



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 – versão 2**

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

O número que antecede a sigla dos medicamentos significa a duração do tratamento em meses.  
O número subscrito refere-se à frequência semanal, quando o uso não for diário.

### ESQUEMA BÁSICO (EB - 2RHZE/4RH) PARA ADULTOS E ADOLESCENTES

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
<b>2RHZE</b> Fase intensiva	RHZE 150/75/400/275 mg comprimido em dose fixa combinada	20 a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 a 50 kg	3 comprimidos	
		> 50 kg	4 comprimidos	
<b>4RH</b> Fase de manutenção	RH cápsula de 300/200 mg ou 150/100 mg	20 a 35 kg	1 comprimido ou cápsula 300/200 mg	4
		36 a 50 kg	1 comp. ou cáps. de 300/200 mg + 1 comp. ou cáps. de 150/100 mg	
		> 50 kg	2 comp. ou cáps. 300/200 mg	

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.

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

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

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

## ESQUEMAS ESPECIAIS (EE) PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE EM ADULTOS E ADOLESCENTES

A responsabilidade da conduta terapêutica de todos os casos que apresentem efeitos adversos “maiores” é da Referência Secundária

### 1- Alterações hepáticas:

<b>Com doença hepática prévia</b>  - Hepatite viral aguda  - Hepatopatia crônica: Viral, auto-imune e criptogênica  - Hepatopatia alcoólica: Esteatose hepática Hepatite alcoólica	<b>Sem cirrose</b>	<b>TGO / TGP</b>  <b>&gt; 3 x LSN</b>	<b>2SRE / 7RE</b>  <b>2SHE / 10HE</b>  <b>3SEO / 9EO</b>
		<b>TGO / TGP</b>  <b>&lt; 3 x LSN</b>	<b>Esquema básico</b>
	<b>Com cirrose</b>	<b>3SEO / 9EO</b>	
<b>Sem doença hepática prévia</b>  (Hepatotoxicidade após o início do tratamento)	<b>TGO / TGP</b>  <b>5 x LSN</b>  (ou 3 x LSN com sintomas)	<b>Reintrodução</b>  <b>RE → H → Z</b>	<b>Reintrodução do Esquema básico ou substituto</b>
	<b>Icterícia</b>		
	<b>Persistência de TGO / TGP 5 x LSN por quatro semanas ou casos graves de TB</b>		<b>3SEO / 9EO</b>

LSN – Limite superior da normalidade; TGO – Transaminase glutâmico oxalacética; TGP - Transaminase glutâmico pirúvica.

(\*) 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. Reintroduzir os fármacos quando TGO e TGP < 2 vezes LSN: reiniciar RHZ um a um. Primeiro RE; 3-7 dias depois solicitar exames; se não houver aumento reintroduzir H; uma semana após H se não houver aumento de TGO ou TGP reiniciar Z.

Preferencialmente, utilizar esquemas com Rifampicina ou Isoniazida, por serem os medicamentos reconhecidamente mais eficazes contra o *Mycobacterium tuberculosis*. O esquema com Rifampicina tem a vantagem de ter menor tempo de duração.

O Esquema com um derivado quinolônico pode ser uma alternativa no impedimento do uso de R ou H. Se essa for a melhor opção, frente à complexidade do caso, o tratamento deve ser rigorosamente supervisionado, prevenindo-se o surgimento de resistência ao derivado quinolônico, que é uma das principais medicações para a composição do Esquema de Multirresistência.

### 2- Intolerância a um fármaco:

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

## ESQUEMAS PARA TUBERCULOSE RESISTENTE PARA ADULTOS E ADOLESCENTES

A responsabilidade da conduta terapêutica de todos os casos com qualquer resistência aos medicamentos é da Referência Terciária

### 1- Monorresistência à Rifampicina ou Isoniazida

- Recomeçar novo esquema indicado:
  - Rifampicina (2HZES / 10HE)
  - Isoniazida (2RZES / 4RE)
- A manutenção do esquema básico com prorrogação da segunda fase do tratamento para 7 meses poderá ser considerada quando a monorresistência for identificada na fase de manutenção do tratamento. Para tanto, deve ser realizada criteriosa avaliação da evolução clínica, bacteriológica, radiológica, adesão e história de tratamento anterior para tuberculose.

### 2- Polirresistência: resistência à R ou H + outro fármaco

- Esquemas individualizados de acordo com o TS.

### 3- Multirresistência: resistência à RH, resistência à RH e outro(s) fármaco(s) de primeira linha, falência\* ao esquema básico.

\* 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.

### ESQUEMA PARA MULTIRRESISTÊNCIA (EMR – 2S5ELZT / 4S3ELZT / 12ELT)

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

Regime	Fármaco	Doses por faixa de peso				Meses
		Até 20 Kg	21 a 35 Kg	36 a 50 Kg	mais que 50 Kg	
<b>2S<sub>5</sub>ELZT</b> Fase intensiva 1ª etapa	<b>Estreptomicina</b>	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 a 1000 mg/dia	1.000 mg/dia	<b>2</b>
	<b>Etambutol</b>	25 mg/kg/dia	400 a 800 mg/dia	800 a 1200 mg/dia	1.200 mg/dia	
	<b>Levofloxacina</b>	10 mg/kg/dia	250 a 500 mg/dia	500 a 750 mg/dia	750 mg/dia	
	<b>Pirazinamida</b>	35 mg/kg/dia	1000 mg/dia	1.500 mg/dia	1.500 mg/dia	
	<b>Terizidona</b>	20 mg/kg/dia	500 mg /dia	750 mg/dia	750 a 1000 mg/dia	
<b>4S<sub>3</sub>ELZT</b> Fase intensiva 2ª etapa	<b>Estreptomicina</b>	20 mg/kg/dia	500 mg/dia	750 a 1000 mg/dia	1.000 mg/dia	<b>4</b>
	<b>Etambutol</b>	25 mg/kg/dia	400 a 800 mg/dia	800 a 1200 mg/dia	1.200 mg/dia	
	<b>Levofloxacina</b>	10 mg/kg/dia	250 a 500 mg/dia	500 a 750 mg/dia	750 mg/dia	
	<b>Pirazinamida</b>	35 mg/kg/dia	1000 mg/dia	1.500 mg/dia	1.500 mg/dia	
	<b>Terizidona</b>	20 mg/kg/dia	500 mg /dia	750 mg/dia	750 a 1000 mg/dia	
<b>12ELT</b> Fase de manutenção	<b>Etambutol</b>	25 mg/kg/dia	400 a 800 mg/dia	800 a 1200 mg/dia	1.200 mg/dia	<b>12</b>
	<b>Levofloxacina</b>	10 mg/kg/dia	250 a 500 mg/dia	500 a 750 mg/dia	750 mg/dia	
	<b>Terizidona</b>	20 mg/kg/dia	500 mg /dia	750 mg/dia	750 a 1000 mg/dia	

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

A adesão ao tratamento deve ser privilegiada e verificada em todas as suspeitas de falência, paralelamente à solicitação de cultura, identificação e teste de sensibilidade.

4- Tuberculose extensivamente resistente (XDR, do inglês *extensively drug resistant*): resistência à 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 desse tipo de paciente.

### Informações complementares

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.

c) Os casos que necessitem de esquemas especiais ou qualquer resistência devem ser notificados no Sistema de Informação para Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB) e devidamente encerrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

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- Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bullein of the World Health Organization*, 2001, 79 (1)
- 5- 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.
- 6- 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.
- 7- *Treatments of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd edition – World Health Organization 2003
- 8- *Guidelines for the programatic management of drug-resistant tuberculosis – emergency update* – World Health Organization 2008
- 9- *Treatment of Tuberculosis.* American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR* June 2003 / 52 (RR11); 1-77
- 10- Saukkonen JJ, Cohn DL, et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 174. pp 935-952, 2006
- 11- WingWY, Chi KC, et al. Comparative Roles of Levofloxacin and Ofloxacin in the Treatment of Multidru-Resistant Tuberculosis: Preliminary Results of a Retrospective Study From Hong Kong. *Chest/124/4* 1476-1481, 2003
- 12- Braga JU, Barreto AW, Hijjar MA. Inquérito epidemiológico de resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil> *Boletim de Pneumologia Sanitária* 10(2):71-77,2002.
- 13- Tuberculose Multirresistente – Guia de Vigilância Epidemiológica, 1ª edição. Centro de Referência Professor Hélio Fraga/SVS/Ministério da Saúde e Projeto MSH. Rio de Janeiro, 2007.
- 14- Lew W, Pai M, Oxale O, Martin D, Menzis D. Initial Drug Resistance and Tuberculosis Treatment Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2008; 149:123-134