

Grupo de Trabalho para Controle de Tuberculose no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Transcrevemos a seguir a nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes, do programa do Controle de Tuberculose do Ministério da Saúde, com as adaptações necessárias à sua aplicação no Hospital das Clínicas

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

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

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

O esquema básico com quatro fármacos é mundialmente utilizado, com excelentes resultados quanto à efetividade, em particular pela maior adesão ao tratamento. Espera-se com a introdução de um quarto fármaco aumentar o sucesso terapêutico e evitar o aumento da multirresistência (resistência a Rifampicina + Isoniazida). As vantagens da mudança da apresentação dos fármacos são, entre outras, o maior conforto do paciente, pela redução do número de comprimidos a serem ingeridos; a impossibilidade de tomada isolada de fármacos e a simplificação da gestão farmacêutica em todos os níveis.

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

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

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

Enfatiza-se a necessidade da organização dos níveis assistenciais no âmbito estadual e municipal, priorizando a atenção básica, e a formalização de uma rede integrada de referência e contra-referência. Continuarão disponíveis as medicações em formulações individualizadas para utilização em esquemas especiais. Para crianças até 10 anos continuará sendo preconizado o tratamento atual.

ESQUEMAS PARA TRATAMENTO DA TUBERCULOSE ESQUEMA BÁSICO PARA ADULTOS E ADOLESCENTES (2RHZE/4RH)

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

Indicações:

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

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

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

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

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

Recomenda-se a solicitação de cultura, identificação e teste de sensibilidade (TS) para todos os casos com baciloscopia positiva ao final do segundo mês de tratamento. De acordo com o resultado do TS será identificada a possível resistência aos fármacos e mudança do esquema será avaliada na unidade de referência. Até o retorno e avaliação do TS deverá ser mantido o esquema inicial.

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

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

Na meningoencefalite tuberculosa deve ser associado corticosteróide ao esquema anti-TB: prednisona oral (1 -2 mg/kg /dia) por quatro semanas ou dexametasona intra-venoso nos casos graves (0.3 a 0.4 mg /kg /dia), por 4-8 semanas, com redução gradual da dose nas quatro semanas subseqüentes

ESQUEMA PARA MULTIRRESISTÊNCIA

(2S₅ELZT / 4S₅ELZT / 12ELT)

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

Indicação: Resistência à RH, resistência à RH e outro(s) fármaco(s) de primeira linha, falência* ao esquema básico ou na impossibilidade do uso do esquema básico por intolerância a dois ou mais fármacos.

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

Regime	Fármaco	Faixa de peso (kg)	Dose	Meses
2S ₃ ELZT Fase intensiva 1ª etapa	Estreptomicina* frasco 1 g	Até 20 kg → 21 a 35 → 36 a 50 → >50 →	15 a 20 mg/kg/dia 500 mg/dia 750 a 1000 mg/dia 1.000 mg/dia	2
	Etambutol comprimido 400 mg	Até 20 kg → 21 a 35 → 36 a 50 → >50 →	20 a 25 mg/kg/dia 400 a 800 mg/dia 800 a 1200 mg/dia 1.200 mg/dia	
	Levofloxacin comprimido 250 e 500 mg ou frasco de 500 mg	Até 20 kg → 21 a 35 → 36 a 50 → >50 →	7,5 a 10 mg/kg/dia 250 a 500 mg/dia 500 a 750 mg/dia 750 mg/dia	
	Pirazinamida comprimido 500 mg	Até 20 kg → 21 a 35 → 36 a 50 → >50 →	35 mg/kg/dia 1000 mg/dia 1.500 mg/dia 1.500 mg/dia	
	Terizidona cápsula 250 mg	Até 20 kg → 21 a 35 → 36 a 50 → >50 →	15 a 20 mg/kg/dia 500 mg /dia 750 mg/dia 750 a 1000 mg/dia	
4S ₃ ELZT Fase intensiva 2ª etapa	Estreptomicina* frasco 1 g	Até 20 kg → 21 a 35 → 36 a 50 → >50 →	15 a 20 mg/kg/dia 500 mg/dia 750 a 1000 mg/dia 1.000 mg/dia	4
	Etambutol comprimido 400 mg	Até 20 kg → 21 a 35 → 36 a 50 → >50 →	20 a 25 mg/kg/dia 400 a 800 mg/dia 800 a 1200 mg/dia 1.200 mg/dia	
	Levofloxacin comprimido 250 e 500 mg ou frasco de 500 mg	Até 20 kg → 21 a 35 → 36 a 50 → >50 →	7,5 a 10 mg/kg/dia 250 a 500 mg/dia 500 a 750 mg/dia 750 mg/dia	
	Pirazinamida comprimido 500 mg	Até 20 kg → 21 a 35 → 36 a 50 → >50 →	35 mg/kg/dia 1000 mg/dia 1.500 mg/dia 1.500 mg/dia	
	Terizidona cápsula 250 mg	Até 20 kg → 21 a 35 → 36 a 50 → >50 →	15 a 20 mg/kg/dia 500 mg /dia 750 mg/dia 750 a 1000 mg/dia	
12ELT Fase de manutenção	Etambutol comprimido 400 mg	Até 20 kg → 21 a 35 → 36 a 50 → >50 →	20 a 25 mg/kg/dia 400 a 800 mg/dia 800 a 1200 mg/dia 1.200 mg/dia	12
	Levofloxacin comprimido 250 e 500 mg ou frasco de 500 mg	Até 20 kg → 21 a 35 → 36 a 50 → >50 →	7,5 a 10 mg/kg/dia 250 a 500 mg/dia 500 a 750 mg/dia 750 mg/dia	
	Terizidona cápsula 250 mg	Até 20 kg → 21 a 35 → 36 a 50 → >50 →	15 a 20 mg/kg/dia 500 mg /dia 750 mg/dia 750 a 1000 mg/dia	

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

ESQUEMAS ESPECIAIS PARA ADULTOS E ADOLESCENTES

Nos casos de intolerância moderada a grave, hepatotoxicidade ou hipersensibilidade, mantém-se a recomendação de reintrodução fármaco por fármaco, para a avaliação da necessidade de substituição do fármaco.

1. Doença Hepática prévia:

Ver páginas 35, 36 e 37 do *Guia para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Tuberculose* do HC-FMUSP

2. Hepatotoxicidade após início do tratamento:

Ver páginas 35, 36 e 37 do *Guia para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Tuberculose* do HC-FMUSP

3. Intolerância a um fármaco:

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

4- Polirresistência (R ou H + outro fármaco): Esquemas individualizados de acordo com o Teste de Sensibilidade

5- Tuberculose extensivamente resistente (do inglês – XDR, extensively drug resistant), resistência a RH + qualquer fluoroquinolona + um dos três fármacos injetáveis de segunda linha: Amicacina, Kanamicina e Capreomicina - Esquemas individualizados com fármacos de reserva avaliados por profissionais experientes no manejo deste tipo de paciente.

Os casos de falência ou multirresistência, e os que necessitem de esquemas especiais devem ser encaminhados para os centros de referência, notificados no Sistema de Informação para Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE TB) e devidamente encerrados no SINAN.

Informações complementares

A adesão ao tratamento deve ser privilegiada e verificada em todas as suspeitas de falência paralelamente a solicitação de cultura e Teste de Sensibilidade.

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

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

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

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

Referências Bibliográficas

- 1- Tuberculose Guia de Vigilância Epidemiológica – FUNASA, Ministério da Saúde, 2002
- 2- Ali J. Hepatotoxic effects of tuberculosis therapy. A practical approach to a tricky management problem. *Postgrad Med.* 1996 May;99(5):217-20, 30-1; 35-6.
- 3- Blomberg B, Fourie B. Fixed-dose combination drugs for tuberculosis: application in standardised treatment regimens. *Drugs.* 2003;63(6):535-53.
- 4- Chung WS, Chang YC, Yang MC. Factors influencing the successful treatment of infectious pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Jan;11(1):59-64.
- 5- Laing RO, McGoldrick KM. Tuberculosis drug issues: prices, fixed-dose combination products and second-line drugs. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000 Dec;4(12 Suppl 2):S194-207.
- 6- Treatments of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd edition – World Health Organization 2003
- 7- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – emergency update – World Health Organization 2008
- 8- WingWY, Chi KC, et al. Comparative Roles of Levofloxacin and Ofloxacin in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Preliminary Results of a Retrospective Study From Hong Kong. *Chest*/124/4 1476-1481, 2003