



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE

Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes

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 cáp 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 cáp 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 / 4S₃ELZT / 12ELT)

S (Estreptomicina) – E (Etambutol) – L (Levofloxacin) – 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 ₅ 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 —————> 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 —————> 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 —————> 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 —————> 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 —————> 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	→	20 a 25 mg/kg/dia	12
		21 a 35	→	400 a 800 mg/dia	
		36 a 50	→	800 a 1200 mg/dia	
		>50	→	1.200 mg/dia	
	Levofloxacin comprimido 250 e 500 mg ou frasco de 500 mg	Até 20	→	7,5 a 10 mg/kg/dia	
		21 a 35	→	250 a 500 mg/dia	
		36 a 50	→	500 a 750 mg/dia	
		>50	→	750 mg/dia	
	Terizidona cápsula 250 mg	Até 20	→	15 a 20 mg/kg/dia	
		21 a 35	→	500 mg /dia	
		36 a 50	→	750 mg/dia	
		>50	→	750 a 1000 mg/dia	

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

a) Doença hepática (porém sem cirrose) estável ou instável + exames basais (antes do início do tratamento) mostrando:

- ALT (TGP) > 3 vezes limite superior normal (LSN) = 2RHE/7RH
- ALT (TGP) ≤ 3 vezes LSN = 2RHZE/4RH

b) Cirrose hepática = RE + (Levofloxacin ou Moxifloxacin ou Ofloxacin ou Cicloserina) 12-18 meses

c) Doença hepática crônica estabelecida

- ALT (TGP) ≤ 3 vezes LSN e sem evidências clínicas de doença = 2RHZE/4RH (mesmo que sejam portadores de vírus da hepatite ou tenham antecedentes de hepatite aguda ou hábitos alcoólicos excessivos) Acompanhar com exames laboratoriais periódicos
- ALT > 3 vezes LSN e com evidências clínicas de doença = 2RHES/6HE ou 2HRE/6HE ou 2HSE/10HE ou 3SEO/9EO (neste esquema Ofloxacin pode ser substituída pela Levofloxacin)

2- Hepatotoxicidade após início do tratamento

§ ALT > 5 vezes LSN (com ou sem icterícia) ou icterícia (com ou sem aumento de ALT) ou sintomas hepáticos: suspender o esquema e investigar abuso de álcool, doença biliar ou uso de outras drogas hepatotóxicas.

§ Reintroduzir os fármacos quando ALT < 2 vezes LSN: reiniciar RHZ um a um. Primeiro R (com ou sem E); 3-7 dias depois solicitar exames; se não houver aumento reintroduzir H; uma semana após H se não houver aumento de ALT reiniciar Z

- § Em casos graves e até que se detecte a causa da anormalidade ou em casos em que as enzimas e/ou bilirrubinas não normalizam após 4 semanas sem tratamento= 3SEO/9EO (neste esquema Ofloxacina pode ser substituída pela Levofloxacina), acrescido ou não de H

3- Intolerância a um fármaco:

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

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

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 TS.

- 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 Rifabutina 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- Wing WY, 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