



Programa Nacional para a
Tuberculose

MANUAL DE TUBERCULOSE E MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS

Editores:

Raquel Duarte

Maria do Céu Brito

Miguel Villar

Ana Maria Correia

Autores:

Ana Antunes

Ana Claudia Carvalho

Ana Filipa Gonçalves

Betania Ferreira

Carla Ribeiro

Cláudia Lares dos Santos

Filipa Soares Pires

Filipa Viveiros

Isabel Carvalho

João Costa

Madalena Reis

Mafalda Van Zeller

Margarida Dias

Regina Monteiro

Ricardo Reis

Rita Ferraz

Sérgio Campainha

Susana Boavida

Vanda Areias

Índice

Índice de quadros.....	1
Índice de figuras.....	1
Glossário.....	2
Tuberculose ativa.....	3
1. Diagnóstico	3
2. Tratamento da tuberculose pulmonar	6
3. Tratamento da tuberculose extrapulmonar	9
4. Tratamento em situações particulares.....	12
5. Efeitos adversos dos antibacilares	15
6. Abandono/descontinuação da terapêutica.....	20
7. O que fazer quando não se confirma o diagnóstico	21
8. Abordagem do doente com tuberculose pulmonar em ambiente hospitalar.....	22
Rastreio de tuberculose	25
1. Rastreio de contactos	25
2. Rastreio do doente candidato a Terapêutica Biológica	30
3. Rastreio do doente VIH positivo	32
Micobactérias não tuberculosas.....	35
1. Micobactérias Não-tuberculosas.....	35
2. Linfadenite por Bacillus Calmette-Guérin (BCGite)	38

Índice de quadros

Quadro 1 - Apresentação clínica e exames complementares no diagnóstico de tuberculose extrapulmonar	5
Quadro 2 - Esquemas terapêuticos recomendados	6
Quadro 3 - Esquemas terapêuticos recomendados em caso de mono ou polirresistência	7
Quadro 4 - Monitorização do tratamento	7
Quadro 5 - Classificação dos fármacos e doses recomendadas.....	8
Quadro 6 - Tratamento da tuberculose extrapulmonar: esquema e duração	9
Quadro 7 - Corticoterapia na TB extrapulmonar: indicação, doses e duração do tratamento	10
Quadro 8 - Esquemas terapêuticos TB/VIH.....	13
Quadro 9 - Regimes Alternativos de ARV em doentes sob tratamento da tuberculose	14
Quadro 10 - Efeitos adversos associados aos fármacos de primeira linha	15
Quadro 11 - Esquema de reintrodução dos fármacos	17
Quadro 12 - Esquemas terapêuticos perante impossibilidade, por hipersensibilidade, de utilizar isoniazida, rifampicina ou pirazinamida	17
Quadro 13 - Doses recomendadas dos antibacilares de primeira linha perante insuficiência renal.....	18
Quadro 14 - Doente com tuberculose pulmonar: critérios de internamento, medidas de isolamento e critérios de alta hospitalar	23
Quadro 15 - Identificação do período de contágio	26
Quadro 16 - Esquemas disponíveis para tratamento de TB infeção latente.....	29
Quadro 17 - Critérios diagnósticos de doença pulmonar por MNT.....	35
Quadro 18 - Esquemas de tratamento das MNT mais frequentemente isoladas na Europa.....	36
Quadro 19 - Características clínicas sugestivas de BCGite	39

Índice de figuras

Figura 1 - Algoritmo de decisão para iniciar e suspender o isolamento respiratório	23
Figura 2 - Fluxograma para interpretação do TST e IGRA em indivíduos adultos imunocompetentes	28
Figura 3 - Fluxograma para interpretação do TST e IGRA em indivíduos imunocomprometidos	28
Figura 4 - Abordagem terapêutica da BCGite.....	39

Glossário

ADA	Adenosina deaminase
ALT	Alanina aminotransferase
Anti-TNF- α	Anti-factor de necrose tumoral alfa
ARV	Anti-retrovíricos
AST	Aspartato aminotransferase
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
DHL	Desidrogenase láctica
E	Etambutol
H	Isoniazida
HTA	Hipertensão arterial
IGRA	Testes de interferon gama
MDR	<i>Multidrug-resistant</i>
MNT	Micobactéria não tuberculosa
MT	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
R	Rifampicina
RM	Ressonância magnética
S	Estreptomicina
SNC	Sistema nervoso central
TAAN	Teste de amplificação de ácidos nucleicos
TAC	Tomografia axial computadorizada
TARV	Terapêutica anti-retrovírica
TB	Tuberculose
TBIL	Tuberculose infecção latente
TNF- α	Factor de necrose tumoral alfa
TOD	Toma observada diretamente
TSA	Teste de susceptibilidade a antibacilares
TST	Teste tuberculínico
VIH	Vírus de imunodeficiência humana
Z	Pirazinamida

1. Diagnóstico

A abordagem diagnóstica de um indivíduo com suspeita de doença inclui uma avaliação clínica detalhada e recurso a exames e técnicas que têm sofrido importantes avanços nas últimas décadas.¹⁻³

O diagnóstico de tuberculose (TB) é confirmado se houver identificação do *Mycobacterium tuberculosis* (MT) em exame cultural, ou se o exame direto e o teste de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) forem positivos.¹

Contudo, a decisão de iniciar tratamento é baseada, na maior parte das vezes, num diagnóstico provável, ou seja, num doente com suspeita de tuberculose em que se verifica uma das seguintes condições: exame direto do estudo micobacteriológico positivo, TAAN positivo ou exame histológico sugestivo de tuberculose, nomeadamente perante a demonstração de granulomas e/ou necrose caseosa.

Perante suspeita de tuberculose deve-se procurar alcançar o diagnóstico o mais precocemente possível, sobretudo nos casos em que há atingimento das vias aéreas, nomeadamente TB pulmonar e/ou laringea devido ao risco de contágio. Face à suspeita de tuberculose pulmonar, é uma boa prática a colheita de 2 amostras de expectoração no mesmo dia, com envio imediato ao laboratório. Esta prática, permite um diagnóstico célere da doença. Perante um resultado negativo, deve-se insistir na colheita de mais amostras ou mesmo avançar para técnicas de diagnóstico invasivas, como broncofibroscopia.

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos apresentam uma elevada sensibilidade (95%) e especificidade (97-98%) perante amostras positivas em exame direto. Nas amostras com exame direto negativo a sensibilidade é reduzida e variável com os estudos (57 a 76 %), não permitindo excluir o diagnóstico de TB.⁴

Assim, é importante fazer o TAAN das amostras se:

- Houver risco de se tratar de micobactéria não tuberculosa (doentes infectados por vírus de imunodeficiência humana (VIH), doentes com alterações pulmonares estruturais

como por exemplo, doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica ou bronquiectasias)

- Não houver suspeita de tuberculose (amostra positiva em exame direto, em doente sem clínica e/ou alterações imagiológicas sugestivas de tuberculose).
- Sempre, antes de se avançar para rastreios alargados (o TAAN negativo em amostra positiva em exame direto permite evitar rastreios desnecessários).

Em indivíduos com suspeita de tuberculose e exame direto negativo, a realização de Xpert pode permitir fazer o diagnóstico de tuberculose (sensibilidade 67% e especificidade 99%) e identificar a mutação responsável pela resistência à rifampicina, permitindo iniciar precocemente um esquema de tratamento adequado.⁵

O diagnóstico célere de resistência, particularmente de multirresistência é muito importante. Deve ser sempre efetuado teste molecular de resistência nos indivíduos com fatores de risco de tuberculose multirresistente, nomeadamente na presença de pelo menos uma das seguintes situações:

- história prévia de tuberculose submetida a tratamento
- contacto com doente com tuberculose multirresistente
- toxicodependentes
- doentes infectados por VIH
- reclusos
- profissionais de saúde
- Imigrantes de países de elevada prevalência de tuberculose multirresistente

As manifestações clínicas da TB são frequentemente sistémicas e inespecíficas, pelo que, o diagnóstico precoce pode ser difícil, particularmente nos doentes imunodeprimidos e em grupos etários extremos (crianças e idosos). Adicionalmente, a TB extrapulmonar, pela diversidade de apresentação, constitui um desafio clínico considerável, não só porque os órgãos envolvidos condicionam múltiplos quadros clínicos mas também porque é frequentemente necessário o recurso a exames complementares de diagnóstico invasivos (Quadro 1).

Os testes imunológicos (teste tuberculínico e testes de interferon gama) atualmente disponíveis, não permitem distinção entre tuberculose ativa, latente ou passada.⁶

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

Localização	Sintomas e Sinais	Exames de diagnóstico
Pleural	Tosse seca, toracalgia com características pleuríticas, dispneia, hipersudorese, perda de peso e febre. Derrame pleural de pequeno/médio volume. Envolvimento pulmonar frequente (70%).	Rx tórax, colheita de expetoração (para diagnóstico de TB pulmonar), toracocentese (contagem diferencial de células, DHL, proteínas, ADA, pH, glicose, exame micobacteriológico, TAAN) e biópsia pleural (histologia, exame micobacteriológico, TAAN)
Ganglionar	Apresentação extrapulmonar mais frequente, 41% com envolvimento pulmonar. Adenomegalias sólidas, crescimento gradual, duras, inicialmente indolores e sem sinais inflamatórios cutâneos. Envolvimento cervical mais frequente. Sintomatologia constitucional rara nos casos limitados.	Ecografia, biópsia ganglionar (aspirativa/excisional – histologia, exame micobacteriológico, TAAN).
Osteoarticular	Mais frequente envolvimento da coluna vertebral e grandes articulações. Dor articular, limitação funcional e outras manifestações neurológicas, sinais inflamatórios.	TAC/RM, Exame micobacteriológico direto e cultural, TAAN de amostras – aspirado de abscesso, líquido sinovial, outros).
TB disseminada	Febre, astenia, anorexia, perda de peso e outros sintomas dependendo dos órgãos envolvidos. Envolvimento pulmonar concomitante – padrão radiológico miliar (85%).	Rx tórax, TAC torácico, broncoscopia com LBA e biópsia Transbrônquica. Outros exames complementares dependendo dos órgãos envolvidos. (exemplo: biópsia hepática, biópsia de medula óssea.
SNC	Apresentação dependente do tamanho e localização do tuberculoma	Punção lombar (citologia, proteínas, glicose, exame micobacteriológico, TAAN, ADA), TAC/RMN.
Abdominal	Mais frequente peritonite e região ileocecal. Distensão e dor abdominal, ascite, febre, anorexia, perda de peso	Paracentese (exame micobacteriológico direto e cultural, TAAN, ADA); ecografia abdominal, biópsia de lesões, laparoscopia.
Pericárdica	Dispneia, taquicardia, distensão venosa jugular, hepatomegalia, pulso paradoxal, atrito pericárdico, febre. Derrame pericárdico.	Pericardiocentese (contagem diferencial de células, DHL, proteínas, ADA, exame micobacteriológico direto e cultural, TAAN) e biópsia pericárdica (com histologia, exame micobacteriológico direto e cultural e TAAN). Ecocardiograma para avaliação do derrame e do espessamento pericárdico.
Genito-urinária	Disúria, polaquiúria, hematúria, urgência urinária, edema testicular e dor lombar. Infeções bacterianas de repetição	Exame micobacteriológico direto e cultural de urina, TAAN, ecografia/TC pélvica, biópsia de lesões suspeitas

Nota: em qualquer caso de Tuberculose deve ser realizado o rastreio de infecção pelo VIH.

Bibliografia:

1. WHO. Global TB control report 2011
2. Lange C, Mori T, Advances in the diagnosis of tuberculosis. *Respirology* 2010 Feb;15(2):220-40.
3. Pai M, O'Brien R. New diagnostics for latent and active tuberculosis: state of the art and future prospects. *Semin. Respir Crit. Care Med* 2008; 29: 560–68.
4. Greco S, Girardi E, Navarra A et al. Current evidence on diagnostic accuracy of commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2006; 61: 783–90.
5. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review).
6. Lange C, Pai M, Drobniewski F et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: sensible or silly? *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1250–53.

2. Tratamento da tuberculose pulmonar

Princípios:

- Terapêutica combinada;
- Duração mínima de 6 meses (182 tomas);
- Toma única diária em regime de toma observada diretamente (TOD).

Esquemas terapêuticos:

Quadro 2 - Esquemas terapêuticos recomendados

	Fase inicial	Fase continuação ⁽¹⁾
Primeiro tratamento	<ul style="list-style-type: none">• Sem resistências ou ainda sem TSA nem teste molecular de resistências - 2HRZE• Teste molecular ou TSA com resistências – Quadro 3	<ul style="list-style-type: none">• TSA comprovando suscetibilidade a todos os fármacos de 1ª linha - 4,7,10 HR ⁽²⁾• TSA com resistências – Quadro 3
Retratamento sem resultados moleculares de resistência ^(3,4)	<ul style="list-style-type: none">• 2HRZE+ injetável⁽⁴⁾, ajustado assim que se obtiver testes moleculares ou TSA (ter sempre em atenção o TSA do tratamento anterior)	<ul style="list-style-type: none">• Ajustar de acordo com resultado de TSA

⁽¹⁾ Fase continuação: quando cultura negativa, TSA disponível e 56 tomas observadas;

⁽²⁾ 7 meses se cultura positiva aos 2 meses de tratamento, forma cavitada ou fase inicial sem Z; 10 meses se envolvimento SNC e ósseo;

⁽³⁾ Considera-se retratamento sempre que exista tratamento anterior superior a 1 mês e se verifica reaparecimento de exames diretos/culturais positivos, independentemente do tempo decorrido entre o primeiro tratamento e o atual.

⁽⁴⁾ Realizar teste molecular de resistência à H e/ou R antes de iniciar novo esquema e de acordo com o resultado utilizar esquema ajustado a/as resistências encontradas.

Quadro 3 - Esquemas terapêuticos recomendados em caso de mono ou polirresistência

Padrão de Resistência	Esquema recomendado	Duração mínima tratamento (meses)	Comentários
H (±S)	R+Z+E	6 a 9	Fluoroquinolona se doença extensa e introduzida na fase inicial do esquema. Nunca associar como fármaco isolado num esquema em falência.
H e Z	R+E+ Fluoroquinolona	9 a 12	Tratamento mais longo se doença extensa.
R	H+E+ Fluoroquinolona+ (Z durante os 2 -3 primeiros meses)	12 a 18	Agente injetável se doença extensa e introduzida na fase inicial do esquema. Nunca associar como fármaco isolado num esquema em falência.
R + E (±S)	H+Z+fluoroquinolona+(injetável durante 2-3 primeiros meses)	18	Período superior (6 meses) do fármaco injetável se doença extensa
R+Z (±S)	H+E+fluoroquinolona+(injetável durante 2-3 primeiros meses)	18	Período superior (6 meses) do fármaco injetável se doença extensa

H= isoniaziada; R= rifampicina; Z= pirazinamida; E=etambutol; S=estreptomicina

Quadro 4 - Monitorização do tratamento

Monitorização do tratamento	0	0,5	1	1,5	2	3	4	5	6
Mês de tratamento									
Clínica (incluir peso/efeitos adversos/ adesão)	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AST/ALT/Bilirrubina total	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Exame micobacteriológico (direto e cultural)	x	#			x				x
Teste de suscetibilidade	x				+				
Radiografia de tórax	x				x		x		x

De 15 em 15 dias até 2 amostras de exame direto consecutivas negativas.

+ Se exame cultural ainda positivo.

Quadro 5 – Classificação dos fármacos e doses recomendadas

Classificação	Nome	mg/Kg	Dose média [máxima] [mg]
Grupo 1			
Orais de 1ª linha	Isoniazida (H)	5	300 [300]
	Isoniazida Crianças	10-15	300
	Rifampicina (R)	10	600 [600]
	Rifampicina Crianças	10-20	600
	Pirazinamida (Z)	25 (20-30)	1500 [2000]
	Pirazinamida Crianças	15-30	2000
	Etambutol (E)	20 (15-25)	1200 [2000]
	Etambutol Crianças*	15-20	1000
	Rifabutina (RIF)	5	300 [300]
Grupo 2			
Injetáveis	Estreptomicina (S)	15(10-15)	1000[1000]
	Canamicina (Km)	15-20	750-1000 [1000]
	Amicacina (Am)	15-20	750-1000 [1000]
	Capreomicina (Cm)**	15-20	750-1000 [1000]
Grupo 3			
Fluoroquinolonas	Ofloxacina (Ofx)	7,5-15	600-1000
	Levofloxacina (Lfx)	-	500-1000
	Moxifloxacina (Mfx)	-	400

Nas crianças a partir dos 40 Kg as doses são semelhantes às dos adultos (ou até atingir a dose máxima);

*Não utilizar em crianças abaixo dos 5 anos por não ser possível avaliar a acuidade visual.

** Não disponível em Portugal.

Preparações disponíveis em dose fixa:

- *Rifater*: Isoniazida 50mg, Rifampicina 120mg, Pirazinamida 300mg
- *Rifinah*: Isoniazida 150mg, Rifampicina 300mg

Bibliografia:

1. Duarte R, Carvalho A, Ferreira D. Abordagem terapêutica da tuberculose e resolução de alguns problemas associados à medicação. Revista Portuguesa de Pneumologia, vol XVI Nº4 Julho/Agosto 2010.
2. Yew WW, Lange C, Leung CC. Treatment of tuberculosis: update 2010. European Respiratory Journal 2011; 37:441-462.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control, March 2011.
4. American Thoracic Society Documents. American Thoracic Society/ Centers of Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:603-662

3. Tratamento da tuberculose extrapulmonar

A TB pode afetar qualquer órgão ou tecido, sendo as formas não pulmonares mais frequentes nas crianças e nos imunodeprimidos².

Os princípios básicos do tratamento são comuns à TB pulmonar². No entanto, o envolvimento de certos órgãos determina especificidades terapêuticas, nomeadamente quanto à sua duração ou à necessidade de corticoterapia .

Quadro 6 – Tratamento da tuberculose extrapulmonar: esquema e duração ^{1,2}

Forma	Fase Inicial	Fase de Continuação	Duração Total (meses)#
SNC (incluindo meninges)		HR (10 meses)	12
Ganglionar		HR (4 meses)	6-9*
Pericárdica	HRZE	(4 meses)	6
Disseminada	(2 meses/56 tomas)	HR (10 meses)	12
Osteoarticular (incluindo coluna vertebral)		HR (10 meses)	12
Outras formas		HR (4 meses)	6

*O tratamento deve ser prolongado se a resposta for lenta.

Quadro 7 – Corticoterapia na TB extrapulmonar: indicação, doses e duração do tratamento ^{1,2,3}.

Indicação	Dose	Duração
TB pericárdica	<i>Prednisolona</i> <u>Adultos:</u> 60 mg/dia <u>Crianças:</u> 1mg/Kg/dia (máx: 40 mg)	<u>Adultos e crianças</u> Desmame progressivo: 60 mg/dia - 4 semanas 30 mg/dia - 4 semanas 15 mg/dia - 2 semanas 5mg/dia na semana nº 11
TB meníngea	<i>Prednisolona</i> <u>Adultos:</u> Esquema com R: 20-40 mg/dia Esquema sem R: 10-20 mg/dia <u>Crianças:</u> 1-2 mg/kg/dia (máx 40mg) <i>Dexametasona</i> <u>Adultos e Crianças > 25Kg:</u> 12mg/dia <u>Crianças <25Kg:</u> 8 mg/dia	Iniciar o desmame após a 3ª semana de tratamento e prolongá-lo durante 3 semanas

Tuberculose Ganglionar

Durante um tratamento bem-sucedido e na ausência de recidiva, podem persistir ou surgir novos gânglios ou ocorrer fistulização com drenagem. Pensa-se que estes fenómenos são induzidos imunologicamente, pelo que não obrigam ao prolongamento do tratamento, a não ser que se verifique resposta lenta.

A excisão ganglionar terapêutica está indicada em situações excepcionais². No entanto, a exérese ganglionar não dispensa o tratamento com antibacilares, pela possibilidade de focos residuais persistentes¹.

Tuberculose Osteoarticular

No caso de TB da coluna vertebral, deve ser realizada TAC/RM.

A abordagem cirúrgica está indicada em casos de falência terapêutica, instabilidade ou compressão da medula espinhal¹.

Tuberculose Pericárdica

Pode cursar com tamponamento cardíaco e pericardite constrictiva, associando-se a elevada morbimortalidade¹. Pode ser necessário realizar pericardiocentese, pericardectomia ou janela pericárdica ¹.

Tuberculose Pleural

O empiema pleural, que resulta da drenagem de uma cavidade para o espaço pleural, necessita frequentemente de abordagem cirúrgica².

Tuberculose Miliar

A duração do tratamento depende da presença de envolvimento do SNC, documentada por TC, RM e/ou punção lombar ¹.

Tuberculose Genitourinária

As obstruções do trato urinário devem ser resolvidas. A nefrectomia pode ser necessária no rim não funcionante, com dor persistente ou HTA associada². Os abscessos tubo-ováricos residuais podem ter de ser removidos cirurgicamente².

Bibliografia:

1. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE Clinical Guidelines, No. 117. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK); Centre for Clinical Practice at NICE (UK). London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2011 Mar.
2. American Thoracic Society Documents. American Thoracic Society/ Centers for disease control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis: Am J Crit Care Med 2003; 167:603-662.
3. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. J Infect. 2009 Sep;59(3):167-87.

4. Tratamento em situações particulares

Na Grávida

Na grávida, o diagnóstico e tratamento devem ser iniciados de forma precoce, independentemente do trimestre da gravidez, pelo risco que a doença constitui para a mãe e para o feto. Os antibacilares de primeira linha são considerados seguros na grávida, sendo que o risco de toxicidade é ultrapassado pela vantagem do tratamento da doença.

O esquema e duração do tratamento é semelhante ao dos doentes em geral, excepto a utilização de estreptomina por ser ototóxica para o feto. Recomenda-se a administração de piridoxina (25 mg/dia) a todas as mulheres medicadas com isoniazida que estejam grávidas ou em período de amamentação.

Na Criança

As formas mais frequentes neste grupo etário têm, em geral, pouca carga bacilífera, com pouco risco de desenvolvimento de resistências, pelo que o esquema inicial não inclui, em geral, o etambutol.

Se a forma de tuberculose é de tipo adulto, com aumento da carga bacilífera, a fase intensiva pode incluir o etambutol. Desaconselha-se, no entanto, que este fármaco seja utilizado em crianças muito pequenas.

A duração do tratamento é semelhante ao preconizado no adulto.

Monitorização do tratamento

- Idêntico aos dos restantes grupos;
- Radiografias torácicas de seguimento podem ser menos frequentes visto que a resposta imagiológica é mais lenta;
- Os efeitos adversos da medicação na criança são raros, pelo que na ausência de sintomas não se preconiza a realização rotineira de análises clínicas para detecção de toxicidade hepática.

No doente com coinfeção pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH)

O princípio do tratamento é o mesmo que nos doentes VIH negativos.

Todos os doentes VIH positivos com diagnósticos de TB devem iniciar tratamento antibacilar de imediato.

Num doente com infeção pelo VIH e sob ARV, estes não devem ser interrompidos. As interações entre os fármacos antibacilares e os antiretroviricos (ARV) devem ser revistas e tidas em consideração (quadro 8 e 9) e se necessário devem ser alterados os esquemas terapêuticos de forma a minimizar o risco de interação e toxicidade.

Tratando-se de um doente com infeção pelo VIH, sem terapêutica antiretroviral no momento do diagnóstico de tuberculose, o início dos anti bacilares é prioritário. Posteriormente, e tendo em consideração o estado de imunossupressão, a tolerância aos antibacilares, as implicações decorrentes do aumento do risco de toxicidade (como por exemplo, a necessidade de interrupção de todos os fármacos em caso de toxicidade hepática grave) e a adesão do doente, deve programar-se o início da terapêutica antiretroviral. Regra geral, quanto maior for o estado de imunossupressão maior é o benefício decorrente do início precoce dos ARV. Alguns estudos, realizados maioritariamente na Africa Subsahariana e Ásia, mostraram que em doentes com contagem de linfócitos T CD4+ <50/mm³ o início de ARV deve ocorrer nas primeiras 4 semanas após o início de anti bacilares, podendo ser protelado para após as 8 semanas no doente com CD4+ >200/mm³. Este momento coincide com a redução significativa do número de comprimidos, com a diminuição da probabilidade de ocorrência de efeitos adversos e com uma fase em que o estado global do doente regra geral é significativamente melhor, factores que podem contribuir para uma melhor tolerância e garantir maior adesão à terapêutica.

Quadro 8 – Esquemas terapêuticos TB/VIH

ARV	Anti-TB	Comentários
EFV + TDF/FTC ou ABC/3TC	HRZE	Os fármacos antirretrovirais e anti-tuberculosos não necessitam de ajuste posológico

EFV- Efavirenz; TDF – Tenofovir; FTC – Entricitabina; ABC – Abacavir; 3TC – Lamivudina

Quadro 9 – Regimes Alternativos de ARV em doentes sob tratamento da tuberculose

ARV	Anti-TB	Comentários
IP/r		- Ajustar a posologia da Rifabutina:
+		a) Rifabutina+(ATV/r ou DRV/r ou SQV/r ou FPV/r): 150 mg/dia
ABC/3TC ou TDF/FTC	H+Rifabutina+Z+E	b) Rifabutina + LPV/r: 150 mg/dia ou 300 mg 3x semana
RAL	HRZE	- A associação de RAL e rifampicina só deve ser utilizada se não
+	Ou	houver alternativa terapêutica. Nesse caso, a posologia de RAL deve
ABC/3TC ou TDF/FTC	H+Rifabutina +Z+E	ser aumentada para 800 mg/2xdia
		- No caso da utilização da rifabutina, deve-se prescrever a posologia padrão dos dois fármacos (RAL: 400 mg/2xdia; rifabutina 300 mg/dia)

3TC – Lamivudina; ABC – Abacavir; ATV – Atazanavir; DRV – Darunavir; FPV – Fosamprenavir; FTC – Entricitabina; IP - Inibidores da protease; LPV – Lopinavir; TDF – Tenofovir; RAL – Raltegravir; r – Ritonavir; SQV – Saquinavir.

Bibliografia

1. Duarte R, Carvalho A, Ferreira D et al. Abordagem terapêutica da tuberculose e resolução de alguns problemas associados à medicação. Revista Portuguesa de Pneumologia. 2010; XVI (4): 559-572
2. Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2006.
3. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: Safety considerations. Drug Safety 2001;24(7):553-65.
4. Stop TB Partnership TB/HIV Working Group. World Health Organization.
5. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>

5. Efeitos adversos dos antibacilares

Todos os antibacilares têm efeitos adversos, que devemos conhecer de forma a identificar e agir prontamente. A maioria dos efeitos adversos ocorre nos primeiros 2 meses de tratamento e incluem: neuropatia periférica, intolerância gastrointestinal, toxicidade hepática e alterações neurológicas. No quadro 10 estão descritos os principais efeitos secundários dos fármacos de 1ª linha.

Quadro 10 – Efeitos adversos associados aos fármacos de primeira linha

	Efeitos adversos principais	Efeitos adversos raros
Isoniazida	Neuropatia periférica	Convulsões
	<i>Rash</i> cutâneo	Psicose
	Hepatite	Artralgia
	Sonolência e letargia	Anemia
Rifampicina	Gastrointestinais (dor abdominal, náusea, vômitos)	Osteomalacia
	Hepatite	Colite pseudomembranosa
	Reação cutânea generalizada	Insuficiência renal aguda
	Púrpura trombocitopénica	Anemia hemolítica
Pirazinamida	Artralgias	Reações cutâneas
	Hepatite	Anemia sideroblástica
	Gastrointestinais	
Etambutol	Nevrite retrobulbar	Reação cutânea generalizada
		Artralgia
		Neuropatia periférica
Estreptomicina	Lesão vestibular ou do nervo auditivo	Dor
	Lesão renal	<i>Rash</i>
	Reação de hipersensibilidade	Induração no local de injeção

Perante a ocorrência de efeitos adversos deve-se: confirmar a dose dos fármacos, excluir outras causas para os sinais e sintomas do doente, avaliar a gravidade dos efeitos adversos, suspender o(s) fármaco(s) responsáveis, reintroduzir os fármacos de forma gradual após a resolução do quadro².

De notar as potenciais interações da rifampicina com outros fármacos e a necessidade de ajuste de dosagens, nomeadamente: antiretroviricos, metadona, anti-coagulantes, entre outros.

Perturbações Gastrointestinais

Os efeitos adversos mais frequentes nas primeiras semanas de tratamento são os gastrointestinais, nomeadamente náuseas e vômitos.

Pode-se alterar a hora de administração, tomar um alimento antes da medicação, evitar a administração de anti-inflamatórios não esteroides e de álcool e excluir gravidez. Se perante estas atitudes o doente mantiver as queixas, considerar medicação sintomática, como um inibidor da bomba de prótons ou anti-eméticos^{2,3}.

Hepatotoxicidade

É comum e potencialmente grave, definindo-se como⁴:

- Elevação das transaminases superior a 3x o limite superior do normal, na presença de sintomas;
- Elevação das transaminases superior a 5x o limite superior do normal, na ausência de sintomas.

É mais frequente nos indivíduos com elevada ingestão alcoólica, nos co-infetados pelo vírus de hepatite C ou B e nos indivíduos mais idosos.

Perante um quadro de hepatotoxicidade recomenda-se suspensão de todos os fármacos potencialmente hepatotóxicos (H, R, Z) e a identificação de outras causas possíveis (ex: vírica, álcool).

Caso a resolução do quadro seja lenta, prevê-se a introdução temporária de um esquema terapêutico com fármacos com menor potencial hepatotóxico (ex: etambutol + estreptomicina/amicacina + fluoroquinolona).

Quando o valor das transaminases, após a suspensão da medicação, for inferior a 2x o limite superior do normal, recomenda-se a reintrodução progressiva dos fármacos (Quadro 11).

Quadro 11 - Esquema de reintrodução dos fármacos²

Dia	Isoniazida	Rifampicina	Pirazinamida
1	50	-	-
2	100	-	-
3	150	-	-
4	300	75	-
5	300	150	-
6	300	300	-
7	300	450 (<50Kg)/600 (>50Kg)	-
8	300	450 (<50Kg)/600 (>50Kg)	250
9	300	450 (<50Kg)/600 (>50Kg)	500
10	300	450 (<50Kg)/600 (>50Kg)	1000
11	300	450 (<50Kg)/600 (>50Kg)	1500 (<50Kg)/2000 (>50Kg)
12	300	450 (<50Kg)/600 (>50Kg)	1500 (<50Kg)/2000 (>50Kg)
13	300	450 (<50Kg)/600 (>50Kg)	1500 (<50Kg)/2000 (>50Kg)

Quando se identifica o fármaco responsável pela hepatotoxicidade devem-se elaborar esquemas alternativos e eficazes (Quadro 12).

Quadro 12 – Esquemas terapêuticos perante impossibilidade, por hipersensibilidade, de utilizar isoniazida, rifampicina ou pirazinamida

Fármaco responsável pela hepatotoxicidade	Esquema recomendado (Fase inicial/Fase manutenção)	Duração mínima tratamento
H	RZE / RE (ou RZ)	6 a 9 meses
R	HZE / HE (ou HZ)	12 a 18 meses
Z	HRE / HR	9 meses

Nefrotoxicidade

Todos os aminoglicosídeos podem causar nefrotoxicidade, pelo que é importante a monitorização renal e uma hidratação adequada.

No caso de creatinina menor do que 30 ml/min é necessário ajustar as doses de pirazinamida, etambutol e estreptomina (Quadro 13).

Nos doentes a fazer hemodiálise, a administração da medicação deve ser efetuada após a diálise, de modo a evitar a remoção prematura de alguns fármacos^{2,4} ou, em alternativa, 4-6 horas antes da diálise, reduzindo a toxicidade dos fármacos⁵.

Quadro 13 – Doses recomendadas dos antibacilares de primeira linha perante insuficiência renal^{2,4}

Fármaco	Alteração na dose fármaco?	Dose recomendada se <i>clearance</i> creatinina <30mL/min ou hemodiálise
Isoniazida	Não	300 mg/dia
Rifampicina	Não	600 mg/dia
Pirazinamida	Sim	25 a 35 mg/Kg por dose (administrado 3 vezes por semana)
Etambutol	Sim	15 a 25 mg/Kg por dose (administrado 3 vezes por semana)
Estreptomicina	Sim	12 a 15 mg/Kg por dose (administrado 3 vezes por semana)

Lesões cutâneas

Podem ser provocadas por qualquer um dos antibacilares e podem variar desde um discreto prurido cutâneo até lesões eritematosas extensas. A abordagem depende da gravidade da situação. Se a extensão das lesões for ligeira é suficiente a associação de um anti-histamínico. Nas reações graves deverá ser suspensa toda a medicação até remissão do quadro e reintrodução gradual dos fármacos de 1ª linha^{2,3}.

Reação de Hipersensibilidade

Foi descrita com diversos antibacilares. Esta síndrome é uma reação idiossincrática, caracterizada pelo desenvolvimento de febre, *rash* e envolvimento de um ou mais órgãos, que pode surgir 1-2 meses após início dos antibacilares³.

A apresentação clínica é variável, desde vários tipos de *rash*, a lesão das mucosas, linfadenopatia (>75%), hepatite (>50%), eosinofilia³.

No caso de suspeita de reação de hipersensibilidade deverá ser suspensa toda a terapêutica até desaparecimento da reação e medicar com corticóide e anti-histamínico.

O doente deverá ser encaminhado para uma consulta de imunoalergologia para realização de estudo alergológico. Entretanto deverá iniciar tratamento com esquema alternativo, com fármacos não utilizados no esquema inicial.

Neuropatia periférica

Os fármacos que mais frequentemente causam neuropatia são a isoniazida, etionamida, cicloserina e linezolid³. A neuropatia ocorre com maior frequência em doentes com diabetes, alcoolismo, infecção pelo VIH, hipotireoidismo, gravidez, amamentação, lactentes, doença hepática, neuropatia pré-existente e desnutrição.

A piridoxina reduz os efeitos centrais e periféricos da isoniazida sobre o SNC, estando nestes casos recomendada a associação de piridoxina (25mg/dia), podendo a dose ser aumentada até 100 a 150 mg/dia³.

Bibliografia

1. Zaleskis R. Postgraduate course ERS Copenhagen 2005- The side effects of TB therapy. *Breathe* 2005; 2 (1):69-73.
2. Duarte R, Carvalho A, Ferreira D, Saleiro S, Lima R, Mota M *et al.* Abordagem terapêutica da tuberculose e resolução de alguns problemas associados à medicação. *Rev Port Pneumol* 2010; 16 (4): 559-571.
3. Drug-Resistant Tuberculosis. A survival guide for clinicians; 2nd edition. 2011; 145-170.
4. American Thoracic Society Documents. American Thoracic Society / Centers of Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:603-662.
5. Milburn H. How should we treat tuberculosis in adult patients with chronic kidney disease? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej* 2010; 120 (10): 417-422.

6. Abandono/descontinuação da terapêutica

A atitude face ao abandono ou descontinuação da terapêutica depende de:

- Resultados de exames micobacteriológicos
- Fase de tratamento em que esta ocorreu e duração da interrupção
- Proporção de doses completadas em relação ao esquema previsto

Independentemente da fase em que ocorreu a descontinuação, se na data da reintrodução dos antibacilares o doente apresentar exame direto ou cultural positivo, deverá ser sempre reiniciado o esquema terapêutico e pedido um TSA.

Se o abandono da terapêutica se der na fase inicial e a interrupção for:

- **Inferior a 14 dias** – o doente deverá prosseguir o esquema terapêutico (e completar as 56 tomas previstas na fase inicial)
- **Superior a 14 dias** – deverá ser reiniciado o tratamento.

Quando a suspensão da terapêutica se dá na fase da manutenção:

- Se o doente tiver cumprido **mais de 80% das tomas previstas**, considerar termo de tratamento se as baciloscopias forem negativas;
- Se o doente tiver cumprido **menos de 80% das tomas previstas** e a interrupção for **inferior a 3 meses** – prosseguir o esquema terapêutico e completar o tratamento;
- Se o doente tiver cumprido **menos de 80% das tomas previstas** e a interrupção for **superior a 3 meses** – Reiniciar tratamento.

Bibliografia

1. R Duarte, A Carvalho, D Ferreira, *et al* Abordagem terapêutica da tuberculose e resolução de alguns problemas associados à medicação. Rev Port Pneumol 2010; XVI (4): 559-572;
2. American Thoracic Society Documents. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003.

7. O que fazer quando não se confirma o diagnóstico

A suspeita de TB pode ser baseada na clínica e em alterações radiológicas, mas o diagnóstico definitivo requer o isolamento do *Mycobacterium tuberculosis* em exame cultural^{1,3,5}, dado ser o único que confirma a viabilidade das micobactérias^{2,3}.

Nos casos em que não é possível estabelecer um diagnóstico laboratorial definitivo e o tratamento presuntivo é iniciado (com base em sinais e sintomas, alterações radiológicas, TST positivo ou exposição a caso infeccioso), o tratamento deve ser continuado se as culturas iniciais se revelarem positivas ou se se verificar resposta à prova terapêutica^{4,5}.

Se não houver confirmação da doença e se não se verificar qualquer resposta ao tratamento, este deve ser interrompido e repetido todo o estudo.

Bibliografia

1. American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Council of the Infectious Disease Society of America. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-95
2. Takahashi T, Tamura M, Asami y et al: Novel widerange quantitative nested real-time PCR assay for mycobacterium tuberculosis DNA: clinical application for diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol 2008;46:1698-1707
3. Bento J, Silva A, Rodrigues F, Duarte R. Métodos Diagnósticos em Tuberculose. Acta Med Port. 2011; 24(1): 145-154
4. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:603.
5. American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Council of the Infectious Disease Society of America. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:S221.

8. Abordagem do doente com tuberculose pulmonar em ambiente hospitalar

Idealmente, a tuberculose pulmonar deve ser tratada em regime de ambulatório. No entanto, existem algumas situações em que o internamento destes doentes é necessário (quadro 14).

Quando o doente é internado e existe a suspeita de tuberculose pulmonar ou há a confirmação de que se trata de um doente contagioso (exame micobacteriológico direto **ou** cultural positivo **ou** pesquisa de ácidos nucleicos do *M. tuberculosis* positiva em amostras respiratórias), este deve ser internado em quarto individual, sob medidas de isolamento respiratório (figura 1).¹ O objetivo destas medidas é reduzir o risco de transmissão hospitalar a outros doentes e aos profissionais de saúde envolvidos. As medidas de isolamento devem ser do conhecimento de todos os profissionais de saúde e devem ser prontamente explicadas ao doente e às suas visitas (quadro 14). O risco de transmissão da tuberculose é mínimo, se forem cumpridas todas as medidas preventivas. O isolamento respiratório pode ser suspenso caso não se confirme o diagnóstico de tuberculose. Nos doentes com tuberculose confirmada, o isolamento respiratório pode terminar assim que se verificarem **todas** as seguintes condições: melhoria clínica, 15 dias de tratamento antibacilar e exame direto negativo (figura 1). Os doentes com diagnóstico prévio de tuberculose que apresentem exame direto negativo mas cultural positivo à admissão no hospital devem permanecer em isolamento, apesar de apresentarem um risco de contágio inferior ao dos doentes bacilíferos e deve ser aguardado o teste de susceptibilidades aos antibacilares. No caso de se confirmar o diagnóstico de tuberculose multirresistente, o doente deve permanecer em isolamento durante um período mínimo de 8 semanas de tratamento (esquema para MDR) e a existência de 3 microscopias negativas consecutivas, com um intervalo mínimo de 8 horas entre cada colheita, apesar de ainda não existir forte evidência científica que o fundamente.²

O período de internamento deve ser limitado ao tempo suficiente para estabilizar o doente e otimizar o seu tratamento. Assim, o doente deve ter alta hospitalar quando houver melhoria da situação clínica que motivou o seu internamento, ainda que mantenha baciloscopias positivas, desde que não haja suspeita de tuberculose multirresistente e sua situação familiar/social permita o cumprimento do plano terapêutico em regime de ambulatório.

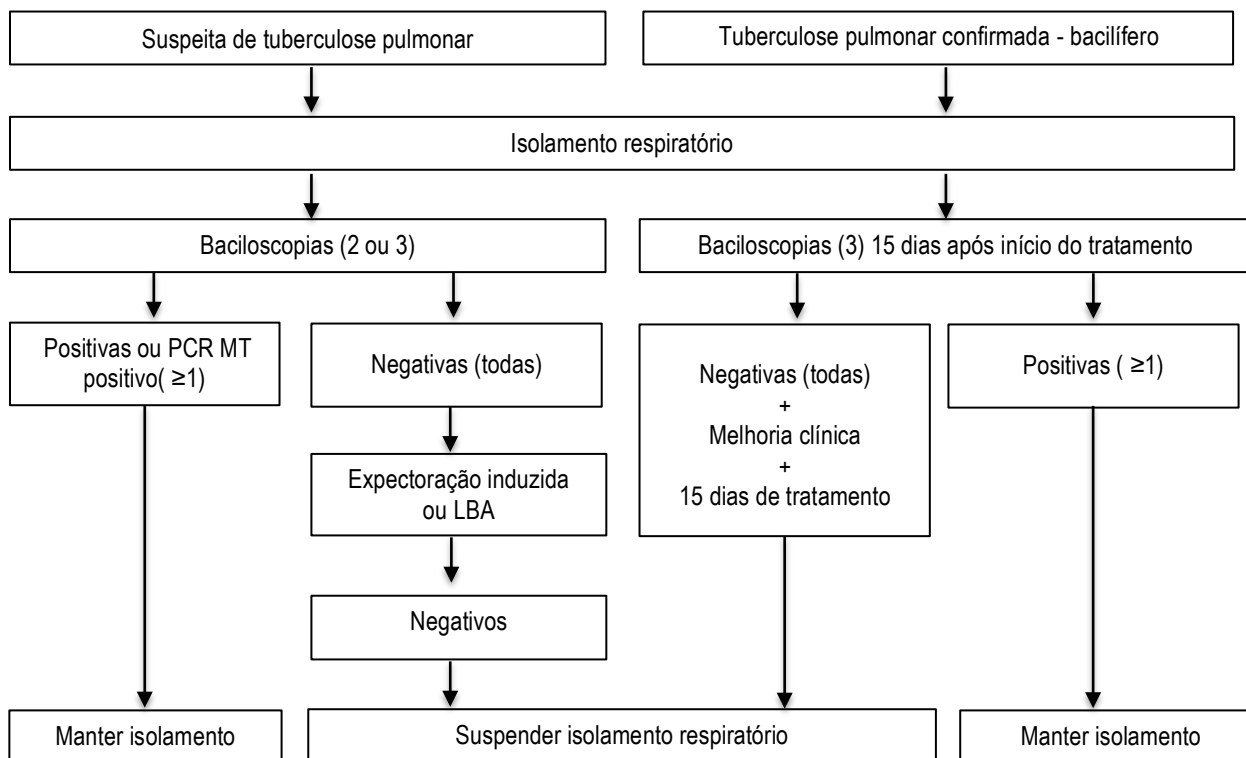


Figura 1 - Algoritmo de decisão para iniciar e suspender o isolamento respiratório

Quadro 14 – Doente com tuberculose pulmonar: critérios de internamento, medidas de isolamento e critérios de alta hospitalar

Crítérios de internamento do doente com tuberculose (pelo menos 1)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tuberculose multirresistente bacilífera ✓ Instabilidade clínica associada à doença e/ou a comorbilidades (p.ex.: hemoptises grande volume) ✓ Vômitos ou diarreia persistente ✓ Insuficiência hepática grave ✓ Falta de apoio familiar /social (principalmente em doentes com fatores de risco para não adesão ao tratamento)
Medidas de isolamento respiratório
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Quarto individual de isolamento, com sistema de ventilação com pressão negativa ✓ Evitar a utilização de aerossóis ✓ Os profissionais de saúde e as visitas do doente que entrarem no quarto de isolamento devem utilizar uma máscara N95 ou superior ✓ Sempre que houver necessidade de sair do quarto (exames, tratamentos), o doente deve utilizar uma máscara cirúrgica e os profissionais de saúde uma máscara N95 ou superior ✓ As mãos devem ser sempre higienizadas com solução alcoólica à saída do quarto de isolamento
Crítérios necessários para a alta hospitalar do doente (todos)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Melhoria clínica ✓ Medicação antibacilar bem tolerada, sem efeitos adversos graves ✓ Apoio familiar ✓ Toma observada direta garantida em ambulatório e plano de <i>follow-up</i>

Bibliografia

1. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007; 35(10 Suppl 2):S65-164.
2. Programa nacional de luta contra a tuberculose. Tuberculose multirresistente: orientações técnicas para o controlo, prevenção e vigilância em Portugal

1. Rastreio de contactos

A transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* ocorre geralmente por inalação de partículas infectadas, após exposição a um caso infeccioso.

O risco de transmissão do MT depende dos seguintes fatores:

- Características do caso fonte;
- Proximidade, frequência e duração do contacto;
- Características do local onde ocorreu o contacto;
- Características do contacto.

De uma forma geral, só as pessoas com atingimento das vias aéreas (tuberculose pulmonar ou laríngea) podem transmitir a infeção. Em termos de investigação de contactos, assume-se que na tuberculose pleural há envolvimento pulmonar (enquanto não se obtiverem os resultados micobacteriológicos de expetoração – direto e cultural), uma vez que é frequente o aparecimento de culturas positivas mesmo que não seja evidente envolvimento pulmonar na radiografia do tórax.

Todo o doente com tuberculose extrapulmonar deve fazer exclusão de doença pulmonar.

Como planear o rastreio?

Identificação do período de contagiosidade

Quadro 15 – Identificação do período de contágio

Presença de sintomas	Laboratório	Radiologia	Período de contagiosidade
Sim	Exame direto positivo	Com ou sem cavitação	3 meses antes do início dos sintomas ou do primeiro achado consistente com a doença.
Sim	Exame direto negativo e cultural positivo	Com cavitação	3 meses antes do início dos sintomas ou do primeiro achado consistente com a doença.
Não	Exame direto negativo e exame cultural positivo	Sem cavitação	4 semanas antes do resultado do exame cultural

Identificação dos contactos em risco

No momento do diagnóstico, devem ser identificadas todas as pessoas consideradas como contactos próximos do doente. São definidos como contactos próximos as pessoas com 8 ou mais horas cumulativas de contacto (durante o período de contagiosidade), nos casos em que o doente tem baciloscopia positiva, ou com 40 ou mais horas cumulativas de contacto (durante o período de contagiosidade) nos casos em que o doente tem baciloscopia negativa e cultura positiva para MT.

Numa primeira fase, que não deve ultrapassar os 15 dias após o diagnóstico do caso de doença, devem ser rastreados todos os contactos próximos, assim como aqueles que, tendo apenas contacto esporádico com o caso, apresentem algum estado de imunodepressão que os coloque em risco acrescido de desenvolver doença (crianças com menos de 6 anos de idade, doentes com medicação imunossupressora ou infeção VIH).

Quando alargar o rastreio?

Deve-se alargar o rastreio para contactos esporádicos, sempre que sejam diagnosticados casos adicionais de doença no âmbito do primeiro rastreio, ou haja evidência de transmissão recente traduzida por:

- Proporção dos contactos com conversão tuberculínica ou IGRA positivo;
- Existência de crianças com menos de 6 anos infectadas ou doentes;
- Existência de outros contactos doentes;
- Prevalência maior que o esperado de infectados entre os contactos rastreados.

Interpretação dos testes de rastreio e respetiva decisão clínica

O indivíduo imunocompetente

O primeiro passo na estratégia de rastreio de contactos de TB é a exclusão de doença ativa¹, através de inquérito de sintomas e radiografia torácica.

Posteriormente, prossegue-se para a investigação de TB infecção latente. Dado não existir ainda um teste que consiga definir claramente os indivíduos com infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* e que vão beneficiar do tratamento, são utilizados testes que avaliam a resposta imunológica adaptativa aos antígenos micobacterianos². São eles o TST³ e IGRA⁴. Ambos apresentam vantagens e limitações, salientando-se a elevada sensibilidade do TST em indivíduos imunocompetentes³ e a elevada especificidade dos testes IGRA⁴. Desta forma, a utilização dos 2 testes numa estratégia de rastreio é recomendada pela maioria dos autores².

Na figura 2, é apresentado o fluxograma de rastreio de contactos de TB em indivíduos imunocompetentes e respectiva interpretação dos testes utilizados. Sendo a infecção por TB mediada por um mecanismo de hipersensibilidade retardada, é necessária uma reavaliação após um período janela de 8-12 semanas para a excluir com segurança¹.

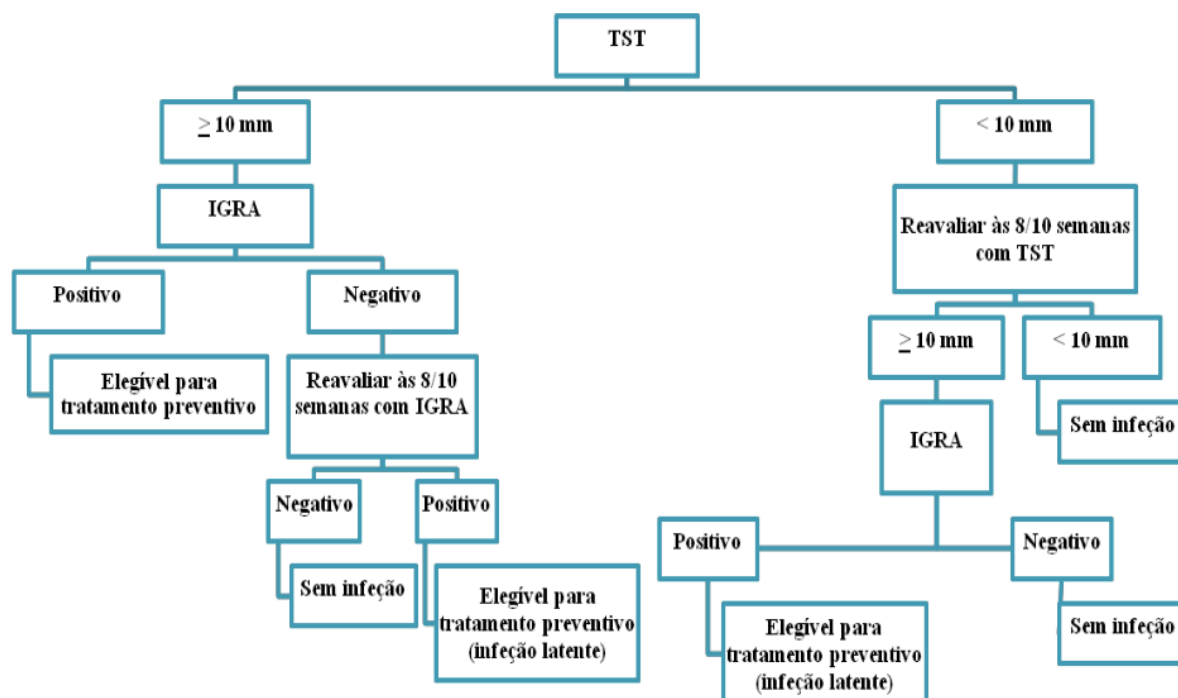


Figura 2 – Fluxograma para interpretação do TST e IGRA em indivíduos adultos imunocompetentes

O indivíduo imunocomprometido

O doente imunocomprometido (pela baixa idade, infecção por VIH, sob terapêutica imunossupressora e/ou sob corticoterapia prolongada em doses elevadas) se infectado pelo MT, apresenta alto risco de progredir para doença ativa, particularmente nos casos por infecção por VIH ou sob terapêutica imunossupressora. Por isso, devem ter prioridade na realização do rastreio. O rastreio é condicionado pela debilidade dos sintomas e das alterações radiográficas presentes e pelos resultados falsamente negativos na detecção de infecção latente (figura 3).



Figura 3 – Fluxograma para interpretação do TST e IGRA em indivíduos imunocomprometidos

Os esquemas de tratamento para infecção latente são os utilizados para os imunocompetentes (quadro 16).

Para além disso, durante o rastreio de contactos, devem iniciar quimioprofilaxia imediatamente após exclusão de doença.

Quadro 16 – Esquemas disponíveis para tratamento de TB infecção latente

Esquemas (meses)	Dosagem	Comentários
6/9 H *	Crianças:10mg/Kg (max: 300mg) Adultos: 5 mg/Kg (max: 300 mg)	Esquema preferencial em qualquer dos grupos. Pode ser necessário associar Piridoxina.
4R	Crianças:10-20 mg/Kg (max 600 mg) Adultos: 10 mg/Kg (max 600 mg)	Recomendado na toxicidade/ intolerância ou resistência à isoniazida.
3HR	Crianças:10-20 mg/Kg (max 600 mg) Adultos: 10 mg/Kg (max 600 mg)	Recomendado na má adesão ao tratamento

*6H é o esquema recomendado nos imunocompetentes; o esquema 9H está recomendado para imunocomprometidos

Bibliografia

- 1 - Erkens C, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley G H, Chemtob D, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010; 36: 925–949.
- 2 - Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune response to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):956-73.
- 3 - Duarte R. Teste tuberculínico. Como otimizar? *Rev Port Pneumol*. 2009 Mar-Apr;15(2):295-304.
- 4 - Duarte R, Villar M, Carvalho A. Tratamento da tuberculose de infecção latente. As Recomendações actuais. *Rev Port Pneumol*. 2010 Sep-Oct;16(5):809-14.

2. Rastreio do doente candidato a Terapêutica Biológica

A terapêutica biológica tem vindo a ser usada de forma crescente nas doenças inflamatórias crónicas. Estes fármacos estão relacionados com um risco aumentado de TB (dependendo do contexto clínico e do fármaco utilizado). O factor de necrose tumoral alfa (TNF- α) é fundamental na defesa imunológica contra o MT, especialmente na formação e manutenção dos granulomas, pelo que a inibição deste (e consequentemente, da rede de quimiocinas reguladas por ele) aumenta a suscetibilidade ao desenvolvimento de TB doença. A TB doença no contexto de terapêutica anti-TNF- α pode resultar da reativação de infecção latente ou de infeção durante o tratamento. A terapêutica preventiva nos doentes com TB latente reduz significativamente a incidência de TB doença, pelo que o rastreio sistemático destes doentes é fundamental. O rastreio anual, assim como a pesquisa de exposição a casos de TB durante o tratamento poderão reduzir os casos de doença que decorrem devido a novas infeções.

Quem rastrear?

- Todos os pacientes com doenças autoimunes candidatos a medicação biológica

Quando rastrear?

- Antes do início da terapêutica biológica e preferencialmente à data do diagnóstico da doença, antes do início de qualquer terapêutica imunossupressora.
- Anualmente, se o primeiro rastreio foi negativo e se mantém terapêutica biológica
- Sempre que ocorrer exposição a caso de TB

Como rastrear?

Exclusão de doença ativa

- Inquérito de sintomas
- Radiografia do tórax (TAC se adequado)
- Na Doença de Crohn, exame micobacteriológico direto e cultural ou teste de amplificação de ácidos nucleicos de biópsias endoscópicas.

Rastreio de infeção latente

O rastreio de infeção latente é feito com utilização de TST e IGRA (figura 1 e 2).

Quem é elegível para tratamento preventivo?

A presença de pelo menos um dos seguintes parâmetros é indicação para tratamento de tuberculose latente, independentemente da idade, se o doente é candidato a medicação biológica:

- Factores de risco epidemiológicos de TB*
- Alterações radiológicas compatíveis com TB pregressa não tratada
- TST ≥ 10 mm no imunocompetente ou ≥ 5 mm no imunodeprimido
- IGRA positivo

* História de exposição a TB, TB prévia não tratada ou incorretamente tratada, imigrantes de áreas com prevalência elevada de TB, residentes em áreas com elevada incidência de TB, comorbidades associadas com risco aumentado de TB, atividades profissionais com risco de exposição a TB, viagens a países endémicos.

Que regime terapêutico utilizar?

O mesmo que nos imunocompetentes, dando-se preferência ao esquema de 9 meses de isoniazida, que confere maior eficácia preventiva. O esquema de 3 meses de HR é reservado para situações onde há problemas com a adesão ao tratamento os 4 meses de rifampicina para os casos com efeitos adversos associados à isoniazida ou exposição a doente com resistência à isoniazida.

Quando pode o doente iniciar medicação biológica?

Ao fim de 4 semanas de terapêutica preventiva.

Como fazer o *follow-up* dos doentes sob terapêutica biológica?

- Rastreio anual em doentes sob terapêutica biológica com rastreio inicial negativo
- Pesquisa em cada consulta de exposição a doentes com tuberculose
- Pesquisa em cada consulta de sintomas sugestivos de tuberculose – tosse, expetoração, emagrecimento, sudorese, astenia.

Bibliografia

1. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune response to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009 May;33(5):956-73.
2. Duarte R, Campainha S, Cotter J, Rosa B, Varela P, Correia A, Canhão H, Fonseca JE; Portuguese Society of Pulmonology; Portuguese Society of Gastroenterology; Portuguese Society of Dermatology and Venereology; Portuguese Society of Rheumatology. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. *Acta Reumatol Port.* 2012 Jul-Sep;37(3):253-9.

3. Rastreio do doente VIH positivo

A infeção pelo VIH confere maior risco para progressão para doença (risco anual de 10-100 casos de tuberculose/100 pessoasano) nos indivíduos infetados pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Da mesma forma que todos os indivíduos com diagnóstico de tuberculose devem fazer rastreio da infeção pelo VIH, todos os indivíduos com infeção pelo VIH devem ser rastreados para tuberculose. A identificação e o tratamento da infeção latente por MT nesta população permite reduzir o risco de progressão para doença e traz, por isso, benefícios quer ao nível individual quer do ponto de vista de saúde pública.

Como rastrear?

- Rastreio de infeção latente é feito com recurso ao teste tuberculínico e teste IGRA.
- É fundamental a exclusão de doença ativa através do inquérito de sintomas e radiografia do tórax (TAC se adequado).

Quando rastrear? Em que situações o rastreio deve ser repetido e com que frequência?

- Tão precocemente quanto possível, após o diagnóstico da infeção pelo VIH.
- Se o 1º rastreio tiver sido efetuado com contagem de linfócitos TCD4+<200/mm³ deverá ser repetido, assim que linfócitos T CD4+>200/mm³ (idealmente > 400/mm³).
- rastreio deve ser repetido anualmente nos doentes com rastreio inicial negativo ou antes se ocorrer exposição a doente com tuberculose.
- Em cada consulta de seguimento destes doentes, deve ser inquirida: história de exposição a doentes com tuberculose; sintomas sugestivos de tuberculose (tosse, expectoração, emagrecimento, sudorese, astenia).

Critérios para início de tratamento preventivo? (pelo menos 1)

- TST > 5mm ou IGRA Positivo
- Radiografia pulmonar com sequelas e sem história de tratamento adequado
- História prévia de tuberculose sem tratamento completo
- História de contacto recente com caso de tuberculose (independentemente de resultado de TST ou IGRA)

Estes critérios só se aplicam se o doente não apresentar sintomatologia ou radiografia sugestiva de tuberculose ativa!

Porquê fazer tratamento preventivo?

- A terapêutica anti-retrovírica por si só, e ao melhorar a resposta imunológica, reduz a probabilidade de progressão de infeção latente por MT para doença ativa;
- Tratamento da infeção latente por MT com isoniazida, associado a terapêutica anti-retrovírica, tem um efeito adicional na redução da probabilidade de progressão de infeção latente por MT para doença ativa.

Quando iniciar tratamento para infeção latente por MT no doente infetado pelo VIH que não está sob TAR?

Uma das preocupações do clínico é que antes de iniciar tratamento preventivo é fundamental a exclusão de doença ativa, o que pode ser difícil num doente com imunossupressão avançada pela inespecificidade da clinica e radiologia.

Por outro lado, após o início de TAR, uma tuberculose subclínica pode tornar-se clinicamente evidente, no contexto de uma melhoria da resposta imunológica (i.e. síndrome de reconstituição imunológica que geralmente ocorre nos primeiros 3 meses após início de ARV);

Assim, de forma a reduzir o risco de erro, propõe-se uma abordagem faseada:

1. Perante um doente infetado pelo VIH, com critérios para iniciar ARV, aparentemente sem tuberculose ativa (sem sintomas ou radiologia sugestiva), com critérios para inicio de tratamento preventivo, a ARV deve ser considerar como intervenção prioritária.
2. O tratamento de infeção latente por MT deve ser protelada para cerca de 3 meses após o inicio de ARV.

Os doentes em tratamento preventivo devem ter vigilância clinica e analítica mensal.

Bibliografia

1. <http://www.who.int/tb/publications/latent-tuberculosis-infection/en/>
2. <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-portuguese.pdf>
3. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/325/tb>
4. http://www.respiratoryguidelines.ca/sites/all/files/CTB_Standards_EN_Chapter%204.pdf
5. Lee SS, Meintjes G, Kamarulzaman A, Leung CC. Management of tuberculosis and latent tuberculosis infection in human immunodeficiency virus-infected persons. *Respirology* 2013; 18: 912– 922.
6. Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, Ibraim E, Caminero JA, De Vries G, D'Ambrosio L, Centis R, Sotgiu G, Menegale O, Kliiman K, Aksamit T, Cirillo DM, Danilovits M, Dara M, Dheda K, Dinh-Xuan AT, Kluge H, Lange C, Leimane V, Loddenkemper R, Nicod LP, Raviglione MC, Spanevello A, Thomsen VØ, Villar M, Wanlin M, Wedzicha JA, Zumla A, Blasi F, Huitric E, Sandgren A, Manissero D. European Union Standards for Tuberculosis Care. *Eur Respir J* 2012; 39: 807– 819.

7. Lawn SD, Wood R, De Cock KM, Kranzer K, Lewis JJ, Churchyard GJ. Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 489– 98.
8. Cohen K, Meintjes G. Management of individuals requiring antiretroviral therapy and TB treatment. *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5: 61- 9
9. Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, King BS, Efron A, Moore RD, Chaisson RE, Durovni B. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS* 2007; 21:1441- 8.

Micobactérias não tuberculosas

1. Micobactérias Não-tuberculosas

As MNT são as micobactérias que não pertencem ao *Mycobacterium tuberculosis* complex ou *Mycobacterium leprae*. Estão descritas mais de 160 espécies de MNT¹, embora a importância clínica da grande maioria seja incerta². São classificadas fenotipicamente em micobactérias de crescimento rápido (formação de colónias ≤ 7 dias) e de crescimento lento (formação de colónias > 7 dias) (tabela 2).

A doença por MNT resulta da interacção MNT-hospedeiro-ambiente. É mais prevalente em doentes com patologia estrutural (bronquiectasias, por exemplo) e em imunodeprimidos. O diagnóstico de doença implica a presença de semiologia compatível, alterações imagiológicas e isolamentos microbiológicos (Quadro 17).

Quadro 17 - Critérios diagnósticos de doença pulmonar por MNT

Semiologia	Imagiologia	Microbiologia
Tosse crónica ou recorrente	Doença Fibrocavitária Cavidades de parede fina nos lobos superiores Envolvimento pleural	Culturas positivas em pelo menos 2 amostras distintas de expectoração ^b
Expetoração (muco)purulenta		ou
Hemoptises		Cultura positiva de um lavado brônquico ^c
Dispneia		
Toracalgia	Doença Nodular/Bronquiectásica^a Padrão <i>tree-in-bud</i> (clusters de nódulos <5mm) Padrão de <i>vidro despolido</i> Envolvimentos dos lobos médio/língua e inferiores Bronquiectasias	ou
Febre		Biópsia transbrônquica ou outra pulmonar com características histológicas compatíveis
Fadiga		(granulomas ou BAAR ^d) + cultura positiva para MNT na amostra ou cultura positiva em lavado brônquico
Perda ponderal		
Mal-estar geral		

^a Frequentemente causada por MAC em mulheres pós-menopausa com escoliose, *pectus excavatum* e prolapso da válvula mitral.

^b As amostras devem obrigatoriamente ser colhidas em dias diferentes.

^c Para doença nodular/bronquiectásica e *Mycobacterium avium* complex. Para as outras MNT deve ser consultado um especialista.

^d BAAR – bacilos álcool-ácido resistentes.

O tratamento de doença por MNT (Quadro 18) é prolongado, devendo ser mantido por 12 meses após a conversão das culturas³⁻⁵. A falência do tratamento implica a não melhoria clínica, imagiológica e microbiológica após 6 meses ou a não negatificação das culturas após 12 meses de tratamento³. Uma vez que a cura pode não ser um *outcome* tangível, outras metas de sucesso terapêutico podem ser definidas como a melhoria sintomática, imagiológica e a negatificação de culturas no curto prazo³.

A cirurgia deve ser reservada para casos de doença resistente ao tratamento instituído e em que seja possível uma ressecção anatómica.

O seguimento implica a vigilância clínica e microbiológica mensal durante todo o tratamento e um *follow-up* mínimo de 2 anos após tratamento.

Quadro 18 – Esquemas de tratamento das MNT mais frequentemente isoladas na Europa

MNT	Especificidade	Esquema Terapêutico ³⁻⁵
M avium (MAC)	Doença nodular/ bronquiectásica ^a	Macrólido ^b + R (600mg) + E (25mg/Kg) ou Macrólido ^b + E (25mg/Kg) (se intolerância a rifamicinas ⁴)
	Doença fibrocavitária ^c	Macrólido ^b + R (10mg/Kg) ^d ou Rifabutina (150-300mg) + E (15mg/Kg) + S ou Amicacina (8-10mg/Kg) (3x/semana nos primeiros 3 meses)
	MAC resistente a macrólidos	R(10mg/Kg) ^d ou Rifabutina (150-300mg) + E (25mg/Kg) ^e + H (300mg) Referenciar a um especialista na área
M kansasii	Sensível a Rifampicina	R (10mg/Kg) ^d + E (15mg/Kg) + H (5mg/Kg) + Piridoxina (50mg/dia) ou R (10mg/Kg) ^d + E (15mg/Kg) + Macrólido ^b ou Moxifloxacina (400mg id) ⁴
	Resistente a Rifampicina	3 fármacos com susceptibilidade <i>in vitro</i> (macrólido ^b , moxifloxacina, etambutol, sulfametoxazole, estreptomicina)
M xenopi	-	Macrólido ^b + R (10mg/Kg) ^d ou Rifabutina (150-300mg) + H + E (15mg/Kg) ± Estreptomicina ou Amicacina (8-10mg/Kg) (depende da gravidade)
M abscessus	-	Macrólido ^b + Amicacina (10-15mg/Kg) ⁱ ou Imipenem (500mg/2-4id) Outros fármacos: Linezolide, Tigeciclina, Telitromicina
M chelonae	-	Claritromicina (500mg 2id) + 2º fármaco de acordo com TSA (tobramicina, linezolide, imipenem, amicacina, clofazimina, doxiciclina, ciprofloxacina)
M fortuitum	-	2 fármacos de acordo com TSA (amicacina, ciprofloxacina, ofloxacina, sulfonamidas, cefoxitina, imipenem, claritromicina, doxiciclina)

Nota: estes esquemas devem ser discutidos com especialista na área

Bibliografia

1. Bonaiti G, Pesci A, Marruchella A, Lapadula G, Gori A, Aliberti S. Nontuberculous Mycobacteria in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. 2015;2015. doi:10.1155/2015/197950.
2. Honda JR, Knight V, Chan ED. Pathogenesis and Risk Factors for Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Clin Chest Med.* 2015;36(1):1-11.
3. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott B a, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(4):367-416.
4. Phillely J V., Griffith DE. Treatment of Slowly Growing Mycobacteria. *Clin Chest Med.* 2015;36(1):79-90.
5. Kasperbauer SH, De Groote MA. The Treatment of Rapidly Growing Mycobacterial Infections. *Clin Chest Med.* 2015;36(1):67-78.
6. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1604-1613.

2. Linfadenite por Bacillus Calmette-Guérin (BCGite)

A vacina BCG é utilizada em vários países, reduzindo a probabilidade de formas disseminadas de tuberculose e de meningite tuberculosa na criança. Em Portugal, a vacina é administrada a todos os recém-nascidos com um peso ao nascimento superior a 2000g e não imunocomprometidos. A administração de BCG é efetuada por injeção intradérmica, induzindo uma reação primária local, com a formação de uma induração de cerca de 5 mm no local de injeção. A induração evolui então para uma pústula com conseqüente ulceração 2 a 3 semanas após a vacinação. Cerca de 4 a 6 semanas depois, ocorre drenagem do conteúdo da lesão ulcerada, formação de crosta e, ao fim de 10 a 12 semanas verifica-se a resolução da lesão com a formação de cicatriz. O envolvimento ganglionar regional ou local ocorre de forma subclínica e regride espontaneamente.^{1,2}

A incidência de reações adversas à vacina BCG ocorre até 0,1 a 0,5 por 1000 vacinas e parecem estar relacionadas com a via e a técnica de administração, a idade e estado imunológico do vacinado e a qualidade, estirpe e dose de vacina administrada.³

O termo linfadenite por BCG ou BCGite deve ser aplicado quando o aumento dos gânglios é suficientemente grande para ser facilmente palpável. A grande maioria ocorre nos primeiros 6 meses, mas pode aparecer até aos 2 anos. Em 95% dos casos estão envolvidos os gânglios axilares ipsilaterais, embora os gânglios supraclaviculares e cervicais ipsilaterais também possam estar envolvidos.¹

Existem duas formas de BCGite: a forma não supurativa (forma simples), que resolve espontaneamente em semanas ou meses e a forma supurativa que se caracteriza por rubor, edema e flutuação. Os gânglios supurados podem conduzir a drenagem persistente e formação de fístula. Se não tratados, a cicatrização pode demorar vários meses.³

O diagnóstico de BCGite é clínico, pelo que não são necessários exames auxiliares de diagnóstico (quadro 19).^{1,3}

A administração de antibióticos (ex. eritromicina) ou antituberculosos (ex. isoniazida e rifampicina) não reduz o risco de supuração nem acelera a resolução, pelo que se recomenda apenas vigilância clínica nas formas não supurativas.^{1,3}

O tratamento cirúrgico mais adequado para a adenite supurada não é consensual. A aspiração por agulha tem sido defendida como uma maneira de evitar a supuração e a drenagem prolongada.^{1,3,4} É considerada uma opção mais segura comparativamente à excisão total uma vez que esta necessita de anestesia geral em crianças pequenas.³

A excisão cirúrgica é, para alguns autores, o tratamento de escolha na forma supurada, considerando o risco de recorrência e supuração após a aspiração.^{4,5} No entanto, dados os riscos cirúrgicos da excisão

e tendo em conta os bons resultados obtidos com a aspiração, alguns autores defendem que a excisão deve ser reservada para situações específicas: gânglios com diâmetro superior a 3 cm, se gânglios multiloculados, se fistulização e se surgem nos primeiros 2 meses após a vacinação. A incisão simples e drenagem não são recomendadas porque resultam na drenagem persistente com um longo período de cicatrização (Figura 4).^{1,3,4}

Quadro 19 - Características clínicas sugestivas de BCGite

Características clínicas sugestivas de BCGite

História de vacinação por BCG no braço ipsilateral.

Início 2 a 4 meses após vacinação (pode variar entre 2 semanas e 6 meses).

Ausência de febre ou outros sintomas constitucionais.

Ausência ou tensão mínima local.

Envolvimento dos gânglios axilares ipsilaterais (95% dos casos), embora possa haver envolvimento dos gânglios supraclaviculares ou cervicais.

Apenas 1 ou 2 gânglios estão aumentados na maioria dos casos.

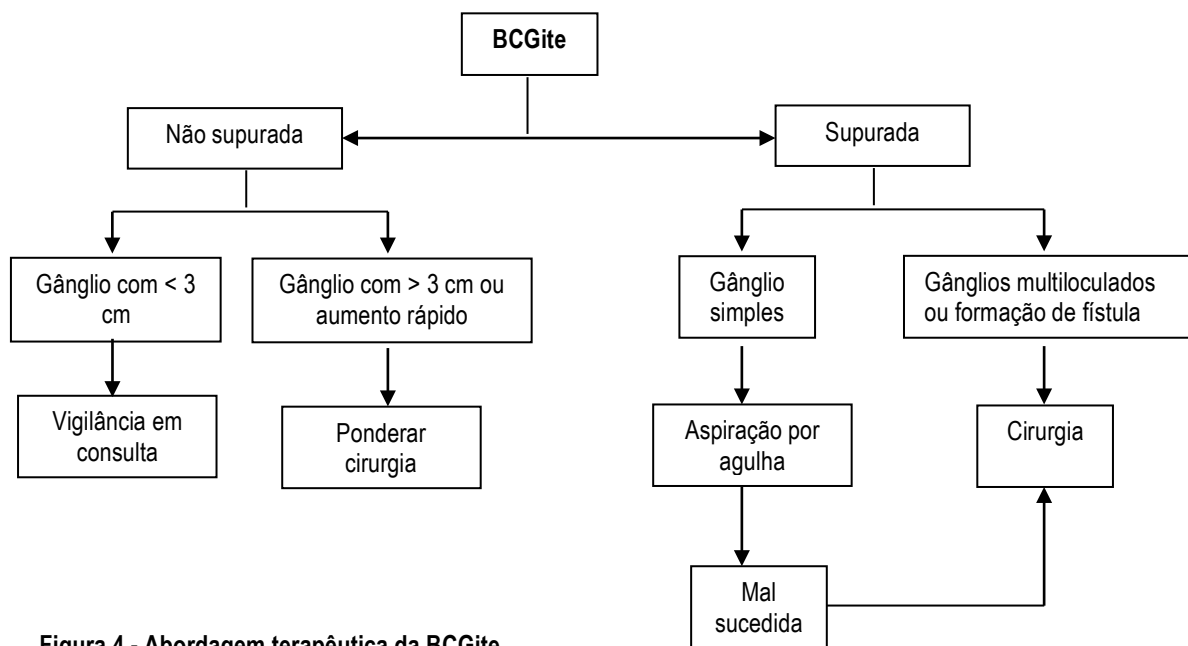


Figura 4 - Abordagem terapêutica da BCGite

Bibliografia

1. Goroya JS, Viridi VS. Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis. Postgrad Med J 2002; 78: 327-9.
2. Nazir Z, Qazi AH. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Lymphadenitis – Changing Trends and Management. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2005; 17(4): 16-8.
3. Chan WM, Kwan YW, Leung CW. Management of Bacillus Calmette-Guérin Lymphadenitis. HK J Paediatr (new series) 2011; 16: 85-94.
4. Banani SA, Alborzi A. Needle aspiration for suppurative post-BCG adenitis. Arch Dis Child 1994; 71: 446-7.
5. Hengster P, Solder B, Fille M, Menardi G. Surgical treatment of bacilli Calmette Guérin lymphadenitis. World J Surg 1997; 21: 520-3