** durante a totalidade do tratamento.
- **Todos os casos de TB MR, enquanto bacilíferos, devem estar em regime de internamento.** No entanto, o seu internamento, sem as condições ideais (ler “As 17 recomendações para a gestão da tuberculose multirresistente”, no site da DGS), acarreta o risco aumentado de transmissão nosocomial.

No caso de não ser possível o seu internamento, pode-se iniciar o tratamento em ambulatório, fazendo obrigatoriamente TOD no domicílio, em isolamento e enquanto bacilífero, o que implica uma colaboração estreita com os Cuidados de Saúde Primários ou com Organizações Não Governamentais (ONG).

- A coordenação com o Laboratório de Micobacteriologia é fundamental para o ajuste do esquema individualizado e para a monitorização dos resultados.

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS RECOMENDADOS PARA A TB MR

De acordo com as orientações da OMS, os esquemas padronizados a instituir em cada país devem ter em conta o tipo de resistências predominantes nesse país. Assim, decidimos fazer um levantamento sobre a prevalência das resistências aos antituberculosos em Portugal, de modo a aplicar os seus resultados na proposta de esquemas terapêuticos para a TBMR no país. O levantamento abrangeu um período de 10 anos, de 2000 a 2009, tendo por base o programa SVIG-TB definitivo de 2009, da DGS, avaliando não só os resultados nacionais mas também, separadamente, os das Regiões de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (tabela 3) e do Norte (tabela 4).

RESULTADOS NACIONAIS

Tabela 3

ANTI TB*	TOTAL DE CASOS	CASOS NOVOS	RETRATAMENTOS
S	69.1%	66.4%	74.1%
E	37.9%	35.2%	43.8%
Z	46.9%	45.5%	49.1%
Am	17%	19.2%	11.9%
Cm	42.3%	41.1%	44.7%
Km	43.2%	38.7%	51.5%
Ofx	47.1%	42.1%	58.3%
Cipro	60.2%	54.9%	71.9%
Cs	29.9%	32.7%	25.7%
PAS	21.2%	19.1%	24.4%
Eto	77.6%	76.5%	80%

Universo estudado: 22.816 casos Casos testados: 15796 (69.2%)

* O programa utilizado não avalia as resistências à moxifloxacina e ao linezolid porque estes AT não eram ainda testados no período em avaliação.



Usar nos casos novos e nos tratamentos



Só usar se não houver alternativa e enquanto aguarda TSA



Nunca usar sem ter conhecimento do TSA

Resultados da RSLVT

Tabela 4

ANTI TB*	TOTAL DE CASOS	CASOS NOVOS	RETRATAMENTOS
S	68.7%	66.2%	74%
E	43.9%	39.5%	54.8%
Z	55.7%	52.9%	61.6%
Am	17%	20%	11.1%
Cm	45%	44.3%	46.2%
Km	49.3%	46%	55.1%
Ofx	56.6%	49.4%	69.8%
Cipro	59.6%	54%	71%
Cs	35.7%	41.9%	28%
PAS	25%	23.4%	27.3%
Eto	85.6%	84.7%	87.5%

Universo estudado: 8.794 casos: casos testados: 6.774 (77%)

Resultados da Região Norte

Tabela 5

ANTI TB*	TOTAL DE CASOS	CASOS NOVOS	RETRATAMENTOS
S	64.3%	57.7%	83.3%
E	20.0%	21.2%	16.7%
Z	35.7%	36.5%	33.3%
Am	18.2%	17.6%	20.0%
Cm	33.3%	30.8%	40.0%
Km	30.0%	23.8%	44.4%
Ofx	18.2%	16.7%	22.2%
Cipro	66.7%	50.0%	100.0%
Cs	16.7%	15.4%	20.0%
PAS	9.5%	0.0%	28.6%
Eto	54.8%	42.9%	80.0%

Universo estudado: 9.034 casos: casos testados: 6.215 (67%)

* O programa utilizado não avalia as resistências à Moxifloxacina e ao Linezolide porque estes AT não eram ainda testados no período em avaliação.



Usar nos casos novos e nos retratamentos



Só usar se não houver alternativa e enquanto aguarda TSA



Nunca usar sem ter conhecimento do TSA

Face aos resultados encontrados e tendo em atenção os princípios a seguir na instituição dos esquemas terapêuticos na TB MR, acima descritos, propomos, com a opinião favorável do *Green Light Committee* (GLC-OMS) e de alguns colegas da TBNET, os seguintes esquemas:

Tabela 6

SITUAÇÃO	Fase inicial 6 meses	Fase de continuação 12 a 18 meses
TSA não disponível (regime padronizado)	Am+Mfx+PAS+Cs+E	Mfx+PAS+Cs+E
TSA disponível (regime individualizado)		
Resist. só a HR	S+ Mfx+Eto+E+Z	as mesmas excepto a injectável
Resist. a todos de 1ª linha	Am+Mfx+PAS+Cs+Eto	as mesmas excepto a injectável
TSA resist. aos 2ª linha	de acordo com TSA	de acordo com TSA

Considerando que os resultados encontrados para a Região Norte diferem dos restantes, propomos para esta Região os seguintes esquemas:

Tabela 7

SITUAÇÃO	Fase inicial 6 meses	Fase de continuação 12 a 18 meses
TSA não disponível (regime padronizado)	Am+Mfx+PAS+Cs+E+/-Z	Mfx+PAS+Cs+E+/-Z
TSA disponível (regime individualizado)		
Resist. só a HR	S+ Mfx+Eto+E+Z	as mesmas excepto a injectável
Resist. a todos de 1ª linha	Am+Mfx+PAS+Eto+Cs	as mesmas excepto a injectável
TSA resist. aos de 2ª linha	de acordo com TSA	de acordo com TSA

Comentários:

1. Apesar das baixas resistências encontradas para a Ofloxacina na Região Norte, a Moxifloxacina deve ser a fluoroquinolona de escolha nos casos de TB MR.
2. Em relação à Etionamida, se a resistência à H, detectada através do teste molecular para as resistências, for por mutações no gene *inhA*, deve assumir-se que confere resistência cruzada com a Etionamida. Se a resistência à H, for por

mutações no gene *katG* há, teoricamente, uma menor probabilidade de haver resistência à Etionamida. No entanto, em Portugal, verifica-se que o nível de resistência à Etionamida é muito elevado (77,6% no total dos casos), mais na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (85,6%) do que na Região Norte (54,8%), pelo que não deve ser utilizada no esquema padronizado. Só deve ser ponderada a sua utilização após a obtenção dos resultados completos do TSA

ACTUAÇÃO NOS CONTACTOS DE DOENTES COM TB MR

Define-se **contacto próximo de doente com TB MR** toda a pessoa que vive no mesmo agregado familiar ou que passa muitas horas do dia no mesmo espaço que o caso de TB MR. De um modo geral, quando o contacto de um caso de TB MR desenvolve doença, esta é geralmente multirresistente.

Todos os contactos de doentes com TB MR devem ser prioritariamente identificados para efeitos de afastamento profilático e seu rastreio.

Actuação nos contactos assintomáticos

Considerando que os regimes terapêuticos aprovados para a quimioprofilaxia ou para o tratamento da tuberculose latente incluem a H e a R, é muito pouco provável que estas sejam eficazes se usadas nos contactos de doentes MR.

Os **contactos** destes casos devem ser muito bem avaliados clinicamente e devem ficar sob **vigilância apertada** durante pelo menos dois anos. Se aparecerem com doença activa devem começar, imediatamente, tratamento com um esquema adequado para a TB MR, baseado no TSA do caso fonte. Com base na evidência actualmente existente, a OMS não recomenda o uso universal de antituberculosos de 2ª linha para os contactos de TB MR.

Actuação nos contactos sintomáticos

1. Contactos adultos

Se for diagnosticado um caso de **TB doença**, deve fazer teste molecular de detecção rápida de resistência a HR sobre a amostra, exame cultural e TSA. Com o conhecimento do teste molecular e enquanto se aguardam os restantes resultados, deve ser instituído um **esquema terapêutico empírico**, baseado no padrão de resistências do caso fonte ou no padrão de resistências mais frequentes na comunidade de acordo com a proposta da **tabela 6 ou 7**.

Se o rastreio do adulto sintomático for inconclusivo para o diagnóstico de TB activa, e se for decidido utilizar um antibiótico de largo espectro, este de preferência deverá ser não activo sobre o bacilo como, por exemplo, o **Trimetoprim/Sulfametoxazole** e, entretanto, avançar com mais exames (TAC torácica, broncofibroscopia, etc.) de modo a conseguirmos chegar a um diagnóstico.

Se mesmo assim não se chegar a um diagnóstico e o contacto continuar sintomático, insistir mensalmente nos vários exames e manter o contacto sob vigilância apertada.

2. Contactos crianças

Deve-se **suspeitar de TB MR** na criança se:

- a) for contacto próximo de doente com TB MR
- b) for contacto de doente com tuberculose que tenha morrido durante o tratamento e se suspeite que este seja um caso de TB MR
- c) tiver uma tuberculose confirmada bacteriologicamente e não esteja a responder ao tratamento *standard* instituído sob TOD.

A criança sintomática, contacto de TB MR deve:

- a) ser avaliada clinicamente
- b) fazer prova tuberculínica
- c) fazer radiografia do tórax (se necessário, incluir TAC)
- d) fazer exame directo e cultural da expectoração (se < 5 anos ou não tiver expectoração, tentar a expectoração induzida, a aspiração gástrica² ou a broncofibroscopia)
- e) Teste de Sensibilidade aos Antituberculosos (TSA), incluindo o teste molecular de detecção rápida de resistência a HR sobre a amostra.

Se a prova tuberculínica for > 5 mm mas a radiografia do tórax e a bacteriologia não revelarem alterações, na **criança sintomática**, enquanto continua a ser estudada, pode ser decidido medicar com um antibiótico de largo espectro (**trimetoprim/sulfametoxazole**) como referido acima no caso dos adultos.

Se o quadro clínico da criança for altamente sugestivo de tuberculose ou se o seu estado se estiver a deteriorar, pode iniciar terapêutica empírica de acordo com o TSA do caso índice.

Como as crianças com tuberculose raramente têm confirmação bacteriológica, é razoável iniciar um tratamento empírico para a TB MR, se possível baseado no TSA do caso índice. Se este não se conhecer, recorrer ao esquema padronizado proposto nas **Tabelas 6 ou 7**.

Textos de apoio:

1. **Guidelines for the Programmatic Management of drug-resistant tuberculosis, Emergency Update 2008, OMS**
2. **Management of MDR-TB: a field guide. OMS 2009**
3. **Treatment of tuberculosis guidelines, 4ª Edição, OMS 2010**
4. **As 17 recomendações para a gestão da tuberculose multirresistente, Março 2011, CRNMR, www.dgs.pt**

SINOPSE elaborada e revista por Miguel Villar para o Centro de Referência Nacional para a Tuberculose Multirresistente (CRNTMR).

² O produto tem que ser analisado na hora porque os ácidos gástricos matam os bacilos rapidamente.