

Manejo Hospitalar da Tuberculose

Última revisão:11/01/2019
Estabelecido em:30/09/2007

Responsáveis / Unidad

Ednei Pereira Guimarães – Médico | HJK

Olavo Dias Junior – Médico | HJK

Colaboradores

Marina de Aguiar Oliveira – Enfermeira | HRJP

Validadores

Comissão Central de protocolos Clínicos

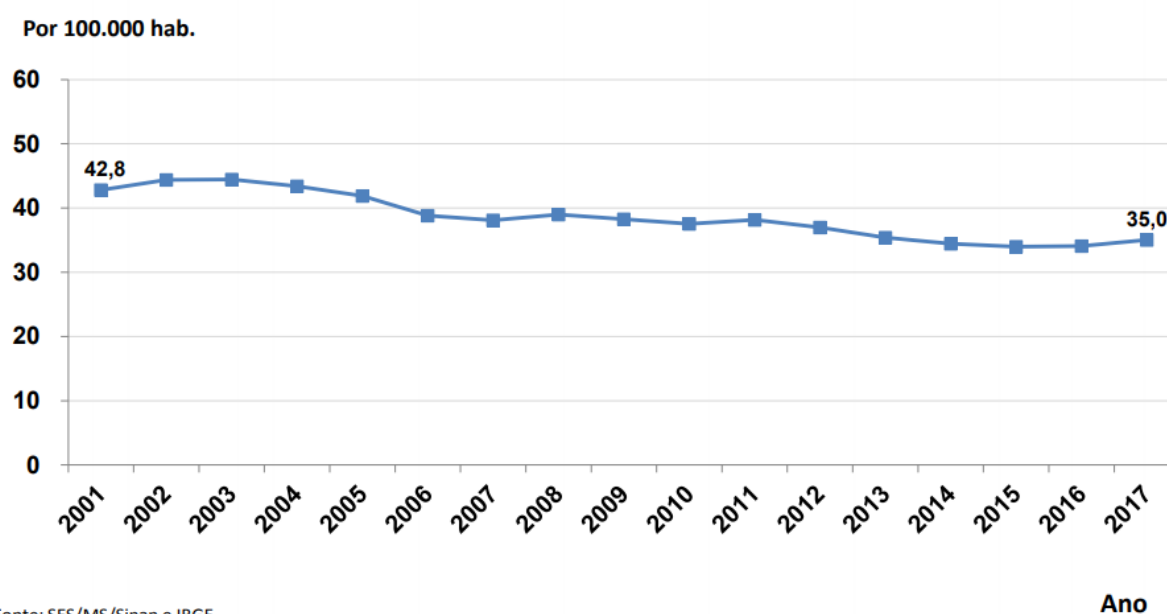
Disponível em www.fhemig.mg.gov.br
e intranet

INTRODUÇÃO / RACIONAL

Segundo dados da OMS¹, Tuberculose (TB) é uma das 10 causas principais de morte ao redor do mundo. Em 2017, 10 milhões de pessoas adoeceram por TB, com 1,6 milhões de morte pela doença (incluindo 0,3 milhões de pessoas com HIV – TB é a principal causa de morte em pacientes HIV positivos). No mesmo período, aproximadamente 1 milhão de crianças adoeceram ocasionando 230000 mortes. TB multidroga resistente (TB-MDR) persiste como uma ameaça de segurança à saúde pública, estima-se que em 2017 tenham surgido 558 000 novos casos de resistência a rifampicina (a droga mais eficaz de primeira linha de tratamento), sendo 82% destes multirresistentes. Globalmente, a incidência de TB está caindo aproximadamente 2%/ano, o que é menos do que o pretendido pela OMS (4-5%) para alcançar os objetivos da estratégia END TB² (alvos de incidência global: <85/100000hab. em 2020 e <10/100000hab. até 2030).

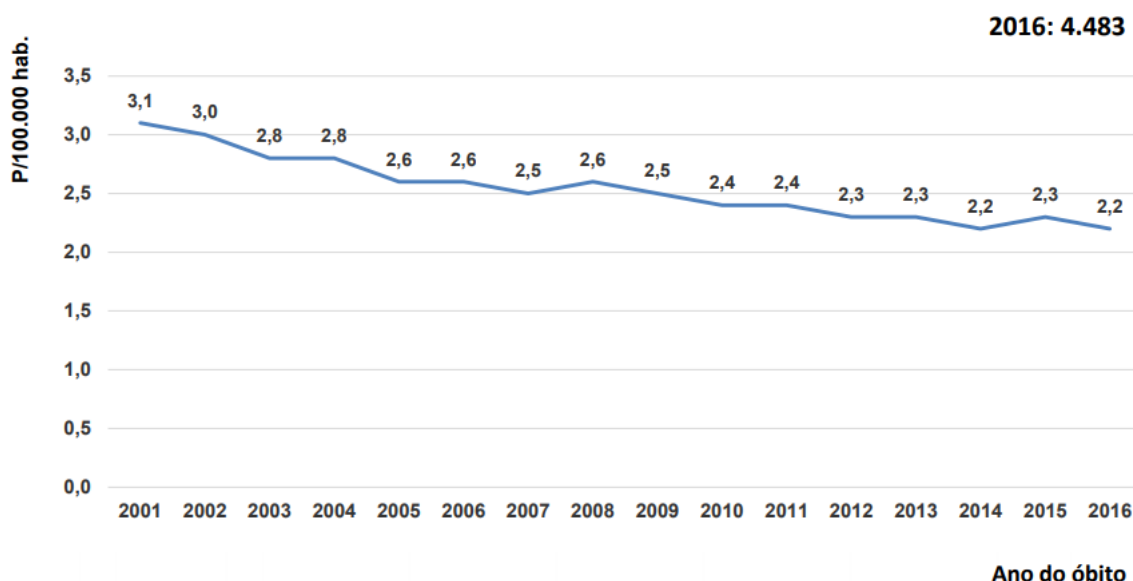
No Brasil, a incidência de TB também tem seguido uma tendência de queda, segundo dados do Ministério da Saúde³: em 2000 era de 47,8/100000hab. e em 2017 está em 35,0/100000hab. A mortalidade também está em queda: 3,3 em 2000 para 2,2 em 2016. Minas Gerais segue o mesmo ritmo, com quedas de incidência de 34,8 para 16,2 (entre 2000 e 2017) e mortalidade de 1,8 para 1,3 (entre 2000 e 2016 - VIDE GRÁFICOS ABAIXO).

Coeficiente de incidência de tuberculose. Brasil, 2001 a 2017



FONTE: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/junho/19/taxa-incidencia-tuberculose-1990-2017-MAI-2018-USAR-ESSE.pdf>

Coeficiente de mortalidade por tuberculose. Brasil, 2001 a 2016*



Fonte: MS/SVS/DASIS; IBGE.

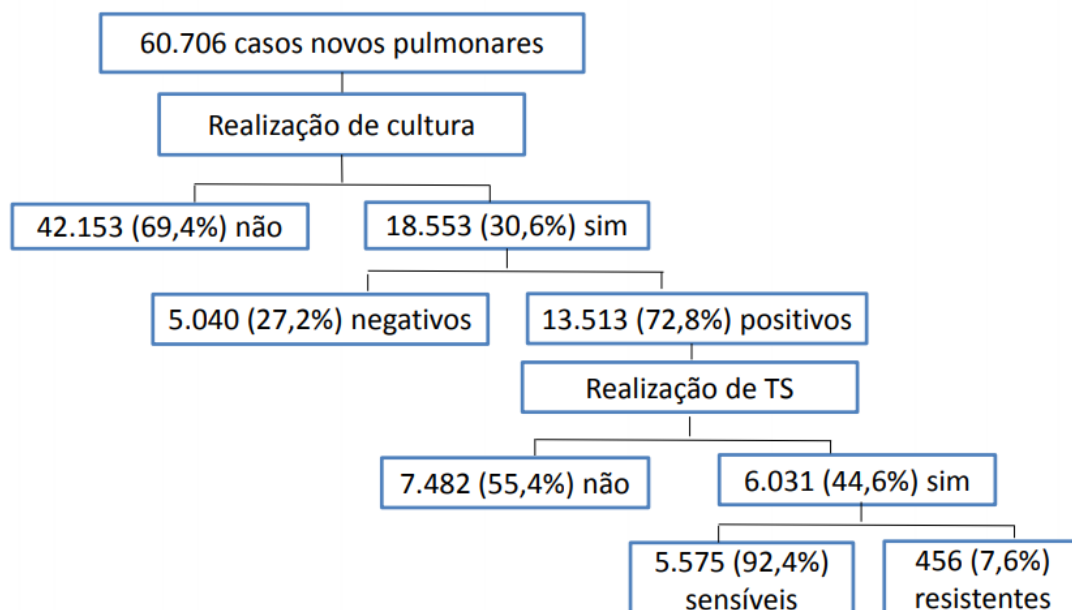
FONTE: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/junho/19/taxa-mortalidade-tuberculose-1999-2016-base-MAI-2018.pdf>

Foram 72000 novos casos diagnosticados em 2017, com 4500 mortes em 2016, sendo a 4ª causa de morte por doença infecciosa e a 1ª causa de morte por doença infecciosa em pacientes com SIDA. Infelizmente, ainda nossos dados nacionais sobre controle da doença estão aquém do esperado:

Percentual	Atingido	Alvo (END - TB)
Cura de casos novos confirmados laboratorialmente (2016)	74,6%	≥90%
Abandono de tratamento em casos novos confirmados laboratorialmente (2016)	10,8%	<5%
Realização do exame de cultura de escarro nos casos pulmonares de retratamento (2017)	37,8%	100%
Contatos examinados de casos novos confirmados laboratorialmente (2017)	60,7%	≥90%
Realização de teste para HIV em casos novos (2017)	77,8%	100%

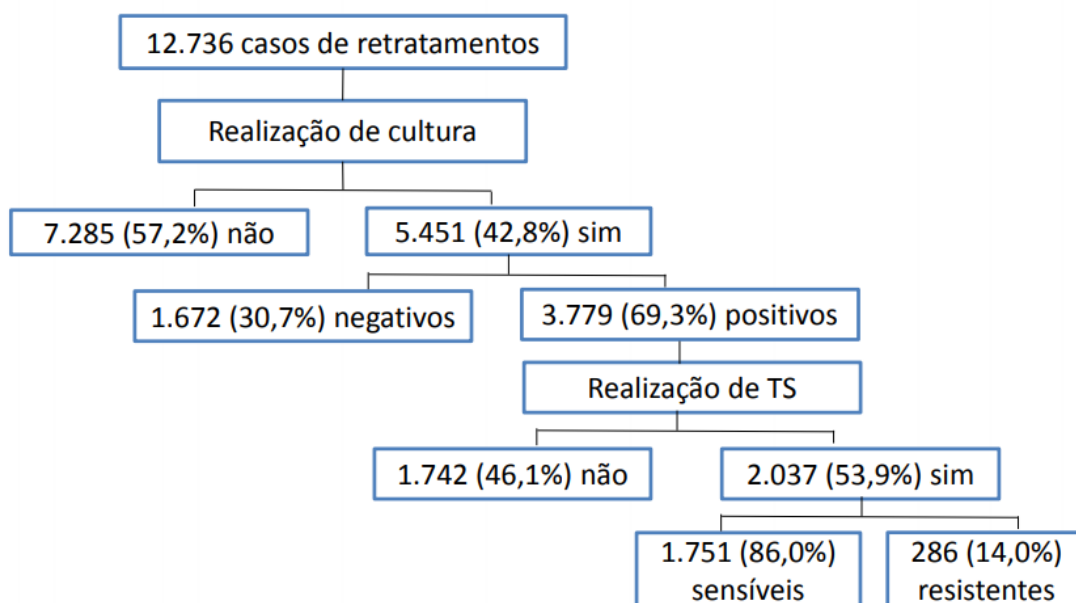
Já para a TB-MDR, a situação no Brasil realmente é alarmante: foram notificados em 2017, segundo dados do MS/SITE-TB, 1038 novos casos (cerca de 27% a mais do que em 2016), sendo que ainda assim, estima-se elevada subnotificação por baixa realização de cultura e testes de sensibilidade (TS), especialmente nos casos de retratamento (VIDE FLUXOGRAMAS A SEGUIR):

Realização de cultura e TS entre os casos novos de tuberculose pulmonar. Brasil, 2016.



Fonte: SES/MS/SINAN.

Realização de cultura e TS entre os casos de retratamentos de tuberculose pulmonar. Brasil, 2016.




Fonte: SES/MS/SINAN. *Retratamento = recidiva + reingresso após abandono

Em 2017, cerca de 34% dos casos de TB no Brasil foram diagnosticados e notificados fora da atenção básica (aqui incluindo hospitais – dados da SES /

MS / SINAN). A Rede FHEMIG é referência estadual no tratamento da tuberculose, nas unidades HEM (nível secundário) e HJK e HRJP (nível terciário).

ESTRUTURA DE ATENÇÃO À TB



Referência Terciária Esquemas para qualquer tipo de resistência	Centros de Referência								HOSPITAIS
Referência Secundária Esquemas especiais Efeitos adversos maiores Comorbidades (HIV e outras)	Policlínica				Policlínica				
Atenção Básica Esquema Básico Efeitos adversos menores	UBS		UBS		UBS		UBS		
	ESF	ESF	ESF	ESF	ESF	ESF	ESF	ESF	

Fonte: GT Clínica / CTA / PNCT / DEVEP / SMS / MS

PALAVRAS CHAVE

Tuberculose, teste de sensibilidade, internação hospitalar, tuberculose multirresistente, teste rápido molecular, isolamento respiratório.

OBJETIVOS

- Organizar o atendimento do paciente com tuberculose em nível hospitalar nas unidades da FHEMIG: atendimento em pronto socorro, critérios de internação e alta, diagnóstico, tratamento e biossegurança;
- Reduzir os riscos de transmissão hospitalar da TB;
- Reduzir risco de emergência de bacilos resistentes.

POPULAÇÃO ALVO

Pacientes adultos com TB em situações diversas (sensível ou com resistência aos fármacos antiTB, pulmonar ou extrapulmonar, com necessidade ou não de esquemas especiais), atendidos em serviço de urgência e sob internação hospitalar.

UTILIZADORES POTENCIAIS

Médicos, Enfermeiros, Assistentes Sociais, Fisioterapeutas, Farmacêuticos, Regulação de internação e outros membros que possam compor a equipe envolvida no atendimento e controle da tuberculose.

METODOLOGIA

Este protocolo é uma adaptação local das Diretrizes Nacionais para Tuberculose: Manual de recomendação para o controle da tuberculose no Brasil -2018 (MS).

RECOMENDAÇÕES E PRINCIPAIS EVIDÊNCIAS

- **DIAGNOSTICAR PRECOCEMENTE TODAS AS FORMAS DE TUBERCULOSE, COM OFERTA UNIVERSAL DE CULTURA E TESTE DE SENSIBILIDADE, INCLUINDO O USO DE TESTES RÁPIDOS.**
- **TRATAR DE FORMA ADEQUADA E OPORTUNA TODOS OS CASOS DIAGNOSTICADOS DE TUBERCULOSE VISANDO À INTEGRALIDADE DO CUIDADO.**
- **USAR PARA TRATAMENTO PREFERENCIALMENTE OS ESQUEMAS PADRONIZADOS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE, CABENDO A INDIVIDUALIZAÇÃO DOS REGIMES A CARGO DOS ESPECIALISTAS NO TEMA SOMENTE QUANDO ESTRITAMENTE NECESSÁRIO.**
- **O MANEJO ADEQUADO DAS COMORBIDADES (ESPECIALMENTE HIV/SIDA E DIABETES MELLITUS) É FUNDAMENTAL PARA O SUCESSO DO TRATAMENTO DE TB.**
- **REDUZIR O TEMPO DE PERMANÊNCIA OU INTERNAÇÃO DO PACIENTE BACILÍFERO NA INSTITUIÇÃO AO MÍNIMO NECESSÁRIO ATÉ A RESOLUÇÃO DO PROBLEMA QUE MOTIVOU A IDA/INTERNAÇÃO NA UNIDADE, PRIORIZANDO O TRATAMENTO AMBULATORIAL DA TUBERCULOSE SEMPRE QUE AS CONDIÇÕES PERMITIREM – NECESSIDADE DE ISOLAMENTO RESPIRATÓRIO POR SI SÓ NÃO É INDICAÇÃO DE MANTER O PACIENTE INTERNADO!**
- **SEGUIR PLANOS PARA CONTROLE DE TRANSMISSÃO DA DOENÇA EM AMBIENTE HOSPITALAR, NOS QUAIS SE INCLUEM, EM ORDEM DECRESCENTE DE IMPORTÂNCIA, MEDIDAS DE PROTEÇÃO ADMINISTRATIVAS (OU GERENCIAIS), DE CONTROLE AMBIENTAL (OU DE ENGENHARIA) E DE PROTEÇÃO RESPIRATÓRIA (OU DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL).**

SIGLAS

NOTA: AS SIGLAS REFERENTES AOS FÁRMACOS ANTITB ESTÃO NO ANEXO VIII DESTE PROTOCOLO!

ADA: Adenosina Deaminase
ADT: Assistência Domiciliar Terapêutica
ALT: Alanina Aminotransferase
AST: Aspartato Aminotransferase
BAAR: Bacilo Álcool Ácido Resistente
Cl: Cloro
ClCr: Clearance de Creatinina
CTA: Centro de Testagem e Aconselhamento
DASIS: Diretoria de Apoio Administrativo ao Sistema de Saúde
DEVEP: Departamento de Vigilância Epidemiológica
DM: Diabetes Mellitus
DNA: *Deoxyribonucleic Acid*
DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EB: Esquema Básico
EE: Esquema Especial
EI: Escarro Induzido
EPI: Equipamento de Proteção Individual
ESF: Estratégia Saúde da Família
FA: Fosfatase Alcalina
FHEMIG: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
FUNED: Fundação Ezequiel Dias
GGT: Gama Glutamil Transferase
GT: Grupo de Trabalho
HBA1c: Hemoglobina Glicosilada
HD: Hemodiálise
HEM: Hospital Eduardo de Menezes
HEPA: *High Efficiency Particulate Arrestance*
HIV: *Human Immunodeficiency Virus*
HJK: Hospital Júlia Kubitschek
HRJP: Hospital Regional João Penido
IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva
IP/r: Inibidor de Protease
K: Potássio
kg: quilogramas
LACEN: Laboratório Central de Saúde Pública
LSN: Limite Superior da Normalidade
LT-CD4+: Linfócito T CD4 positivo
Mg: Magnésio
mg: miligramas
MGIT: *Mycobacteria Growth Indicator Tube*
mm: milímetro
MNT: Micobactéria Não Tuberculose

MS: Ministério da Saúde
MTB: *Mycobacterium tuberculosis complex*
Na: Sódio
N-95: Classificação de filtro para aerossóis adotada nos EUA, equivalente a PFF-2 (Peça semifacial filtrante), geralmente utilizadas para proteção contra agentes biológicos
OMS: Organização Mundial de Saúde
PNCT: Programa Nacional de Controle de Tuberculose
PCR: *Polimerase Chain Reaction*
PT: Prova Tuberculinica
PV-HIV: Pessoas vivendo com HIV
RNI: Razão Normalizada Internacional
SES: Secretaria Estadual de Saúde
SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SITE-TB: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose
SR: Sintomático Respiratório
SVEAST: Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador
SVS: Sistema de Vigilância em Saúde
Sub.VPS: Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde
TARV: Terapia Antirretroviral
TB: Tuberculose
TB-MDR: Tuberculose Multidrogarresistente
TB-XDR: Tuberculose Extensivamente resistente
TC: Tomografia Computadorizada
TDO: Tratamento Diretamente Observado
TRM-TB: Teste Rápido Molecular - Tuberculose
TS: Teste de Sensibilidade
UBS: Unidade Básica de Saúde
UE: Unidade de Emergência
UTI: Unidade de Terapia Intensiva
UV: Ultra violeta
WHO: *World Health Organization*

MATERIAL / PESSOAL NECESSÁRIO

Recursos materiais para estruturação de ala hospitalar com isolamento respiratório e atendimento a pneumopatas:

- Oxímetros;
- Nebulizadores e espaçadores de grande volume (administração de drogas inalatórias);
- Estrutura básica para enfermaria de pneumologia/infectologia.

Materiais para Biossegurança:

- Máscaras N-95 para o Profissional de Saúde, máscara N-95 para os visitantes e máscara cirúrgica para os pacientes bacilíferos;
- Leitos de isolamento respiratório, preferentemente com consultoria de profissionais da engenharia hospitalar, equipados com exaustores e filtros HEPA;
- Sinalizadores de áreas de isolamento;
- Locais prioritários para implantação de medidas de bioengenharia: sala de espera de atendimento do paciente portador de tuberculose, sala de escarro induzido, sala de broncoscopia, laboratório de microbiologia.

Exames diagnósticos em laboratórios locais:

(Equipados com capelas e medidas de biossegurança)

- Baciloscopia de escarro (BAAR), pelos métodos de Ziehl-Nielsen (Microscopia ótica) e/ou Auramina (Microscopia Fluorescente), em unidades equipadas, que façam mais de 100 lâminas por dia. Este exame deve ter resultado disponibilizado em 3 horas em Pronto Socorro e em enfermarias e Unidades de Tratamento Intensivo;
- Anti-HIV;
- Hemograma, AST, ALT, bilirrubinas, GGT, FA, proteínas totais e frações, atividade de protrombina, ácido úrico, gasometria arterial, ureia, creatinina, ionograma (Na, K, Cl, Mg);
- PT (Prova Tuberculínica).

Exames diagnósticos em laboratórios de referência:

- Teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB), modelo *GeneXpert* (Cepheid) permitindo rápida detecção da tuberculose e da resistência à Rifampicina (OBS: aparelhos disponibilizados via MS/SES para laboratórios selecionados);
- Cultura para micobactéria, seja por meio líquido ou sólido (Lowenstein Jensen ou Kudow Ogawa). Recomenda-se que nos casos de retratamento, populações de risco, TRM-TB positivo para resistência a Rifampicina e aqueles que são atendidos em centros de referência que a cultura seja encaminhada ao LACEN de referência (no caso de Minas Gerais, para a Fundação Ezequiel Dias – FUNED) para realização de teste de sensibilidade. Para tal encaminhamento, faz-se necessário o preenchimento da ficha específica de encaminhamento de amostra (disponível para impressão no site da FUNED: <http://www.funed.mg.gov.br>);
- PCR para tuberculose (casos específicos: meningoencefalite);
- Exame patológico (anátomo-patológico);

- ADA (dosagem de adenosina deaminase pela técnica de Giusti "in house");
- Sorologias para hepatites B (HBs-Ag, ANTI-HBc- IgM) e C (anti-HCV).

Exames de apoio diagnóstico:

- Radiologia e Tomografia Computadorizada;
- Fibrobroncoscopia;
- Escarro induzido (**Anexo I**);
- Ecocardiograma, Ultrassonografia;
- No caso de tratamento cirúrgico da tuberculose, recomenda-se discutir as particularidades do caso em reunião clínica com equipe multidisciplinar.

Medicamentos

- Fármacos antiTB : fornecidos pelo Ministério da Saúde;
- Vitaminas do complexo B, piridoxina, tiamina;
- Codeína;
- Corticosteróides;
- Anti-histamínicos;
- Ansiolíticos e Antipsicóticos;
- Medicações padronizadas para enfermagem de Pneumologia/Infectologia.

Recursos Humanos

- Médicos (pneumologistas, clínicos, cirurgiões torácicos);
- Enfermeiros e Técnicos de Enfermagem;
- Assistentes Sociais;
- Terapeutas Ocupacionais e material de trabalho e medidas de humanização (apoio aos pacientes de longa permanência);
- Fisioterapeutas;
- Farmacêuticos / Bioquímicos;
- Psicólogos;
- Nutricionistas;
- Odontólogos;
- Secretárias;
- Laboratoristas;
- Especialidades de Apoio: Otorrinolaringologia, Neurologia, Ortopedia, Oftalmologia, Nefrologia, Endocrinologia, Cirurgia Geral, Psiquiatria.

1. Critérios para internação hospitalar

Conforme acordado via Nota Informativa Conjunta nº 003, de 02 de Dezembro de 2016 (PECT/SVEAST/ Sub.VPS/SES-MG e HJK/FHEMIG), os critérios para internação hospitalar em setor próprio de isolamento (no caso do HJK, na Ala G) foram estabelecidos da seguinte forma:

A) CRITÉRIO FUNDAMENTAL: **paciente bacilífero**, comprovado por baciloscopia (BAAR) e/ou teste rápido molecular (ex: GeneXpert) de amostra de secreção respiratória (ex: escarro, lavado broncoalveolar) recentes (<1 mês) – Trata-se de setor de isolamento respiratório, **não sendo admissível a internação de pacientes não bacilíferos no local** (a exposição de pacientes não bacilíferos a uma Ala de isolamento respiratório acarreta riscos óbvios de contaminação).

B) CRITÉRIOS DE GRAVIDADE:

- Vigência atual de efeitos adversos graves (ex: hepatopatia, reação de hipersensibilidade grave) ou leves de difícil manejo inicial (ex: vômitos incoercíveis com desidratação)^a.
- Sinais de Sepsis / Insuficiência respiratória / Distúrbios Hidroeletrolíticos significativos^a.
- Morbidades associadas descompensadas (ex: DM, ICC)^a.
- Razões sociais^b.

^a Discutir gravidade do caso, pois pode ser necessário encaminhamento inicial para unidade de terapia intensiva (UTI) para melhor compensação do paciente.

^b Para os casos em que a motivação social seja o único critério encontrado, lembramos que, por questões de limitação de número de leitos e demanda da Ala G, dificilmente o paciente será mantido internado por todo o tratamento e que o município / serviço que referencia o caso deve buscar solução para o seguimento ambulatorial + Tratamento Diretamente Observado (TDO) o quanto antes for possível.

Para internação de casos de TB que não necessitem de isolamento respiratório, mas que apresentem os critérios de gravidade acima mencionados ou se enquadrem em situações específicas, como meningoencefalite tuberculosa, recomenda-se que o paciente dê entrada via Unidade de Emergência para então ser encaminhado ao nível requerido de cuidados conforme gravidade (enfermaria ou UTI).

Casos de TB-MDR sem critérios de gravidade devem ser inicialmente encaminhados ao ambulatório de TB/HJK para avaliação inicial – na macrorregião de Juiz de Fora esses casos devem ser encaminhados para internação no HRJP.

Pacientes com coinfeção TB/HIV devem ser encaminhados ao HEM (exceto se comprovada drogaresistência).

Em casos de descompensação de doença psiquiátrica, idealmente, o paciente deverá ser referenciado para hospital psiquiátrico, seja sob necessidade de isolamento respiratório ou não.

PARA PACIENTES EXTERNOS (ENCAMINHAMENTOS): Entrar em contato com o Hospital Júlia Kubitschek, preferencialmente o médico assistente, através de contato com o Coordenador da Unidade de Emergência(UE) nos telefones: (31)98305-0082 (celular corporativo), 3389-7902 (sala de prescrição médica) ou 3389-7904 (chefia da UE), para passar os detalhes do caso. O Coordenador da UE irá avaliar a situação e poderá dar a vaga de imediato ou, se houver dúvidas sobre a melhor forma de condução do caso, pedir o auxílio dos Pneumologistas da unidade para tomada adequada de decisão (preferencialmente com o interconsultor do setor), sendo que neste caso será registrado um número e nome para contato para retorno em até 24 horas contando da solicitação inicial.

PARA PACIENTES QUE DEREM ENTRADA PELA UE/HJK: o Coordenador da UE/HJK terá autonomia para encaminhar os pacientes para a Ala G, desde que sejam respeitados os critérios especificados nos itens anteriores (dúvidas podem ser discutidas diretamente com a Pneumologia, preferencialmente com o interconsultor do setor).

PARA PACIENTES DA MACRORREGIÃO DE JUIZ DE FORA (ADMISSÃO NOS SETORES DE ISOLAMENTO HRJP): a internação deve seguir os mesmos critérios (1.A e 1.B) estabelecidos para o HJK, sendo a admissão realizada via regulação assistencial (SUSFácil). Para os casos de solicitação de internação no isolamento de TB-MDR é necessário resultado de TRM TB com RR ou TS com resistência a RH – sendo que casos de falência sem TS poderão ser internados para tratamento especial mediante relatório da referência secundária em TB do município.

Todo paciente bacilífero atendido em ambulatório ou unidade de emergência, sem indicação de internação, deve ser encaminhado ao Serviço Social para transferência ao Centro de Saúde próximo à sua residência.

2. Diagnóstico⁴

Para o adequado fluxo do paciente dentro da unidade de saúde, é fundamental que os passos a seguir sejam executados da forma mais célere possível:

Rastrear

Na avaliação de risco ou triagem do paciente na porta de entrada da unidade, o profissional de saúde encarregado da tarefa deve estar preparado para reconhecer o paciente Sintomático Respiratório (SR) potencialmente portador de TB pulmonar, que é aquela pessoa que apresenta tosse persistente há mais de 3 semanas.

Educar

Oferecer ao SR máscara cirúrgica para uso durante sua permanência na unidade e instruí-lo com relação à etiqueta da tosse (levar o braço ou lenço à boca quando tossir).

Separar

SR ou pessoas com TB pulmonar ou laríngea ainda infectantes, devem esperar pelo atendimento ou procedimentos em áreas bem ventiladas.

Priorizar

Priorizar o atendimento do paciente no serviço, independentemente do motivo da procura. O paciente deve passar à frente na fila de consultas, exames e/ou dispensa de medicamentos.

Investigar TB

Proceder à investigação necessária para afastar ou confirmar o diagnóstico de TB nos SR.

Para a diagnóstico de TB pulmonar no nível de urgência e emergência, recomendamos a realização, no mínimo, dos seguintes exames:

- a) Baciloscopia: A pesquisa do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) pelo método de Ziehl-Nielsen é a técnica mais utilizada em nosso meio. Desde que executada corretamente em todas as suas fases, permite detectar de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar em adultos, o que é importante do ponto de vista epidemiológico, já que os casos com baciloscopia positiva são os maiores responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão. Em crianças a sensibilidade da baciloscopia é bastante diminuída pela dificuldade de obtenção de uma amostra com boa qualidade. Está indicada nas seguintes condições:

- ✓ No sintomático respiratório, durante estratégia de busca ativa;
- ✓ Em caso de suspeita clínica e/ou radiológica de TB pulmonar, independentemente do tempo de tosse;

- ✓ Para acompanhamento e controle de cura em casos pulmonares com confirmação laboratorial.

Recomendamos que a baciloscopia de escarro seja realizada em até 3 amostras, sendo a 1ª coletada no momento da admissão e as outras duas diariamente, ao despertar em jejum. Nos casos em que há indícios clínicos e radiológicos de suspeita de TB e as duas amostras de diagnóstico apresentem resultado negativo, podem ser solicitadas amostras adicionais.

A baciloscopia de outros materiais biológicos também está indicada na suspeição clínica de TB extrapulmonar.

A leitura e a interpretação do exame devem ser feitas da seguinte forma:

Resultado	Leitura
NEGATIVO	Não são encontrados BAAR em 100 campos observados.
1 a 9 BAAR em 100 campos observados	Relata-se a quantidade de bacilos encontrada.
POSITIVO +	10 a 99 BAAR em 100 campos observados.
POSITIVO ++	1 a 10 BAAR por campo em 50 campos observados.
POSITIVO +++	Em média mais de 10 BAAR por campo em 20 campos observados.

Baciloscopia positiva e quadro clínico epidemiológico compatível com TB fecham o diagnóstico e autorizam o início de tratamento da TB.

Diagnóstico de certeza bacteriológica só é obtido com cultura (padrão ouro) e/ou testes moleculares – ver a seguir:

a.1) Teste Rápido Molecular para Tuberculose (TRM-TB): é um teste de amplificação de ácidos nucleicos utilizado para detecção de DNA dos bacilos do complexo *M. tuberculosis* e triagem de cepas resistentes à rifampicina pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. O teste apresenta o resultado em aproximadamente duas horas em ambiente laboratorial, sendo necessária somente uma amostra de escarro. A rede FHEMIG tem este teste disponível na unidade HJK. Em Juiz de Fora as amostras são encaminhadas ao laboratório macrorregional para o TRM-TB.

A sensibilidade do TRM-TB em amostras de escarro de adultos é de cerca de 90% sendo superior à da baciloscopia. O teste também detecta a resistência à rifampicina, com uma sensibilidade de 95%. A sensibilidade do TRM-TB para o diagnóstico em crianças (<10 anos de idade) é menor que a apresentada para adultos (66%).

Suas principais indicações são:

- ✓ Diagnóstico de casos novos de TB pulmonar e laríngea em adultos e adolescentes em geral, nos materiais biológicos já validados: escarro,

- escarro induzido, lavado broncoalveolar, lavado gástrico
- ✓ Diagnóstico de TB extrapulmonar nos materiais biológicos já validados: líquido, gânglios linfáticos e outros tecidos (OBS: sensibilidade menor do que nas amostras respiratórias; em líquido pleural e ascítico a sensibilidade é muito reduzida, não se recomenda realização).
 - ✓ Triagem de resistência à rifampicina nos casos de retratamento (não usar para diagnóstico, pois o exame não diferencia bacilos vivos dos mortos ou inviáveis). Nestes casos, confirmar com métodos microbiológicos (baciloscopia, cultura para micobactérias e teste de sensibilidade (TS).
 - ✓ Triagem de resistência à rifampicina nos casos com suspeita de falência do tratamento da TB.

Os resultados possíveis para o TRM-TB são os seguintes:

Resultados	Interpretação
MTB* não detectado	Negativo
MTB* detectado Resistência à rifampicina não-detectada	Positivo para tuberculose Sem resistência à rifampicina
MTB* detectado Resistência à rifampicina detectada	Positivo para tuberculose Com resistência à rifampicina
MTB* detectado Resistência à rifampicina indeterminada	Positivo para tuberculose Resistência à rifampicina inconclusiva (repetir o teste em nova amostra)
Sem resultado/inválido/erro	Inconclusivo (repetir o teste em nova amostra)

* MTB – complexo *Micobacterium tuberculosis*

Para confirmação da resistência à rifampicina por meio do TRM-TB deve-se realizar nova coleta. A realização de exames seriados aumenta a sensibilidade do diagnóstico da resistência à rifampicina. Este procedimento é importante em países de baixa prevalência de resistência, como o Brasil.

Para a adequada interpretação dos resultados de baciloscopias e TRM-TB, a recomendação atual é a seguinte⁵:

População	Resultado do TRM-TB				Encaminhamentos
	Mycobacterium tuberculosis		Resistência à rifampicina		
	-	+	-	+	
Caso novo (nunca antes tratado para tuberculose)	X				Pacientes sem sintomas: excluir tuberculose
					Pacientes com sintomas: continuar a investigação – coletar amostra de escarro para realização de cultura e teste de sensibilidade (TS)
		X	X		Pacientes com tuberculose: iniciar esquema básico. Solicitar cultura e TS para identificação e outras resistências.
		X		X	Pacientes com tuberculose: encaminhar à referência terciária, realizar cultura e TS para confirmar a resistência à rifampicina e identificar outras resistências. ^a Repetir o TRM-TB.
Caso novo (nunca antes tratado para tuberculose) em populações mais vulneráveis. ^b (Solicitar, no primeiro contato, o TRM-TB, a cultura e o TS.)	X				Pacientes sem sintomas: TB improvável. Aguardar resultados de cultura e TS.
					Pacientes com sintomas: continuar a investigação e aguardar os resultados da cultura e TS.
		X	X		Pacientes com tuberculose: iniciar esquema básico. Rever tratamento após resultado do TS.
		X		X	Pacientes com tuberculose: encaminhar à referência terciária. ^a Cobrar os resultados da cultura e TS. Repetir o TRM-TB.

^aO encaminhamento para a referência terciária deve ser imediato. Nesse serviço, a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser realizadas em até 7 dias.

^bPopulação em situação de rua, população privada de liberdade, povos indígenas, profissionais de saúde, pessoas vivendo com HIV/SIDA e contatos de tuberculose drogaresistente.

Para locais onde o TRM-TB não se encontra disponível, a positividade da baciloscopia aliada à suspeita clínico-radiológica já autoriza o início de tratamento com esquema básico.

Deve-se necessariamente encaminhar material para realização de cultura, identificação de micobactéria e teste de sensibilidade.

População	Baciloscopia		Resultado do TRM-TB				Encaminhamentos
			Mycobacterium tuberculosis		Resistência à rifampicina		
	-	+	-	+	-	+	
Retratamento: (solicitar, no primeiro contato, o TRM-TB, abaciloscopia, acultura e o TS)	X		X				Pacientes sem sintomas: aguardar resultados decultura e TS.
							Pacientes com sintomas: continuar a investigação – coletar amostra de escarro para realização de cultura e teste de sensibilidade (TS)
		X	X				Tuberculose provável: iniciar esquema básico e aguardar os resultados da cultura e do TS (avaliarmicobactérias não tuberculosas – MNT).
		X		X	X		Pacientes com tuberculose: iniciar esquema básico e aguardar os resultados da cultura e do TS. Revertatamento após resultados.
		X		X		X	Pacientes com tuberculose: encaminhar à referência terciária e aguardar os resultados dacultura e do TS. Repetir TRM-TB.
	X			X	X		Continuar a investigação: encaminhar à referênciasecundária para elucidação diagnóstica e aguardaros resultados da cultura e do TS.
	X			X		X	Continuar a investigação: encaminhar à referência terciária para elucidação diagnóstica e aguardaros resultados da cultura e do TS. Repetir TRM-TB.

a.2) Cultura, identificação de micobactéria e teste de sensibilidade: A cultura é um método de elevada especificidade e sensibilidade, sendo considerada como padrão ouro no diagnóstico da TB. Nos casos pulmonares com baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença.

Os métodos para cultura de micobactérias utilizam a semeadura da amostra em meios de cultura sólidos e líquidos. Na rede FHEMIG, temos padronizado o meio sólido à base de ovo conhecido como Löwenstein-Jensen. A vantagem dos meios sólidos está em seu menor custo e baixo índice de contaminação. A desvantagem, contudo, é o tempo de detecção do crescimento bacteriano, que varia de 14 a 30 dias, podendo estender-se por até oito semanas – o que impede obviamente que seja utilizado como método de triagem de sintomático respiratório, mas cuja realização é de

fundamental importância para a confirmação diagnóstica e manejo de tratamento. O meio líquido é utilizado nos métodos automatizados disponíveis no Brasil, entre eles MGIT® - disponível via FUNED. Aqui o tempo de resultado é mais rápido, variando entre 5 a 12 dias, quando positivo, e 42 dias, quando negativo.

A identificação da espécie é feita por métodos bioquímicos e fenotípicos ou por meio de técnicas moleculares.

Os métodos disponíveis para o teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TS) são: o método das proporções que utiliza meio sólido e, tem seu resultado em até 42 dias de incubação; e o método automatizado que utiliza o meio líquido, com resultados resistentes disponíveis entre 5 a 13 dias e sensíveis em 13 dias. Os fármacos habitualmente testados são: estreptomicina, isoniazida, rifampicina e, etambutol. Para os casos confirmados de TB-MDR são testados fármacos de segunda linha (aminoglicosídeos e fluoroquinolonas respiratórias).

O resultado da cultura confirma o diagnóstico de micobacteriose, sendo necessária a identificação de espécie para caracterizar se é um caso de tuberculose ou outra micobactéria.

Todos os exames (baciloscopia, TRM-TB ou cultura) deverão ser realizados, preferencialmente, na mesma amostra de escarro; caso o volume seja insuficiente, coletar uma segunda amostra.

b) Radiografia do Tórax: O exame radiológico em pacientes com diagnóstico bacteriológico tem como principais objetivos excluir outra doença pulmonar associada, avaliar a extensão do acometimento e sua evolução radiológica durante o tratamento. Podemos classificar o exame conforme as alterações nele encontradas da seguinte forma:

- ✓ Normal: Sem alterações sugestivas de atividade de tuberculose;
- ✓ Suspeito: Alterações sugestivas de atividade de tuberculose como cavidades, nódulos, consolidações, massas, processo intersticial (miliar), derrame pleural e alargamento de mediastino;
- ✓ Sequela: Imagens sugestivas de lesões cicatriciais (como bandas, retrações parenquimatosas e calcificações);
- ✓ Outras doenças: Imagens sugestivas de pneumopatias não tuberculosas, como DPOC e outras doenças respiratórias.

Quando disponível e para os casos em que a radiografia inicial é normal na necessidade de fazer diagnóstico diferencial com outras doenças torácicas (especialmente em pacientes imunossuprimidos), a tomografia computadorizada (TC) do tórax torna-se uma opção propedêutica interessante, sendo mais sensível para demonstrar alterações anatômicas dos órgãos/tecidos

comprometidos. Os achados potencialmente encontrados são os seguintes:

- ✓ TB ativa: Cavidades de paredes espessas, nódulos, nódulos centrolobulares de distribuição segmentar, nódulos centrolobulares confluentes, consolidações, espessamento de paredes brônquicas, aspecto de “árvore em brotamento”, massas, bronquiectasias.
- ✓ Sequela de TB: Bandas, nódulos calcificados, cavidades de paredes finas, bronquiectasias de tração, espessamento pleural.

OBS: O diagnóstico da TB pulmonar na infância é baseado na combinação de critérios clínicos e epidemiológicos, associados a teste imunológico de infecção por TB (Prova Tuberculínica ou Dosagem sanguínea de interferon gama) e a radiografia de tórax, sendo recomendado pelo MS o sistema de pontuação brasileiro, validado em nosso meio. Quando a pontuação pelo sistema não permitir o diagnóstico, pode ser utilizado o método do lavado gástrico em crianças menores e o escarro, sempre que possível. Para o lavado gástrico são preconizadas 2 coletas em dias subsequentes – atenção para risco de falso positivo pela baciloscopia.

Após a confirmação do diagnóstico, consideramos relevantes a realização dos seguintes exames para auxiliar o manejo dos pacientes e lidar com potenciais comorbidades e fatores que podem piorar o prognóstico ou complicar o tratamento dos pacientes:

- ✓ AntiHIV (preferencialmente teste rápido): TB é a causa de morte por infecção mais comum em pacientes com HIV, sendo portanto fundamental o diagnóstico precoce e pronto manejo de ambas as morbidades. Dois testes rápidos positivos já confirmam o diagnóstico.
- ✓ Glicemia (aleatória, jejum, dosagem de HbA1C): Diabetes Mellitus é outro fator dificultador para adequada resposta terapêutica, devendo estar adequadamente compensada com insulino terapia se necessário (fármacos antiTB do esquema básico interagem com hipoglicemiantes orais reduzindo seu efeito).
- ✓ Hemograma
- ✓ Creatinina: pacientes nefropatas com Clearance de Creatinina (ClCr) <10 ou em uso de hemodiálise (HD) necessitarão ajuste de dose de fármacos antiTB. Aminoglicosídeos, se utilizados, podem comprometer função renal, devendo haver monitorização.
- ✓ Gasometria Arterial: para pacientes com quadro de insuficiência respiratória e/ou suspeita de sepse associada.
- ✓ Marcadores de função / lesão hepática (TGO, TGP, Bilirrubinas totais e frações Albumina, RNI): importantes especialmente em pacientes sob risco ou com hepatopatia conhecida, considerado o potencial efeito adverso hepatotóxico dos fármacos antiTB do esquema básico.

3. Tratamento⁴

A tuberculose é uma doença curável em praticamente todos os casos, em pessoas com bacilos sensíveis aos medicamentos antituberculose (antiTB), desde que obedecidos os princípios básicos da terapia medicamentosa e a adequada operacionalização do tratamento.

Tuberculose é uma doença de notificação compulsória!
Não se esquecer de preencher a ficha do SINAN ao iniciar o tratamento e as fichas de acompanhamento mensal ao seu decorrer!

Para esquemas fora do básico, seja por necessidade de esquema especial por intolerância grave ou por resistência, deve-se também fazer a notificação do caso via SiteTB (<http://sitetb.saude.gov.br>) para garantir o fornecimento dos fármacos via Ministério da Saúde.

Assim que o diagnóstico for confirmado, deve-se dar prioridade ao rápido início de tratamento com esquema farmacológico antiTB. Os esquemas atualmente preconizados pelo Ministério da Saúde são:

a) Esquema básico

É o principal esquema de tratamento para TB, a ser utilizado de modo inicial da grande maioria dos casos: casos novos de tuberculose ou retratamento (recidiva e reingresso após abandono que apresentem doença ativa) em adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade); todas as apresentações clínicas (pulmonares e extrapulmonares), exceto a forma meningoencefálica e osteoarticular.

A duração e posologia do esquema podem ser verificados na tabela a seguir:

Regime	Fármacos	Faixa de Peso	Unidade / Dose	Meses
2RHZE	RHZE 150/75/400/275mg (Comprimido em dose fixa combinada) <u>FASE INTENSIVA</u>	20kg a 35kg	2 comprimidos	2
		36kg a 50kg	3 comprimidos	
		51kg a 70kg	4 comprimidos	
		Acima de 70kg	5 comprimidos	
4RH*	RH 150/75mg (Comprimido em dose fixa combinada) <u>FASE DE MANUTENÇÃO</u>	20kg a 35kg	2 comprimidos	4*
		36kg a 50kg	3 comprimidos	
		51kg a 70kg	4 comprimidos	
		Acima de 70kg	5 comprimidos	

* Em casos individualizados, independentemente da presença de outras morbidades, quando a TB apresentar evolução clínica não satisfatória, o tratamento poderá ser prolongado na sua segunda fase, de quatro para sete meses. Devendo esta decisão ser definida, idealmente, por referência secundária. Exemplos de situações em que isto pode ser considerado:

- ✓ Pacientes com baciloscopias de acompanhamento negativas, com evolução clínica e/ou radiológica insatisfatórias.
- ✓ Pacientes com baciloscopia positiva (poucos bacilos) no 5/6º mês de tratamento, isoladamente, com boa evolução clínica e radiológica - investigar a possibilidade de TB resistente.
- ✓ Pacientes com apresentação radiológica evidenciando múltiplas cavidades, especialmente se exibem baciloscopia positiva ao final do 2º mês de tratamento - investigar a possibilidade de TB resistente.
- ✓ Diabéticos com controle glicêmico insatisfatório.

Para as formas meningoencefálica e osteoarticular, as drogas são as mesmas, prolongando a duração da fase de manutenção:

Regime	Fármacos	Faixa de Peso	Unidade / Dose	Meses
2RHZE	RHZE 150/75/400/275mg (Comprimido em dose fixa combinada) <u>FASE INTENSIVA</u>	20kg a 35kg	2 comprimidos	2
		36kg a 50kg	3 comprimidos	
		51kg a 70kg	4 comprimidos	
		Acima de 70kg	5 comprimidos	
10RH	RH 150/75mg (Comprimido em dose fixa combinada) <u>FASE DE MANUTENÇÃO</u>	20kg a 35kg	2 comprimidos	10
		36kg a 50kg	3 comprimidos	
		51kg a 70kg	4 comprimidos	
		Acima de 70kg	5 comprimidos	

Observações:

- Associar corticosteroide: Prednisona (1 a 2 mg/kg/dia) por quatro semanas ou dexametasona injetável (0,3 a 0,4 mg/kg/dia), nos casos graves de tuberculose meningoencefálica, por quatro a oito semanas, com redução gradual da dose nas quatro semanas subsequentes.
- Para evitar sequelas, recomenda-se que a fisioterapia na tuberculose meningoencefálica seja iniciada o mais cedo possível.

No uso do esquema básico, deve-se considerar as seguintes situações especiais:

- ✓ Gestantes: pode-se administrar o esquema básico dentro do preconizado, acrescido de piridoxina (50mg/dia) pelo risco de toxicidade neurológica ao feto pela Isoniazida.
- ✓ Lactantes: esquema básico pode ser administrado conforme habitual, sem contraindicações ao aleitamento (exceto mastite tuberculosa). Para mães ainda bacilíferas, manter uso de máscara cirúrgica durante o cuidar e o amamentar.
- ✓ Nefropatas: se o ClCr for acima de 30ml/min, podem ser usadas as doses habituais. Caso seja abaixo de 30ml/h, recomenda-se usar da seguinte forma: RHZE (2ª, 4ª e 6ª) e RH (3ª, 5ª, Sábado e Domingo) durante 2 meses na fase intensiva, seguidos de RH diariamente durante 4 meses na fase de manutenção (ajustar por peso conforme anteriormente orientado).

- ✓ Hepatopatas: pode ser necessário ajuste no esquema, com substituição de um ou mais fármacos do esquema básico (apenas o Etambutol não é potencialmente hepatotóxico), conforme orientado na tabela a seguir:

Com doença hepática prévia: - hepatite viral aguda - hepatopatia crônica: viral, autoimune e criptogênica - hepatopatia alcoólica: - esteatose hepática,	Sem cirrose	TGO/TGP > 5x LSN	9RELfx ou 5 Cm ³ E Lfx / 7 ELfx
		TGO/TGP < 5x LSN	Esquema Básico
	Com cirrose		5 Cm ³ E Lfx / 7 ELfx
Sem doença hepática prévia (hepatotoxicidade após o início do tratamento).	TGO/TGP 5 x LSN (ou 3 x LSN com sintomas + Icterícia)	Reintrodução droga a droga (a cada 3 a 7 dias), se melhora RE → H → Z	Reintrodução do Esquema Básico ou substituto (ver adiante)
	Persistência de TGO/TGP 5x LSN por quatro semanas ou casos graves de TB		5 Cm ³ E Lfx / 7 ELfx

O número sobrescrito indica por quantos dias da semana a medicação é administrada; se não há menção, o uso é diário.

- ✓ HIV/SIDA: o tratamento é o mesmo, devendo-se dar atenção especial à maior probabilidade de falência terapêutica, possibilidade de prolongamento de fase de manutenção se evolução insatisfatória (4RH - > 7RH) e maior chance de efeitos adversos. Apenas para os casos em que for necessário associar ou manter o inibidor de protease (IP/r) ou dolutegravir no esquema antirretroviral preconiza-se substituir a Rifampicina pela Rifabutina (o que obriga a dar as drogas individualizadas). O esquema, nesse caso, é prescrito conforme recomendado abaixo:

Meses	Fármaco	Dose por faixa de peso		
		20 a 35kg	36 a 50kg	> 50kg
2 meses FASE INTENSIVA	Rifabutina 150mg	1cp	1cp	1cp
	Isoniazida 100mg	2cp	2 a 3cp	3cp
	Pirazinamida 500mg	2cp	2 a 3cp	3cp
	Etambutol 400mg	1 a 2 cp	2 a 3cp	3cp
4 meses FASE DE MANUTENÇÃO	Rifabutina 150mg	1cp	1cp	1cp
	Isoniazida 100mg	2cp	2 a 3cp	3cp

O início concomitante do tratamento da tuberculose e da infecção pelo HIV é contraindicado, uma vez que pode haver aumento do risco de intolerância e reações adversas, piorando a adesão

Condição clínica e/ou laboratorial	Recomendações
Sinais de imunodeficiência avançada* ou LT-CD4+ < 50 céls/mm ³	Iniciar TARV em até 2 semanas após o início do tratamento de TB
Ausência de sinais de imunodeficiência ou LT-CD4+ ≥ 50 céls/mm ³ ou TB meningoencefálica	Iniciar TARV na 8ª semana após início do tratamento de TB (final da fase intensiva e início da fase de manutenção)

* Perda ponderal > 10% do peso habitual, candidíase, prurigo, diarreia crônica e contagem de linfócitos totais < 1.000 ao hemograma.

As reações adversas aos fármacos do esquema básico são classificadas como menores ou maiores, sendo que os últimos implicam em substituição do fármaco suspeito e consequente mudança de esquema (o que deve ser feito preferencialmente em atenção secundária ou terciária). Já os menores geralmente podem ser manejados na atenção primária. São eles:

Efeitos adversos menores

Efeito adverso	Provável(eis) fármaco(s) responsável(eis)	Conduta
Náusea, vômito, dor abdominal.	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol	Reformular o horário da administração da medicação (duas horas após o café da manhã ou com o café da manhã); considerar o uso de medicação sintomática; e avaliar a função hepática.
Suor/urina de cor avermelhada	Rifampicina	Orientar
Prurido ou exantema leve	Isoniazida Rifampicina	Medicar com anti-histamínico
Dor articular	Pirazinamida Isoniazida	Medicar com analgésicos ou anti-inflamatórios não hormonais.
Neuropatia periférica	Isoniazida (comum) Etambutol (incomum)	Medicar com piridoxina (vitamina B6) na dosagem de 40 mg/dia
Hiperurecemia sem sintomas	Pirazinamida	Orientar dieta hipopurínica
Hiperuricemia com artralgia	Pirazinamida Etambutol	Orientar dieta hipopurínica e medicar com alopurinol e colchicina, se necessário.
Cefaleia, ansiedade, euforia, insônia	Isoniazida	Orientar

Efeitos adversos maiores (RISCO: >40 anos, desnutrição, etilismo, SIDA, hepatopatia).

Efeito adverso	Provável(eis) fármaco(s) responsável(eis)	Conduta
Exantema ou hipersensibilidade de moderada a grave	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida Etambutol Estreptomicina	Suspender o tratamento; reintroduzir os medicamentos um a um após a resolução do quadro; substituir o esquema nos casos reincidentes ou graves, por esquemas especiais sem a medicação causadora do efeito.
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica ou coma	Isoniazida	Suspender a isoniazida e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.
Neurite óptica	Etambutol	Suspender o etambutol e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.

		É dose-dependente, e quando detectada precocemente, reversível. Raramente desenvolve toxicidade ocular durante os dois primeiros meses com as doses recomendadas.
Hepatotoxicidade	Pirazinamida Isoniazida Rifampicina	Suspender o tratamento; aguardar a melhora dos sintomas e redução dos valores das enzimas hepáticas; reintroduzir um a um após avaliação da função hepática; considerar a continuidade de EB ou EE substituto, conforme o caso.
Hipoacusia ,vertigem, nistagmo	Estreptomicina	Suspender a estreptomicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite	Rifampicina	Suspender a rifampicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.
Nefrite intersticial	Rifampicina	Suspender a rifampicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.
Rabdomiólise com mioglobínúria e insuficiência renal	Pirazinamida	Suspender a pirazinamida e reiniciar esquema especial sem a referida medicação.

OBS: As reações adversas graves aos medicamentos antiTB devem ser notificadas à ANVISA através do sistema NOTIVISA (portal.anvisa.gov.br/notivisa) – verificar procedimento com o Núcleo de Segurança do Paciente da unidade.

Também deve-se estar atento às possíveis interações medicamentosas entre os fármacos do esquema básico e drogas rotineiramente utilizadas, como exposto a seguir (destaques serão sublinhados):

Droga	Interação
Rifampicina	-- <u>Anticoagulantes orais (diminui o nível sérico)</u> -- <u>Anticoncepcionais (diminui o nível sérico)</u> -- <u>Hipoglicemiantes orais (diminui o nível sérico)</u> -- <u>Beta agonistas (diminui o nível sérico)</u> -- <u>Cetoconazol (diminui o nível sérico)</u> -- <u>Corticoides (diminui o nível sérico)</u> -- <u>Digitálicos (diminui o nível sérico)</u> -- <u>Enalapril (diminui o nível sérico)</u> -- Metadona (diminui o nível sérico) -- Narcóticos e analgésicos (diminui o nível sérico) -- Propafenona (diminui o nível sérico) -- Quinidina (diminui o nível sérico) -- Teofilina (diminui o nível sérico) -- Isoniazida (maior hepatotoxicidade) -- <u>Fenilhidantoinas (maior hepatotoxicidade)</u> -- Etionamida (maior hepatotoxicidade) -- Isoniazida (maior hepatotoxicidade) -- Sulfas (maior hepatotoxicidade) -- Pirazinamida (maior excreção do ácido úrico) -- <u>Sulfanilureias (hipoglicemia)</u> -- <u>Ritonavir (aumenta toxicidade da Rifampicina, enquanto seus níveis séricos são</u>

	<u>diminuídos)</u> -- Indinavir (aumenta a toxicidade da Rifampicina, enquanto seus níveis séricos são <u>diminuídos)</u> -- Saquinavir (aumenta a toxicidade da Rifampicina, enquanto seus níveis séricos são <u>diminuídos)</u>
Isoniazida	-- Antiácidos (diminui a absorção da Isoniazida) -- Derivados imidazólicos (diminui a absorção da Isoniazida) -- Fenilhidantoinatos (maior hepatotoxicidade) -- Rifampicina (maior hepatotoxicidade) -- Acetaminofen (diminui o seu metabolismo) -- Benzodiazepínicos (aumenta seu efeito) -- Carbamazepina (indução de toxicidade) -- Cicloserina (maior neurotoxicidade) -- Corticoides (maior metabolismo da Isoniazida) -- Queijos e vinhos (inibem a monoamino oxidase) -- Sulfonilureias (hipoglicemia) -- Dideoxynosine – DDI – e Dideoxycytidine – DDC (potencializam a neurite periférica)
Pirazinamida	-- Rifampicina (maior hepatotoxicidade) -- Isoniazida (maior hepatotoxicidade) -- Cetoconazol (maior hepatotoxicidade)
Etambutol	-- Antiácidos (diminui a absorção do Etambutol) -- Dideoxynosine – DDI – e Dideoxycytidine – DDC (potencializam a neurite periférica)
Estreptomicina	-- Cefalosporinas (maior nefrotoxicidade) -- Polimixinas (maior nefrotoxicidade) -- Drogas curarizantes (efeito aditivo)

b) Esquemas especiais (substituição em caso de efeito adverso grave).

Para estes e os próximos esquemas a serem descritos adiante, recomendamos a leitura dos Anexos II a VIII para detalhes sobre segurança do uso em gestantes, lactantes e nefropatas, posologia habitual, efeitos adversos, siglas e apresentações dos fármacos antiTB.

Recomenda-se que os esquemas abaixo sejam prescritos apenas em referências secundárias ou terciárias!

FÁRMACO A SUBSTITUIR	ESQUEMA NOVO
Rifampicina	2HZELfx // 10HELfx
Isoniazida	2RZELfx // 4RELfx
Pirazinamida	2RHE // 7RH
Etambutol	2RHZ // 4RH

O Levofloxacino pode ser substituído por aminoglicosídeo (capreomicina ou estreptomicina, sendo este se o teste de sensibilidade permitir e não tiver usado a droga antes), na fase intensiva, se houver intolerância ou indisponibilidade.

Avaliar individualmente se houver necessidade de substituir mais de uma droga.

c) Esquemas de resistência

Os esquemas a seguir, devem ser indicados e acompanhados preferencialmente nas referências terciárias para tratamento de TB.

c.1) Monorresistência a Isoniazida

Momento do diagnóstico da resistência à H	Evolução clínica, laboratorial e radiológica	Conduta ou Esquema Recomendado	Observação
Antes do início do tratamento com esquema básico (EB) ou nos primeiros 30 dias do EB.	Não se aplica	2 R Lfx Z E / 7 R Lfx E	Esquema preferencial
		9RHZELfx (WHO 2018)	Esquema indicado quando, previamente ao tratamento, for identificada dificuldade de adesão ao esquema com maior número de comprimidos.
Fase intensiva do EB	Favorável	9RHZE	No momento do diagnóstico de monorresistência, solicitar TRM-TB e nova cultura com TS. Se TRM-TB resultar em resistência à R - iniciar esquema para TB MDR. Reavaliar o esquema de tratamento após o resultado do novo TS.
	Desfavorável	Solicitar TRM-TB. Se TRM-TB resultar em sensível à R, Manter RHZE por mais um mês e reavaliar; Se TRM-TB resultar em resistência à R - iniciar esquema para TB MDR.	Se evoluir bem, manter RHZE até completar 9 meses de tratamento. Se evoluir desfavoravelmente: iniciar esquema TB MDR.
Fase de manutenção do EB	Favorável	R H (até completar 9 meses de tratamento)	Solicitar TRM-TB e nova cultura com TS. Se TRM-TB resultar em resistência à R - iniciar esquema para TB MDR. Reavaliar o esquema de tratamento após o resultado do novo TS
	Desfavorável	Iniciar esquema para TB	

	MDR	
--	-----	--

c.2) Monorresistência a Rifampicina (NOTA: Válido apenas se confirmada por teste de sensibilidade! **Casos de resistência comprovados apenas por TRM-TB devem ser tratados como TB-MDR, como veremos a seguir!**).

Situação	Esquema	Orientações
Casos novos, sem história previa de uso de rifampicina ou uso < 30 dias.	2 Cm ⁵ H Lfx E Z / 10 H Lfx E Z	Se a baciloscopia ao final do 2º mês for positiva, solicitar nova cultura e TS, e manter a Capreomicina três vezes por semana (2ª, 4ª e 6ª) até a negatificação ou o resultado do TS. Considerar o prolongamento do tratamento para 18 meses.
Casos de retratamento	TB MDR + H (dose padrão de H)	

c.3) Monorresistência a Pirazinamida ou Etambutol:

Retirar a droga e utilizar esquemas iguais aos de intolerância (vide letra b).

c.4) Polirresistência

Ocorre quando há resistência a mais de um fármaco antiTB, desde que não envolva R e H simultaneamente. A definição do melhor esquema de tratamento para as polirresistências dependerá do padrão da resistência, da evolução clínica, histórico de tratamento e do uso racional de medicamentos. Abaixo estão esquemas sugeridos pelo Ministério da Saúde:

Polirresistência	Esquema
H + S	Ver monorresistência à H (c.1)
H + E (+/- S)	2RLfx Z Cm ⁵ / 7 R Lfx
H + E + Z (+/- S)	2 R Lfx Cm ⁵ Trd/ 10R LfxTrd
H + Z (+/- S)	2RLfx Cm ⁵ E/7RLfxE
R + E e/ou Z (+/- S)	TB MDR + H

O número sobrescrito indica por quantos dias da semana a medicação é administrada; se não há menção, o uso é diário.

c.5) Multirresistência (TB-MDR)

Ocorre quando há resistência simultânea pelo menos a R e H. Segue abaixo os esquemas sugeridos conforme o perfil de resistência detectado:

Resistência / Esquema	Fase Intensiva (8 meses)	Fase de Manutenção (10 meses)
1) R+H	Cm ³ E Z LfxTrd	E LfxTrd

2) R+H+E (+ou-Z)	Cm ³ Et Z LfxTrd	EtLfxTrd
------------------	-----------------------------	----------

O número sobrescrito indica por quantos dias da semana a medicação é administrada; se não há menção, o uso é diário

Quando a resistência é detectada inicialmente pelo TRM-TB (ou seja, apenas a resistência a rifampicina foi inicialmente aferida) **e confirmada por 2º exame**, o esquema a ser utilizado é o número 1 da tabela anterior.

c.5) Resistência estendida (TB-XDR)

Ocorre quando há resistência simultânea às duas principais drogas do esquema básico – R e H – e às duas classes de segunda linha mais importantes – aminoglicosídeos e fluoroquinolonas. Seu prognóstico é bem pior do que das outras formas de resistência e seu manejo deve ser individualizado conforme o perfil de resistência adicional do paciente, tolerância aos fármacos e histórico prévio de tratamento, de forma a equilibrar as drogas pela sua ação bactericida e esterilizante. Abaixo segue a sugestão do MS para esquema TB-XDR:

TB-XDR	Fase Intensiva (8 meses)	Fase de Manutenção (10 meses)
Esquema sugerido	Am ³ MfxLzdCfz PAS H	MfxLzdCfz PAS Hh*

O número sobrescrito indica por quantos dias da semana a medicação é administrada; se não há menção, o uso é diário.

*Hh: Isoniazida em doses altas.

4. Critérios para Alta Hospitalar

- Resolução do problema clínico e/ou social que motivou internação (**não há necessidade de negatificação da baciloscopia**);
- Comunicação anterior à alta com serviço ambulatorial de seguimento do paciente (seja pela atenção primária, secundária ou terciária) pela equipe responsável (interação entre médico, enfermeiro e assistente social), com agendamento de consulta pós-alta;
- Fornecimento de fármacos antiTB em quantidade suficiente para aguardar consulta pós-alta;
- Orientação da família e contatos próximos;
- Gerenciamento de casos de difícil adesão ao tratamento:
 - Pactuar egresso hospitalar com postos locais de saúde e suas devidas unidades de apoio, para garantia de tratamento ambulatorial e monitorização;
- **Pacientes HIV-positivos** residentes em Belo Horizonte que apresentarem uma ou mais condições:
 - História de uso de drogas e etilismo prévio;
 - Baixo nível sócio econômico;
 - Diagnóstico recente de infecção por HIV;
 - Complexidade do tratamento (mais de 15 comprimidos ao dia);

- Adesão ao tratamento para início de TARV ou fármacos antiTB, além de casos de abandono de tratamento;
- Portadores de distúrbios psiquiátricos e quadros demenciais;
- Necessidade de cuidados de enfermagem (ostomias, úlceras de pressão, sondas, etc);
- Doenças sistêmicas concomitantes;
- Déficit neurológico motor incapacitante;
- Desnutrição e caquexia;
- Cuidados paliativos para pacientes com prognóstico reservado.

OBS: Os pacientes acima descritos deverão ser encaminhados para avaliação da equipe da ADT (Assistência Domiciliar Terapêutica). **No HEM, contato telefônico: (31) 3328-5000 ramal 5029.**

5. Medidas de Biossegurança⁴

Para entender melhor o risco de transmissão de TB, devemos levar em consideração os seguintes aspectos:

- ✓ A transmissão de TB se faz pela via respiratória, na eliminação de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro de um doente com forma pulmonar ou laríngea e sua posterior inalação por um indivíduo suscetível;
- ✓ Quanto maior a intensidade e a frequência de tosse, o tempo de permanência do paciente bacilífero no ambiente (favorecendo maior concentração de bacilos no ambiente) e quanto menor a ventilação desse ambiente, maior será a probabilidade de infecção;
- ✓ Pacientes com forma pulmonar cavitária eliminam maior quantidade de bacilos para o ambiente por ocasião da tosse;
- ✓ Frente à exposição ao bacilo, as pessoas com maior risco de adoecer são aquelas com a imunidade comprometida, crianças menores de 5 anos, PVHIV ou outras condições específicas;
- ✓ Em pessoas com TB sensível, o tratamento reduz rapidamente a transmissibilidade – geralmente o paciente deixa de ser bacilífero após 2 semanas de tratamento;
- ✓ A transmissibilidade só pode ser confirmada por exame laboratorial e não pode se basear apenas no tempo de tratamento.

Unidades hospitalares são identificadas como locais de alto risco para transmissão de tuberculose, com registros de surtos nosocomiais entre pacientes e profissionais de saúde. Medidas relacionadas ao controle da transmissão do *M. tuberculosis* devem ser adotadas por todas as unidades hospitalares após a avaliação de risco, mesmo em áreas de baixa prevalência de TB.

Assim sendo, o Ministério da Saúde recomenda que sejam tomadas medidas em diversas categorias visando melhorar ao máximo o controle de infecção, sendo elas: administrativas (ou gerenciais), de controle ambiental (ou de engenharia) e de proteção respiratória (proteção individual).

a) Medidas Administrativas

São consideradas **as mais efetivas na prevenção da transmissão da TB** (além de, geralmente, serem pouco onerosas). Estas medidas devem se basear no monitoramento do percurso do sintomático respiratório (SR) e/ou do paciente com tuberculose pulmonar bacilífero e seu tempo de permanência nos diferentes locais da unidade de saúde visando agilizar seu atendimento e reduzir seu tempo de permanência no serviço. É de extrema importância organizar o fluxo do atendimento e capacitar a equipe de saúde para tal. São exemplos de medidas administrativas:

- ✓ Identificação e correta condução do SR a partir do momento em que ele entra na instituição: ver detalhamento desta medida no item Diagnóstico e também no Fluxograma I;
- ✓ Indicar corretamente internação, conforme preconizado no item Critérios para Internação Hospitalar;
- ✓ Avaliação de alta do isolamento respiratório conforme critérios estipulados no Fluxograma II;
- ✓ Identificação de fluxo de procedimentos diagnósticos para TB, disponibilização de tratamento e monitoramento de notificação de casos de TB;
- ✓ Promoção de educação permanente dos profissionais de saúde para garantir adesão às medidas de biossegurança, diminuir o retardo no diagnóstico de TB pulmonar e promover o adequado tratamento antiTB.
- ✓ Restrição do acesso ao laboratório, às enfermarias de isolamento respiratório e aos locais onde se realizam procedimentos formadores de aerossóis aos profissionais responsáveis;

b) Medidas de controle ambiental

Incluem adaptação de mobiliário e dos espaços de atendimento com eventuais reformas ou construção de espaços adequados. São exemplos destas medidas:

- ✓ Priorizar ambientes bem ventilados para permanência de SR identificados já antes do atendimento. Havendo condições, devem ser designadas áreas externas para esta finalidade;

- ✓ Definir local adequado para coleta de escarro, de preferência em área externa, cuidando para que haja suficiente privacidade para o paciente. Não utilizar cômodos fechados para coleta de escarro, como banheiros;
- ✓ Estabelecer local adequado para coleta de exame de escarro induzido (Vide Anexo I);
- ✓ Proporcionar ventilação, natural e/ou mecânica, adequada nos vários ambientes da instituição. Se usar recursos artificiais, é importante beneficiar o espaço físico com autonomia que possa garantir boa qualidade ambiental em situações adversas, como a interrupção do funcionamento dos equipamentos. Exaustores ou ventilação mecânica devem ser posicionados para que o ar dos ambientes potencialmente contaminados se dirija ao exterior e não aos demais cômodos da instituição;
- ✓ Recomenda-se, com elevada prioridade, a definição de locais de isolamento respiratório em número suficiente para atender à demanda da unidade – nível de enfermaria, emergência e de terapia intensiva. Idealmente, esses locais devem dispor de renovação do ar, de pelo menos 6 trocas por hora e pressão negativa (com exaustores) em relação aos ambientes contíguos;
- ✓ A descarga do ar exaurido deve ser direcionada para o exterior da unidade, para locais afastados da circulação de pessoas e de sistemas de captação de ar. Se necessário, o exaustor pode ser conectado a um duto para tal finalidade. Caso não seja viável, pode-se utilizar de exaustão acoplada a filtros de alta eficiência para ar particulado (filtros Hepa – High Efficiency Particulate Air), que eliminam os bacilos suspensos no ar, permitindo que o ar seja descarregado em ambientes onde circulem pessoas – atenção redobrada deve ser dada para a manutenção destes equipamentos;
- ✓ A utilização de luz ultravioleta (UV) no ambiente só é aceitável em equipamentos em que a lâmpada UV fica embutida, sem exposição da luz direta ao olho humano (efeito potencialmente carcinogênico) e o ar circulado passa por ela, estabelecendo seu efeito esterilizador.
- ✓ As necessidades de redefinição de espaços, reformas e aquisição de equipamentos devem ser avaliadas individualmente em cada local levando-se em consideração o custo efetividade de cada ação em relação ao tipo e número de pacientes atendidos.

c) Medidas de proteção respiratória

O uso de máscaras (também denominados respiradores) no atendimento de SR ou pacientes com TB deve ser feito de forma criteriosa, sem se esquecer das medidas anteriormente mencionadas.

É necessário que se estabeleçam locais para a utilização correta das máscaras, com adequada identificação de barreiras físicas a partir de onde elas

devem ser utilizadas. É importante esclarecer a necessidade do seu uso aos pacientes e familiares, evitando constrangimentos e estigmatização.

Recomenda-se o uso de máscaras tipo PFF2 (padrão brasileiro e europeu) ou N95 (padrão americano) para:

- ✓ Profissionais de saúde de serviços que atendem grande quantidade de pacientes bacilíferos para início de tratamento, sobretudo no atendimento de doentes com resistência medicamentosa;
- ✓ Profissionais de saúde ou visitantes (acompanhantes) ao entrarem em áreas de alto risco de transmissão (quartos de isolamento respiratório, serviços de referência de SR, bacilíferos e portadores de TB com suspeita e/ou confirmação de resistência aos fármacos antiTB);
- ✓ Profissionais de saúde que atendam doentes referenciados bacilíferos ou potencialmente bacilíferos em serviços ambulatoriais;
- ✓ Profissionais de laboratório ou aqueles que, em ambientes fechados, realizam procedimentos que promovam a formação de partículas infectantes (por exemplo: escarro induzido, broncoscopias, nebulizações em geral) por ocasião da manipulação dos materiais e/ou realização de exames;
- ✓ Profissionais que fazem o transporte de doentes bacilíferos ou suspeitos de TB pulmonar em ambulâncias.

Na utilização dos equipamentos de proteção individual (EPI), é necessário levar em consideração as seguintes observações:

- ✓ O uso de máscaras PFF2 ou N95 pelos profissionais de saúde tem pouca utilidade quando for usada somente durante a presença do paciente, **uma vez que os bacilos podem permanecer no ambiente por até nove horas, dependendo da precariedade de sua ventilação e iluminação;**
- ✓ O uso de máscaras cirúrgicas é recomendado para pacientes com TB pulmonar ou SR em situação de potencial risco de transmissão, por exemplo: falta de ventilação adequada em salas de espera e emergências enquanto aguarda definição do caso (atendimento, resultado de exames, internação em isolamento) ou deslocamento de pacientes do isolamento para exames ou procedimentos (nesse caso, o paciente deve ter seu atendimento priorizado também no outro setor). **A máscara PFF2 não é recomendada para SR ou pacientes bacilíferos;**
- ✓ É necessário orientar adequadamente o profissional de saúde a respeito do uso das máscaras PFF2 ou N95, uma vez que devem ser perfeitamente adaptadas ao rosto do usuário. Essa adaptação pode ser testada promovendo uma inspiração profunda que deve levar a retração da máscara que estiver adequadamente colocada. As máscaras podem ser reutilizadas desde que estejam íntegras e secas.

Casos de Micobacterioses Não Tuberculosas (MNT) confirmadas não requerem isolamento respiratório, mesmo com baciloscopia positiva.

Casos de TB em crianças menores de 10 anos com diagnóstico pelo escore brasileiro (critério não bacteriológico) não necessitam isolamento respiratório (atentar para acompanhante SR)

Pacientes com TB drogarresistentes devem ficar isolados em quarto ou enfermaria exclusiva, sendo formalmente contraindicada a internação de mais de um paciente com este perfil dentro de uma mesma enfermaria (se a comprovação vier posteriormente, o paciente deverá ser remanejado o quanto antes for possível).

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Este protocolo orienta o fluxo de pacientes com quadro de TB necessitando de tratamento hospitalar especializado, dentro de regras de biossegurança adequadas e tratamento atualizado.

RISCOS POTENCIAIS

Perda da sequência de atendimento proposto em eventual dificuldade de acesso a propedêutica (ex: TRM-TB, Culturas) ou terapêutica (fármacos antiTB em esquema apropriado para cada caso).

Gestão de leitos para TB deve ser prioridade na unidade, evitando longa permanência, leitos ociosos ou falta de vagas para isolamento respiratório, com consequentes riscos à biossegurança.

ITENS DE CONTROLE

1. Tempo médio de permanência do paciente na internação;
2. Tempo médio de permanência entre identificação do SR até definição sobre nível de cuidados (ambulatorial ou hospitalar sob isolamento respiratório);
3. Tempo médio (em horas) para liberação de resultado de baciloscopias de escarro a partir de sua coleta;
4. Número de culturas para TB realizadas / número de sintomáticos respiratórios identificados;
5. Número de TRM-TB TB realizados / número de sintomáticos respiratórios identificados (quando disponível);

REFERÊNCIAS

1. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
2. Implementing the end TB strategy: the essentials. World Health Organization – 2015
3. <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/tuberculose/situacao-epidemiologica>.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde : volume 2 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 1. ed. atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.

APÊNDICES

Fluxograma I: Fluxo do paciente sintomático respiratório dentro da Unidade Hospitalar – Serviço de Urgência

Paciente classificado como SR
(tosse persistente há >2 semanas)

Prioridade de atendimento

Fornecer máscara cirúrgica e orientar uso constante durante tempo de permanência na unidade
Manter em espera pelo menor tempo possível, preferencialmente em ambiente bem ventilado ou externo (se condições permitirem)

Avaliação médica

Quadro clínico sugere TB?
(tosse persistente seca ou produtiva, febre vespertina, sudorese noturna, emagrecimento)

Proceder conduta
conforme patologia
suspeita

Encaminhar para sala de emergência,
preferencialmente em leito de isolamento.
Continuar exames e terapêutica.

Há sinais de gravidade? (rebaixamento
sensório, sinais de choque, insuficiência
respiratória)

Encaminhar paciente para realização de exames (pelo menos):

- Coleta de escarro: BAAR, TRM-TB (se disponível), Cultura BK
- Radiografia de Tórax
- Hemograma / Ureia / Creatinina / TGO / TGP / Bilirrubinas / Glicemia / AntiHIV (teste rápido)

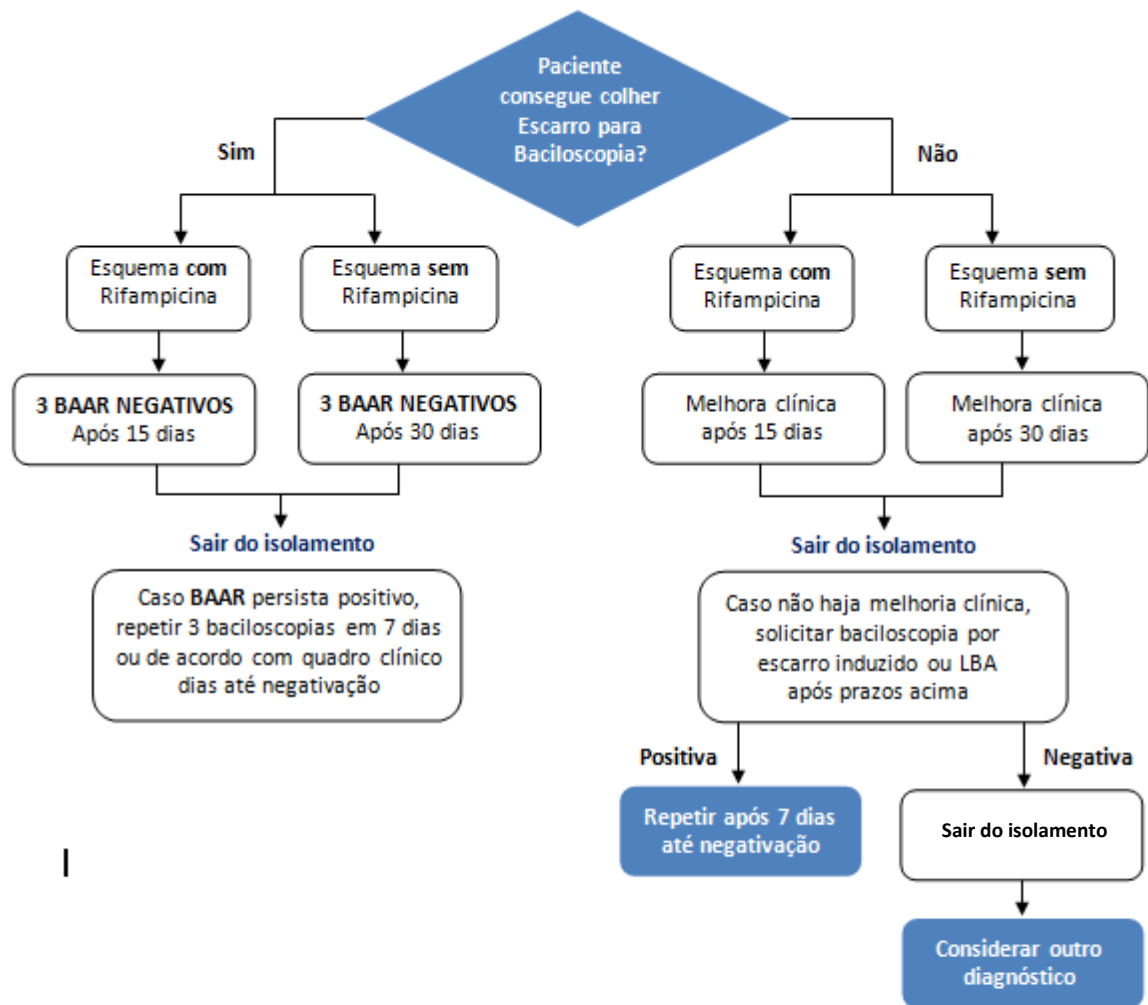
Exames de escarro (BAAR
e/ou TRM-TB) positivos?

Se houver necessidade de
internação, manter em isolamento
respiratório.
Caso contrário, priorizar alta da
unidade o mais breve possível

Notificar caso (SINAN)
Iniciar tratamento antiTB

Se suspeita clínico radiológica forte: admitir
paciente, manter sob isolamento respiratório
e continuar propedêutica (nova coleta de
escarro; avaliar necessidade de indução ou
coleta de lavado broncoalveolar).
Caso contrário, retirar do isolamento e
conduzir conforme o quadro vigente.

Orientações para Alta do Isolamento



Observações:

1. Pacientes com tratamento ambulatorial prévio, subtrair os dias de tratamento dos dias de isolamento recomendados.
2. Fragmentos bacilares após tratamento serão considerados como bacilos inviáveis e não infectantes.
3. Alta hospitalar para pacientes com melhora clínica e em condições de alta, independente da baciloscopia e do tempo de tratamento.

Fluxograma II: Orientações para Alta do Isolamento Respiratório

ANEXOS

Anexo I: Sala de indução de escarro

A técnica consiste na nebulização com uma solução salina hipertônica (3-

5%), através de um nebulizador ultra-sônico, em uma sala especial que atenda às **Normas de Biossegurança** (www.saude.rj.gov.br). Trata-se de um procedimento não invasivo, rápido, de baixo custo e fácil realização. Porém, deve ser executado por profissionais tecnicamente habilitados.

Deste modo, com o objetivo de responder a esta demanda, foram elaboradas as presentes recomendações, possibilitando a padronização técnica do escarro induzido (EI) para a investigação e acompanhamento dos casos de tuberculose (TB).

Indicações

Em relação à tuberculose, o EI pode ser utilizado como boa opção em pacientes com suspeita clínico-radiológica de TB pulmonar, que *não tenham expectoração espontânea*, uma vez que o tratamento deve ser, *sempre* que possível instituído após confirmação etiológica da doença, utilizando-se para isto a baciloscopia de escarro pelo método de Ziehl-Neelsen.

Técnica

Para a adequada indução do escarro, os seguintes passos devem ser seguidos:

1. Nebulizar (a 1 a 2,5 ml/minuto) durante 20 minutos (no máximo duas tentativas). Se o material não for obtido na primeira tentativa, aguardar 30 minutos para repetir o procedimento;
2. Seguir orientações padronizadas para coleta de escarro e envio dos espécimes ao laboratório;
3. Os pacientes devem ser rigorosamente agendados com intervalos mínimos de uma hora;
4. Filtro HEPA e exaustor devem estar ligados durante toda a jornada diária.

O tempo total do procedimento de indução de escarro é de 15 a 20 minutos. Aconselha-se que, durante o processo, um médico esteja acessível para atendimento de possíveis intercorrências (p. ex., crises de broncoespasmo). Se o paciente não tossir e expectorar após 10 minutos de nebulização, o procedimento é interrompido e o paciente é encorajado a tossir. Isto é repetido a cada cinco minutos até que seja colhido um total de 10 ml de escarro. Em idosos e/ou crianças pode ser feita tapotagem. O material obtido é, então, misturado, homogeneizado e enviado ao laboratório. Recomenda-se a centrifugação do mesmo.

Algumas observações importantes:

- a) Só é admitida a realização da indução de escarro, sem a utilização de filtros HEPA e/ou exaustores, em área externa e adequadamente ventilada, desde que livre da circulação de pessoas. Nestes casos, sempre deverá haver avaliação prévia por especialista em biossegurança para que sejam ponderados os riscos implicados.
- b) Nos casos de uso do EI em pacientes com risco para broncoespasmo (ex: asmáticos e portadores de DPOC), deve-se realizar um pré-tratamento com um β -2-agonista (p. ex., salbutamol, na dose de 200-400mcg, 2-4, aplicações antes de se proceder a indução do escarro. Em alguns casos, pode ser útil a mensuração do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), para que se possa avaliar de forma mais adequada o risco de broncoconstrição.

FONTE: (Adaptado de) MARTINS, Marneiliet al . Escarro induzido, recomendações do Programa de Controle de Tuberculose do Estado do Rio de Janeiro. J. bras.pneumol., São Paulo , v. 30, n. 6, p. 591-592, Dec. 2004

Anexo II - Segurança dos fármacos antiTB em gestantes

Medicamento	Segurança*	Comentários
ÁcidoParaminossalissílico	C	Usar com cautela quando essencial. Não é considerado teratogênico
Amicacina	D	Não recomendado. Toxicidade no desenvolvimento fetal (surdez congênita)
Bedaquilina	B	Não recomendado. Estudos limitados
Capreomicina	C	Toxicidade possível ao feto. Utilizar criteriosamente após o primeiro trimestre de gestação, quando não for possível a substituição por outro medicamento.
Claritromicina	C	Usar com cautela quando essencial
Clofazimina	C	Não recomendado. Estudos limitados
Estreptomicina	D	Evitar uso. Toxicidade no desenvolvimento fetal (surdez congênita)
Etambutol	B	Experiências em grávidas demonstram segurança.
Etionamida	C	Contraindicado o uso. Efeito teratogênico foi evidenciado em animais. O efeito adverso apresentado não justifica seu uso
Fluoroquinolonas (Levofloxacina e Moxifloxacina)	C	Usar com cautela quando essencial. O efeito adverso apresentado justifica seu uso
Isoniazida	C	Experiências em grávidas demonstram segurança. Usar piridoxina (vitamina B6) durante gestação.
Linezolida	C	Não recomendado. Estudos limitados
Pirazinamida	C	Experiências em grávidas demonstram segurança.
Rifabutina	B	Não recomendado. Estudos limitados
Rifampicina	C	Experiências em grávidas demonstram segurança.
Rifapentina	C	Usar somente quando benefícios superam os riscos, dados ainda limitados

Terizidona	C	Usar com cautela, sem experiência em grávidas, estudos em animais não demonstraram toxicidade
------------	---	---

*Classificação quanto a segurança do uso em gestantes: **A-** segurança estabelecida em estudos com humanos; **B-** segurança presumida por estudos em animais; **C-** segurança incerta, sem estudos em humanos. Estudos em animais demonstraram alguns efeitos adversos; **D-** Não recomendado, evidencia de risco em humanos, usar somente quando essencial.

Fonte: Tabela adaptada The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis, 2nd Edition. Partners In Health. Boston, USA. USAID TB CARE II. 2013 e OMS 2014;

Anexo III - Segurança dos fármacos antiTB em lactantes.

Medicamento	Segurança durante aleitamento
ÁcidoParaminossalissílico	Uso criterioso, excretado pelo leite materno
Amicacina	Pode ser usada durante amamentação
Bedaquilina	Não recomendada.
Capreomicina	Uso com cautela
Claritromicina	Uso criterioso, excretado no leite materno
Clofazimina	Uso criterioso, excretado no leite materno, causa hiperpigmentação do lactante
Estreptomicina	Seguro durante amamentação
Etambutol	Seguro durante amamentação
Etionamida	Uso criterioso. Excretado pelo leite materno, caso amamentação, recomendado utilizar vitamina B6 no lactente*
Fluoroquinolonas (Levofloxacina e Moxifloxacina)	Uso criterioso, excretado pelo leite materno
Isoniazida	Medicamento seguro, excretado pelo leite materno. Recomendado usar vitamina B6 no lactente*
Linezolida	Não recomendada.
Pirazinamida	Seguro durante amamentação
Rifabutina	Não recomendada. Estudos limitados
Rifampicina	Seguro durante amamentação
Rifapentina	Dados ainda limitados, evitar uso.
Terizidona	Seguro durante amamentação. Recomendado usar vitamina B6 no lactente*

*Piridoxina no lactente: 1 a 2 mg/kg/dia com variação de 10 a 50 mg/dia.

Fonte: Tabela adaptada The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis, 2nd Edition. Partners In Health. Boston, USA. USAID TB CARE II. 2013 e WHO 2015

Anexo IV - Ajuste dos medicamentos em nefropatas*

Medicamento	Ajuste (se ClCr < 30ml/min)
ÁcidoParaminossalissílico	4g/dose, duas vezes ao dia (dose máxima) (não usar apresentação com sódio)
Amicacina	12 a 15mg/kg/dose duas a três vezes por semana
Bedaquilina	Nenhum ajuste é necessário. Usar com cautela caso comprometimento renal severo.
Capreomicina	12 a 15mg/kg/dose duas a três vezes por semana
Claritromicina	500mg uma vez ao dia
Clofazimina	Nenhum ajuste é necessário
Estreptomicina	12 a 15mg/kg/dose duas a três vezes por semana

Etambutol	15 a 25 mg/kg/dose, três vezes por semana
Etionamida	Nenhum ajuste é necessário
Isoniazida	Nenhum ajuste é necessário
Levofloxacina	750 a 1000 mg/dose, três vezes por semana
Linezolida	Nenhum ajuste é necessário
Moxifloxacino	Nenhum ajuste é necessário
Pirazinamida	25 a 35 mg/kg/dose, três vezes por semana
Rifabutina	Nenhum ajuste é necessário. Avaliar toxicidade periodicamente
Rifampicina	Nenhum ajuste é necessário
Rifapentina	Nenhum ajuste é necessário
Terizidona	250 mg/dose diariamente ou 500 mg/dose três vezes por semana.

*Toda medicação deverá ser feita preferencialmente após a diálise.

Fonte: (WHO, 2015)

Anexo V – Tabela posológica dos medicamentos para adultos e adolescentes (>10anos de idade).

Medicamentos		Faixas de peso				
Dose		30 a 35 Kg	36 a 45 Kg	46 a 55 Kg	56 a 70 Kg	> 70 Kg
		mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
Amoxicilina e ácido clavulânico ¹	80 mg/Kg/dia (dividir em 2 doses)	2600	2600	2600	2600	2600
Clofazimina	100 mg/dia	100	100	100	100	100
Etambutol	15-25 mg/Kg/dia	600	800	1000	1200	1200
Etionamida	15-20 mg/Kg/dia	500	500	750	750	1000
Imipenem/ cilastatina ²		1000mg imipenem/1000mg de cilastatina duas vezes ao dia				
Isoniazida (dose habitual)	4-6 mg/Kg/dia	150	200	300	300	300
Isoniazida (altas doses) ³	15-20 mg/Kg	300	400	400	600	600
Levofloxacino	10 a 15 mg/kg/dia	750	750	1000	1000	1000
Linezolida ⁴	600mg/dia	600	600	600	600	600
Meropenem ²		1000 mg três vezes ao dia ou 2000 mg duas vezes ao dia				
Moxifloxacina	400 mg/dia	400	400	400	400	400
PAS (Ácido paraminossalílico)	8g	8g	8g	8g	8g	8g
Pirazinamida	20-30 mg/Kg/dia	800	1000	1200	1600	2000
Rifabutina (com inibidor	5-10mg/kg três vezes	150	150	150	150	150

de protease) ⁵	na semana					
Rifabutina (sem uso de inibidor de protease)	5-10 mg/Kg/dia	300	300	300	300	300
Rifampicina	8-12 mg/Kg/dia	300	450	450	600	600
Terizidona ⁶	10-15 mg/dia	500	500	500	750	750

Fonte: Adaptado do Companion Handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. OMS.2014/015.

¹Amoxicilina/Ácido clavulânico - utilizar conjuntamente com o imipenem/cilastatina ou meropenem. Nunca o utilizar isoladamente.

²O Imipenem/cilastatina e o meropenem- sempre associados à amoxicilina e ácido clavulânico, nunca utilizá-los isoladamente.

³Isoniazida altas doses - utilizar em situações especiais de resistência à isoniazida.

⁴Linezolid- quando efeitos adversos moderados utilizar doses intermitentes em dias alternados. Disponível apresentação oral e injetável.

⁵Rifabutina- quando usada juntamente com inibidor de protease (coinfecção TB-HIV) a dose deve ser reduzida para a metade.

⁶Terizidona- pode-se utilizar a dose máxima de 1000mg/dia, caso bem tolerada. Pacientes com efeitos adversos moderados poderão se beneficiar da redução da dose (500mg/dia).

Anexo VI: Tabela posológica dos medicamentos aminoglicosídeos e polipeptídeos para adolescentes (>10 anos de idade) e adultos.

Medicamentos		Faixas de peso					
Dose		30 a 33 Kg	34 a 40 Kg	41 a 45Kg	46 a 50Kg	51 a 70Kg	> 70 Kg
		mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
Estreptomicina ¹	12-18 mg/Kg/ dia	500	600	700	800	900	1000
Amicacina ¹	15-20 mg/Kg/ dia	500	625	750	875	1000	1000
Capreomicina ¹	15-20 mg/Kg/ dia	500	600	750	800	1000	1000

¹Pacientes acima de 59 anos- 10mg/Kg/dia, máximo de 750 mg/dia

Fonte: Adaptado do Companion Handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. OMS.2014/015.

Anexo VII: Efeitos adversos dos fármacos antiTB de segunda linha

Reações adversas	Medicamentos	Conduta	Observações
Acidose láctica	Linezolid	Suspender o fármaco e substituí-lo pela melhor opção.	Embora esse efeito seja raro, recomenda-se o monitoramento de sintomas de acidose láctica (cefaléia, dor muscular,

			náuseas, vômitos e dispneia).
Artralgia	Bedaquilina Levofloxacina Moxifloxacina Pirazinamida	Iniciar terapia com anti-inflamatórios não esteróides. Reduzir a dose e, caso não haja controle do sintoma, suspender o medicamento, e substituí-lo pela melhor opção.	Usualmente o sintoma desaparece mesmo sem intervenção. Avaliar a necessidade de acompanhamento fisioterápico.
Cefaleia, zumbido e insônia	Etambutol Levofloxacina Moxifloxacina Terizidona	Podem ser usados sintomáticos. Caso haja manutenção do sintoma reduzir a dose temporariamente. Para que não represente prejuízo ao esquema terapêutico, o retorno da dose inicial deve ser progressivo em uma a duas semanas.	
Convulsão	Terizidona	Suspender os medicamentos até a resolução das convulsões. Iniciar anticonvulsivantes (fenitoína e ácido valpróico). Considerar o aumento da dose da piridoxina até a dose máxima de 200 mg/dia	Substituir o medicamento se possível. Reiniciar o fármaco em doses reduzidas, se essencial para o esquema terapêutico.
Diarreia	Bedaquilina Clofazimina Levofloxacina Linezolid Moxifloxacina PAS	Sintomáticos, dieta e hidratação. Avaliar desidratação e, se necessário, iniciar terapia de reposição hídrica. Caso não haja controle do sintoma, suspender o medicamento e substituí-lo pela melhor opção.	O sintoma é usualmente mais frequente com o uso do PAS em formulação de grânulos. As fluoroquinolonas (levofloxacina e moxifloxacina) são geralmente bem toleradas, sendo a diarreia um sintoma menos frequente.
Distúrbios eletrolíticos (hipopotassemia e hipomagnesemia)	Amicacina Capreomicina Estreptomicina	Monitorar e corrigir as alterações eletrolíticas.	
Hepatite medicamentosa	Etionamida PAS Pirazinamida	Suspender o fármaco. Considerar indicação de hospitalização. Monitorar as enzimas hepáticas.	A Pirazinamida é usualmente o fármaco mais frequentemente responsável pela hepatite.
Hipotireoidismo	Etionamida PAS	Iniciar tratamento para o hipotireoidismo e suspender o fármaco. Substituí-lo pela melhor opção	Embora não seja um efeito adverso frequente, a função tireoidiana deve ser monitorada em pacientes em uso desses fármacos.

Mielotoxicidade (anemia, leucopenia e trombocitopenia)	Linezolida	Suspender o fármaco temporariamente. Iniciar tratamento para anemia com administração de eritropoietina, suplementação de ferro, ácido fólico, sendo menos frequente a necessidade de reposição sanguínea. O uso do filgrastim é recomendado para manejo da leucopenia. Com a normalização dos exames, o medicamento pode ser reiniciado, em dose reduzida. Caso haja reincidência dos efeitos, o fármaco deve ser suspenso definitivamente.	A mielotoxicidade é dose e tempo dependente, sendo mais frequente com o uso de doses superiores a 600 mg/dia e quando utilizada por tempo prolongado. Importante realização de hemograma mensalmente para monitoramento. Usualmente, os efeitos hematológicos são reversíveis com a suspensão do fármaco.
Náuseas e vômitos	Bedaquilina Clofazimina Etionamida Levofloxacina Linezolida Moxifloxacina PAS Pirazinamida	Avaliar desidratação e, se necessário, iniciar terapia de reposição hídrica e antieméticos. Avaliar a função hepática. Caso não haja controle dos sintomas, suspender o medicamento, e substituí-lo pela melhor opção.	Os sintomas são comuns no início do uso do medicamento e melhoram com a conduta indicada. Casos os vômitos sejam severos, os eletrólitos devem ser monitorados e repostos.
Nefrotoxicidade	Amicacina Capreomicina Estreptomicina	Avaliar a correção dos distúrbios hidroeletrólíticos. Em casos de insuficiência renal severa, o medicamento injetável deve ser suspenso e a hospitalização deve ser considerada. Ajustar as dosagens de outros medicamentos, considerando o clearance de creatinina (Anexo III)	Devem ser retirados outros agentes nefrotóxicos e estimulada a ingestão de líquidos para minimizar os riscos. Para os pacientes acima de 60 anos é necessária a dosagem rotineira de creatinina, especialmente para os que recebem medicamento parenteral.
Neurite óptica	Etambutol Linezolida	O medicamento deve ser suspenso e substituído pela melhor opção.	Pode ser irreversível, por isso é importante o diagnóstico precoce. Interrogar a respeito da acuidade visual em cada consulta e o monitoramento oftalmológico quando necessário.

Neuropatia periférica	Amicacina Capreomicina Estreptomicina Etambutol Levofloxacina Linezolida Moxifloxacina	Antiinflamatórios não esteroides podem aliviar os sintomas. Considerar aumento de dose da piridoxina até dose máxima de 200 mg/dia. Iniciar tratamento com antidepressivo tricíclico (amitriptilina). Reduzir a dose ou, caso não haja controle dos sintomas, suspender o medicamento, e substituí-lo pela melhor opção.	Pacientes com comorbidades (diabetes mellitus, HIV, alcoolismo) têm maior chance de desenvolver esse sintoma. Entretanto, esses medicamentos não são contraindicados nestas condições. Usualmente é irreversível, mas há melhora após a suspensão do fármaco.
Pancreatite	Linezolida	Suspender o fármaco e substituí-lo pela melhor opção.	Pacientes devem ser monitorados clinicamente para sintomas de pancreatite
Perda auditiva	Amicacina Capreomicina Estreptomicina	O medicamento deve ser suspenso se houver qualquer queixa de alteração de acuidade auditiva referida pelo paciente ou comprovada pela audiometria.	Documentar a perda auditiva e comparar com alterações anteriores, se houver. O uso prévio de outros agentes aminoglicosídeos pode ter reduzido a acuidade auditiva e, nesses casos, será útil obter uma audiometria antes do início do novo medicamento para avaliar possíveis perdas futuras. A perda auditiva, em geral, é irreversível.
Pigmentação rósea ou marrom-escuro em pele, córnea e conjuntivas	Clofazimina	Orientar. Não há necessidade de suspender o medicamento	
Prolongamento do intervalo QT (risco de arritmia ventricular)	Bedaquilina Clofazimina Levofloxacina Moxifloxacina	Suspender o fármaco se prolongamento do intervalo QT for superior a 450 ms devido ao risco de arritmia ventricular. Os pacientes com intervalo QT < 450 ms, podem ser monitorados com ECG.	Pacientes com idade superior a 60 anos, com cardiopatia, insuficiência renal ou em uso concomitante de outros fármacos que prolonguem o intervalo QT, periodicamente, devem ser monitorados com ECG.

Reações alérgicas graves /Anafilaxia	Levofloxacin Moxifloxacin Pirazinamida	Usar corticóides e anti-histamínicos. O medicamento deve ser suspenso e substituído pela melhor opção.	Reações graves podem ocorrer minutos após a administração do medicamento manifestando-se como choque e insuficiência respiratória associados a lesões cutâneas, como a Síndrome de Stevens-Johnson, entre outras. O tratamento é suporte básico de vida, com necessidade de hospitalização imediata. Dias ou semanas após o início do medicamento pode ocorrer rash cutâneo, febre, hepatite e outras reações alérgicas. Redução de doses e dessensibilização não são úteis.
Sintomas psicóticos e depressão	Levofloxacin Moxifloxacin Terizidona	Suspender o uso do medicamento por uma a quatro semanas até o controle dos sintomas. Iniciar terapia com antipsicóticos ou antidepressivos. Reiniciar o medicamento. Não havendo controle dos sintomas com essas medidas, reduzir a dose do medicamento, se não houver prejuízo para o esquema terapêutico. Persistindo os sintomas, suspender o medicamento, e substituí-lo pela melhor opção.	Alguns pacientes vão necessitar de medicamentos antipsicóticos ou antidepressivos até o término do tratamento. Avaliar história prévia de doença psiquiátrica, que apesar de não contraindicar o uso, necessita de avaliação periódica. Os sintomas usualmente são reversíveis.

Anexo VIII: Apresentação das drogas e suas respectivas siglas

Grupo	Droga	Apresentação
1	Comp. Combinado RHZE	Cp. 150/75/275/400mg
	Comp. Combinado RH	Cp. 150/75mg
	Rifampicina (R)	Cp. 300mg Solução oral 20mg/ml (50ml)

	Isoniazida (H)	Cp. 100mg
	Etambutol (E)	Cp. 400mg
	Pirazinamida (Z)	Cp. 500mg Solução oral 30mg/ml (150ml)
2	Estreptomicina (S) ¹	Fr. ampola 1000mg
	Amicacina (Am) ¹	Amp. 500mg (250mg/ml, 2ml)
	Capreomicina (Cm) ¹	Fr. ampola 1000mg
3	Ofloxacina (Ofx)	Cp. 400mg
	Levofloxacina (Lfx)	Cp. 250 e 500mg
	Moxifloxacina (Mfx)	Cp. 400mg
4	Terizidona (Trz)	Cp. 250mg
	Etionamida (Et)	Cp. 250mg
	Ácido paraminossalicílico (PAS) ²	Sachê (grânulos) 4,0g
5	Clofazimina (Cfx)	Cp. 50 e 100mg
	Linezolida (Lnz)	Cp. 600mg Bolsa (EV) 600mg (2mg/ml)
	Claritromicina (Clar)	Cp. 500mg
	Azitromicina (Azi)	Cp. 500mg

¹ Podem ser administradas por via intramuscular ou endovenosa (neste caso, diluir em SF0,9% 100ml e correr em 1 hora).

² Orientações de uso: NÃO DILUIR OS GRÂNULOS! Consumir preferencialmente com alimentação levemente ácida (ex: suco de laranja, maçã, iogurte).

FONTE: SiteTB (<http://sitetb.saude.gov.br>)

CONFLITO DE INTERESSES DOS AUTORES

Ednei Guimarães Pereira: nenhum

Olavo Dias Junior: nenhum