



**CAPACITAÇÃO  
REFERÊNCIAS SECUNDÁRIAS  
TB | SES-RJ**

Secretaria de  
Saúde



GOVERNO DO ESTADO  
**RIO DE JANEIRO**



# Tratamento Tuberculose



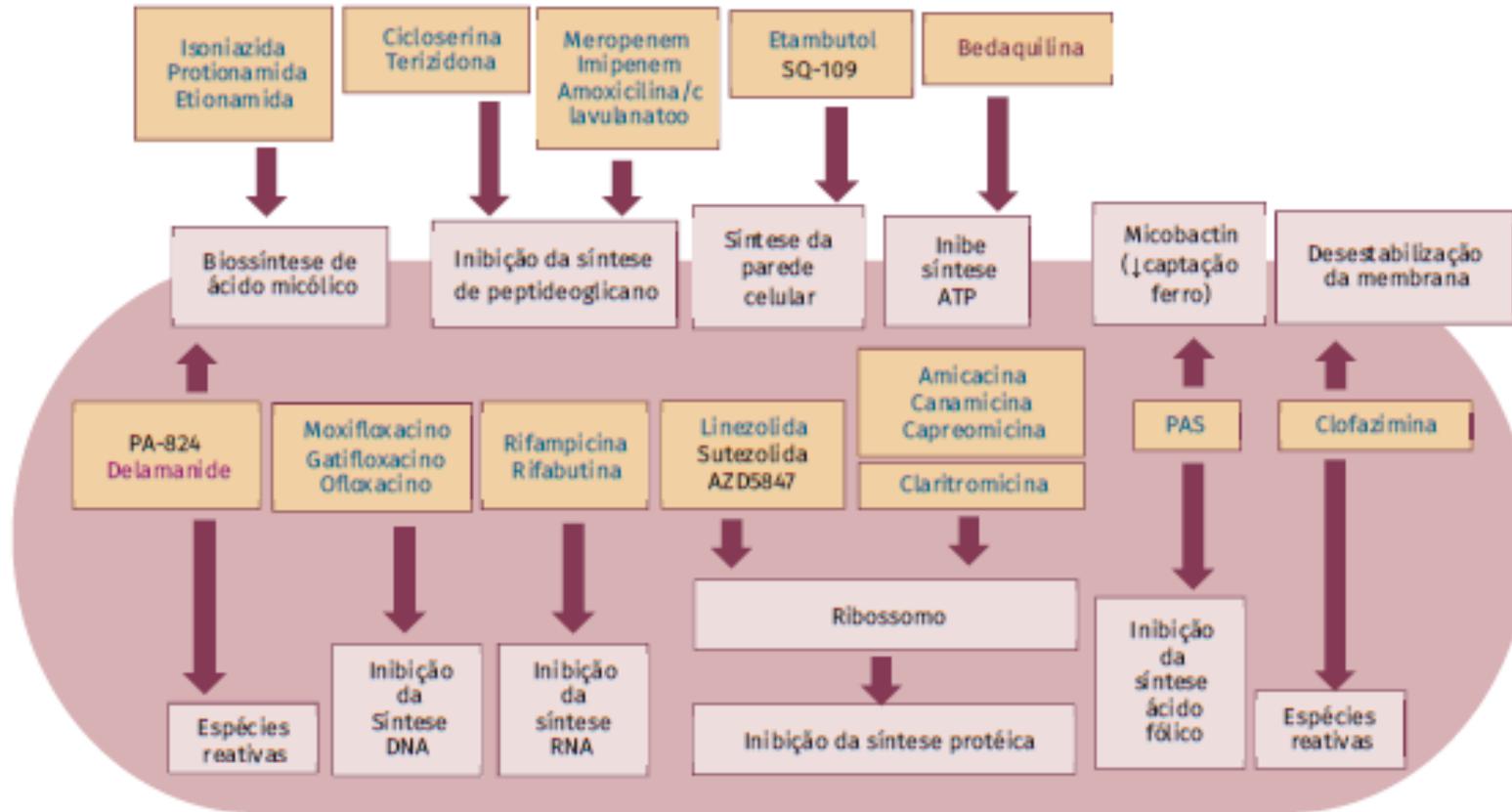
**Dra. Maria Armanda Vieira**  
**Tisiologia - Pneumologia**

## Fármacos com ação sobre o bacilo da tuberculose

<b>Am</b>	Amicacina	<b>Lfx</b>	Levofloxacin
<b>Amx-Clv</b>	Amoxicilina + Clavulanato	<b>L ou Lzd</b>	<b>Linezolida</b>
<b>B ou Bdq</b>	<b>Bedaquilina</b>	<b>M ou Mfx</b>	<b>Moxifloxacino</b>
<b>C ou Cfz</b>	<b>Clofazimina</b>	<b>Mpm</b>	Meropenem
<b>Cs</b>	Cicloserina	<b>P ou Rpt</b>	<b>Rifapentina</b>
Dlm	Delamanide	<b>Pa</b>	<b>Pretomanida</b>
<b>E</b>	Etambutol	<b>PAS</b>	Ácido p-amino salicilico
<b>Eto</b>	Etionamida	<b>Pto</b>	Protionamida
<b>FQ</b>	Fluoroquinolonas	<b>R</b>	Rifampicina
<b>Imp-Cln</b>	Imipenem-cilastatin	<b>S</b>	Estreptomicina
<b>H</b>	Isoniazida	<b>Trd</b>	Terizidona
<b>HH</b>	<b>Isoniazida alta dose</b>	<b>Z</b>	Pirazinamida

# Bases farmacológicas do tratamento

FIGURA 9 – Mecanismo de ação dos medicamentos



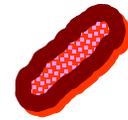
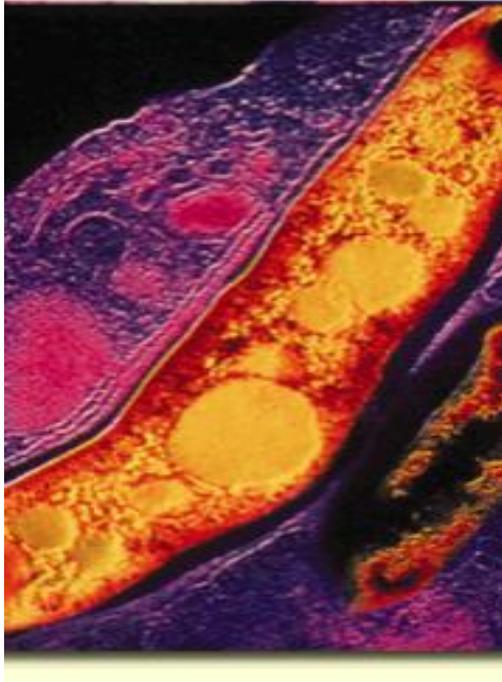
Fonte Adaptado de Olaru I D, et al. 2014.

## Atividade metabólica

Bacilos em estado de latência são destruídos pelo sistema imunológico

# Bases bacteriológicas do tratamento

## Características do bacilo importantes para a quimioterapia



Aeróbio estrito:

Crescimento de acordo com a oferta de O<sub>2</sub>



Crescimento lento:

Recaídas, recidivas e tratamento prolongado



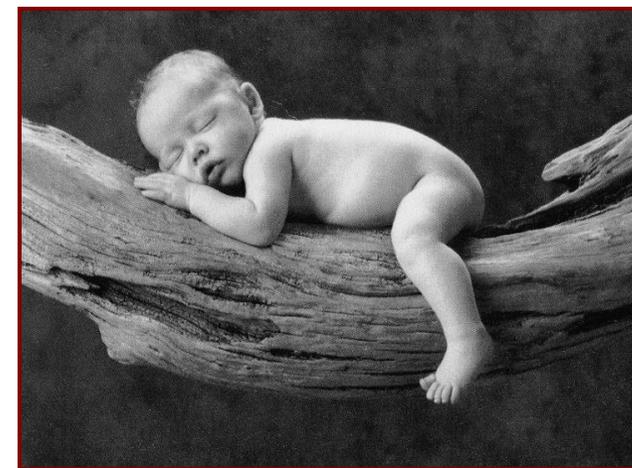
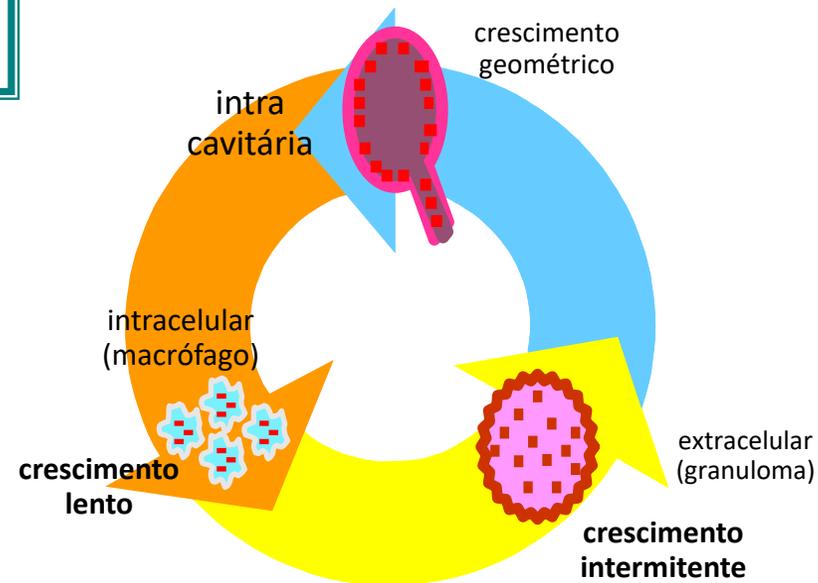
Alta percentagem de mutantes resistentes:

Exige esquemas com associação de drogas

# Bases bacteriológicas do tratamento

## Características de Crescimento e Multiplicação Do *M. Tuberculosis*

- Bacilos de Multiplicação rápida
- Bacilos de Multiplicação lenta
- Bacilos de Crescimento Intermitente
- Bacilos em Estado latente



# Bases bacteriológicas do tratamento

## Características do *M. tuberculosis* e local de atuação dos medicamentos antiTB.

Localização	Característica Bacilar	Justificativa	Medicamentos
Intracelular (macrófagos)	Crescimento lento	pH ácido Ação enzimática celular Baixa oferta de oxigênio	Rifampicina Pirazinamida Isoniazida Etambutol
Lesão Caseosa	Crescimento intermitente	pH neutro / ácido (necrose tecidual, acúmulo de CO <sup>2</sup> e ácido láctico)	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida
Cavidade pulmonar	Crescimento geométrico	pH neutro Boa oferta de oxigênio Presença de nutrientes	Rifampicina Isoniazida Estreptomicina Etambutol

## Desfecho esperado no tratamento antimicrobiano anti-TB

1. Matar o bacilo da TB rapidamente  
**(ATIVIDADE BACTERICIDA PRECOCE - ABP) - (H>R>S>E)**
2. Prevenir a emergência de cepa *resistente* aos medicamentos - **(H>R>S>E)**
3. Eliminar os bacilos persistentes para prevenir a recidiva  
**(ATIVIDADE ESTERELIZANTE) - (R>Z)**

## Desfecho esperado no tratamento antimicrobiano anti-TB

### 1. Matar o bacilo da TB rapidamente

(ABP - atividade bactericida precoce)

- ✓ rápida melhora clínica,
- ✓ redução das chances de óbito,
- ✓ diminuição rápida da capacidade infectante
- ✓ 2 a 3 semanas com o esquema Básico
- ✓ redução da possibilidade de selecionar bacilos resistentes.

H > R > Lfx > Mfx > Injetáveis > Lnz > Bdq > Dlm > Eth > Z

## Desfecho esperado no tratamento antimicrobiano anti-TB

2. Prevenir a emergência de cepa resistente aos medicamentos
  - ✓ Associação medicamentosa que sobreponha a resistência natural do *complexo M.tuberculosis* e até a resistência adquirida

## Tipo de Resistência Microbiana

Natural: mutantes geneticamente resistentes a um determinado fármaco

Adquirida: seleção de bacilos naturalmente resistente a um determinado fármaco numa população selvagem

Primária: quando o indivíduo adoece a partir de bacilos resistentes

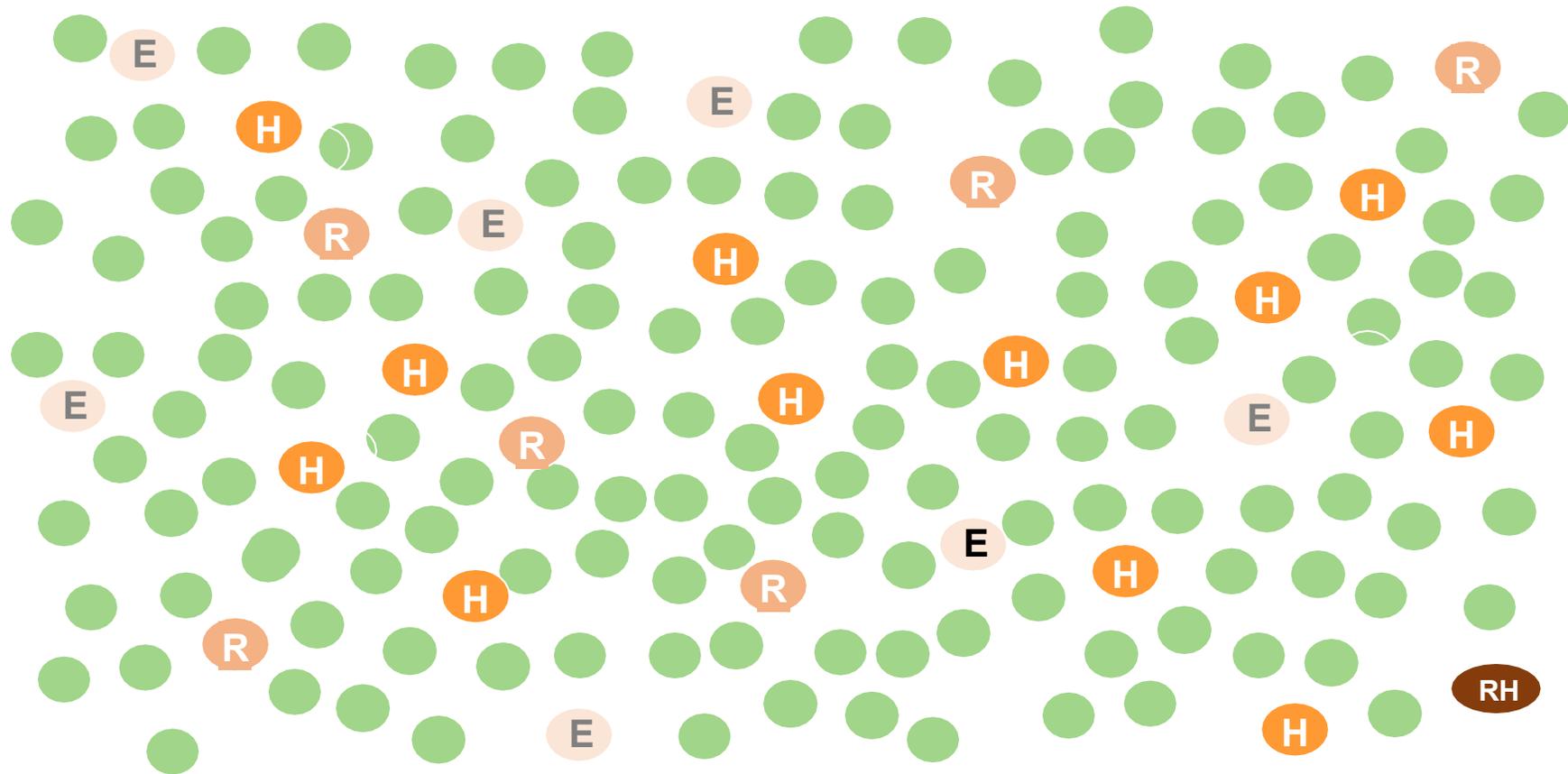
## Frequência de mutantes resistentes numa população selvagem

<b>Fármaco</b>	<b>Genes relacionados as mutações</b>	<b>Resistência Natural</b>
<b>Rifampicina (R)</b>	<b>rpoB</b>	<b>1:10<sup>7-8</sup> bacilos</b> <b>1: 10.000.000</b>
<b>Fluoroquinolonas</b>	<b>gyrA, gyrB</b>	
<b>Isoniazida (H)</b>	<b>katG, inhA, ahpc, glf</b>	<b>1: 10<sup>5-6</sup> bacilos</b> <b>1:100.000</b>
<b>Etambutol (E)</b>	<b>embA,embB, embC</b>	
<b>Estreptomicina (S)</b>	<b>rpsL,rss, gidB</b>	
<b>Pirazinamida (Z)</b>	<b>pncA</b>	<b>1: 10<sup>2-4</sup> bacilos</b> <b>1:100</b>

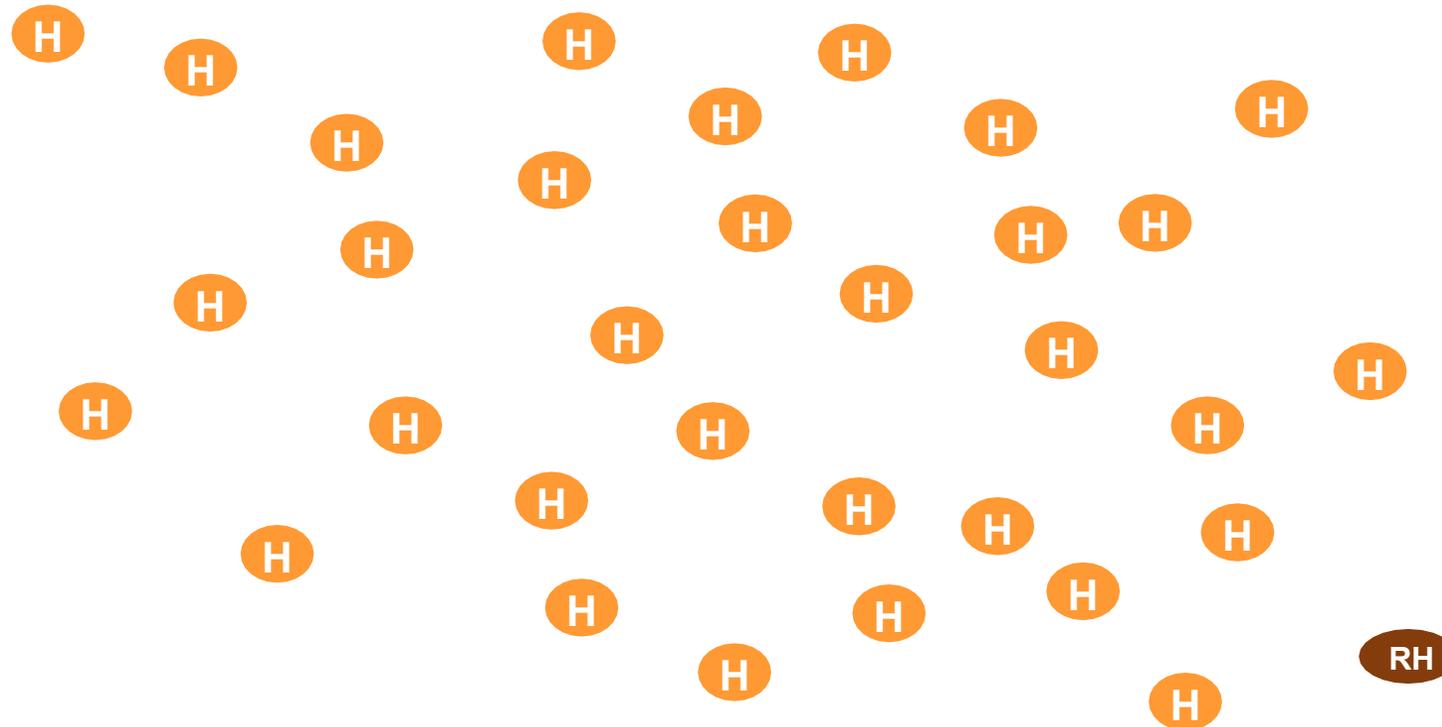
Donald & Van Helden, 2011 **modificado**

Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da TB, 2019

# População de *M. tb* selvagem



*População de M. tb selecionada por monoterapia  
com H*



*População de M. tb selecionada por terapia dupla  
RH*

RH

RH

RH

RH

RH

RH

*População de M. tb com terapia com 3 / 4  
fármacos*



## Desfecho esperado no tratamento antimicrobiano anti-TB

3. Eliminar os bacilos persistentes para prevenir a recidiva (**atividade esterilizante**) -
  - Capacidade de eliminar todos os bacilos presentes no indivíduo, seja nas cavidades pulmonares, no interior das lesões caseosas fechadas ou no interior dos macrófagos
  - Definida pela proporção de recidivas que ocorrem após o término do tratamento
  - Evitar a possibilidade de recidivas

R > Z > Mfx > Lfx > Lnz > Cfz > Bdq > DIm

## O que tratar ?

**“caso de tuberculose”** em atividade

1. diagnóstico confirmado por baciloscopia ou teste molecular rápido ou Cultura.
2. diagnóstico clínico - epidemiológico – radiológico (exames complementares)

# Princípios gerais do tratamento

## Associação medicamentosa

Proteção cruzada para evitar a resistência bacilar

## Regime prolongado e bifásico

Fase de ataque - redução da população bacilar

Fase de manutenção - eliminação de persistentes

## Tratamento regular (adesão)

Proteção da resistência adquirida

Garantia de cura duradoura da doença



# Atividade dos fármacos antiTB

ATIVIDADE	PREVENÇÃO DE RESISTÊNCIA	ATIVIDADE BACTERICIDA	ATIVIDADE ESTERELIZANTE	TOXICIDADE
Alta	Rifampicina Isoniazida Etambutol	Isoniazida Rifampicina Levofloxacino Moxifloxacino	Rifampicina Pirazinamida *Levofloxacino Moxifloxacino	PAS <sup>1</sup> Etionamida Linezolida Outras
Moderada	Injetáveis FQN <sup>1</sup> Etionamida Cicloserina PAS <sup>1</sup> Linezolida	Injetáveis Linezolida Bedaquiina Delamanid	Injetáveis Linezolida Clofazimina Bedaquiina Delamanid	Injetáveis Pirazinamida
Baixa	Pirazinamida	Etionamida Pitazinamida	Isoniazida	Etambutol Rifampicina Isoniazida FQN <sup>1</sup>

Fonte: Adaptado CAMINERO; VAN DEUN; FUJIWARA, 2013.

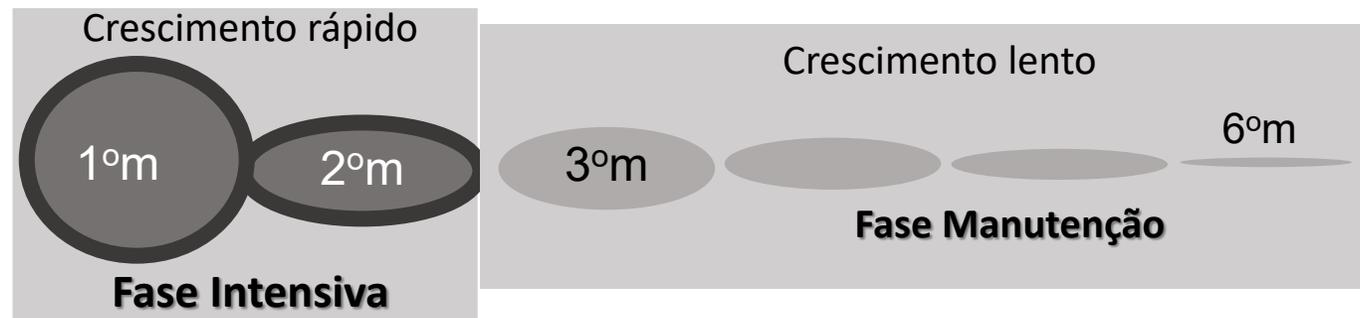
Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da TB, 2019

## Activity and toxicity of anti-TB drugs

<i>Activity</i>	<i>Prevention of resistance</i>	<i>Bactericidal activity</i>	<i>Sterilizing activity</i>	<i>Toxicity</i>	
Alta ↑	<i>Rifampicin</i> <i>Isoniazid</i> <i>Ethambutol</i> <i>Linezolid</i> <i>Bedaquiline</i> <i>Delamanid</i> <i>Meropenem</i>	<i>Isoniazid</i> <i>Rifampicin</i> <i>Lfx/Mfx</i>  <i>Injectables</i> <i>Linezolid</i> <i>Bedaquiline</i>	<i>Rifampicin</i> <i>Pyrazinamide</i> <i>Mfx/Lfx</i>  <i>Linezolid</i> <i>Clofazimin</i> <i>Bedaquiline</i>	<i>Ethambutol</i> <i>Rifampicin</i> <i>Isoniazid</i> <i>Fluoroquinol</i> <i>Bedaquiline</i> <i>Delamanid</i> <i>Meropenem</i>	Baixa ↓
Moderado	<i>Injectables</i> <i>Fluoroquinol</i> <i>Ethionamide</i> <i>Cycloserine</i> <i>PAS</i>	<i>Delamanid</i> <i>Meropenem</i>  <i>Ethionamide</i> <i>Clofazimin</i> <i>Pyrazinamide</i>	<i>Delamanid</i> <i>Meropenem</i>	<i>Pyrazinamide</i> <i>Linezolid</i>	Moderado
Baixa	<i>Clofazimin</i> <i>Pyrazinamide</i>			<i>Others</i>	Alta

Caminero JA, et al. Actualización de la normativa SEPAR «Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos». Arch Bronconeumol. 2020;56:514–521. MODIFICADO

# Esquema Básico para o tratamento de adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade) (não meníngea/óssea)



**2 RHZE**

**4 RH**

Caso Novo (VT): sem tratamento ou

uso de medicamentos por < de 30 dias

Caso de Retratamento

Locais com TRM, somente se sensível a R

Obrigatório: Cultura e TS

## TB meningoencefálica

**2 RHZE 10 RH**

Prednisona: 1-2 mg/kg/dia por 4 semanas

Dexametasona: 0,3-0,4 mg/kg/dia, por 4-8 sem

Fisioterapia precoce

## TB óssea

**2 RHZE 10 RH**

2 RHZE 4 RH - casos sem gravidade ?

ESQUEMA DE TRATAMENTO TB SENSÍVEL (> 10 ANOS DE IDADE)		
PESO	FASE INTENSIVA 2 MESES DE RHZE	FASE DE MANUTENÇÃO 4 MESES DE RH
20 A 35 KG	 2 COMP RHZE	 1 COMP RH 300/150
36 A 50 KG	 3 COMP RHZE	 1 COMP RH 300/150 + 1 COMP RH 150/75
51 A 70 KG	 4 COMP RHZE	 2 COMP RH 300/150
> 70 KG	 5 COMP RHZE	 2 COMP RH 300/150 + 1 COMP RH 150/75

**R** 150 mg  
**H** 75 mg  
**Z** 400 mg  
**E** 275 mg



**R** 300 mg  
**H** 150 mg



**R** 150 mg  
**H** 75 mg



Fase de manutenção: 10 meses  
TB meningoenfática e TB óssea

# ESQUEMA BÁSICO

Aumento de duração do  
tratamento é possível ??????

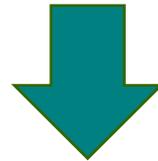
# PROLONGAR FASE DE ATAQUE PARA 3 MESES ?

**Baciloscopia for positiva ao final do segundo mês do Tratamento:**

⇒ Solicitar cultura para micobactéria com **teste de Sensibilidade**

⇒ Se possível solicitar TRM se detectado e sensível a R

Se TRM detectado com resistência a R —▶ Referência Terciária



**Na ausência de TRM ou se TRM sem resistência, prolongar a fase de ataque  
por mais 30 dias**

# PROLONGADA A FASE DE ATAQUE PARA 3 MESES

## Locais sem TRM

Após 30 dias, caso o TS não mostre resistência ou ainda não tenha resultado:

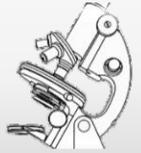
Boa evolução clínica e/ou bacteriológica, iniciar fase de manutenção (RH) por mais 4 meses.

Evolução insatisfatória (clínica e/ou baciloscopia e/ou radiológico) >>>> referência secundária de tuberculose.

**TS com Resistência >>>> Referência Terciária**

# Esquema Básico

## extensão do tratamento 9 meses



Baciloscopias de acompanhamento negativas, com evolução clínica e/ou radiológica insatisfatórias;



Apresentação radiológica evidenciando múltiplas cavidades, (\*\* baciloscopia positiva ao final do segundo mês de tto) >> investigar TB resistente.



Baciloscopia positiva (poucos bacilos) no quinto ou sexto mês de Tto , com boa evolução clínica e radiológica >> investigar TB resistente .

# Reposição de Piridoxina

- 1) Gestantes ~ risco de toxicidade neurológica ao feto
- 2) PVHA
- 3) Desnutrição / diabetes
- 4) Neuropatia periférica causada pelo tratamento da TB

# Controle de Tratamento

- ❖ Exames laboratoriais iniciais
  - ❖ Anti HIV
  - ❖ Glicemia de jejum, se possível.
  - ❖ Comorbidades mandatório exames laboratoriais ~~ avaliação clínica.
  - ❖ Função renal em idosos ou no caso de uso de medicamentos injetáveis
  - ❖ Função hepática: alcoolistas (?)
    - ❖ Casos graves de TB ou TB miliar
    - ❖ Hepatopatias

# Controle de Tratamento

- Exames de Manutenção
  - Função hepática, renal e glicemia a critério clínico
  - Função renal em idosos ou no caso de uso de medicamentos injetáveis

# Controle de Tratamento

## Consulta médica mensal

- Peso
- Sintomas
- Efeitos adversos
- Adesão

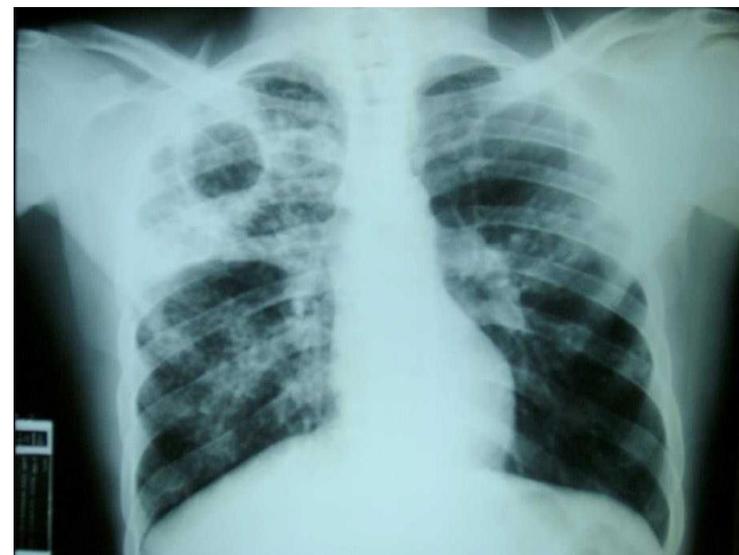
# Controle de Tratamento

- Controle Bacteriológico
  - Baciloscopia mensal (2º, 4º e 6º mês)
  - Orientar coleta de escarro
  - Pacientes positivos precisam de pelo menos duas baciloscopias na fase de manutenção (uma durante e outra no final )
  - **se necessário e se disponível, realizar *escarro induzido*.**
- ❖ ***Não usar TRM para controle de tto, APENAS na suspeita de resistência***

# Controle de Tratamento

## ❖ EXAME RADIOLÓGICO

- Final da fase de ataque
  - Tratamento empírico
  - Pacientes sem expectoração
  - Sempre que possível
- 
- ❖ AO FINAL do tratamento.
  - ❖ A critério médico



# E o futuro?????

Pacientes de 12 anos ou mais com TB-S pulmonar podem ser tratados com um esquema de 4 meses de isoniazida, rifapentina, moxifloxacino e pirazinamida

**2 HPMZ / 2 HPM**

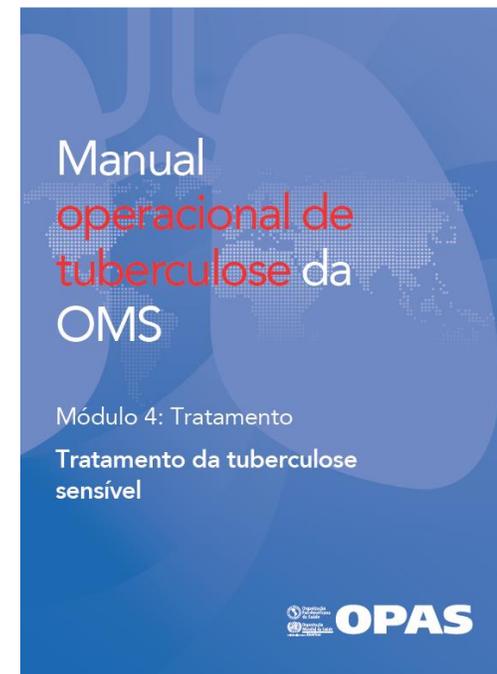
*(Recomendação condicional, evidências de certeza moderada) – recomendação nova.*

*Manual operacional de tuberculose da OMS. Módulo 4: Tratamento. Tratamento da tuberculose sensível*

ISBN: 978-92-75-72736-2 (PDF)

ISBN: 978-92-75-22736-7 (versão impressa)

© **Organização Pan-Americana da Saúde, 2024**



# E o futuro?????

**Tabela 2.1. Guia para a seleção de esquemas de tratamento da TB-S**

Esquema	Idade				
	0 a 3 meses	3 meses a 10 anos	10 a 12 anos	12 a 16 anos	>16 anos
<b>2RHZ(E)/4RH</b>	O etambutol deve ser adicionado em contextos de alta prevalência de resistência à isoniazida ou de infecção por HIV ou para CVHA		Qualquer que seja a gravidade da doença ou o status de HIV		
<b>2RHZ(E)/2RH</b>		TB não grave, >3 kg de peso corporal; adicionar etambutol em contextos de alta prevalência de resistência à isoniazida ou de infecção por HIV ou para CAVHA			
<b>2HPMZ/2HPM</b>				Qualquer que seja a gravidade da doença ou o status de HIV	
<b>Outros fatores a considerar se for possível usar vários esquemas</b>		Gravidade da doença			
	Preferência do paciente ou da família				
	Acesso e custo dos fármacos que compõem o esquema				

CAVHA: crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids; CVHA: crianças vivendo com HIV/aids; HIV: vírus da imunodeficiência humana; TB: tuberculose; TB-S: TB sensível.

Obs.: todos os esquemas preveem a administração diária de todos os medicamentos.

Manual  
operacional de  
tuberculose da  
OMS

Módulo 4: Tratamento

Tratamento da tuberculose sensível



# OBRIGADA!!!

Secretaria de  
Saúde



GOVERNO DO ESTADO  
**RIO DE JANEIRO**

