



Manual de Tuberculose

Recomendações

Programa Nacional para a
Tuberculose

Manual de Tuberculose

Recomendações

Programa Nacional para a Tuberculose

FICHA TÉCNICA

Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde.

Manual de Tuberculose: Recomendações

Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2025.

ISBN: 978-972-675-387-2

PALAVRAS-CHAVE

Tuberculose, micobactérias, rastreio, tratamento

EDIÇÃO

Direção-Geral da Saúde

Alameda D. Afonso Henriques, 45 1049-005 Lisboa

Tel.: 218 430 500

Fax: 218 430 530

E-mail: geral@dgs.min-saude.pt

www.dgs.pt

AUTORES

Raquel Duarte, Ana Fonseca, Anabela Silva, Anatilde Trindade, André Santos Silva, Beatriz Pinto, Cláudia Carvalho, Henrique Rodrigues, Maria João Silva, Mariana Conde, Mariana Serino, Nadine Ribeiro, Rita Fernandes, Rita Macedo, Rita Pinheiro, Isabel Carvalho.

Lisboa, outubro, 2025

Índice

Índice de Tabelas.....	4
Índice de Figuras.....	4
Sumário Executivo	5
Executive summary	6
Siglas e acrónimos	7
Considerações prévias	8
1. O Doente Com Suspeita De Tuberculose Ativa.....	9
1.1. Diagnóstico.....	9
1.1.1 Recolha de Amostras e Técnicas Diagnósticas	9
1.1.2. Testes Moleculares de Diagnóstico	10
1.1.3. Exames Fenotípicos e Cultura.....	12
1.2. Notificação da TB	13
1.3.Tratamento da Tuberculose Pulmonar e Extrapulmonar Suscetível.....	14
1.3.1. Princípios Gerais do Tratamento	14
1.3.2. Esquema padrão de 6 meses	15
1.3.3. Esquemas Alternativos	16
1.3.4. Situações Particulares	17
1.3.5. Monitorização.....	22
1.4. Tratamento da tuberculose com resistência à Isoniazida e com suscetibilidade à Rifampicina	24
1.5. Abordagem dos efeitos adversos aos anti-tuberculosos	25
2. Diagnóstico e Tratamento de Infeção Latente por MTC	26
2.1. Grupos de Risco para Infeção	26
2.1.1. Rastreio de contactos próximos com TB ativa.....	26
2.2. Diagnóstico da Infeção.....	28
2.2.1. Rastreio em Doentes sob tratamento com Biológicos	29
2.3. Tratamento Preventivo da Infeção	33
2.3.1. Monitorização e Seguimento	33
3. Interações Medicamentosas no Tratamento da Tuberculose	34
3.1. Principais Fármacos Anti-TB e Interações	34
3.2. Interações com Medicamentos Não-Tuberculosos.....	35
3.3. Recomendações para a Prática Clínica	36
Referências Bibliográficas	37

Índice de Tabelas

Quadro 1 - Apresentação clínica e exames complementares no diagnóstico de tuberculose extrapulmonar.....	12
Tabela 1 - Dosagem de Fármacos no Esquema de 6 meses	15
Tabela 2 - Dosagem de Fármacos no Esquema de 4 meses	16
Tabela 3 - Monitorização do tratamento na tuberculose	23
Tabela 4 - Estimativa do período de contagiosidade	27
Tabela 5 - Risco de tuberculose de acordo com diferentes terapias biológicas.....	30
Tabela 6 - Interações Medicamentosas da Rifampicina.....	36

Índice de Figuras

Figura 1 - Fluxograma de utilização de T-SPOT.TB no diagnóstico da Infecção latente.....	29
---	----

Sumário Executivo

Este manual constitui uma atualização das orientações para o diagnóstico e tratamento da tuberculose, substituindo as versões anteriores.

Com a sua publicação pretende-se uniformizar a prática clínica e melhorar o controlo da doença. Inclui temáticas como as técnicas laboratoriais disponíveis e a sua utilização para o diagnóstico célere da doença, as recomendações para o tratamento de tuberculose suscetível e resistente, e a gestão de pacientes com condições especiais, como aqueles em tratamento com biológicos.

Ao integrar as mais recentes evidências científicas, este manual visa proporcionar uma abordagem abrangente e eficaz.

Executive summary

This document is an update of the guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis, replacing previous versions.

Its publication is intended to standardise clinical practice and improve disease control. It includes topics such as available laboratory techniques and their use for rapid diagnosis of the disease, recommendations for the treatment of susceptible and resistant tuberculosis, and the management of patients with special conditions, such as those being treated with biologicals.

By integrating the latest scientific evidence, this guide aims to provide a comprehensive and effective approach.

Siglas e acrónimos

BAAR	Bacilos Álcool-Ácido Resistentes
MTC	<i>Mycobacterium tuberculosis Complex</i>
TAAN	Teste de Amplificação de Ácidos Nucleicos
Xpert MTB/RIF	Teste molecular para deteção de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e resistência à rifampicina
LF-LAM	Teste de lipoarabinomanano
TST	Teste Tuberculínico
IGRA	Interferon-gamma release assay
TSA	Teste de Suscetibilidade aos Antibacilares
TBMR	Tuberculose Multirresistente
H	Isoniazida
R	Rifampicina
E	Etambutol
Z	Pirazinamida
Rp	Rifapentina
TB	Tuberculose
VIH	Virus da Imunodeficiência Humana
HRZE	Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol
ADA	Adenosina Deaminase

Considerações Prévias

A tuberculose em Portugal mantém-se estável e observa-se um decréscimo sustentado da sua incidência, registando em 2023, uma taxa de notificação de 14,9 casos por 100 mil habitantes. As regiões de Lisboa e Vale do Tejo e a região Norte mantêm-se como as que registam maior incidência. Os homens continuam a ser mais afetados do que as mulheres (68,3% do total de casos notificados em 2023), especialmente na idade adulta. Em 2023, 2,8% do total de casos ocorreram em crianças e adolescentes com idade inferior a 15 anos. A mediana de 81 dias até ao diagnóstico mantém-se elevada, sendo ainda superior nos grupos populacionais em situação de maior vulnerabilidade. Este atraso pode potencialmente comprometer o prognóstico individual do doente e significa a manutenção da transmissibilidade da doença perante cada novo caso.

Para o controlo e eliminação a tuberculose, existem dois pilares fundamentais: 1) o diagnóstico célere e início de tratamento dos doentes com tuberculose ativa e 2) a identificação dos que estão em risco acrescido de infeção ou de progressão para tuberculose ativa, oferecendo tratamento preventivo e assim, reduzindo o número de futuros novos casos da doença. A promoção da literacia em tuberculose, quer na população quer nos profissionais de saúde, torna-se uma ferramenta essencial na gestão de estratégias no âmbito destes dois pilares. Saber mais e melhor, permitirá acelerar o diagnóstico, decidir o tratamento, prever complicações e alcançar a cura.

O Manual de Tuberculose está atualmente na sua 2ª edição. A sua revisão resulta da necessidade de atualização regular, tendo em conta os avanços nas ferramentas de diagnóstico e no tratamento, quer na forma ativa, quer na forma latente da doença.

Destacam-se os seguintes conteúdos:

- **A obrigatoriedade do uso dos testes moleculares de resistência em todos os doentes com suspeita de tuberculose ativa;**
- **A obrigatoriedade da notificação da doença perante cada novo caso de tuberculose ativa;**
- **Os esquemas terapêuticos de primeira linha e a necessidade de adequação perante resistências;**
- **A adequação do tratamento de acordo com as comorbilidades de cada doente;**
- **A estratificação do risco de transmissão da doença e a importância do rastreio perante exposição e/ou comorbilidades;**
- **Os esquemas de tratamento preventivo.**

O Manual inclui dois grandes capítulos: 1) O doente com suspeita de tuberculose ativa e 2) Diagnóstico e tratamento da infeção por *Mycobacterium tuberculosis* (antigamente denominada tuberculose infeção latente).

As recomendações relativas à abordagem da tuberculose em idade pediátrica, estão disponíveis no Referencial para o Diagnóstico de Tuberculose em Crianças¹.

¹ Disponível no seguinte link: <https://www.dgs.pt/upload/DGSv9/ficheiros/i031208.pdf>

1. O Doente Com Suspeita De Tuberculose Ativa

1.1. Diagnóstico

A abordagem diagnóstica da tuberculose (TB) envolve uma avaliação clínica detalhada e a utilização de exames laboratoriais mais recentes, essenciais para um diagnóstico precoce e preciso. A confirmação do diagnóstico de TB é feita através do isolamento de *Mycobacterium tuberculosis* em cultura ou pela visualização de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) em exame direto e de um teste de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) positivo em simultâneo.

Salienta-se que os testes imunológicos, nomeadamente TST e IGRA, não permitem fazer a distinção entre tuberculose ativa ou latente, pelo que não devem ser utilizados para diagnóstico de TB activa.

A forma pulmonar é a forma mais comum da doença, sendo também, à semelhança da forma laringea, a que se associa a maior potencial de infeciosidade. As formas extrapulmonares, pela diversidade de apresentação, constituem um desafio clínico, não só porque a sintomatologia pode ser fruste e indolente, como também pela dificuldade na obtenção de amostras biológicas e consequente necessidade de recurso a exames complementares de diagnóstico invasivos. (Quadro 1)

Para melhorar a precisão diagnóstica em **pessoas que vivem com HIV**, a OMS recomenda a utilização simultânea de testes rápidos moleculares e o teste de **lipoarabinomanano (LF-LAM)** em amostras de urina.

1.1.1 Recolha de Amostras e Técnicas Diagnósticas

Para casos suspeitos de TB pulmonar, recomenda-se a recolha de **duas amostras de expetoração** no mesmo dia, com um intervalo de pelo menos 30 minutos. Se a suspeita clínica persistir após resultados negativos, deve-se recolher mais amostras ou utilizar técnicas diagnósticas invasivas, como a **broncofibroscopia**. A **expetoração induzida** deve ser realizada apenas em locais com infraestrutura adequada, como uma sala de pressão negativa.

No diagnóstico de formas extrapulmonares, as amostras obtidas estarão em concordância com a localização da doença. Contudo, dada a maior prevalência e infeciosidade das formas respiratórias, o atingimento pulmonar deve ser sempre excluído.

Em todas as amostras biológicas, devem ser solicitados os seguintes exames laboratoriais: **microscopia direta**, **TAAN** (com testes moleculares de resistências) e **cultura**. Salienta-se que os TAAN são essenciais na fase de diagnóstico de TB, contudo, não devem ser utilizados como testes de follow up em doentes com diagnóstico estabelecido. Os **testes moleculares de resistência**, conforme descrito abaixo, são mandatórios na abordagem do doente com suspeita de tuberculose ativa, podendo ser solicitados em todos os tipos de amostras.²

² A metodologia de colheita e acondicionamento de amostras deve ser consultada no documento "Procedimentos de colheitas e transporte de amostras biológicas para diagnóstico laboratorial de Tuberculose e outras micobacterioses" disponível no seguinte link <https://www.dgs.pt/tuberculose/materiais-de-divulgacao1/procedimento-de-colheitas-para-pesquisa-de-tuberculose-pdf.aspx>

Os meios de cultura escolhidos na abordagem diagnóstica, devem ser os que permitem maior celeridade, nomeadamente os meios líquidos. Os meios sólidos, devem ser os escolhidos para o doente que já está em tratamento e em que se pretende controlar a resposta ao tratamento e quebra de infeciosidade. A sequenciação genómica constitui uma forma célere de conhecimento das resistências, sendo mais célere na identificação de resistências e no conhecimento do perfil de suscetibilidade aos antibacilares.

A pesquisa de infeção por VIH é mandatória em todos os doentes com tuberculose ativa.

1.1.2. Testes Moleculares de Diagnóstico

As metodologias moleculares são fundamentais para a deteção rápida do complexo *M. tuberculosis* (MTBC) e das principais mutações que conferem resistência aos antibacilares de primeira e de segunda linha. São obrigatórios no diagnóstico inicial. A deteção de resistência à isoniazida e/ou rifampicina obriga a revisão precoce do esquema terapêutico prescrito pelo que deve ser realizada tão precoce quanto possível, de forma a evitar desenvolvimento de resistências adicionais a outros fármacos e disseminação de estirpes resistentes na comunidade.

A amplificação e deteção dos ácidos nucleicos (TAAN – testes de amplificação de ácidos nucleicos) de MTBC é uma tecnologia que provou ser altamente sensível e específica, além de rápida e progressivamente mais acessível do ponto de vista logístico e técnico. Os TAAN podem ser classificados de acordo com a metodologia que é usada para a deteção dos alvos, de identificação ou resistência.

- 1) Métodos que se baseiam em PCR em tempo real para identificação de MTC. São totalmente automatizados com etapa de amplificação e deteção simultânea e habitualmente com maior sensibilidade que os TAAN com deteção de resistências, dado pesquisarem um número mais limitado de alvos genéticos. Podem ser a única opção diagnóstica em amostras paucibacilares e de colheita invasiva.
- 2) Métodos que se baseiam em PCR em tempo real para identificação de MTC e deteção de resistências; totalmente automatizados e proporcionam uma solução única de amplificação e deteção de DNA de MTBC e possíveis mutações no gene *rpoB* associadas à resistência à rifampicina.
 - a. **Xpert® MTB/RIF, Xpert® MTB/RIF Ultra** (deteção de resistência à rifampicina). O Xpert Ultra é particularmente útil devido à sua maior sensibilidade em amostras com baixa carga bacilar. Embora com redução da sensibilidade, pode ser usado em amostras extrapulmonares, como por exemplo, fezes e suco gástrico para o diagnóstico da TB pulmonar na criança, e líquido cefalorraquidiano em casos de TB disseminada ou com atingimento do sistema nervoso central.
 - b. **Xpert® MTB/XDR** (deteção de resistência à isoniazida, às fluoroquinolonas, a antibióticos injetáveis de segunda linha - amicacina, canamicina e capreomicina e à etionamida).
- 3) Métodos que se baseiam em sondas de hibridação (LPA – Line Probe Assays); os LPAs permitem a deteção de DNA de MTBC e mutações em genes de resistência a antibacilares de primeira e segunda linha, através do padrão de ligação dos amplicões (produtos resultantes da amplificação do ADN) a uma sonda que contém regiões genéticas específicas do genoma de MTBC. São tecnicamente mais complexos de executar do que os testes Xpert® MTB/RIF e têm uma sensibilidade reduzida em amostras com exame directo negativo

- a. **GenoType MTBDRplus:** Detecção de mutações nos genes *rpoB* (rifampicina), *katG* e *inhA* (isoniazida) em amostras com exame direto positivo (ou com resultado de TAAN para deteção de MTC fortemente positivo).
- b. **GenoType MTBDRsl:** Detecção de resistência a antibacilares de segunda linha (fluoroquinolonas e amicacina) em amostras com exame direto positivo (ou com resultado de TAAN para deteção de MTC fortemente positivo).

Numa abordagem inicial é obrigatório conhecer o perfil de resistência à isoniazida e rifampicina (independentemente dos testes utilizados). Perante resistência à isoniazida é obrigatório conhecer o perfil de suscetibilidade às fluoroquinolonas e perante resistência à rifampicina é preciso conhecer o perfil de susceptibilidade aos outros fármacos de segunda linha e realizar sequenciação genómica completa (WGS).

1.1.3. Exames Fenotípicos e Cultura

A cultura ainda é um passo essencial, mesmo com o uso de testes moleculares. Nos casos de resistência à isoniazida ou rifampicina é necessário realizar antibiograma para fármacos de segunda linha.

Quadro 1. - **Apresentação clínica e exames complementares no diagnóstico de tuberculose extrapulmonar.**

Localização	Sintomas e Sinais	Exames de diagnóstico
Pleural	<ul style="list-style-type: none"> - Tosse seca, toracalgia com características pleuríticas, dispneia, sudorese, perda de peso e febre. - Derrame pleural de pequeno/médio volume. - Envolvimento pulmonar frequente (70%). 	<ul style="list-style-type: none"> - Radiografia de tórax, - Expetoração - exame micobacteriológico, TAAN - Líquido pleural - contagem diferencial de células, DHL, proteínas, ADA, pH, glicose, exame micobacteriológico, TAAN - Biópsia pleural - histologia, exame micobacteriológico (caso quantidade suficiente), TAAN
Ganglionar	<ul style="list-style-type: none"> - Apresentação extrapulmonar mais frequente, 41% com envolvimento pulmonar. - Adenomegalias sólidas, crescimento gradual, duras, inicialmente indolores e sem sinais inflamatórios cutâneos. - - Envolvimento cervical mais frequente. - Sintomatologia constitucional rara nos casos limitados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ecografia tecidos moles - Biópsia ganglionar - aspirativa/excisional - histologia, exame micobacteriológico (caso quantidade suficiente), TAAN
Osteoarticular	<ul style="list-style-type: none"> - Mais frequente: envolvimento da coluna vertebral e grandes articulações. - Dor articular, limitação funcional e outras manifestações neurológicas, sinais inflamatórios. 	<ul style="list-style-type: none"> - TC/RM osteoarticular - Biópsia, aspirado de abscesso, líquido sinovial, outros - exame micobacteriológico (caso quantidade suficiente) e TAAN.
TB disseminada	<ul style="list-style-type: none"> - Febre, astenia, anorexia, perda de peso e outros sintomas dependendo dos órgãos envolvidos. - Envolvimento pulmonar concomitante - padrão radiológico miliar (85%). 	<ul style="list-style-type: none"> - Radiografia tórax - TC torácico - Broncofibroscopia com LBA e biópsia transbrônquica. - Outros exames, preferencialmente TAAN, dependendo dos órgãos envolvidos (exemplo: biópsia hepática, biópsia de medula óssea).
SNC	<ul style="list-style-type: none"> - Apresentação dependente do tamanho e localização do tuberculoma. 	<ul style="list-style-type: none"> - Líquido cefaloraquidiano - citologia, proteínas, glicose, exame micobacteriológico (caso quantidade suficiente), TAAN, ADA - TC/RM cranioencefálica
Abdominal	<ul style="list-style-type: none"> - Mais frequente: peritonite e região ileocecal. Distensão e dor abdominal, ascite, febre, anorexia, perda de peso 	<ul style="list-style-type: none"> - Líquido ascítico - exame micobacteriológico, TAAN, ADA - Ecografia abdominal - Biópsia de lesões suspeitas - histologia, exame micobacteriológico (caso quantidade suficiente) e TAAN - Laparoscopia.
Pericárdica	<ul style="list-style-type: none"> - Dispneia, taquicardia, distensão venosa jugular, hepatomegalia, pulso paradoxal, atrito pericárdio, febre. - Derrame pericárdico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Líquido pericárdio - contagem diferencial de células, DHL, proteínas, ADA, exame micobacteriológico, TAAN - Biópsia pericárdica - histologia, exame micobacteriológico (caso quantidade suficiente) e TAAN. - Ecocardiograma
Genitourinária	<ul style="list-style-type: none"> - Disúria, polaquiúria, hematúria, urgência urinária, edema testicular e dor lombar. - Infecções bacterianas de repetição. 	<ul style="list-style-type: none"> - Exame micobacteriológico de urina, TAAN - Ecografia/TC pélvica - Biópsia de lesões suspeitas - istologia, exame micobacteriológico (caso quantidade suficiente) e TAAN.

A sequenciação genómica permite atualmente substituir o fenótipo de 1ª linha, complementando a cultura e permitindo uma maior celeridade na caracterização do perfil de resistências. Assim, sempre que seja detetado um caso resistente à rifampicina, a amostra biológica, ou estirpe de MTBC isolada, deve ser encaminhada para o Laboratório de Referência de Micobactérias do Instituto Ricardo Jorge para sequenciação genómica.

1.2. Notificação da TB

Todos os casos de TB devem ser notificados precocemente.

A suspeita ou diagnóstico de TB implica o dever legal de notificação em 24 horas **desde a suspeita**, ou diagnóstico clínico ou laboratorial, conforme Despacho nº 1150/2021, de 28 de janeiro - Doenças de notificação obrigatória.

A notificação deve ser feita online utilizando a plataforma de suporte ao SINAVE (Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica), disponível a partir do site da Direção-Geral da Saúde.

Ao clínico que faz a notificação é solicitado o preenchimento de um formulário onde constam as manifestações clínicas e resultados laboratoriais da doença (se disponíveis), e que irão orientar a intervenção em saúde pública. Quando submetida uma notificação, esta gera um alerta em tempo real e é automaticamente encaminhada para os serviços de saúde pública (Autoridades de Saúde) do local de ocorrência da doença.

A notificação na plataforma de suporte ao SINAVE é complementada pela notificação no sistema SVIG-TB (Sistema de Vigilância TB, DGS), sempre que é decidido o início de tratamento. O clínico preenche um formulário inicial (Formulário 1) fornecendo informação relativa ao doente, fatores de risco, tipo de tuberculose, amostras micobacteriológicas e tratamento instituído. O formulário final (Formulário 2) será preenchido no final do tratamento confirmando ou não o sucesso terapêutico, indicando os resultados laboratoriais definitivos, nomeadamente, a espécie de MTBC, resultados dos testes moleculares e perfil de resistências e a serologia VIH. Este formulário também deve ser preenchido quando é feita a mudança do tratamento para a fase de manutenção ou quando é necessária a modificação do esquema terapêutico após identificação de resistências aos antibacilares.

1.3. Tratamento da Tuberculose Pulmonar e Extrapulmonar Suscetível

O tratamento da tuberculose exige princípios gerais e estratégias de arqueação do tratamento perante comorbidades e/ou complicações. Como princípios será obrigatório garantir uma terapêutica combinada e eficaz, o cumprimento do tempo recomendado, a administração e monitorização diária da toma da medicação e a adequação do tratamento perante resistências. O controlo clínico, imagiológico e dos exames microbiológicos permitem garantir o sucesso do tratamento com conseqüente redução de potencial morbidade ou mortalidade e o controlo da transmissão da doença.

1.3.1. Princípios Gerais do Tratamento

- **Terapêutica Combinada:** O tratamento da tuberculose baseia-se no uso simultâneo de múltiplos fármacos para evitar o desenvolvimento de resistência e assegurar a eliminação completa de MTC.
- **Duração Padrão:** O regime mais utilizado é o de **6 meses** (182 tomas), consistindo numa fase inicial de dois meses (56 tomas) com isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) e etambutol (E) e uma fase de manutenção de quatro meses com isoniazida e rifampicina (2HRZE/4HR).
- **Doses Diárias:** A administração diária é recomendada ao longo de todo o tratamento para reduzir o risco de resistência adquirida.
- **Uso de Corticóides:** os corticóides, como dexametasona ou prednisolona, são recomendados como adjuvantes no tratamento da meningite tuberculosa. Podem também ser considerados na pericardite tuberculosa, em situações específicas.
- **Resistência à isoniazida:** Perante resistência à isoniazida, deve ser obrigatoriamente excluída resistência às fluoroquinolonas. O esquema terapêutico deve incluir uma quinolona, de preferéncia levofloxacina (após confirmação de susceptibilidade genotípica às quinolonas).
- **Resistência à rifampicina e forma multiresistente:** Orientar com celeridade para um dos centros de referência, sendo o tratamento instituído por equipas com experiência em casos complexos de TB. Garantir o envio das amostras para o Laboratório de Referência de Micobactérias do Instituto Ricardo Jorge para sequenciação genómica e investigação de resistências.
- Nas situações em que se justifica o prolongamento do tratamento, devem ser sempre analisados todos os motivos para ausência de resposta ao tratamento.

1.3.2. Esquema padrão de 6 meses

A **fase Intensiva** do tratamento da tuberculose tem duração de 2 meses (56 tomas) e utiliza o esquema HRZE, composto por Isoniazida (H) na dose de 5 mg/kg/dia (máximo 300 mg), Rifampicina (R) na dose de 10 mg/kg/dia (máximo 600 mg), Pirazinamida (Z) na dose de 25 mg/kg/dia e Etambutol (E) na dose de 20 mg/kg/dia, administrados diariamente e em regime de Toma Observada Diretamente (TOD). Após este período, segue-se a Fase de Manutenção com duração de 4 meses (126 tomas) utilizando o esquema HR, mantendo as mesmas doses de Isoniazida e Rifampicina e o regime de TOD.

O Etambutol deve ser mantido na fase de manutenção nas seguintes situações: impossibilidade de obter Teste de Sensibilidade aos Antibacilares (TSA), cultura negativa em doente com TAAN positivo e microscopia positiva, ou em doentes com critério de caso possível (critérios clínicos e imagiológicos sem confirmação microbiológica). Nestas situações, a dose de Etambutol deve ser reduzida para 15 mg/kg/dia e o doente orientado para vigilância oftalmológica.

Tabela 1- **Dosagem de Fármacos no Esquema de 6 meses**

Tratamento	Fármacos	Dose	Máx.	Dias
Fase intensiva	Isoniazida	5mg/Kg/dia	300mg/dia	56 tomas diárias
	Rifampicina	10mg/Kg/dia	600mg/dia	
	Pirazinamida	25mg/Kg/dia		
	Etambutol	20mg/Kg/dia		
Fase de manutenção	Isoniazida	5mg/Kg/dia		126 tomas diárias
	Rifampicina	10mg/Kg/dia		

1.3.2.1 Conversão Bacteriológica e Transição para Fase de Manutenção

A conversão bacteriológica (exame direto e cultura negativos) deve ser confirmada antes de iniciar a fase de manutenção. É igualmente obrigatório conhecer o perfil de suscetibilidade através do Teste de Suscetibilidade aos Antibacilares (TSA) antes da transição entre fases. Para garantir a eficácia do tratamento, é necessário assegurar o cumprimento das 56 doses preconizadas durante a fase intensiva.

1.3.2.2 Prolongamento do Tratamento (fase de manutenção)

Em casos específicos, é necessário o prolongamento da fase de manutenção do tratamento. Deve-se prolongar-se o tratamento para 7 meses (217 TODs) quando ocorrer cultura positiva após 2 meses de tratamento (conversão bacteriológica tardia), na presença de lesões cavitadas ou silicotuberculose, ou quando a fase inicial for realizada sem pirazinamida. O tratamento deve ser estendido para 10 meses (296 TODs) em casos de tuberculose óssea ou com envolvimento do Sistema Nervoso Central. Sempre que houver necessidade de prolongar o tratamento, é obrigatório verificar as causas da falta de resposta terapêutica.

1.3.3. Esquemas Alternativos

O esquema de 4 meses está disponível para adultos e adolescentes com mais de 12 anos com tuberculose. Este regime terapêutico consiste em rifapentina (Rp), moxifloxacina (M), isoniazida (H) e pirazinamida (Z), seguindo a formulação 2HRpMZ/2HRpM. É importante salientar que este esquema é reservado exclusivamente para casos sem complicações e quando existe acesso assegurado à medicação até ao fim do tratamento.

Na fase intensiva, que dura 2 meses, o esquema de tratamento inclui isoniazida na dose de 5 mg/kg/dia (com máximo de 300 mg), rifapentina em doses ajustadas conforme o peso (300 mg/dia para pessoas com menos de 35 kg, 450 mg/dia para pessoas entre 35-45 kg e 600 mg/dia para pessoas com mais de 45 kg), moxifloxacina na dose de 400 mg/dia e pirazinamida na dose de 25 mg/kg/dia. Após a fase intensiva, segue-se a fase de manutenção, também com duração de 2 meses, a qual inclui isoniazida, rifapentina e moxifloxacina nas mesmas doses da fase intensiva.

É fundamental não esquecer que este esquema apresenta critérios de exclusão específicos. Não deve ser utilizado em pessoas com menos de 40 kg, em doentes com formas graves de TB extrapulmonar (como TB meningea, TB disseminada, TB osteoarticular e TB abdominal), em pessoas com HIV e contagem de CD4 inferior a 100 células/mm³, em crianças e adolescentes com menos de 12 anos, e em mulheres grávidas, que estejam a amamentar ou em período pós-parto imediato.

Tabela 2- **Dosagem de Fármacos no Esquema de 4 meses**

Fármaco	Fase intensiva (2 meses)	Fase de manutenção (2 meses)
Isoniazida (H)	5mg/Kg/dia (máx 300mg/dia)	As mesmas doses
Rifapentina (Rp)	<35 kg: 300 mg/dia. 35-45 kg: 450 mg/dia. 45 kg: 600 mg/dia.	As mesmas doses
Moxifloxacina (M)	400 mg/dia	As mesmas doses
Pirazinamida (Z)	25 mg/kg/dia	Não utilizada

1.3.4. Situações Particulares

1.3.4.1. Abordagem do Doente com Tuberculose e Diabetes

A coexistência de tuberculose e diabetes mellitus (DM) representa um desafio clínico significativo. A diabetes pode comprometer substancialmente a eficácia do tratamento antituberculoso, enquanto a TB pode agravar o controlo glicémico, exigindo uma gestão integrada e cuidadosa de ambas as patologias.

Os doentes com DM e TB apresentam um risco aumentado de falência do tratamento e de recidiva da TB após a cura inicial. Observa-se frequentemente um prolongamento do tempo necessário para negatização bacteriológica, especialmente em casos com controlo glicémico inadequado. Adicionalmente, existem interações medicamentosas importantes a considerar, sendo que a rifampicina pode reduzir significativamente a eficácia de diversos antidiabéticos orais, complicando o controlo metabólico.

No início do tratamento da TB, é fundamental avaliar a glicemia e a função renal do doente para proceder ao correto ajuste quer da terapêutica antidiabética, quer da tuberculose. Esta avaliação inicial permite estabelecer uma linha de base para a monitorização subsequente e adequar os esquemas terapêuticos às necessidades específicas do doente.

A monitorização glicémica regular é essencial durante o tratamento da TB em doentes diabéticos. Recomenda-se a realização de glicemias capilares diárias nas fases iniciais do tratamento, permitindo ajustes terapêuticos em tempo real. A avaliação da hemoglobina glicada (HbA1c) deve ser efetuada a cada 3 meses para verificar o controlo metabólico a médio prazo.

Relativamente às interações medicamentosas, é importante ter em consideração que a rifampicina, fármaco essencial no tratamento da TB, induz enzimas hepáticas do sistema citocromo P450 (CYP450), reduzindo assim a eficácia das sulfonilureias e de outros antidiabéticos orais. Nestes casos, pode ser necessário considerar a utilização de insulina ou privilegiar a metformina como antidiabético de escolha, uma vez que o controlo glicérico é menos afetado.

Abordagem aos Efeitos Adversos mais Comuns neste Grupo de Doentes:

A. Hepatotoxicidade

Recomenda-se a monitorização regular das transaminases (AST/ALT), especialmente durante os primeiros meses de tratamento.

B. Gota e Hiperuricemia

A pirazinamida, um dos fármacos incluídos no esquema de tratamento da TB, pode agravar quadros de hiperuricemia em doentes diabéticos. Nestes casos, sugere-se a monitorização periódica dos níveis de ácido úrico, com ajuste terapêutico quando indicado.

C. Neuropatia Periférica

Os doentes diabéticos são intrinsecamente mais suscetíveis a desenvolver neuropatia periférica. A isoniazida, componente fundamental do tratamento da TB, pode potenciar ou agravar a neuropatia pré-existente. Para mitigar este risco, está indicado o uso profilático de piridoxina (vitamina B6) na dose de 10-25 mg/dia em todos os doentes diabéticos sob tratamento com isoniazida.

1.3.4.2. Gravidez

A tuberculose ativa não tratada representa um risco significativo para a mulher grávida e para o feto. É essencial que o tratamento seja iniciado o mais precocemente possível após o diagnóstico, a fim de garantir a saúde materna e prevenir a transmissão vertical para o recém-nascido. O adiamento do tratamento pode resultar em desfechos desfavoráveis quer para a mãe, quer para o recém-nascido.

O princípio fundamental na abordagem da tuberculose durante a gravidez é o início imediato do tratamento após confirmação diagnóstica. A tuberculose ativa deve ser tratada sem atrasos, utilizando regimes terapêuticos que sejam simultaneamente seguros para o desenvolvimento fetal e eficazes no controlo da doença.

O regime padrão de 6 meses - 2HRZE/4HR (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol nos primeiros 2 meses, seguidos de isoniazida e rifampicina por mais 4 meses), é considerado seguro durante a gestação e deve ser implementado como primeira linha de tratamento.

Na seleção dos fármacos antituberculosos durante a gestação, existem algumas considerações relevantes. A estreptomicina e outros medicamentos injetáveis da classe dos aminoglicosídeos devem ser evitados durante a gravidez, uma vez que a estreptomicina está associada a ototoxicidade fetal, podendo causar danos irreversíveis à audição do feto em desenvolvimento.

A monitorização cuidadosa da grávida com tuberculose em tratamento é essencial para garantir resultados favoráveis. Recomenda-se uma avaliação mensal da adesão ao tratamento e controlo dos efeitos adversos dos medicamentos e a monitorização regular da função hepática, uma vez que há maior risco de hepatotoxicidade durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre e no período pós-parto imediato.

Em casos de tuberculose ativa e não tratada durante a gravidez, existe um risco significativo de transmissão da infeção ao recém-nascido. O tratamento adequado e atempado é fundamental para prevenir este risco. A implementação do regime terapêutico padrão, com início imediato após o diagnóstico, constitui a melhor estratégia para proteger o feto e evitar complicações associadas à transmissão congénita da doença.

1.3.4.3. Pessoas Idosas

O tratamento da tuberculose em idosos requer uma abordagem individualizada e cuidadosamente ajustada devido a diversos fatores associados ao processo de envelhecimento. Comorbidades frequentes, a polimedicação, as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas à idade, e maior suscetibilidade a efeitos adversos dos fármacos antituberculosos são elementos que tornam o tratamento da TB nesta população particularmente desafiador.

As doenças crônicas comuns na população idosa, como diabetes mellitus, insuficiência renal e doenças cardiovasculares, podem aumentar significativamente o risco de efeitos adversos durante o tratamento da tuberculose. A diabetes, por exemplo, pode afetar a resposta imunológica e retardar a negatificação bacteriológica. A insuficiência renal pode levar à acumulação de metabolitos dos fármacos antituberculosos, potencializando sua toxicidade. As doenças cardiovasculares podem complicar o quadro clínico e limitar as opções terapêuticas disponíveis.

Os idosos frequentemente utilizam múltiplos medicamentos para o controle das suas comorbidades, o que aumenta substancialmente o risco de interações medicamentosas. Estas interações podem reduzir a eficácia do tratamento antituberculoso ou potencializar seus efeitos adversos. A rifampicina, em particular, é um potente indutor do sistema enzimático hepático, podendo alterar os níveis séricos de diversos fármacos comumente utilizados nas pessoas idosas, como anticoagulantes, antihipertensivos e hipoglicemiantes.

Neste grupo de pessoas verifica-se também um maior risco de efeitos adversos relacionados com os antibacilares. A hepatotoxicidade é particularmente preocupante, uma vez que a função hepática tende a diminuir com a idade. A nefrotoxicidade também representa um risco significativo, especialmente em idosos com comprometimento prévio da função renal. A neuropatia periférica induzida pela isoniazida ocorre com maior frequência nesta faixa etária, podendo ser confundida com neuropatias relacionadas a outras condições comuns em idosos, como a diabetes.

A adesão ao regime terapêutico pode ser comprometida em idosos devido a diversos fatores. Problemas cognitivos, como déficit de memória ou demência, podem dificultar o cumprimento do tratamento. O isolamento social, frequente neste grupo etário, pode reduzir o suporte necessário para a adesão ao tratamento. Adicionalmente, dificuldades no acesso ao sistema de saúde, seja por limitações físicas, económicas ou geográficas, podem comprometer o acompanhamento regular e a continuidade do tratamento.

1.3.4.4. Pessoas com Insuficiência Renal Crónica

O tratamento da tuberculose em pessoas com insuficiência renal crónica (IRC) exige uma abordagem personalizada devido à possibilidade de maior risco de toxicidade medicamentosa. Vários fármacos antituberculosos são eliminados principalmente pelos rins e, por isso, necessitam de ajustes das doses habituais. Uma gestão terapêutica adequada nestes doentes requer conhecimento específico sobre a farmacocinética dos medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose, perante uma redução da função renal.

a. Isoniazida

A isoniazida é administrada na dose usual de 5 mg/kg/dia, com um máximo de 300 mg diários. Em doentes com insuficiência renal crónica, não é necessário efetuar ajuste posológico, uma vez que este fármaco é metabolizado predominantemente pelo fígado. No entanto, é fundamental a administração concomitante de piridoxina (vitamina B6) na dose de 10-25 mg/dia para prevenir o desenvolvimento de neuropatia periférica, uma complicação mais frequente em doentes com compromisso renal.

b. Rifampicina

A rifampicina é utilizada na dose habitual de 10 mg/kg/dia, não excedendo os 600 mg diários. À semelhança da isoniazida, não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal, dado que a sua eliminação ocorre principalmente por via hepática. É crucial, contudo, uma vigilância reforçada de possíveis interações medicamentosas, particularmente com anticoagulantes e antidiabéticos, frequentemente prescritos a doentes com IRC.

c. Pirazinamida

A pirazinamida, cuja dose padrão é de 25 mg/kg/dia, requer ajustes específicos em doentes com função renal comprometida. Em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 30 mL/min ou em programa regular de diálise, recomenda-se a administração de 25-35 mg/kg, 3 vezes por semana, em vez da dosagem diária convencional. É importante monitorizar os níveis séricos de ácido úrico e estar atento ao desenvolvimento de manifestações clínicas de gota, uma vez que a pirazinamida pode induzir hiperuricemia.

d. Etambutol

O etambutol, administrado habitualmente na dose de 15 mg/kg/dia, também necessita de ajuste em doentes com IRC avançada. Em doentes com TFG inferior a 30 mL/min ou em diálise, a dose recomendada é de 15-25 mg/kg três vezes por semana. A monitorização regular da acuidade visual é essencial devido ao risco acrescido de neuropatia ótica, especialmente em doentes com função renal diminuída.

No doente sob diálise, a gestão dos fármacos da tuberculose requer considerações adicionais para garantir a eficácia do tratamento e minimizar a toxicidade. A pirazinamida e o etambutol devem ser administrados após a sessão de diálise para evitar a remoção excessiva dos fármacos durante o procedimento de diálise o que poderia comprometer a sua eficácia terapêutica. Nestes doentes, é fundamental implementar uma monitorização rigorosa e regular da função renal e dos níveis de eletrólitos, permitindo a deteção precoce de eventuais alterações que possam requerer novos ajustes terapêuticos ou intervenções adicionais.

1.3.4.4. Pessoas com Insuficiência Hepática Crônica

O tratamento da tuberculose em pessoas com insuficiência hepática crônica (IHC) representa um desafio terapêutico significativo, exigindo uma abordagem individualizada e criteriosa. Esta população requer especial atenção devido ao potencial hepatotóxico dos principais fármacos antituberculosos, nomeadamente isoniazida, rifampicina e pirazinamida, que podem agravar a disfunção hepática pré-existente. A classificação de Child-Turcotte-Pugh (CTP) é amplamente utilizada na prática clínica para avaliar a gravidade da doença hepática e permite prever a tolerância aos medicamentos, servindo como base para as decisões terapêuticas neste contexto.

As recomendações terapêuticas para diferentes classes de Insuficiência Hepática são:

a. Doença Hepática Leve (CTP ≤ 7)

Em doentes com insuficiência hepática leve, caracterizada por uma pontuação CTP igual ou inferior a 7, o regime terapêutico incluindo isoniazida, rifampicina e etambutol é geralmente bem tolerado. No entanto, recomenda-se a exclusão da pirazinamida do esquema terapêutico, devido ao seu elevado potencial hepatotóxico, o qual poderia precipitar uma descompensação hepática nestes doentes já vulneráveis.

A duração do tratamento neste grupo deve ser adaptada para compensar a ausência da pirazinamida, consistindo em 2 meses de fase intensiva com isoniazida, rifampicina e etambutol, seguidos de 7 meses de fase de manutenção com isoniazida e rifampicina. Esta extensão da duração total para 9 meses visa garantir a eficácia do tratamento, apesar da omissão de um dos fármacos bactericidas principais.

b. Doença Hepática Moderada (CTP 8-10)

Nos doentes com insuficiência hepática moderada, evidenciada por uma pontuação CTP entre 8 e 10, recomenda-se uma abordagem mais conservadora, utilizando apenas um fármaco com potencial hepatotóxico, preferencialmente a rifampicina. Este antibiótico é selecionado devido à sua potente ação bactericida e menor hepatotoxicidade comparativamente à isoniazida ou pirazinamida.

Em alternativa, pode considerar-se um esquema constituído por fármacos "poupadores do fígado", como etambutol, uma fluoroquinolona (por exemplo, levofloxacina ou moxifloxacina) e amicacina. Este regime minimiza o risco de hepatotoxicidade adicional, embora possa ser menos eficaz que os esquemas convencionais.

c. Doença Hepática Grave (CTP ≥ 11)

Nos doentes com insuficiência hepática grave, definida por uma pontuação CTP igual ou superior a 11, a abordagem terapêutica deve evitar todos os fármacos com potencial hepatotóxico, incluindo a isoniazida, rifampicina e pirazinamida. Nestes casos, é imperativa a colaboração de uma equipa multidisciplinar, incluindo especialistas em tuberculose e doenças hepáticas, para delinear um regime alternativo adequado.

É importante notar que, na impossibilidade de utilizar isoniazida e rifampicina, os dois pilares do tratamento antituberculoso, o caso deve ser gerido como tuberculose multirresistente (TBMR), com as implicações terapêuticas e prognósticas associadas a esta classificação. Isto implica a utilização de fármacos de segunda linha, monitorização mais intensiva e, frequentemente, uma duração prolongada do tratamento.

1.3.5. Monitorização

A monitorização do tratamento da TB suscetível a fármacos é essencial para avaliar a resposta à terapêutica, garantir a adesão e identificar precocemente problemas como reações adversas ou falhas no tratamento, permitindo assim intervenções oportunas para melhorar os resultados clínicos.

O sucesso do tratamento depende de vários factores, sendo o cumprimento da medicação, um dos pontos mais importantes para a cura do doente e redução do risco de resistências. A TOD, constitui uma das formas mais importantes no controlo da TB, monitorizando a adesão ao tratamento, as dificuldades na toma e a identificação precoce de efeitos adversos. Contudo, devem ser adotadas estratégias facilitadoras da TOD, nomeadamente o recurso às plataformas digitais como a vídeo-consulta, reduzindo a necessidade de deslocação diária às instituições de saúde.

A avaliação clínica deve incluir visitas semanais durante o primeiro mês de tratamento e, após a estabilização do doente, podem ser mensais. Deve ser monitorizada a presença de sintomas como tosse, expectoração, febre e perda de peso. O peso corporal deve ser registado mensalmente, permitindo o ajuste das doses, se necessário. A realização de exame físico regular é essencial para detetar reações adversas e avaliar a adesão ao tratamento.

No que se refere aos exames bacteriológicos, estes devem incluir a microscopia direta e a cultura de expectoração no início do tratamento, ao final do primeiro e do segundo mês, bem como no final do tratamento. A microscopia direta deve ser realizada quinzenalmente até que se verifique a sua negatividade, funcionando como medida de avaliação do risco de transmissão e de resposta terapêutica. As culturas podem ser feitas mensalmente até à sua negatividade sendo um critério obrigatório no momento de transição para a fase de manutenção do tratamento. Importa salientar que os testes moleculares estão indicados exclusivamente para diagnóstico, não sendo indicados para a monitorização da evolução terapêutica.

A radiografia de tórax deve ser efetuada no início do tratamento, no final do segundo mês e no final do tratamento, sendo especialmente útil na monitorização da progressão da doença em casos pulmonares e em determinadas formas extrapulmonares.

Devem ser monitorizados regularmente parâmetros analíticos como as transaminases, creatinina e hemograma, com o objetivo de identificar precocemente toxicidade associada aos medicamentos, sobretudo em doentes com comorbilidades.

A frequência da monitorização deve ser superior nos dois primeiros meses de tratamento, com posterior redução para um controlo mensal. Sinais de alerta clínicos, como febre persistente ou perda de peso, devem ser sempre investigados para excluir a presença de resistências aos fármacos ou falha terapêutica.

Tabela 3 - **Monitorização do tratamento na tuberculose**

Avaliação Clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorização de sintomas (tosse, expectoração, febre, perda de peso) - Exame físico regular - Peso corporal (para ajuste de dose) 	<ul style="list-style-type: none"> - Semanal no 1.º mês - Mensal após estabilização - Peso: mensalmente
Exames Bacteriológicos	<ul style="list-style-type: none"> - Exame direto e cultura de expectoração - Exames diretos quinzenais até negatividade - Culturas mensais até negatividade - Testes moleculares (apenas para diagnóstico) 	<ul style="list-style-type: none"> - Início do tratamento - Fim do 1.º e 2.º mês - Fim do tratamento - Diretos: quinzenalmente até negativarem - Culturas: mensalmente até negativarem
Radiografia de Tórax	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação da progressão em TB pulmonar e formas extrapulmonares 	<ul style="list-style-type: none"> - Início do tratamento - Fim do 2.º mês - Fim do tratamento
Estudos Laboratoriais	<ul style="list-style-type: none"> - Transaminases, creatinina, hemograma - Avaliação de toxicidade, especialmente em doentes com comorbilidades 	<ul style="list-style-type: none"> - Regularmente, conforme risco e quadro clínico do paciente
Frequência da Monitorização	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação intensiva no início - Investigação de sinais de alerta (febre persistente, perda de peso) 	<ul style="list-style-type: none"> - Mais frequente nos 2 primeiros meses - Mensal após estabilização

Perante falta de resposta terapêutica: 1) devem ser confirmadas as doses prescritas e a sua adequação ao peso do doente; 2) deve ser confirmada a adesão e garantir o registo do cumprimento do tratamento; 3) deve ser revisto o teste de suscetibilidade (TSA), repetindo os testes moleculares de resistências e os exames fenotípicos.

Contudo, perante um doente que cumpre corretamente o tratamento, em que as doses são adequadas e nos casos em que o TSA demonstra suscetibilidade ao tratamento instituído, deve ser considerada a hipótese de mal-absorção dos medicamentos. Nestes casos, a monitorização terapêutica pode ser uma ajuda no ajuste de doses prescritas e em doentes críticos, a administração intravenosa deve ser considerada até que se verifique melhoria do quadro de mal-absorção.

1.4. Tratamento da tuberculose com resistência à Isoniazida e com suscetibilidade à Rifampicina

Um ponto crítico na gestão da TB com resistência à isoniazida (Hr-TB) é a obrigatoriedade de realizar testes moleculares para verificar a suscetibilidade às fluoroquinolonas, especialmente antes de incluir a levofloxacina no regime terapêutico.

O esquema terapêutico padrão para tuberculose com resistência à isoniazida e suscetibilidade à rifampicina (Hr-TB) consiste na administração de um regime de seis meses com levofloxacina, rifampicina, etambutol e pirazinamida (6LfxREZ). Este regime é recomendado desde que a resistência à rifampicina tenha sido devidamente excluída. A levofloxacina (Lfx) é administrada durante todo o período, em associação com rifampicina (R), etambutol (E) e pirazinamida (Z). Embora o uso de doses elevadas de isoniazida (10–15 mg/kg por dia)³ tenha sido considerado em determinadas situações, sua eficácia não está comprovada, especialmente em contexto de resistência de alto nível, geralmente associada a mutações no gene *katG*. Por isso, recomenda-se a otimização dos esquemas existentes, substituindo a isoniazida em alta dose por alternativas mais seguras e eficazes.

As doses recomendadas para o tratamento da Hr-TB são: levofloxacina, entre 750 e 1000 mg por dia, ajustada ao peso do doente; rifampicina, 10 mg/kg por dia; etambutol, 15–20 mg/kg por dia; e pirazinamida, 25 mg/kg por dia. A isoniazida, em doses de até 15 mg/kg por dia, pode ser considerada em casos selecionados, particularmente quando a estirpe de *Mycobacterium tuberculosis* apresenta mutações apenas no gene *inhA*. Durante a fase de manutenção, o esquema deve ser composto por rifampicina, levofloxacina e etambutol, sendo fundamental a redução da dose de etambutol para 15 mg/kg/dia e a realização de monitorização oftalmológica periódica devido ao risco de toxicidade ocular.

A duração recomendada do tratamento é de seis meses. No entanto, essa duração pode ser prolongada em casos de doença extensa ou extrapulmonar, conforme a evolução clínica e os achados bacteriológicos. Durante o tratamento, os doentes devem ser monitorizados regularmente quanto à resposta terapêutica. A monitorização de eventos adversos é essencial, destacando-se a necessidade de atenção ao risco de prolongamento do intervalo QT associado à levofloxacina, especialmente em doentes com predisposição para arritmias, o que pode exigir avaliação cardíaca periódica.

³ Gerussi V, Petersen T, Bonnet I, Aubry A, Bachir M, Gyde E, Morel F, Poignon C, Rached B, Pourcher V, Rioux C, Vallois D, Veziris N, Robert J, Guglielmetti L. Evaluation of High-Dose Isoniazid in Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment. *Emerg Infect Dis.* 2025 Mar;31(3):633-636. doi: 10.3201/eid3103.241473. PMID: 40023825; PMCID: PMC11878312.

1.5. Abordagem dos efeitos adversos aos anti-tuberculosos

Este capítulo aborda os efeitos colaterais mais comuns associados aos fármacos antibacilares e as estratégias recomendadas para a sua gestão, visando garantir a segurança do doente e promover a adesão ao tratamento.

A **hepatotoxicidade** constitui uma das reações adversas mais significativas, estando principalmente associada à isoniazida, rifampicina e pirazinamida. Os sintomas incluem fadiga, náuseas, vômitos, dor abdominal e icterícia. A monitorização regular dos níveis de transaminases (ALT/AST) é fundamental durante o tratamento. Recomenda-se a suspensão dos fármacos hepatotóxicos quando os níveis de ALT/AST excedem 5 vezes o limite superior normal ou 3 vezes este valor na presença de sintomatologia. A reintrodução medicamentosa deve ocorrer após estabilização dos níveis enzimáticos (< 2 vezes o valor normal), iniciando-se pelo etambutol, seguido da rifampicina e isoniazida em doses progressivamente crescentes, atingindo a dose total de cada fármaco em cerca de três dias. Em casos de toxicidade grave, recomenda-se a suspensão da pirazinamida do esquema terapêutico.

Os **efeitos gastrointestinais**, como náuseas, vômitos e epigastralgias, são frequentemente associados à rifampicina, pirazinamida e isoniazida. Para minimizar estes efeitos, recomenda-se a administração dos medicamentos com refeições leves e, quando necessário, a prescrição de antieméticos ou protetores gástricos, como um inibidor da bomba de prótons.

As **lesões cutâneas** podem manifestar-se desde quadros ligeiros até complicações graves, como o Síndrome de Stevens-Johnson. Associam-se frequentemente ao uso de rifampicina, isoniazida ou etambutol. Nas manifestações ligeiras, pode manter-se o tratamento utilizando concomitantemente um anti-histamínico. Contudo, perante reações cutâneas graves, é imperativo suspender imediatamente o tratamento e orientar o doente para investigação de alergia medicamentosa.

A **neuropatia periférica**, caracterizada por formigueiro e dormência nas extremidades, está predominantemente associada à isoniazida. A administração profilática de vitamina B6 (piridoxina) em doses de 25-50 mg/dia é recomendada, podendo-se ajustar a dose de isoniazida caso os sintomas persistam.

Os **distúrbios visuais**, particularmente a neurite ótica com dificuldade na discriminação cromática (vermelho/verde) e potencial perda de visão, são efeitos associados ao etambutol. A monitorização da função visual durante o tratamento é essencial, devendo-se suspender o etambutol perante a ocorrência de alterações visuais.

A **toxicidade renal**, manifestada como insuficiência renal aguda, está principalmente associada à rifampicina. A monitorização regular da função renal através da creatinina sérica e ureia é recomendada, devendo-se suspender a rifampicina em casos de disfunção renal grave.

O **prolongamento do intervalo QT**, frequentemente assintomático, mas com risco de desenvolvimento de arritmias, é um efeito adverso característico das fluoroquinolonas. Recomenda-se a monitorização eletrocardiográfica em doentes de alto risco e a suspensão do fármaco perante evidência de prolongamento do intervalo QT. Por fim, as **reações de hipersensibilidade**, manifestadas por febre e exantema cutâneo, podem ser desencadeadas por qualquer fármaco antibacilar. Em casos graves, o tratamento deve ser suspenso, enquanto nos quadros ligeiros pode-se controlar com o uso concomitante de corticóide e anti-histamínico, sendo sempre recomendável o estudo alergológico subsequente.

2. Diagnóstico e Tratamento de Infecção por MTC

A Infecção por MTC constitui um estado não ativo da doença, caracterizado pela presença do *Mycobacterium tuberculosis* no organismo sem manifestações clínicas, radiológicas ou bacteriológicas de doença ativa, resultante da exposição prévia a um caso de tuberculose infecciosa. A sua identificação e abordagem terapêutica assumem importância crucial na estratégia de controlo da tuberculose, uma vez que o tratamento preventivo reduz significativamente o risco de progressão para doença ativa (em 60-90%, dependendo do regime terapêutico). O rastreio sistemático torna-se, assim, imperativo em grupos populacionais com maior risco de exposição ao bacilo (contactos próximos de doentes com tuberculose pulmonar, profissionais de saúde, imigrantes de países de alta incidência) e naqueles que, após exposição e infecção, apresentam maior probabilidade de evolução para doença ativa (imunodeprimidos, crianças com idade inferior a 6 anos, pessoas com silicose, insuficiência renal crónica ou diabetes). Os testes imunológicos, nomeadamente o teste de libertação de interferão-gama (IGRA) e o teste tuberculínico (TST), constituem o gold-standard para documentar I, oferecendo evidência de resposta imunitária contra antígenos do MTC. Contudo, é fundamental salientar que estes testes não distinguem entre infecção latente e doença ativa, tornando imprescindível uma avaliação clínica meticulosa complementada por exames imagiológicos, para excluir definitivamente a presença de tuberculose ativa antes da instituição de qualquer regime preventivo.

2.1. Grupos de Risco para Infecção

O rastreio é indicado em indivíduos com maior risco de exposição a MTC, maior risco de progressão para TB ativa ou de formas graves de doença, tais como:

- **Contactos próximos de casos de TB ativa.**
- **Pessoas que vivem com VIH.**
- **Pessoas sob terapias biológicas**, como inibidores de TNF-alfa e outros biológicos.
- **Pessoas** expostas a sílica, profissionais de saúde e populações em regime prisional.
- **Migrantes e refugiados** oriundos de regiões com alta prevalência de TB.

2.1.1. Rastreio de contactos próximos com TB ativa

- O risco de transmissão do MTC depende dos seguintes fatores:
- Características do caso infeccioso;
- Proximidade, frequência e duração do contacto;
- Características do local onde ocorreu o contacto;
- Características do contacto.

Tabela 4 – **Estimativa do período de contagiosidade**

Presença de sintomas	Microscopia direta positiva	Radiografia de tórax com cavitação	Período de contagiosidade estimado
Sim	Não	Sim ou Não	3 meses antes do início dos sintomas ou do primeiro achado consistente com a doença.
Sim	Sim	Sim	3 meses antes do resultado do exame direto ou do primeiro achado consistente com a doença.
Não	Sim	Sim	3 meses antes do primeiro achado consistente com a doença.
Não	Não	Não	4 semanas antes do resultado do exame cultural

Na identificação dos contactos em risco e com indicação para rastreio, são definidos como contactos próximos as pessoas com 8 ou mais horas cumulativas de contacto (durante o período de contagiosidade), nos casos em que o doente tem baciloscopia positiva, ou com 40 ou mais horas cumulativas de contacto (durante o período de contagiosidade) nos casos em que o doente tem baciloscopia negativa e cultura positiva para MTC.

Contudo, também devem ser considerados para rastreio aqueles que, tendo apenas contacto esporádico com o caso, apresentem algum estado de imunossupressão que os coloque em risco acrescido de desenvolver doença (crianças com menos de 6 anos de idade, doentes com medicação imunossupressora ou infeção VIH).

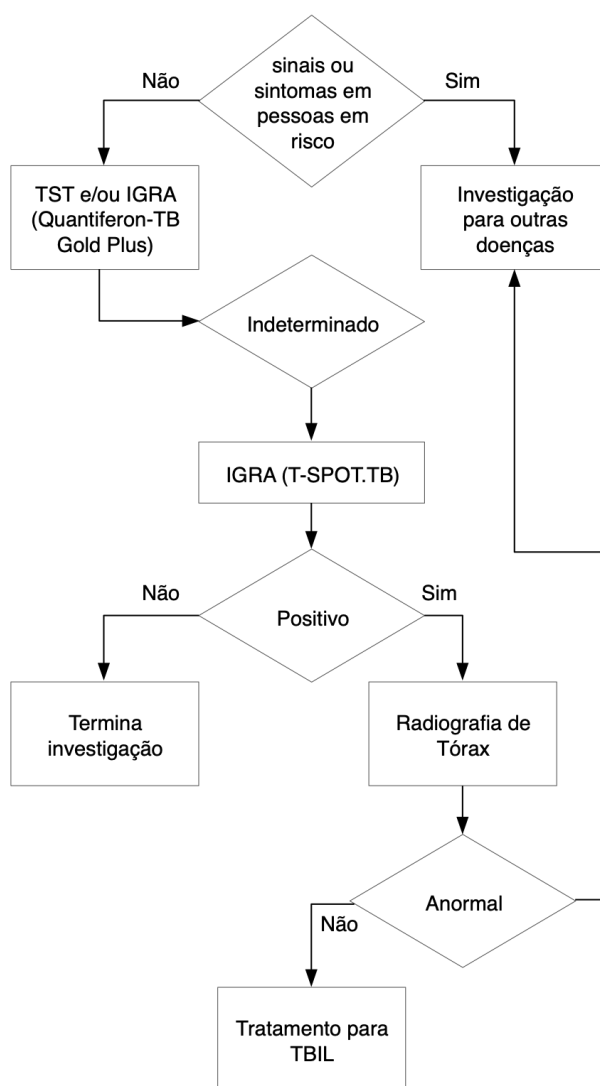
O rastreio deve ser alargado para contactos esporádicos, sempre que sejam diagnosticados casos adicionais de doença no âmbito do primeiro rastreio, ou haja evidência de transmissão recente traduzida por: $\geq 15\%$ de infetados (proporção de contactos com IGRA positivo) ou a existência de crianças com menos de 6 anos infetadas ou doentes, na primeira fase de rastreio.

2.2. Diagnóstico da Infecção

O diagnóstico da infecção latente (IL) segue um processo estruturado, especialmente adaptado aos grupos de risco:

1. **Pesquisa de Sintomas:** a pesquisa de sintomas é o primeiro passo. Deve ser avaliada a presença de tosse persistente, febre, suores noturnos e perda de peso.
2. **Radiografia de Tórax:** A radiografia de tórax deve ser realizada para excluir TB ativa.
3. **Testes Imunológicos:**
 1. Os testes imunológicos disponíveis são: testes tuberculínico, Quantiferon TB Gold e T-Spot TB
 1. O teste QuantiFERON-TB Gold® avalia a resposta do sistema imunológico da ativação de células T a uma possível infecção por MTC. Em resumo, as células T imuno-responsivas tornam-se sensibilizadas à exposição de vários antígenos de TB de alta especificidade o que resulta na produção de IFN gama. A existência ou ausência de IFN gama traduz-se num teste positivo ou negativo para IL. Este teste tem demonstrado utilidade relativa em pacientes em idade pediátrica, bem como naqueles com comorbilidade VIH. O teste QuantiFeron-TB Gold® Plus, atualmente em uso em Portugal, otimiza a quantificação da resposta associada aos linfócitos CD4+ e CD8+ aumentando, assim, a acuidade diagnóstica de infecção nas crianças e pessoas que vivem com VIH
 2. O teste T-SPOT TB® é o único exame de sangue aprovado pelo FDA para pacientes a partir dos 2 anos de idade. Os princípios do teste são semelhantes ao QuantiFERON-TB Gold®, contudo, enquanto que este mede a concentração de INF gama libertada pelos linfócitos T no plasma, o T-SPOT TB® deteta as células produtoras de IFN gama após estimulação com antígenos específicos, aumentando a sua sensibilidade perante misturas separadas de antígenos de alta especificidade. A sensibilidade do teste T-SPOT TB® não é afetada pela idade ou estado de imunossupressão do paciente. Atualmente, o teste T-SPOT TB® permite uma automatização quase completa e tempos entre colheita e análise do sangue aumentados (cerca de 30h).
 - o **Imunocompetentes:** IGRA é o teste padrão.
 - o **Imunocomprometidos (ex.: sob biológicos ou candidatos a biológicos, pessoas a viver com o VIH):** Para aumentar a sensibilidade, recomenda-se o uso simultâneo de **TST e IGRA**. A combinação dos dois testes permite aumentar a sensibilidade. O T.SPOT.TB tem particular utilidade nos doentes imunocomprometidos com resultados indeterminados (Figura 1)

Fig.1 - Fluxograma de utilização de T-SPOT.TB no diagnóstico da Infecção latente



*Adaptado de: Pagnoncelli M, Arosio M, Genovesi A, Napolitano G, Farina C. Performance of the T-SPOT.TB test in patients with indeterminate QuantiFERON-TB Gold Plus results: proposal for an algorithm for the diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. *Infez Med.* 2024 Dec 1;32(4):525-531. doi: 10.53854/liim-3204-11. PMID: 39660151; PMCID: PMC11627487.

2.2.1. Rastreio em Doentes sob tratamento com Biológicos

A utilização de terapias biológicas, particularmente inibidores de TNF- α , revolucionou o tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias, mas está associada a um risco significativamente aumentado de reativação de IL. Este risco varia de acordo com a classe de biológicos, sendo mais elevado em inibidores de TNF- α e menor em inibidores de interleucinas e de células β . A tabela 5 compara os riscos de reativação de TB em pacientes tratados com diferentes biológicos, evidenciando a importância de um rastreio e monitorização rigorosos em grupos de alto risco.

Tabela 5 - **Risco de tuberculose de acordo com diferentes terapias biológicas**

Alvo	Nome genérico	Risco de TB	Terapia preventiva
TNF	Infliximab	Alto	Sim
	Adalimumab	Alto	Sim
	Etanercept	Médio	Sim
	Golimumab	Alto	Sim
	Certolizumab pegol	Alto	Sim
IL6R	Tocilizumab	Potencialmente alto	Sim
	Sarilumab	Potencialmente alto	Sim
JAKs	Tofacitinib	Alto	Sim
	Baricitinib	Alto	Sim
	Upadacitinib	Alto	Sim
	Filgotinib	Alto	Sim
PD1/PD-L1	Pembrolizumab	Potencialmente alto	Sim
	Nivolumab	Potencialmente alto	Sim
CD80/86	Abatacept	Baixo	Sim ^{a,b}
IL 12/23	Ustekinumab	Baixo	Sim ^{a,b}
IL23	Guselkumab	Baixo	Sim ^{a,b}
	Risankizumab	Baixo	Sim ^{a,b}
	Tildrakizumab	Baixo	Sim ^{a,b}
IL 1	Anakinra	Baixo	Sim ^{a,b}
	Canakinumab	Baixo	Sim ^{a,b}
IFNAR1	Anifrolumab	Baixo	Sim ^{a,b,c}
Integrina	Vedolizumab	Baixo	Sim ^{a,b}
IL 17	Secukinumab	Baixo	Não ^{a,b,c}
	Ixekizumab	sBaixo	Não ^{a,b,c}
	Brodalumab	Baixo	Não ^{a,b,c}

^a Baixa incidência devido ao rastreio de rotina nos estudos

^b Risco teórico baixo

^c De acordo com o resumo das características do produto, não requer rastreio

Todas as pessoas candidatas a terapias biológicas devem ser rastreadas para IL antes do início do tratamento, utilizando os seguintes passos:

1. Rastreio Inicial

Sintomas e História Clínica	Pesquisa de sintomas sugestivos de TB ativa e história de exposição
Testes Laboratoriais	Realização de TST e IGRA simultaneamente
Imagiologia	Radiografia de tórax para exclusão de TB ativa

2. Tratamento Preventivo (II)

Após exclusão de doença ativa	Se houver qualquer uma das seguintes condições:
	<ul style="list-style-type: none"> • História de exposição • Sequelas de TB não tratada • Rastreio positivo (TST ou IGRA)

3. Monitorização E Seguimento

3.1 Reavaliação Periódica

Após viagens	Reavaliação após viagens a áreas endémicas
Após exposição	Reavaliação após exposição a pessoa com tuberculose

3.2 Monitorização Contínua

Efeitos adversos dos biológicos	Monitorização contínua
Regimes de prevenção de TB	Monitorização contínua

3.3 Rastreio Anual Durante Medicação Biológica

Clínica	Avaliação clínica anual
Imagiologia	Radiografia de tórax anual
Avaliação de exposição	Pesquisa de novas exposições
Testes imunológicos	Repetição anualmente, se anteriores negativos

3.4 Indicações para Tratamento Preventivo Durante Biológicos

Nova exposição	Tratamento preventivo (mesmo que já tenha realizado tratamento preventivo prévio)
Viragem do teste imunológico	Tratamento preventivo

3.5 Considerações Especiais

O tratamento preventivo deverá ser sempre precedido de exclusão de doença

Não exige a suspensão do tratamento biológico, ao contrário do que sucede no caso de TB ativa

2.3. Tratamento Preventivo da Infecção

Os esquemas terapêuticos incluem:

1. **Isoniazida + Rifampicina (3 meses):** Este esquema curto é o preferencial e pode melhorar a adesão ao tratamento.
2. **Isoniazida + Rifapentina (12 semanas):** Este regime administrado uma vez por semana durante 12 semanas tem sido recomendado devido à sua conveniência e eficácia.
3. **Isoniazida (6-9 meses):** Monoterapia com isoniazida foi, até recentemente, o regime mais comum. A eficácia é comprovada, mas o longo período de tratamento pode afetar a adesão.
4. **Rifampicina (4 meses):** Uma alternativa curta, com menor toxicidade hepática, particularmente útil nos casos de toxicidade à isoniazida e nos casos de contactos com doentes com tuberculose resistente à isoniazida.
5. **Isoniazida + Rifapentina (1 mês):** A opção de tratamento diário durante um mês deverá ser a opção a considerar em pacientes cujo risco de abandono é elevado.

2.3.1. Monitorização e Seguimento

Durante o tratamento preventivo da I, são necessárias medidas para garantir a segurança do paciente e a adesão ao regime:

- **Monitorização de efeitos adversos:** A isoniazida pode causar hepatotoxicidade, especialmente em pessoas mais idosas ou com comorbilidades hepáticas. A função hepática deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento.
- **Adesão ao tratamento:** A adesão é fundamental para o sucesso do tratamento. A introdução de regimes curtos, como a combinação de isoniazida e rifapentina, facilita a adesão e minimiza a toxicidade.

3. Interações Medicamentosas no Tratamento da Tuberculose

Sendo a TB uma doença que requer o uso prolongado de múltiplos fármacos, existe maior possibilidade de interações medicamentosas, especialmente em pessoas com comorbidades polimedicadas. A compreensão dessas interações é crucial para otimizar o tratamento, prevenir efeitos adversos e garantir a adesão à terapêutica.

3.1. Principais Fármacos Anti-TB e Interações

Os principais fármacos utilizados no tratamento da TB, como a rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, têm o potencial de interagir com outros medicamentos, afetando sua eficácia ou aumentando a toxicidade.

1. Rifampicina

- **Interações:** A rifampicina é um potente indutor das enzimas hepáticas do citocromo P450, especialmente CYP3A4, o que pode reduzir os níveis plasmáticos de muitos medicamentos, como contraceptivos orais, anticoagulantes (warfarina), imunossupressores (ciclosporina), e antirretrovirais (efavirenz). (Tabela 4)
- **Condições associadas:** Hepatotoxicidade quando combinada com outros fármacos hepatotóxicos, como isoniazida e pirazinamida.

2. Isoniazida

- **Interações:** A isoniazida é um inibidor do citocromo P450 e pode aumentar a toxicidade de medicamentos como anticonvulsivantes (fenitoína), antidepressivos tricíclicos e outros fármacos metabolizados pelo fígado.
- **Ações recomendadas:** Monitorizar os níveis de fenitoína e ajustar as doses conforme necessário para evitar toxicidade neurológica.

3. Pirazinamida

- **Interações:** Quando combinada com outros fármacos hepatotóxicos, como rifampicina e isoniazida, o risco de hepatotoxicidade aumenta. A pirazinamida também pode aumentar os níveis de ácido úrico.

4. Etambutol

- **Interações:** Não possui muitas interações medicamentosas conhecidas, mas pode interagir com antiácidos contendo alumínio, que reduzem sua absorção.

3.2. Interações com Medicamentos Não-Tuberculosos

Pacientes com TB têm frequentemente comorbidades, como HIV, diabetes, ou uso de terapias imunossupressoras, o que requer especial atenção às interações medicamentosas.

- **Antirretrovirais (HIV):** Interações significativas entre rifampicina e inibidores de protease (ex.: lopinavir/ritonavir), que podem reduzir a eficácia dos antirretrovirais. Alternativas como rifabutina são recomendadas nesses casos.
- **Diabetes:** A rifampicina pode aumentar o metabolismo de antidiabéticos orais, como sulfonilureias, necessitando de ajuste terapêutico.

3.3. Recomendações para a Prática Clínica

- **Ajustes de dose e monitorização:** A monitorização terapêutica de fármacos deve ser realizada em pessoas de alto risco para garantir níveis terapêuticos adequados e minimizar toxicidade.
- **Educação dos pacientes:** Informar os pacientes sobre os possíveis efeitos das interações medicamentosas, incluindo a possível redução da eficácia dos contraceptivos orais, para que possam tomar medidas preventivas.

Tabela 6 - **Interações Medicamentosas da Rifampicina**

Medicamento	Interação com Rifampicina	Recomendação/Ação
Contraceptivos Orais	Reduz a eficácia ao aumentar o metabolismo hepático (via CYP3A4)	Considerar métodos contraceptivos alternativos (ex.: DIU, preservativos)
Anticoagulantes (Warfarina)	Reduz os níveis plasmáticos, diminuindo a eficácia	Monitorizar INR e ajustar a dose conforme necessário
Antirretrovirais (Inibidores de Protease)	Reduz os níveis dos inibidores de protease (ex.: ritonavir, lopinavir)	Substituir rifampicina por rifabutina ou substituir/ajustar a dose dos antirretrovirais
Antiepiléticos (Fenitoína, Carbamazepina)	Reduz as concentrações plasmáticas, diminuindo a eficácia	Monitorizar níveis séricos e ajustar a dose dos antiepiléticos
Antidiabéticos orais (Sulfonilureias)	Aumenta o metabolismo, reduzindo a eficácia no controlo da glicose	Ajustar a dose dos antidiabéticos, substituir por metformina ou insulina e monitorizar a glicemia
Corticosteroides	Reduz os níveis plasmáticos de corticosteroides	Pode ser necessário aumentar a dose dos corticosteroides para manter o efeito terapêutico
Imunossuppressores (Ciclosporina, Tacrolimus)	Reduz as concentrações séricas, comprometendo a imunossupressão	Monitorizar os níveis séricos e ajustar a dose para manter os níveis terapêuticos adequados
Betabloqueadores	Reduz os níveis plasmáticos, comprometendo o controlo da pressão arterial	Monitorizar a pressão arterial e ajustar a dose dos betabloqueadores
Bloqueadores de Canais de Cálcio	Reduz a eficácia ao aumentar o metabolismo hepático	Monitorizar a eficácia terapêutica e ajustar a dose conforme necessário
Antifúngicos (Fluconazol, Itraconazol)	Reduz as concentrações séricas, diminuindo a eficácia	Considerar antifúngicos alternativos ou ajustar a dose dos antifúngicos
Opióides (Morfina, Fentanil)	Reduz a eficácia analgésica	Ajustar a dose dos opióides para garantir o controlo adequado da dor

Referências Bibliográficas

1. Akkerman OW, Duarte R, Tiberi S, Schaaf HS, Lange C, Alffenaar JWC, Denholm J, Carvalho ACC, Bolhuis MS, Borisov S, Bruchfeld J, Cabibbe AM, Caminero JA, Carvalho I, Chakaya J, Centis R, Dalcomo MP, D'Ambrosio L, Dedicoat M, Dheda K, Dooley KE, Furin J, García-García JM, van Hest NAH, de Jong BC, Kurhasani X, Märtson AG, Mpagama S, Torrico MM, Nunes E, Ong CWM, Palmero DJ, Ruslami R, Saktiawati AMI, Semuto C, Silva DR, Singla R, Solovic I, Srivastava S, de Steenwinkel JEM, Story A, Sturkenboom MGG, Tadolini M, Udwadia ZF, Verhage AR, Zellweger JP, Migliori GB. Clinical standards for drug-susceptible pulmonary TB. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2022 Jul 1;26(7):592-604. doi: 10.5588/ijtld.22.0228. PMID: 35768923; PMCID: PMC9272737.
2. Jonas DE, Riley SR, Lee LC, Coffey CP, Wang SH, Asher GN, Berry AM, Williams N, Balio C, Voisin CE, Kahwati LC. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2023 May 2;329(17):1495-1509. doi: 10.1001/jama.2023.3954. PMID: 37129650.
3. Lopes SR, Marçal M, Fernandes N, Silva F, Barbosa P, Vieira M, Ramos JP, Duarte R. Update in tuberculosis treatment: a scoping review of current practices. *Breathe (Sheff).* 2025 Mar 18;21(1):240232. doi: 10.1183/20734735.0232-2024. PMID: 40104253; PMCID: PMC11915131.
4. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A, Magdorf K, Hölscher C, Kampmann B, Arend SM, Detjen A, Bothamley G, Zellweger JP, Milburn H, Diel R, Ravn P, Cobelens F, Cardona PJ, Kan B, Solovic I, Duarte R, Cirillo DM; C. Lange; TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009 May;33(5):956-73. doi: 10.1183/09031936.00120908. PMID: 19407047.
5. Morán-Mendoza O, Marion SA, Elwood K, Patrick D, FitzGerald JM. Risk factors for developing tuberculosis: a 12-year follow-up of contacts of tuberculosis cases. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 Sep;14(9):1112-9. PMID: 20819255.
6. Motta I, Boeree M, Chesov D, Dheda K, Günther G, Horsburgh CR Jr, Kherabi Y, Lange C, Lienhardt C, McIlleron HM, Paton NI, Stagg HR, Thwaites G, Udwadia Z, Van Crevel R, Velásquez GE, Wilkinson RJ, Guglielmetti L; Study group on Mycobacteria (ESGMYC) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Recent advances in the treatment of tuberculosis. *Clin Microbiol Infect.* 2024 Sep;30(9):1107-1114. doi: 10.1016/j.cmi.2023.07.013. Epub 2023 Jul 22. PMID: 37482332.
7. Pagnoncelli M, Arosio M, Genovesi A, Napolitano G, Farina C. Performance of the T-SPOT.TB test in patients with indeterminate QuantiFERON-TB Gold Plus results: proposal for an algorithm for the diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. *Infez Med.* 2024 Dec 1;32(4):525-531. doi: 10.53854/liim-3204-11. PMID: 39660151; PMCID: PMC11627487.
8. Rath E, Bonelli M, Duftner C, Gruber J, Mandl P, Moazedi-Furst F, Pieringer H, Puchner R, Flick H, Salzer HJF, Weiss G, Winkler S, Skvara H, Moschen A, Hofer H, Feurstein J, Sautner J. Consensus Statement der Österreichischen Gesellschaften für Rheumatologie und Rehabilitation, Pneumologie, Infektiologie, Dermatologie und Gastroenterologie zum Umgang mit latenter Tuberkulose bei Therapien mit biologischen oder „targeted synthetic“ DMARDs („disease modifying antirheumatic drugs“) [National consensus statement by the Austrian Societies for Rheumatology, Pulmonology, Infectiology, Dermatology and Gastroenterology regarding the management of latent tuberculosis and the associated utilization of biologic and targeted synthetic DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs)]. *Z Rheumatol.* 2023 Mar;82(2):163-174. German. doi: 10.1007/s00393-022-01274-6. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36342525; PMCID: PMC9981509.
9. Alves RF, Hilário C, Ferreira NB, Cascais M, Ramos JP, Vieira M, Aguiar A, Duarte R. Tuberculosis risk during treatment with biological agents and Janus kinase inhibitors: an umbrella review. *Int J Tuberc Lung Dis.* Accepted for publication, 2025.

10. Saukkonen JJ, Duarte R, Munsiff SS, Winston CA, Mammen MJ, Abubakar I, Acuña-Villaorduña C, Barry PM, Bastos ML, Carr W, Chami H, Chen LL, Chorba T, Daley CL, Garcia-Prats AJ, Holland K, Konstantinidis I, Lipman M, Battista Migliori G, Parvez FM, Shapiro AE, Sotgiu G, Starke JR, Starks AM, Thakore S, Wang SH, Wortham JM, Nahid P. Updates on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis: An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025 Jan;211(1):15-33. doi: 10.1164/rccm.202410-2096ST. PMID: 40693952; PMCID: PMC11755361.
11. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, Bumbacea D, Cirillo DM, Dilektasli AG, Domínguez J, Duarte R, Ernst M, Eyuboglu FO, Gerogianni I, Girardi E, Goletti D, Janssens JP, Julander I, Lange B, Latorre I, Losi M, Markova R, Matteelli A, Milburn H, Ravn P, Scholman T, Soccacal PM, Straub M, Wagner D, Wolf T, Yalcin A, Lange C; TBNET. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Nov 15;190(10):1168-76. doi: 10.1164/rccm.201405-0967OC. PMID: 25303140.
12. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020
13. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment and care. 2025



Alameda D. Afonso Henriques, 45
1049-005 Lisboa
Tel.: +351 21 843 05 00
Email: geral@gds.min-saude.pt