

# BMJ Best Practice

## Tuberculose pulmonar

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	7
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	18
Critérios de diagnóstico	19
<b>Tratamento</b>	<b>21</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	27
Opções de tratamento	30
Novidades	52
<b>Acompanhamento</b>	<b>53</b>
Recomendações	53
Complicações	54
Prognóstico	56
<b>Diretrizes</b>	<b>57</b>
Diretrizes de diagnóstico	57
Diretrizes de tratamento	58
<b>Recursos online</b>	<b>60</b>
<b>Referências</b>	<b>61</b>
<b>Imagens</b>	<b>68</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>71</b>

## Resumo

- ♦ Uma doença de notificação compulsória.
- ♦ Os fatores de risco específicos incluem ter vivido por vários anos na Ásia, na América Latina, no leste europeu ou na África; exposição a um caso de tuberculose (TB) infecciosa; residência em um ambiente institucional e desabrigo.
- ♦ Os sintomas podem incluir tosse, febre e perda de peso.
- ♦ Em caso de suspeita clínica de TB pulmonar, o paciente deve ser isolado, deve ser obtida uma radiografia torácica, devem ser colhidas 3 amostras de escarro para pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes e cultura e um teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) deve ser realizado em pelo menos uma amostra respiratória.
- ♦ A terapia diretamente observada é altamente recomendada e é particularmente indicada em grupos em que a adesão não possa ser garantida.
- ♦ O reconhecimento precoce e a implantação de tratamento efetivo para TB infecciosa são essenciais na interrupção da transmissão da TB.

## Definição

A tuberculose pulmonar é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Em muitos casos, o *M tuberculosis* torna-se latente antes de evoluir para tuberculose (TB) ativa. Ela envolve mais comumente os pulmões e é transmissível dessa forma, mas pode afetar praticamente qualquer sistema de órgãos, incluindo os linfonodos, sistema nervoso central (SNC), fígado, ossos, trato genitourinário e trato gastrointestinal.

## Epidemiologia

De acordo com dados da OMS, a TB é a nona maior causa de morte em todo o mundo e a principal causa de morte devida a um único agente infeccioso. Em 2016, estima-se que 10.4 milhões de pessoas desenvolveram TB e que houve 1.3 milhão de mortes por TB em pessoas HIV-negativas e 374,000 de mortes relacionadas à TB em pessoas HIV-positivas.[1] Mais da metade de todos os casos (56%) ocorreu em cinco países: Índia, Indonésia, China, Filipinas e Paquistão, e a maioria das mortes (85% das mortes em pessoas HIV-negativas e HIV-positivas) ocorreu na região africana e na região do sudeste asiático da OMS.[1] A tuberculose é particularmente devastadora em áreas com alta prevalência de infecção por HIV.[2] Os pulmões são o principal local de infecção por *M tuberculosis*.

Nos EUA, estima-se que 9.5 milhões de pessoas apresentam infecção latente por tuberculose.[3] Em 2016, 9272 casos de tuberculose foram relatados, com uma incidência de 2.9 casos por 100,000 pessoas, um declínio de 3.6% em comparação ao ano anterior.[4] A taxa de casos de tuberculose foi de 1.1 por 100,000 para as pessoas nascidas nos EUA e 14.7 para pessoas nascidas fora deste país. O percentual de casos ocorridos em indivíduos nascidos fora dos EUA aumentou para 68.5% do total de casos nacionais. Esse percentual tem aumentado de forma constante desde 1993. Indivíduos asiáticos continuaram a apresentar o índice mais elevado de casos (18.0 por 100,000 indivíduos) entre todos os grupos raciais ou étnicos nos EUA.[4]

## Etiologia

O desenvolvimento de tuberculose (TB) requer infecção por *M tuberculosis* e contenção inadequada pelo sistema imunológico. Pacientes infectados com *M tuberculosis* que não apresentam evidência clínica, bacteriológica ou radiográfica de TB ativa são considerados como tendo infecção latente por TB. A TB ativa pode ocorrer pela reativação de uma infecção latente prévia ou pela evolução da infecção primária.

A transmissão de TB ocorre a partir de indivíduos infectados com doença pulmonar (e raramente laringea). A infecção resulta da inalação de gotículas de aerossóis contendo a bactéria. A probabilidade de transmissão depende da infectividade do caso de origem (por exemplo, estado do esfregaço e extensão da cavitação na radiografia torácica), do grau de exposição ao caso (por exemplo, proximidade, ventilação e duração da exposição) e da suscetibilidade do indivíduo em contato com um caso infectado.[5] Indivíduos infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentam maior risco de reativação e de evolução para TB primária. Outros grupos com aumento do risco para o desenvolvimento da TB ativa incluem indivíduos com conversão recente do teste tuberculínico (TT), desabrigados, usuários de drogas injetáveis, tabagistas e indivíduos com imunocomprometimento (por exemplo, indivíduos com diabetes, em corticoterapia prolongada, com doença renal em estágio terminal (DRET), com desnutrição ou neoplasias hematológicas).[6] [7]

## Fisiopatologia

A infecção por tuberculose (TB) requer a inalação de núcleos góticos. Após a deposição nos alvéolos, o *M tuberculosis* é envolvido pelos macrófagos alveolares, mas sobrevive e se multiplica dentro dos macrófagos. Os bacilos proliferantes matam os macrófagos e são liberados; esse evento acarreta uma resposta do sistema imunológico. A exposição pode causar a depuração do *M tuberculosis*, infecção latente persistente ou evolução para doença primária.

Uma contenção bem-sucedida da tuberculose (TB) depende do sistema imunológico celular, mediado principalmente por células T auxiliares (resposta TH1). As células T e os macrófagos formam um granuloma com um centro que contém material necrótico (centro caseoso), o *M tuberculosis* e tecido de granulação periférica consistindo principalmente em macrófagos e linfócitos; o granuloma serve para prevenir o crescimento adicional e a disseminação do *M tuberculosis*. Esses indivíduos não estão infecciosos e apresentam uma infecção latente por TB; a maioria desses pacientes apresentará radiografia torácica normal e teste tuberculínico (TT) positivo.

A TB ativa costuma ocorrer por meio de um processo de reativação. Aproximadamente 10% dos indivíduos com infecção latente evoluirão para a doença ativa ao longo de suas vidas. O maior risco é em até 2 anos após a aquisição inicial do *M tuberculosis*. Várias condições podem alterar esse risco, particularmente a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), na qual o risco anual de evoluir para TB ativa é de 8% a 10%. Condições de imunocomprometimento e tratamento com medicamentos imunossupressores, incluindo corticosteroides sistêmicos e antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, também contribuem para a reativação.

## Prevenção primária

A vacina do bacilo de Calmette e Guérin (BCG) é uma cepa atenuada viva do *M bovis* que é utilizada em muitas partes do mundo. A vacina BCG é eficaz na prevenção da meningite tuberculosa e da tuberculose (TB) disseminada em bebês e crianças pequenas.[20] No entanto, ela não previne a TB pulmonar em crianças e adultos. Ela não é mais oferecida rotineiramente. Pode haver raras indicações para seu uso, como um bebê cuja mãe tenha esfregaço positivo com TB resistente a múltiplos medicamentos.

A TB ativa, confirmada ou altamente suspeita, é uma doença que deve ser reportada para as autoridades locais de saúde a fim de interromper a transmissão adicional de TB na comunidade.

## Rastreamento

Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA e a US Preventive Services Task Force recomendam que adultos assintomáticos com aumento do risco de infecção nos EUA sejam rastreados para infecção latente, incluindo residentes nascidos em países com alta incidência, pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV), usuários de drogas intravenosas, profissionais da saúde que atendem populações de alto risco e contatos de indivíduos com tuberculose (TB) pulmonar.[22] [40] O teste tuberculínico e o teste de liberação de gama interferona constituem os métodos padrão para identificar indivíduos infectados com a micobactéria.[22] O rastreamento de pessoas que não fazem parte das populações de alto risco consome recursos e, portanto, não é recomendado.

O rastreamento é apenas um aspecto do controle da doença; recomenda-se dar prioridade à conclusão do tratamento de doença ativa e à investigação de contatos.

As recomendações da diretriz da Organização Mundial da Saúde sobre rastreamento sistemático para TB ativa são direcionadas principalmente para países com uma carga intermediária a alta de TB.[41] A diretriz define "grupos de risco" para TB como qualquer grupo de pessoas dentro do qual a prevalência ou incidência de TB é significativamente maior que na população geral. Ela fornece 7 recomendações que priorizam grupos de risco para rastreamento. As 7 recomendações são divididas em fortes (recomendações em que se avalia que os efeitos desejáveis da adesão superam claramente os efeitos indesejáveis e cujo rastreamento é considerado viável, aceitável e acessível em todos os contextos) e condicionais (recomendações cujos efeitos desejáveis da adesão provavelmente superam os efeitos indesejáveis, mas as implicações, o custo-efetividade, a viabilidade e/ou o acesso são incertos).

### Recomendações fortes

1. Contactantes domiciliares e outros contatos próximos devem ser rastreados sistematicamente para TB ativa.
2. As pessoas que vivem com HIV devem ser rastreadas sistematicamente para TB ativa em cada visita a uma unidade de saúde.
3. Funcionários e ex-funcionários em locais de trabalho com exposição à sílica devem ser rastreados sistematicamente para TB ativa.

### Recomendações condicionais

1. O rastreamento sistemático para TB ativa deve ser considerado em prisões e outras instituições penitenciárias.
2. O rastreamento sistemático para TB ativa deve ser considerado em pessoas com uma lesão fibrótica não tratada revelada por radiografia torácica.
3. Nos contextos em que a prevalência da TB na população em geral é de 100/100,000 pessoas ou mais, o rastreamento sistemático para TB ativa deve ser considerado entre pessoas que buscam cuidados de saúde ou que estão sob cuidados e que pertencem a grupos de risco selecionados.

4. (a) O rastreamento sistemático para TB ativa pode ser considerado para subpopulações definidas geograficamente com níveis extremamente altos de TB não detectada (prevalência de 1% ou superior).
- (b) O rastreamento sistemático para TB ativa pode ser considerado para outras subpopulações que têm acesso muito inadequado aos cuidados de saúde, como pessoas que moram em favelas urbanas, moradores de rua, pessoas que moram em áreas remotas e outros grupos vulneráveis ou marginalizados, incluindo algumas populações indígenas, migrantes e refugiados.

## Prevenção secundária

Em virtude da natureza infecciosa da doença, os pacientes devem evitar novos contatos com pessoas que não sejam membros domiciliares enquanto estiverem infecciosos. Os membros domiciliares devem ser imediatamente avaliados e tratados, se for adequado. O paciente pode precisar ser isolado em curto prazo. Depois de aproximadamente 2 semanas de tratamento efetivo contra TB, o paciente estará menos infeccioso para as outras pessoas.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 34 anos de idade se apresenta ao médico da unidade básica de saúde com uma história de 7 semanas de tosse, a qual descreve como não produtiva. Ele tem apresentado inapetência durante esse tempo e observado que suas roupas estão largas. Ele tem se sentido febril às vezes, mas não tem medido a temperatura. Ele nega dispneia ou hemoptise. Ele é originário das Filipinas. Ela nega qualquer história de tuberculose (TB) ou de exposição à TB. O exame físico revela um homem de aparência cansada e magra, porém, além disso, nada digno de nota.

### Outras apresentações

A apresentação da tuberculose (TB) pulmonar é variada, pois os pacientes podem se apresentar precocemente ou tardiamente na evolução da doença ou apresentar diferentes fatores de hospedeiro (por exemplo, vírus da imunodeficiência humana [HIV], idade) que podem afetar a apresentação da doença. Achados clássicos, incluindo hemoptise, sudorese noturna e perda de peso, tornam o diagnóstico óbvio, porém podem estar ausentes. Diversos aspectos associados ao diagnóstico errôneo de TB incluem a ausência de sintomas pulmonares, baciloscopia de escarro negativa para bacilos álcool-ácido resistentes, teste tuberculínico negativo, achados atípicos na radiografia torácica e presença de outras doenças que podem alterar o estado imune. A atenção cuidadosa a fatores de risco epidemiológicos (por exemplo, residência ou trabalho em uma congregação, nascer ou viver por longo prazo em países com prevalência de tuberculose, história de infecção latente por tuberculose ou exposição recente a um caso de infecção) muitas vezes diminuirá o limiar para considerar TB como parte do diagnóstico diferencial.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico pode ser evidente em alguns casos, mas é frequentemente difícil. É importante que haja um alto nível de suspeita na avaliação de um paciente com fatores de risco. A confirmação diagnóstica exige a cultura do M tuberculosis. Os atrasos no diagnóstico e no início da terapia estão associados à transmissão da doença e mortalidade elevada.<sup>[21]</sup>

Em caso de alta suspeita da doença, o paciente deve ser isolado (no domicílio ou em unidade hospitalar de pressão negativa) por até 5 dias a 2 semanas de tratamento concluídas. A tuberculose (TB) ativa, confirmada ou extremamente suspeita, é uma doença que deve ser relatada para as autoridades locais de saúde.

### História clínica e fatores de risco

A possibilidade de TB deve ser considerada em qualquer indivíduo com fatores de risco para exposição à TB, que apresente sintomas sugestivos (por exemplo, febre, mal-estar, dor torácica pleurítica, tosse persistente por mais de 2-3 semanas, sudorese noturna e perda de peso, hemoptise, sintomas psicológicos, baqueteamento digital, eritema nodoso) ou anormalidades na radiografia torácica. Embora a presença de infiltrados no lobo superior seja característica da doença, uma apresentação atípica da



radiografia torácica é comum entre crianças, pacientes infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV) e imunocomprometidos (incluindo indivíduos com diabetes).

[Fig-1]

## Investigações

As investigações da infecção ativa incluem radiografia torácica, 3 amostras de escarro colhidas para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT), hemograma completo e eletrólitos (por exemplo, sódio). Caso o paciente seja incapaz de produzir escarro espontaneamente, ele deverá ser induzido (com precauções adequadas para evitar transmissão) ou obtido por meio de broncoscopia ou aspirado gástrico.[21] Esfregaços corados devem ser feitos a partir de amostras de escarro para identificar BAAR, que é a primeira evidência bacteriológica de infecção e fornece uma estimativa do grau de infectividade do paciente. Caso sejam observados BAARs no esfregaço, a terapia deverá ser iniciada e o paciente mantido em isolamento.

A cultura do escarro respalda o diagnóstico de TB, é mais sensível que a coloração do esfregaço, facilita a identificação da espécie de micobactéria pela amplificação ou hibridização de ácido nucleico e avalia a sensibilidade ao medicamento. Os sistemas de meio de cultura líquidos permitem rápido crescimento e detecção em 1 a 3 semanas, em oposição a 4 a 8 semanas em meio sólido.[21]

O NAAT deve ser realizado em pelo menos uma amostra respiratória quando o diagnóstico de TB estiver sendo considerado. O NAAT pode acelerar o diagnóstico em casos de esfregaço negativo e pode ser útil para diferenciar as micobactérias não tuberculosas quando o escarro para BAAR for positivo no esfregaço, mas negativo no NAAT.[22] Genotipagem pode ser considerada útil em surtos de TB para identificar a transmissão de TB, principalmente quando não foi detectado contato no curso das investigações epidemiológicas.

Embora a tomografia computadorizada (TC) do tórax não seja realizada de forma rotineira, pode ser usada para descartar outras patologias: por exemplo, câncer.

Recomenda-se que todos os pacientes portadores de TB devam ser testados para o HIV em até 2 meses depois do diagnóstico.

A tuberculose congênita, que ocorre através de disseminação na placenta ou por ingestão de líquido amniótico infectado, é rara. Critérios de diagnóstico de tuberculose congênita pela contaminação da placenta incluem a demonstração de complexo hepático primário ou granuloma caseoso na biópsia hepática percutânea, infecção tuberculosa da placenta e a demonstração de lesões durante as primeiras semanas de vida.[23]

## Esfregaço ou culturas negativas

Cerca de 40% a 50% dos casos apresentam esfregaço BAAR negativo e as culturas são negativas em 15% a 20% dos casos. Em pacientes nos quais existe uma forte suspeita clínica de TB, principalmente se o teste tuberculínico for positivo (reação de induração  $\geq 5$  mm), a terapia empírica para a TB pode ser testada antes da confirmação laboratorial de infecção. A melhora clínica e radiográfica com o tratamento antituberculose adequado respalda o diagnóstico. O NAAT de culturas do escarro também pode ser útil nessa situação. A broncoscopia pode ser realizada para obtenção de amostras de lavagem broncoalveolar ou biópsia transbrônquica e o aspirado gástrico pode ser utilizado em pacientes incapazes de fornecer uma amostra de escarro adequada, como as crianças pequenas. Em pacientes

nos quais existe uma baixa suspeita de TB ativa e esfregaços são BAAR negativos, é aceitável aguardar os resultados da cultura do BAAR ou repetir a radiografia torácica antes de iniciar o tratamento.[6]

Pacientes que apresentam doença com esfregaço negativo podem estar infecciosos, embora o risco de transmissão seja menor que na doença com esfregaço positivo.[24] Se a suspeita de TB for alta, deve-se considerar o início da administração de medicamentos antituberculose antes da confirmação laboratorial.

## Teste de suscetibilidade

Em ambientes com recursos adequados, o teste de suscetibilidade a medicamentos baseado em cultura é realizado rotineiramente em isolados de M tuberculosis. Uma limitação do teste de suscetibilidade a medicamentos baseado em cultura é que pode demorar >2 semanas para que o isolado cresça para a realização do teste. Quando há uma suspeita maior de resistência a medicamentos, um teste rápido molecular de suscetibilidade a medicamentos pode ser adequado para orientar o tratamento. O teste rápido molecular de suscetibilidade a medicamentos para rifampicina com ou sem isoniazida usando espécimes respiratórios de pessoas com esfregaço BAAR positivo ou NAAT positivo deve ser considerado em pacientes que:

- Foram tratados para TB no passado, ou
- Nasceram ou moraram por pelo menos um ano em outro país com ao menos uma incidência moderada de TB ( $\geq 20$  por 100,000) ou uma alta prevalência de TB primariamente resistente a múltiplos medicamentos ( $\geq 2\%$ ), ou
- São contatos de pacientes com TB resistente a múltiplos medicamentos, ou
- Estão infectados pelo HIV.

É importante observar que, quando o Xpert MTB/RIF (teste molecular rápido recomendado pela Organização Mundial da Saúde) é usado como parte do diagnóstico de TB, a resistência à rifampicina será avaliada automaticamente.[21]

## Teste tuberculínico e testes de liberação de gamainterferona

Investigações para infecção latente em indivíduos expostos ao M tuberculosis, mas sem sinais de TB ativa, baseiam-se no teste tuberculínico (TT) ou em testes de liberação de gamainterferona (IGRAs). Os TT e IGRA medem a resposta das células T aos antígenos de TB. Uma vez que ocorrem resultados falso-negativos em 20% a 25% de pacientes com TB pulmonar ativa, esses testes não devem ser utilizados isoladamente para descartar um diagnóstico de TB ativa.[25] A interpretação do TT depende de características do paciente, incluindo o estado de imunocompetência e vacinação. Para pacientes com imunidade normal e sem fatores de risco adicionais, uma induração de  $\geq 15$  mm de diâmetro significa um resultado positivo, mas um diâmetro menor é usado como limite em indivíduos com fatores de risco adicionais.[21] [26] Um IGRA pode ser utilizado em vez de um TT em todas as situações nas quais os TTs são utilizados para diagnóstico da infecção latente.[27] Um IGRA é preferível em indivíduos com uma história de vacinação por bacilo de Calmette e Guérin (BCG) em virtude de especificidade superior.[26] Além disso, o IGRA é preferível para testar indivíduos de grupos que historicamente apresentam baixos índices de retorno para a leitura dos TTs.

Exames direcionados para a infecção latente por TB são recomendados pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA/American Thoracic Society como parte do controle estratégico e da redução da TB. Grupos de alto risco incluem indivíduos com HIV, usuários de drogas intravenosas, profissionais da saúde que atendem populações de alto risco e contatos de indivíduos portadores de TB

pulmonar.[9] Exames para TB latente também devem ser realizados em pacientes antes da terapia com antagonista de TNF-alfa.[28]

## Fatores de risco

### **Fortes**

#### **exposição à infecção**

- Isso é necessário, mas não suficiente para o desenvolvimento de tuberculose (TB). Entre os contatos próximos, cerca de um terço vai adquirir a infecção latente por TB e 1% será diagnosticado com a doença ativa. Os indivíduos com infecção adquirida recentemente (por exemplo, nova conversão de teste tuberculínico) nos últimos 2 anos apresentam um grande aumento do risco de evoluir para TB ativa.[8] [9]

#### **nascimento em um país endêmico**

- As regiões de alto risco incluem Ásia, América Latina e África.[10]

#### **Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)**

- Aumenta o risco de evolução para doença primária e reativação da doença latente. O risco de reativação em um paciente HIV-positivo com infecção latente é de até 10% ao ano, em oposição ao risco de 10% ao longo da vida em pacientes HIV-negativos. Além disso, demonstrou-se que a TB ativa aumenta as cargas virais do HIV.[11] [12] [13] [14]

#### **medicamentos imunossupressores**

- Principalmente corticosteroides sistêmicos e antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa. O risco com corticosteroides aumenta com doses crescentes (razão de chances 7.7 para >15 mg/dia de prednisona) e varia com doença subjacente. O risco com infliximabe é maior que com etanercepte. O risco relativo após transplante de órgão é 20 a 74 vezes maior.[15] [16]

#### **silicose**

- Risco 30 vezes maior em comparação com os controles.[9]

#### **fibrose apical**

- Pacientes cuja radiografia torácica mostre opacidades fibróticas no lobo superior condizentes com TB pulmonar não tratada previamente apresentam maior risco de desenvolver doença ativa (um risco estimado de 0.3%/ano ou superior, dependendo do tamanho das anormalidades radiográficas).[18]

### **Fracos**

#### **neoplasias malignas**

- O risco é elevado em pacientes com neoplasia hematológica e com neoplasias de cabeça e pescoço. No entanto, pacientes nascidos nos EUA e diagnosticados com outros tumores sólidos não parecem apresentar um risco mais elevado de progressão para tuberculose ativa.[17]

#### **doença renal em estágio terminal (DRET)**

- Pacientes em hemodiálise apresentam aumento do risco.

**uso de substâncias por via intravenosa**

- Aumenta o risco, mesmo na ausência de infecção por HIV.[9]

**desnutrição**

- Inclui pessoas com baixo peso corporal (<90% do peso corporal ideal), doença celíaca e história de gastrectomia. Risco também maior em pacientes com bypass jejunoileal.

**alcoolismo**

- Difícil separar de outros fatores de risco.

**diabetes**

- Risco relativo de 2 a 4 se não controlada.

**aspectos combinados de alto risco**

- Residentes ou funcionários de instituições correcionais, abrigos para desabrigados ou instituições asilares apresentam maior risco.

**baixa condição socioeconômica ou ancestralidade negra/hispânica/índios norte-americanos**

- Modelos multivariados sugerem que, pelo menos, metade do risco atribuído à etnia (negros, hispânicos e índios norte-americanos) pode ser resultante de baixa condição socioeconômica.[19]

**idade**

- Tanto os indivíduos muito jovens (<5 anos) quanto os idosos apresentam aumento do risco de progressão para a doença.

**tabagismo**

- Associação entre a exposição passiva ou ativa à fumaça de cigarro e infecção latente, TB ativa e desfecho desfavorável após tratamento da TB.[7]

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

**presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores de risco incluem a exposição à infecção, imunossupressão, silicose, malignidade, nascimento em país endêmico e vírus da imunodeficiência humana (HIV) em áreas adequadas.

**tosse (comum)**

- Duração de 2 a 3 semanas; inicialmente seca e, mais tarde, produtiva. Estudos ambulatoriais revelaram que apenas 50% dos pacientes apresentaram tosse durante 2 semanas.[29]

**febre (comum)**

- A febre geralmente é baixa. Até 20% dos pacientes podem não apresentar febre. A febre é menos comum em idosos.

**anorexia (comum)**

- Pode ser observada em pacientes com outros sintomas sugestivos.

**perda de peso (comum)**

- Pode ser observada em pacientes com outros sintomas sugestivos.

**mal-estar (comum)**

- Pode ser notado apenas tardiamente, após o tratamento.

**Outros fatores de diagnóstico****sudorese noturna (comum)**

- Caso presente; geralmente em grande volume.

**dor torácica pleurítica (incomum)**

- Pode sugerir envolvimento pleurítico.

**hemoptise (incomum)**

- Presente em <10% dos pacientes (tipicamente com a doença avançada). Pode ser resultante de sequelas (por exemplo, bronquiectasia) e não representar doença ativa.

**sintomas psicológicos (incomum)**

- Podem incluir depressão ou hipomania.

**ausculta torácica anormal (incomum)**

- O exame do tórax pode ser normal na doença leve/moderada. Achados possíveis incluem estertores, murmúrios brônquicos ou sopros anóricos (murmúrios vesiculares ocos distantes ouvidos através das cavidades).

**assintomático (incomum)**

- O paciente pode ser assintomático e o diagnóstico, realizado por achados coincidentes ou rastreamento.

**dispneia (incomum)**

- Achado tardio no contexto de destruição pulmonar extensa ou derrame.

**baqueteamento digital (incomum)**

- Apenas na doença de longa duração.

**eritema nodoso (incomum)**

- Nódulos eritematosos elevados e doloridos na região pré-tibial.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>radiografia torácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste de primeira linha.</li> <li>• Em indivíduos imunocompetentes é quase sempre anormal. Apresenta-se tipicamente como opacidades fibronodulares nos lobos superiores com ou sem cavitação. [Fig-1]</li> <li>• O padrão atípico inclui opacidades nos lobos médio e inferior, linfadenopatia hilar ou paratraqueal e/ou derrame pleural. [Fig-2]</li> <li>• [Fig-3]</li> <li>• [Fig-4]</li> <li>• Estudos indicam que uma radiografia torácica atípica reflete um estado de imunossupressão, e não tuberculose primária.[30]</li> <li>• A sorologia para HIV está associada a linfadenopatia, derrame, comprometimento de zonas pulmonares inferiores e padrão miliar; lesões cavitárias são menos frequentemente observadas. Pacientes com HIV avançado podem apresentar uma radiografia torácica normal.[30] [31]</li> </ul>	<b>anormal típico para tuberculose (TB); anormal atípico para TB; ou normal</b>
<b>baciloscopia do escarro para detecção de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O escarro pode ser espontâneo ou induzido (com precauções adequadas para evitar transmissão) e 3 amostras devem ser coletadas (com intervalo mínimo de 8 horas, incluindo uma amostra do início da manhã, que é a melhor para detectar o M tuberculosis).[21]</li> <li>• O médico examinador procura pelo BAAR (o corante da coloração permanece mesmo após a exposição a meio ácido) condizente com M tuberculosis. Outros organismos, principalmente micobactérias não tuberculosas (por exemplo, M kansasii e M avium), são positivos na coloração para pesquisa de BAAR. Portanto, um esfregaço BAAR positivo não é específico em populações com baixa prevalência de TB.</li> <li>• Se o escarro for positivo para BAAR, o resultado será graduado de 1+ a 3+ ou 4+, dependendo do número de organismos observados e da escala de graduação. A positividade do esfregaço e sua graduação podem auxiliar na avaliação do grau de infectividade e carga da TB. Nos EUA, a sensibilidade é de 50% a 60%.[32]</li> </ul>	<b>positivo para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR)</b>

Exame	Resultado
<b>cultura de escarro</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O exame mais sensível e específico. Deve ser sempre realizado, pois ele é necessário para a identificação precisa e para teste de sensibilidade ao medicamento.</li> <li>O crescimento em meio sólido pode demorar 4 a 8 semanas; o crescimento em meio líquido pode ser detectado em 1 a 3 semanas. O crescimento em meio sólido, caso positivo, é descrito pela escala de quantificação (1+ a 4+).</li> <li>Enquanto em tratamento, o paciente deve realizar culturas de escarro pelo menos uma vez ao mês, até que 2 culturas consecutivas sejam negativas.[6]</li> </ul>	<b>positiva; sem crescimento; ou outras micobactérias</b>
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leucocitose (sem desvio à esquerda) e anemia são observadas em 10% dos pacientes.[33] Outras anormalidades incluem contagens elevadas de monócitos e eosinófilos. A pancitopenia pode ser observada na doença disseminada.</li> </ul>	<b>leucócitos elevados; hemoglobina (Hb) baixa</b>
<b>testes de amplificação de ácido nucleico (NAATs)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Testes de amplificação de ácido desoxirribonucleico (DNA) ou ácido ribonucleico (RNA) para um diagnóstico rápido. Podem ser usados no escarro ou em qualquer fluido corporal estéril. Diversos testes comerciais estão disponíveis. Resultados disponíveis em &lt;8 horas no laboratório.</li> <li>Úteis na doença com esfregaço positivo para confirmar que as micobactérias observada são M tuberculosis (95% de sensibilidade, 99% de especificidade) e na doença com esfregaço negativo para diagnóstico rápido (50% de sensibilidade, 95% de especificidade).[34] [22]</li> </ul>	<b>positivos para M tuberculosis</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>aspirado gástrico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usado em pacientes incapazes de produzir expectoração (por exemplo, crianças pequenas). Baseado na coleção noturna de secreções brônquicas no estômago. No início da manhã após 8 a 10 horas de jejum, 10 a 20 mL de água estéril infundida no estômago através de sonda nasogástrica e 50 mL aspirados. Após neutralização, o aspirado é enviado para cultura.[21]</li> </ul>	<b>positiva para BAAR</b>
<b>broncoscopia e lavagem broncoalveolar (LBA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Muitos estudos demonstram que o LBA e a indução do escarro apresentam sensibilidades similares. O LBA pode ser indicado em pacientes nos quais a indução do escarro é malsucedida ou o esfregaço e o NAAT são negativos. A broncoscopia é útil quando outros diagnósticos são fortemente considerados ou em pacientes nos quais ainda haja suspeita de TB pulmonar após outros métodos não comprovarem o diagnóstico.</li> <li>A coleção de escarro de mais alto rendimento é o primeiro escarro após a broncoscopia.</li> <li>As biópsias pulmonares transbrônquicas são úteis no diagnóstico da doença miliar, pois, por meio delas, podem ser observados granulomas e/ou o M tuberculosis pode ser cultivado.</li> </ul>	<b>positiva para BAAR</b>



Exame	Resultado
<p><b>teste tuberculínico (TT)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um TT negativo não descarta a TB ativa, pois resultados falso-negativos ocorrem em 20% a 25% dos pacientes com TB pulmonar ativa.<sup>[25]</sup> A sensibilidade do TT em diagnosticar a TB ativa é de aproximadamente 75% a 80% e sua incapacidade de diferenciar infecção latente de doença ativa limita sua utilidade.</li> <li>O TT utiliza o derivado proteico purificado (PPD) para avaliar a resposta de hipersensibilidade tardia a fim de diagnosticar exposição prévia à TB. Diferentes limites de tamanho de induração são utilizados para definir um teste positivo, dependendo dos fatores de risco do paciente.</li> <li>Ocorre resposta imune reduzida em pacientes com TB ativa, especialmente com o aumento da idade, desnutrição e doença avançada.<sup>[35]</sup></li> </ul>	<p>milímetros de induração; 0-4 mm, geralmente considerado negativo e o tratamento não é indicado, embora possa ser considerado positivo em crianças até 5 anos de idade com alto risco de infecção por TB; ≥5 mm, considerado positivo em situação de infecção por HIV, contato com casos de infecção por TB nos últimos 2 anos, opacidades fibróticas na radiografia torácica consistentes com TB curada, mas não tratada, pacientes gravemente imunossuprimidos (por exemplo, submetidos a transplante de órgão, bloqueador do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, prednisolona ≥15 mg/dia por 1 mês ou mais); ≥10 mm, considerado positivo em situação de conversão do TT em até 2 anos, condição clínica ou social associada a aumento do risco de progressão a TB ativa (por exemplo, diabetes, desnutrição, tabagismo, consumo de álcool &gt;3 doses/dia, usuários de drogas intravenosas, leucemia, linfoma, neoplasia de cabeça e pescoço, câncer de pulmão, insuficiência renal crônica), imigrantes recentes de países com alta prevalência de TB, residentes e funcionários de ambientes de congregação de alto risco (por exemplo, instituições asilares, prisões), equipe laboratorial de TB; ≥15 mm, considerado positivo em indivíduos sem fatores de risco para TB</p>

Exame	Resultado
<b>testes de liberação de interferon-gama (IGRAs)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medem a resposta de células T aos antígenos da TB a fim de diagnosticar exposição prévia.</li> <li>• Os IGRAs, de forma semelhante ao TT, apresentam baixa sensibilidade em diagnosticar a TB ativa, com um índice de falso-negativos de 20% a 25% em pacientes com TB pulmonar ativa.<sup>[25]</sup> Eles não fazem a distinção entre infecção latente e doença ativa, o que limita sua utilidade no diagnóstico de TB ativa. A sensibilidade do QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G) para TB ativa é de 75%.<sup>[35]</sup><sup>[36]</sup></li> </ul>	<b>positiva</b>
<b>tratamento empírico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O diagnóstico de TB ativa pode ser determinado com base na história clínica, incluindo fatores de risco e achados radiográficos.<sup>[4]</sup></li> <li>• Outros diagnósticos e a avaliação com broncoscopia e LBA devem ser considerados caso a suspeita de TB não seja alta o suficiente ou o diagnóstico diferencial, incluindo patologias concomitantes, afete o tratamento clínico.</li> <li>• Quando a suspeita clínica de TB pulmonar é alta, o tratamento empírico da TB com o esquema padrão (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol) geralmente é iniciado após a coleta ideal de amostras de escarro.</li> <li>• Para casos de cultura negativa que são colocados no tratamento empírico de TB, a resposta clínica e radiográfica deve ser reavaliada com 2 meses de tratamento e o tratamento com isoniazida e rifampicina deve ser continuado por, pelo menos, mais 2 meses (4 meses de tratamento no total), caso haja uma resposta clínica ou radiográfica. Se não houver qualquer resposta em 2 meses de tratamento, os medicamentos contra TB devem ser suspensos e outro diagnóstico deverá ser investigado.<sup>[6]</sup></li> </ul>	<b>resposta clínica</b>
<b>teste de sensibilidade</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizar nos isolados iniciais.</li> <li>• Nos EUA, aproximadamente 9% dos novos casos e 19% dos casos com história de tuberculose prévia são resistentes a isoniazida; aproximadamente 1% dos casos são primariamente resistentes a múltiplos medicamentos (sem história pregressa de doença por tuberculose e resistente a, no mínimo, isoniazida e rifampicina).<sup>[4]</sup></li> </ul>	<b>sensibilidade a medicamentos</b>
<b>genotipagem</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Útil na investigação de surtos, contatos e contaminação laboratorial cruzada, além de estudos epidemiológicos. Existem evidências de que algumas "famílias" de cepas de TB possam ter maior virulência.</li> <li>• Atualmente, os US Centers for Disease Control and Prevention e outros laboratórios utilizam spoligotyping (um método de reação em cadeia da polimerase para detecção e tipagem simultânea de cepas de M tuberculosis) e/ou uma técnica chamada mycobacterial interspersed repetitive units - variable number tandem repeats (unidades repetitivas intercaladas de micobactérias - número variável de repetições em tandem) (MIRU-VNTR) como técnica de genotipagem inicial.</li> </ul>	<b>genótipo de agente infeccioso</b>

Exame	Resultado
<b>teste de HIV</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomenda-se que todos os pacientes com TB façam um exame de HIV em até 2 meses depois do diagnóstico de TB.[6] No contexto de infecção por HIV, TB pulmonar é um diagnóstico definidor de síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).</li> <li>A infecção por HIV pode alterar o tratamento de TB e o tratamento da infecção por HIV pode causar uma remissão mais rápida da TB.[6]</li> </ul>	<b>positivos ou negativos</b>
<b>tomografia computadorizada (TC) do tórax</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não é parte da avaliação padrão, mas pode ajudar na avaliação de outros diagnósticos. Pode mostrar os mesmos padrões de doença observados na radiografia torácica. Além disso, pode haver um padrão de árvore em brotamento. É de se destacar que cavidades que são observadas na TC, mas não na radiografia torácica, não classificam o paciente como tendo doença cavitária.</li> </ul>	<b>anormal</b>
<b>Xpert MTB/RIF</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) automático para M tuberculosis e resistência à rifampicina que pode apresentar resultados em 2 horas. Seu uso em regiões de alta prevalência de tuberculose resistente a múltiplos medicamentos tem sido endossado pela OMS.[37]</li> </ul>	<b>positiva</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Pneumonia adquirida na comunidade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sinais de pneumonia atípica ou lobar, incluindo estertores e dispneia. Geralmente, sintomas com duração mais curta, em comparação com tuberculose (TB). Em caso de dúvida, deve-se considerar inicialmente o tratamento para pneumonia bacteriana (sem usar fluoroquinolonas ou outros antibióticos com atividade antituberculosa significativa) e avaliar a resposta.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exame de escarro com presença de bactérias além da flora normal.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Câncer pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TB e câncer de pulmão podem coexistir; a malignidade pode corroer granulomas. Apesar de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) no escarro, se as características sugerirem câncer (por exemplo, cavidades irregulares) ou as anormalidades pulmonares evoluírem em pacientes em tratamento antituberculoso, devem ser realizadas avaliações adicionais para câncer.[33]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citologia de escarro; tomografia computadorizada (TC) torácica; biópsia tecidual.</li> </ul>
<b>Micobactérias não tuberculosas (MNT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O Mycobacterium avium complex e o M kansasii podem se apresentar como lesões cavitárias. Os fatores de risco do paciente para TB podem indicar o diagnóstico mais provável.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se a cultura de escarro para BAAR for positiva, a sonda DNA pode ser usada para identificação da espécie. De forma similar, um teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) negativo para TB em um escarro com esfregaço positivo (sensibilidade de 95%) torna o M tuberculosis menos provável. Uma micobactéria não tuberculosa (MNT) é mais comum em pacientes com doença pulmonar subjacente.</li> </ul>
<b>Infecção fúngica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os fungos potenciais incluem histoplasmose, coccidioidomicose e blastomicose. O histórico de viagens recentes pode ajudar a definir o diagnóstico diferencial.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cultura de escarro e título de anticorpos positivos para infecção fúngica e negativos para M tuberculosis.</li> </ul>
<b>Sarcoidose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Outras características de sarcoidose, como linfadenopatia intratorácica e artralgias, podem estar presentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A cultura de escarro será negativa na sarcoidose.</li> </ul>

## Crítérios de diagnóstico

### Centers for Disease Control and Prevention: definição de caso de tuberculose de 2009[38]

### Critérios clínicos

Um caso que atende a todos os seguintes critérios:

- Um teste tuberculínico positivo ou um teste de liberação de gamainterferona positivo para M tuberculosis
- Outros sinais e sintomas compatíveis com tuberculose (por exemplo, radiografia torácica anormal, tomografia computadorizada do tórax ou outro estudo de imagem torácico anormal, ou evidências clínicas de doença atual)
- Tratamento com 2 ou mais medicamentos antituberculose
- Uma avaliação diagnóstica completa.

### Critérios laboratoriais para o diagnóstico

- Isolamento do M tuberculosis a partir de uma amostra clínica, OU
- Demonstração do complexo M tuberculosis a partir de uma amostra clínica por teste de amplificação de ácido nucleico, OU
- Demonstração de bacilos álcool-ácido resistentes em uma amostra clínica quando uma cultura não tiver sido ou não puder ser obtida ou estiver falsamente negativa ou contaminada.

### Caso confirmado

Um caso que satisfaça à definição de caso clínico ou seja confirmado por laboratório.

## Organização Mundial da Saúde: definição de caso de tuberculose de 2014<sup>[39]</sup>

### Tuberculose (TB) diagnosticada clinicamente

- Um caso que não atende aos critérios para confirmação bacteriológica, mas foi diagnosticado com TB ativa por um clínico ou outro profissional médico, e um ciclo completo de tratamento para TB é administrado
- Esta definição inclui casos diagnosticados com base em anormalidades radiográficas ou histologia sugestiva e casos extrapulmonares sem confirmação laboratorial
- Casos diagnosticados clinicamente que, mais tarde, demonstraram ser bacteriologicamente positivos (antes ou depois de iniciar o tratamento) devem ser reclassificados como bacteriologicamente confirmados.

### TB confirmada bacteriologicamente

- O espécime biológico é positivo por microscopia por esfregaço, cultura ou diagnósticos rápidos aprovados pela Organização Mundial da Saúde (como o Xpert MTB/RIF).

Casos de TB confirmada bacteriologicamente ou diagnosticada clinicamente também são classificados de acordo com:

- Local anatômico da doença
- História de tratamento prévio
- Resistência a medicamentos
- Sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV).

## Abordagem passo a passo do tratamento

As principais metas são curar o paciente e evitar a transmissão da tuberculose (TB) para outros indivíduos. A terapia para TB exige um mínimo de 6 meses de tratamento, exceto para TB pulmonar com cultura negativa. O médico responsável pelo tratamento possui também uma função na saúde pública, sendo, portanto, responsável por garantir a adesão do paciente ao tratamento e a conclusão deste.

O tratamento começa quando há confirmação ou forte suspeita de TB e consiste em uma fase intensiva inicial e uma fase de manutenção subsequente.

Na fase infecciosa, os pacientes devem permanecer isolados (em casa ou em um quarto hospitalar adequado). O médico deve discutir o caso com o departamento de saúde pública para conhecer as exigências específicas locais e iniciar uma investigação de contatos oportuna. Consulte as diretrizes para conhecer as recomendações mais recentes.

### Contatos de casos de TB ativa infecciosa

Os indivíduos que foram submetidos a uma exposição significativa nos últimos 1 a 2 anos devem ser avaliados para tuberculose ativa e infecção latente por tuberculose. Recomenda-se a repetição do exame para ITBL (prova tuberculínica ou testes de liberação de gamainterferona) 8 a 10 semanas depois da exposição mais recente, se a avaliação inicial tiver sido realizada antes da exposição mais recente e se o teste inicial tiver sido negativo. A decisão de realizar o tratamento depende de quão recente foi a exposição, de sua duração, proximidade e ambiente, além da condição de imunidade dos contatos expostos.[6]

As diretrizes dos EUA recomendam isoniazida diariamente por 6 a 9 meses, rifampicina diariamente por 4 meses ou isoniazida associada a rifapentina uma vez por semana por 12 semanas.[9] [42] Diretrizes do Reino Unido e da Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendam uma opção adicional de isoniazida associada a rifampicina diariamente por 3 meses.[43] [44]

Um esquema combinado de 12 semanas constituído por isoniazida e rifapentina administradas uma vez por semana como terapia diretamente observada (TDO) é recomendado para pessoas  $\geq 12$  anos de idade, pois é tão eficaz quanto um esquema autoadministrado de isoniazida diariamente por 9 meses.[42] [45] Um estudo de acompanhamento revelou que esse esquema combinado de 12 semanas usado como terapia autoadministrada foi tão eficaz quanto a terapia diretamente observada (TDO) nos EUA, embora taxas similares de adesão não tenham sido observadas em locais fora dos EUA.[46] Foi demonstrado que a isoniazida associada a rifapentina uma vez por semana é eficaz em crianças com idade entre 2 e 17 anos.[47] O esquema de 12 semanas não é recomendado para crianças  $< 2$  anos de idade; pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) submetidos à terapia antirretroviral; gestantes ou mulheres que pretendem engravidar durante o tratamento; e pessoas que, supostamente, foram infectadas por tuberculose resistente à isoniazida ou rifampicina.

A escolha entre o esquema com 12 semanas e outros esquemas recomendados depende de diversos fatores, como recursos para a aquisição do medicamento; operações do programa, incluindo o monitoramento do paciente; expectativa da conclusão do tratamento, considerando condições clínicas e sociais do paciente; medicamentos concomitantes que podem causar interações medicamentosas; e preferências do paciente e médico.

Em pacientes com infecção latente e doenças coexistentes em que neuropatia periférica é comum (por exemplo, infecção por HIV, diabetes, uremia, alcoolismo, desnutrição), transtorno convulsivo e gravidez,

deve ser administrada piridoxina diariamente com isoniazida para ajudar a evitar efeitos colaterais relacionados ao sistema nervoso.[9] É recomendada em todos os pacientes com infecção ativa.

## Modo de administração: tuberculose ativa

Para reduzir os índices de não adesão terapêutica, a terapia pode ser administrada por um profissional de saúde juntamente com uma autoridade de saúde pública local como terapia diretamente observada (TDO). A TDO pode ser administrada 5 dias por semana ou 2 ou 3 vezes por semana, dependendo do esquema e da fase do tratamento. No entanto, uma revisão sistemática concluiu que a TDO não oferece uma solução à baixa adesão ao tratamento de TB,[48] as diretrizes dos EUA e da OMS[6] [49] recomendam altamente seu uso para todos os pacientes, principalmente em certas populações, como em doença resistente a medicamentos; coinfeção por HIV; abuso de substâncias; doença psiquiátrica; crianças e adolescentes; e outros que, na opinião do médico, possam não aderir à terapia autoadministrada.[50] A terapia intermitente deve ser supervisionada. A terapia não supervisionada (terapia autoadministrada) deve ser administrada diariamente, 7 dias por semana. Outros esquemas podem ser usados; consulte as diretrizes para conhecer detalhes.[6]

## Fase intensiva

O tratamento na fase intensiva inicial envolve os medicamentos preferidos isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol e dura 8 semanas. O etambutol poderá ser descontinuado imediatamente se o isolado de M tuberculosis for sensível à isoniazida e rifampicina.[6] É improvável que o tratamento adjuvante com corticosteroide forneça benefícios melhores para pessoas com tuberculose pulmonar e, por isso, seu uso rotineiro não é recomendado.[51]

## Fase de manutenção

Se o M tuberculosis for sensível à isoniazida e rifampicina, na fase de manutenção, isoniazida e rifampicina são administradas por 4 meses (ou seja, 6 meses de tratamento no total), exceto pelos seguintes grupos, que devem ter 7 meses de fase de manutenção (9 meses no total):

- Aqueles que não receberam pirazinamida durante a fase intensiva
- Sensíveis à isoniazida e rifampicina, mas resistentes à pirazinamida
- Pacientes com doença cavitária na radiografia torácica e que têm cultura de escarro positiva com 2 meses de tratamento.

[Fig-1]

A extensão da fase de manutenção (até 9 meses no total) também deve ser considerada em pacientes que apresentam doença cavitária na radiografia torácica ou cultura de escarro positiva em 2 meses de tratamento e naqueles que são HIV-positivos, com peso abaixo do normal, que apresentam doença profunda à radiografia torácica, que têm diabetes ou que são fumantes ativos.[6]

Os pacientes são considerados infecciosos até que:

- 3 esfregaços de escarro de bacilos álcool-ácido resistentes consecutivos sejam negativos
- Eles tenham estado em terapia padrão por, pelo menos, 2 semanas
- Eles apresentem melhora clínica com terapia antituberculose.



## Interrupções no tratamento

Interrupções no tratamento da tuberculose são comuns. Deve-se decidir entre reiniciar um ciclo completo de tratamento ou simplesmente continuar. Como orientação geral, quanto mais cedo no ciclo de tratamento e maior a duração do intervalo, maior a probabilidade de voltar ao início da fase intensiva do tratamento.[6]

Orientações sobre como lidar com interrupções no tratamento podem ser encontradas nas diretrizes da American Thoracic Society/Centros de Controle e Prevenção de Doença dos EUA/Infectious Diseases Society of America e são resumidas a seguir.[6]

Tratamento interrompido durante a fase intensiva:

- <14 dias de duração – continuar o tratamento como planejado (deve concluir todas as doses dentro de 3 meses)
- ≥14 dias de duração – reiniciar completamente o tratamento.

Tratamento interrompido durante a fase de manutenção:

- Recebeu ≥80% das doses e a baciloscopia do escarro para detecção de bacilos álcool-ácido resistentes foi negativa no teste inicial – nenhuma terapia adicional é necessária
- Recebeu ≥80% das doses e a baciloscopia do escarro para bacilos álcool-ácido resistentes foi positiva no teste inicial – continuar a terapia e concluir todas as doses
- Recebeu <80% das doses e o intervalo acumulativo é <3 meses de duração – continuar a terapia até que todas as doses tenham sido concluídas, a menos que o intervalo consecutivo seja >2 meses. Se o tratamento não puder ser concluído dentro do prazo recomendado para o esquema, reinicie a terapia (ou seja, desde a fase intensiva)
- Recebeu <80% das doses e o intervalo é ≥3 meses de duração – reiniciar a terapia desde o começo (ou seja, desde a fase intensiva).

## Pacientes com coinfeção por HIV

O tratamento para pacientes HIV-positivos é similar ao de pacientes HIV-negativos. Pode-se optar por terapia diretamente administrada (TDO) ou terapia autoadministrada, embora a TDO seja atualmente recomendada para pacientes HIV-positivos.[6]

Os pacientes com HIV podem ser mantidos na terapia padrão, mas a rifabutina pode ser considerada no lugar da rifampicina, dependendo do esquema antirretroviral (ARV) que estiver sendo administrado. A rifampicina é considerada aceitável com os seguintes esquemas de ARV: efavirenz + 2 análogos de nucleosídeos.[52] Os esquemas alternativos que podem ser usados com rifampicina incluem nevirapina + 2 análogos de nucleosídeo, zidovudina/lamivudina/abacavir/tenofovir e zidovudina/lamivudina/tenofovir.[52] A rifabutina exerce menos efeitos sobre as concentrações séricas de inibidores da protease que a rifampicina. Os pacientes submetidos a esquemas de ARV à base de inibidor de protease devem receber rifabutina em vez de rifampicina no esquema de tratamento de TB. Recomenda-se consultar um especialista caso se considere a necessidade de terapia com rifabutina enquanto o paciente estiver em tratamento com inibidores da protease.

Para a fase de manutenção, a administração uma ou duas vezes por semana não é recomendada. Em vez disso, recomenda-se um esquema diário (preferencial) ou 3 vezes por semana.[6] [53]O início da terapia antirretroviral (ARV) logo que possível após o início do tratamento para TB é consistente com

as diretrizes da OMS.[54] [55] [56] A sobrevida é melhor em indivíduos coinfectados com contagens de CD4+ de <50 células/mL se a terapia com ARV for iniciada em até 2 semanas após o início do tratamento para TB.[57] [58] [59] Se um paciente coinfectado com HIV e TB não iniciar terapia antirretroviral (ARV), deve-se considerar a extensão do tratamento para TB para 9 meses (ou seja, 3 meses adicionais da fase de manutenção).[6] A extensão da fase de manutenção também deve ser considerada em pacientes que apresentam doença cavitária à radiografia torácica ou cultura de escarro positiva aos 2 meses de tratamento e coinfeção por HIV.[6] O tratamento de pacientes com comorbidades adicionais é complexo e exigirá aconselhamento de especialista.

## Insuficiência renal

Pacientes que têm função renal reduzida, mas apresentam clearance da creatinina >30 mL/minuto, devem receber medicamentos nas doses padrão. Entretanto, deve ser considerado o monitoramento dos níveis séricos dos medicamentos.[6] Pacientes com clearance da creatinina <30 mL/minuto, são tratados com etambutol e pirazinamida 3 vezes por semana (dose administrada depois de hemodiálise, se o paciente estiver em diálise; recomenda-se aconselhamento de especialista).[6]

## Hepatite induzida por medicamentos ou doença hepática preexistente

Devem ser solicitados testes para hepatite A, B e C se o paciente não tiver doença hepática preexistente mas apresentar resultados anormais para teste da função hepática. Os pacientes devem ser indagados sobre outras hepatotoxinas, incluindo o consumo de bebidas alcoólicas. A função hepática (aminotransferases, bilirrubina, fosfatase alcalina) deve ser verificada na linha basal. Devem ser obtidos testes da função hepática mensais em pacientes com função hepática anormal na linha basal, doença hepática subjacente, coinfeção por HIV e outros fatores de risco para hepatite.

Isoniazida, rifampicina e pirazinamida podem causar ou exacerbar doença hepática. A decisão sobre se é seguro continuar 1, 2 ou 3 desses medicamentos depende da gravidade da doença hepática. Um aumento assintomático na aspartato transaminase (ALT) ocorre em 20% dos pacientes tratados com esquemas que contêm esses medicamentos. Se esse aumento for <5 vezes o limite superior do normal (LSN) sem sintomas, ou <3 vezes o LSN com sintomas, os esquemas terapêuticos de primeira linha poderão ser continuados, mas os testes da função hepática (TFHs) e os sintomas deverão ser monitorados.

Nos casos em que o aumento de ALT for superior a 5 vezes o LSN, ou a 3 vezes o LSN com sintomas, os medicamentos hepatotóxicos deverão ser interrompidos e o tratamento deverá ser iniciado com pelo menos 3 medicamentos sem efeitos hepatotóxicos (por exemplo, etambutol, fluoroquinolona e um aminoglicosídeo), principalmente se a carga de TB for superior à mínima. Pode ser possível continuar com 1 ou 2 dos medicamentos mais eficazes, isoniazida e/ou rifampicina, com monitoramento cuidadoso da função hepática, principalmente quando a ALT se tornar <2 vezes o LSN. Esses medicamentos podem ser reintroduzidos em série, um por vez, com intervalo de 4 a 7 dias antes da adição do medicamento seguinte. Antes da introdução de cada novo medicamento, os TFHs deverão ser verificados. Se ocorrer um aumento na ALT, o medicamento introduzido por último provavelmente será responsável pela hepatite.[6] [60]

Embora a rifabutina possa causar lesão hepática (principalmente um padrão colestático como a rifampicina), foi demonstrado que a rifabutina é menos hepatotóxica que a rifampicina, podendo substituí-la para a obtenção de um esquema de TB de ciclo curto. Por exemplo, se houver recorrência de lesão

hepática com a reintrodução de rifampicina, a rifabutina pode ser considerada como um medicamento substituto.

O tratamento de pacientes com comorbidades adicionais é complexo e exigirá aconselhamento de especialista.

## Gestação e amamentação

Gestantes com suspeita de TB ativa devem ser tratadas pois há risco de transmissão de TB para o feto. O tratamento inicial normalmente é feito com isoniazida, rifampicina e etambutol. A pirazinamida provavelmente é segura e pode ser considerada em associação com a terapia tripla. A duração total mínima do tratamento é de 9 meses para mulheres que não receberam pirazinamida como parte do esquema inicial.[6]

Mulheres que estão recebendo tratamento contra tuberculose podem amamentar, uma vez que somente baixos níveis dos medicamentos são passados para o leite. Entretanto, os níveis não são suficientemente elevados para fornecer um tratamento efetivo ao lactente.[6]

O tratamento de pacientes com comorbidades adicionais é complexo e exigirá aconselhamento de especialista.

## TB resistente a múltiplos medicamentos

A TB resistente a múltiplos medicamentos é definida como resistência à isoniazida e rifampicina, com ou sem resistência a outros medicamentos de primeira linha. A TB extremamente resistente a múltiplos medicamentos é definida por resistência à isoniazida e rifampicina, bem como a qualquer fluoroquinolona e pelo menos um dos 3 agentes injetáveis de segunda linha (amicacina, capreomicina e canamicina).[61]

Pode haver suspeita de resistência a medicamentos com base em informações históricas ou epidemiológicas. O tratamento exige consulta a um especialista.

A OMS recomenda um esquema curto ou prolongado (convencional) para o tratamento de pessoas com TB resistente a medicamentos.[62]

O esquema curto para TB resistente a múltiplos medicamentos refere-se a um ciclo de tratamento para TB resistente à rifampicina (RR) ou TB resistente a múltiplos medicamentos com duração de 9 a 12 meses, que está amplamente padronizado, consistindo em 2 partes distintas:

- Uma fase intensiva de 4 meses, que pode ser estendida para no máximo 6 meses no caso de ausência de conversão da baciloscopia do escarro e que inclui os seguintes medicamentos:
  - gatifloxacino ou moxifloxacino
  - canamicina
  - protionamida
  - clofazimina
  - isoniazida (alta dosagem)
  - pirazinamida
  - etambutol
- Seguida por uma fase de manutenção de 5 meses e que inclui os seguintes medicamentos:
  - gatifloxacino ou moxifloxacino

- clofazimina
- pirazinamida
- etambutol.

Este esquema encurtado é recomendado somente para pacientes não gestantes com TB pulmonar RR ou TB resistente a múltiplos medicamentos, que não foram tratadas previamente com medicamentos de segunda linha e nas quais foi descartada ou considerada improvável a resistência a fluoroquinolonas e a agentes injetáveis de segunda linha.

O esquema de ciclo curto da OMS é um grande passo adiante para contextos de baixa e média renda nos quais o acesso a testes de suscetibilidade a medicamentos de segunda linha pode não estar disponível. Em lugares onde seja possível verificar sensibilidades a medicamentos de segunda linha, a criação de um esquema adequado teria base nas suscetibilidades ao medicamento. O esquema de ciclo curto pode expor os pacientes a medicamentos não indicados.

O esquema de duração mais longa, previamente chamado de tratamento convencional, refere-se a esquemas para TB RR ou TB resistente a múltiplos medicamentos que duram 18 meses ou mais e que podem ser padronizados ou individualizados.

A OMS recomenda que o esquema de duração mais longa para TB resistente a múltiplos medicamentos consista em pelo menos 5 medicamentos na fase intensiva com probabilidade de serem eficazes. Isso deve incluir pirazinamida associada a 4 medicamentos centrais de segunda linha: um do grupo A (levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino); um do grupo B (amicacina, capreomicina, canamicina, estreptomicina); e pelo menos 2 do grupo C (protionamida, cicloserina, linezolid, clofazimina). Se a quantidade mínima de medicamentos não puder ser composta por esses agentes, um medicamento do grupo D2 (bedaquilina em adultos, delamanida em crianças de 6 a 17 anos de idade e adultos) e outros agentes do grupo D3 (ácido aminossalicílico, imipeném/cilastatina, meropeném, amoxicilina/ácido clavulânico, tiacetazona) podem ser adicionados para totalizar o número de medicamentos para 5. O esquema pode ser reforçado com isoniazida e/ou etambutol em altas doses. Esquemas específicos devem ser selecionados por um especialista no tratamento da TB resistente a múltiplos medicamentos.<sup>[62]</sup> O número total de medicamentos para TB a serem incluídos no esquema precisa equilibrar o benefício esperado com o risco de efeitos colaterais e a não adesão quando a quantidade de comprimidos é alta.

Este esquema de duração mais longa é recomendado para todos os pacientes que não atendem aos critérios para o esquema de duração mais curta.<sup>[62]</sup>

Em pacientes com TB RR ou TB resistente a múltiplos medicamentos, pode ser usada uma ressecção parcial do pulmão (lobectomia ou ressecção em cunha) junto com um esquema recomendado para TB resistente a múltiplos medicamentos.<sup>[62]</sup>

O tratamento de pacientes com comorbidades adicionais é complexo e exige o aconselhamento de um especialista.

## Falha do tratamento e recidiva de TB

A OMS define falha do tratamento como um esfregaço ou baciloscopia do escarro positiva em 5 meses ou mais durante o tratamento de TB.<sup>[49]</sup> Quando o esfregaço ou a baciloscopia do escarro permanecer positiva após 2 a 3 meses de tratamento de TB, deverá ser verificada a adesão a medicamentos contra

TB. TB resistente a medicamentos emergentes durante o tratamento e má absorção gastrointestinal dos medicamentos contra TB também devem ser avaliadas.

A recorrência de TB ocorre em um caso previamente considerado tratado com sucesso. Casos recorrentes incluem recidivas decorrentes da mesma cepa de *M tuberculosis* responsável pelo episódio anterior, além de novos episódios de TB decorrentes de reexposição, acarretando reinfecção. Nos EUA, a recorrência geralmente resulta da recrudescência do organismo original (ou seja, recidiva), enquanto que nos países endêmicos de TB ela pode ocorrer por reinfecção exógena. A maioria dos eventos de recidiva ocorre nos primeiros 6 a 12 meses depois da conclusão do tratamento e em 2% a 5% dos pacientes adequadamente tratados.[63]

Se os pacientes inicialmente tiverem tido isolados sensíveis aos medicamentos e o tratamento tiver sido diretamente observado, a recorrência provavelmente será causada pelos mesmos organismos sensíveis e a terapia prévia poderá ser usada. No entanto, se o paciente recebeu inicialmente uma terapia autoadministrada, há uma possibilidade maior de desenvolvimento de organismo resistente aos medicamentos. Nessa situação ou, se a sensibilidade ao medicamento não tiver sido previamente testada, deverá ser considerado um esquema de tratamento expandido para TB resistente a múltiplos medicamentos com a adição de, pelo menos, 2 medicamentos novos não usados anteriormente.

Se houver suspeita de reinfecção exógena, o tratamento de TB deverá se basear no perfil de sensibilidade ao medicamento do caso índice, caso ele seja conhecido.[6]

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Inicial ( resumo )		
tuberculose latente: não gestante HIV-negativa		
.....	1a	tratamento antituberculose para infecção latente
tuberculose latente: não gestante HIV-positiva		
.....	1a	tratamento antituberculose para infecção latente
tuberculose latente: gestante		
.....	1a	tratamento antituberculose para infecção latente

Agudo ( resumo )		
não gestante HIV-negativa com tuberculose ativa: sem disfunção hepática		

Agudo			( resumo )
<div><div></div><div>■ sem suspeita de resistência a múltiplos medicamentos</div><div></div><div>■ resistência a múltiplos medicamentos</div></div>	1a		
	1a	terapia na fase inicial	
	mais	terapia na fase de manutenção	
	1a	esquema de duração mais curta (fase intensiva)	
	mais	esquema de duração mais curta (fase de manutenção)	
	1a	esquema de duração mais longa (esquema central)	
	adjunto	esquema de duração mais longa (agentes complementares)	
	mais	isoniazida e/ou etambutol em altas doses	
	adjunto	cirurgia	
não gestante HIV-positiva com tuberculose (TB) ativa: sem disfunção hepática			
<div><div></div><div>■ sem suspeita de resistência a múltiplos medicamentos</div><div></div><div>■ resistência a múltiplos medicamentos</div></div>	1a	terapia na fase inicial	
	mais	terapia na fase de manutenção	
	1a	esquema de duração mais curta (fase intensiva)	
	mais	esquema de duração mais curta (fase de manutenção)	
	1a	esquema de duração mais longa (esquema central)	
	adjunto	esquema de duração mais longa (agentes complementares)	
	mais	isoniazida e/ou etambutol em altas doses	
	adjunto	cirurgia	
gestante com tuberculose (TB) ativa			
	1a	consulta a um especialista	
não gestante com tuberculose (TB) ativa: disfunção hepática preexistente ou induzida por medicamentos			
	1a	consulta a um especialista	

Em curso		( resumo )
tuberculose (TB) recorrente		
...	1a	consulta a um especialista



# Opções de tratamento

## Inicial

tuberculose latente: não gestante  
HIV-negativa

### 1a tratamento antituberculose para infecção latente

#### Opções primárias

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 6-9 meses, máximo de 300 mg/dose; ou 15 mg/kg por via oral duas vezes por semana por 6-9 meses, máximo de 900 mg/dose

-e-

» **piridoxina**: considerar 25 mg por via oral uma vez ao dia

#### OU

» **isoniazida**: 15 mg/kg por via oral uma vez por semana por 12 semanas, máximo de 900 mg/dose

-e-

» **rifapentina**: a dose se baseia na massa corporal magra e na formulação em comprimidos disponível; consulte um especialista, as diretrizes ou os protocolos locais para obter orientação quanto à dose

-e-

» **piridoxina**: considerar 50 mg por via oral uma vez por semana

#### OU

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 4 meses, máximo de 600 mg/dose

» Os indivíduos que foram submetidos a uma exposição significativa a um caso de tuberculose infecciosa ativa nos últimos 1 a 2 anos devem ser avaliados para tuberculose ativa e infecção latente por tuberculose. Recomenda-se a repetição do exame para ITBL (prova tuberculínica ou testes de liberação de gamainterferona) 8 a 10 semanas depois da exposição mais recente, se a avaliação inicial tiver sido realizada antes da exposição mais recente e se o teste inicial tiver sido negativo.

» O tratamento para infecção latente pode ser considerado antes disso e em pessoas com teste tuberculínico positivo (geralmente considerado induração  $\geq 5$  mm nesse grupo

## Inicial

de pacientes), mas sem sinal clínico ou bacteriológico de infecção ativa.

» A decisão de realizar o tratamento depende da duração, da proximidade e do ambiente de exposição, além da condição de imunidade dos contatos expostos.[6]

» As diretrizes dos EUA recomendam isoniazida diariamente por 6 a 9 meses, rifampicina diariamente por 4 meses ou isoniazida associada a rifapentina uma vez por semana por 12 semanas.[9] [42]

» Diretrizes do Reino Unido e da Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendam uma opção adicional de isoniazida associada a rifampicina diariamente por 3 meses.[43] [44]

» Vários esquemas estão detalhados a seguir; esquemas duas vezes por semana devem ser administrados como terapia diretamente observada (TDO). Também podem ser usados esquemas de administração 1 ou 3 vezes por semana.

» A piridoxina é recomendada principalmente para pacientes com diabetes, insuficiência renal, infecção por HIV, alcoolismo, desnutrição ou neuropatia periférica preexistente e para gestantes e lactantes; entretanto, muitos médicos também adicionam piridoxina a esquemas em outras circunstâncias.

» O ideal é que todos os medicamentos dentro de determinado esquema sejam administrados na mesma hora do dia, se possível. Se o paciente não puder tolerar a quantidade de comprimidos, medicamentos diferentes poderão ser administrados separadamente, mas a dose de cada medicamento não deve ser dividida. Consulte as diretrizes para informações sobre dosagem.[6]

» Um esquema de combinação com duração de 12 semanas constituído por isoniazida e rifapentina administradas uma vez por semana como terapia diretamente observada (TDO) é recomendado para pessoas  $\geq 12$  anos de idade, pois é tão eficaz quanto um esquema autoadministrado de isoniazida administrada diariamente por 9 meses.[42] [45] Um estudo de acompanhamento revelou que esse esquema combinado de 12 semanas usado como terapia autoadministrada foi tão eficaz quanto a terapia diretamente observada (TDO) nos EUA, embora taxas similares de adesão não tenham sido observadas em locais fora dos EUA.[46] Foi

## Inicial

demonstrado que a isoniazida associada a rifapentina uma vez por semana é eficaz em crianças com idade entre 2 e 17 anos.[47] Essa combinação não é recomendada para crianças <2 anos de idade; pacientes com infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) submetidos à terapia antirretroviral; gestantes ou mulheres que pretendem engravidar durante o tratamento; e pessoas que, supostamente, foram infectadas por tuberculose resistente à isoniazida ou rifampicina. A rifapentina pode não estar disponível em alguns países.

» Pacientes com comorbidade ou para os quais o tratamento é contraindicado devem ser tratados após consulta com um especialista.

» A rifampicina poderá ser usada se for documentada resistência à isoniazida, exposição a tuberculose sabidamente sensível à rifampicina ou se houver intolerância à isoniazida.

**tuberculose latente: não gestante  
HIV-positiva**

1a

**tratamento antituberculose para infecção latente**
**Opções primárias**

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 6-9 meses, máximo de 300 mg/dose; ou 15 mg/kg por via oral duas vezes por semana por 6-9 meses, máximo de 900 mg/dose

**-e-**

» **piridoxina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia

**Opções secundárias**

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 4 meses, máximo de 600 mg/dose

**OU**

» **rifabutina**: consulte um especialista para obter orientações adequadas quanto às combinações de agentes e doses

» A rifampicina poderá ser usada se for documentada resistência à isoniazida, exposição a tuberculose sabidamente sensível à rifampicina ou se houver intolerância à isoniazida. Pode ser administrada rifabutina em vez de rifampicina, dependendo do esquema antirretroviral que estiver sendo usado. A

## Inicial

orientação de um especialista é recomendada ao se considerar o uso de rifabutina.

» É recomendável o uso de piridoxina em pacientes que recebem isoniazida.

### tuberculose latente: gestante

1a

#### tratamento antituberculose para infecção latente

##### Opções primárias

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 6-9 meses, máximo de 300 mg/dose; ou 15 mg/kg por via oral duas vezes por semana por 6-9 meses, máximo de 900 mg/dose

-e-

» **piridoxina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 4 meses, máximo de 600 mg/dose

» A gravidez tem influência mínima na progressão da infecção tuberculosa latente para doença ativa, e as gestantes devem ser examinadas com base na presença de fatores de risco. Se houver alto risco de evolução para TB (por exemplo, infecção por TB recente, infecção por HIV), indica-se tratamento imediato. Caso contrário, o tratamento poderá ser protelado até pelo menos 3 meses após o parto, em virtude da incidência elevada de hepatite grave induzida por medicamentos durante o período periparto.

» A piridoxina em pacientes que recebem isoniazida é recomendada principalmente para pacientes com diabetes, insuficiência renal, infecção por HIV, alcoolismo, desnutrição ou neuropatia periférica preexistente e para gestantes e lactantes; entretanto, muitos médicos também adicionam piridoxina a esquemas em outras circunstâncias.

» Na gestação, recomenda-se consulta a um especialista.

## Agudo

### não gestante HIV-negativa com tuberculose ativa: sem disfunção hepática

## Agudo

não gestante HIV-negativa com tuberculose ativa: sem disfunção hepática

1a

■ sem suspeita de resistência a múltiplos medicamentos

1a

terapia na fase inicial

## Opções primárias

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dose; ou 15 mg/kg por via oral duas vezes por semana, máximo de 900 mg/dose; ou 15 mg/kg por via oral três vezes por semana, máximo de 900 mg/dose

-e-

» **piridoxina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 600 mg/dose; ou 10 mg/kg por via oral duas vezes por semana, máximo de 600 mg/dose; ou 10 mg/kg por via oral três vezes por semana, máximo de 600 mg/dose

-e-

» **pirazinamida**: a dose se baseia na massa corporal magra e na formulação em comprimidos disponível; consulte um especialista, as diretrizes ou os protocolos locais para obter orientação quanto à dose

-e-

» **etambutol**: a dose se baseia na massa corporal magra e na formulação em comprimidos disponível; consulte um especialista, as diretrizes ou os protocolos locais para obter orientação quanto à dose

» A terapia pode ser diretamente observada (TDO) ou autoadministrada. Com base em evidências de ensaios clínicos randomizados e controlados em pacientes HIV-negativos e ensaios clínicos não randomizados em pacientes HIV-positivos, o tratamento de primeira linha consiste em isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol.[6] [64] [65] O etambutol deve ser interrompido se o isolado for sensível à isoniazida e rifampicina.

» A piridoxina é recomendada principalmente para pacientes com diabetes, insuficiência renal, infecção por HIV, alcoolismo, desnutrição ou neuropatia periférica preexistente e para gestantes e lactantes; entretanto, muitos médicos também adicionam piridoxina a esquemas em outras circunstâncias. A piridoxina deve ser administrada com isoniazida para ajudar a prevenir a neuropatia associada à

## Agudo

isoniazida e é recomendada em todos os casos de TB ativa.

» A pirazinamida é usada somente durante a fase inicial e permite que a duração do tratamento seja diminuída de 9 meses para 6 meses. Ela não é recomendada para pacientes com artrite gotosa aguda (mas pode ser usada em pacientes com história pregressa de gota) ou gestantes, pois não existem muitas informações sobre os dados de segurança.

» Deve-se obter aconselhamento de um especialista para pacientes com clearance da creatinina <30 mL/minuto.

» Se for selecionada terapia autoadministrada, os medicamentos deverão ser administrados 7 dias por semana por 8 semanas. Se a TDO for selecionada, uma dosagem diária é preferível com a TDO ocorrendo em dias da semana.<sup>[6]</sup> Os medicamentos poderão ser administrados 3 vezes por semana por 8 semanas se o paciente for HIV-negativo, não apresentar doença cavitária e tiver esfregaço negativo. A dosagem duas vezes por semana não é mais recomendada, mas pode ser considerada em pacientes HIV-negativos com doença não cavitária e esfregaço negativo após um tratamento inicial diário de 2 semanas. A dose recomendada dependerá da frequência de administração escolhida. O ideal é que todos os medicamentos dentro de determinado esquema sejam administrados na mesma hora do dia, se possível. Se o paciente não puder tolerar a quantidade de comprimidos, medicamentos diferentes poderão ser administrados separadamente, mas a dose de cada medicamento não deve ser dividida. Depois da 8ª semana, a fase de manutenção deverá ser iniciada. A American Thoracic Society produz uma diretriz conjunta que detalha os esquemas de dosagem recomendados.<sup>[6]</sup>

mais

**terapia na fase de manutenção**

### Opções primárias

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dose; ou 15 mg/kg por via oral três vezes por semana, máximo de 900 mg/dose

-e-

» **piridoxina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 600 mg/dose; ou 10 mg/kg

## Agudo

por via oral três vezes por semana, máximo de 600 mg/dose

» A fase de manutenção tem 18 semanas de duração, e o medicamento é administrado após a conclusão da fase inicial. O ideal é que todos os medicamentos dentro de determinado esquema sejam administrados na mesma hora do dia, se possível. Se o paciente não puder tolerar a quantidade de comprimidos, medicamentos diferentes poderão ser administrados separadamente, mas a dose de cada medicamento não deve ser dividida. A terapia diária é preferível durante a fase de manutenção. No entanto, se for escolhida uma dosagem intermitente, a frequência de 3 vezes por semana será preferível ao tratamento duas vezes por semana.[6]

» A piridoxina é recomendada principalmente para pacientes com diabetes, insuficiência renal, infecção por HIV, alcoolismo, desnutrição ou neuropatia periférica preexistente e para gestantes e lactantes; entretanto, muitos médicos também adicionam piridoxina a esquemas em outras circunstâncias. A piridoxina deve ser administrada com isoniazida para ajudar a prevenir a neuropatia associada à isoniazida e é recomendada em todos os casos de TB ativa.

» Se o paciente não receber pirazinamida nas primeiras 8 semanas, a fase de manutenção deverá ser de 31 semanas (total de 39 semanas de terapia). A terapia também deverá ser prolongada se o paciente tiver doença cavitária e cultura de escarro positiva em 2 meses de tratamento ou cepa resistente à pirazinamida.

» A extensão da fase de manutenção também deve ser considerada em pacientes com doença cavitária à radiografia torácica ou cultura de escarro positiva após 2 meses de tratamento e naqueles que são HIV-positivos, com peso abaixo do normal, que apresentam doença profunda à radiografia torácica, que têm diabetes ou que são fumantes ativos.[6]

■ **resistência a múltiplos medicamentos**

1a

**esquema de duração mais curta (fase intensiva)**

#### Opções primárias

» **gatifloxacino**

**-ou-**

» **moxifloxacino**

**--E--**

» **canamicina**



## Agudo

-e-  
» protionamida  
-e-  
» clofazimina  
-e-  
» isoniazida  
-e-  
» pirazinamida  
-e-  
» etambutol

» Este esquema encurtado é recomendado somente para pacientes não gestantes com TB pulmonar resistente à rifampicina (RR) ou TB resistente a múltiplos medicamentos, que não foram tratadas previamente com medicamentos de segunda linha e nas quais foi descartada ou considerada improvável a resistência a fluoroquinolonas e a agentes injetáveis de segunda linha.[62]

» Pode haver suspeita de resistência a medicamentos com base em informações históricas ou epidemiológicas. O tratamento exige consulta a um especialista.

» O esquema final deverá ser baseado nos resultados dos testes de suscetibilidade aos medicamentos.

» O esquema curto para TB resistente a múltiplos medicamentos refere-se a um ciclo de tratamento para TB RR ou TB resistente a múltiplos medicamentos com duração de 9 a 12 meses. A fase intensiva dura 4 meses, mas pode ser estendida para 6 meses se não houver conversão da baciloscopia do escarro.[62]

» O tratamento de pacientes com comorbidades adicionais é complexo e exigirá o aconselhamento de um especialista.

» Esquemas específicos devem ser selecionados por um especialista no tratamento da TB resistente a múltiplos medicamentos. Consulte um especialista para obter orientação quanto às doses.

**mais** **esquema de duração mais curta (fase de manutenção)**

#### Opções primárias

» gatifloxacino  
-ou-  
» moxifloxacino

--E--  
» clofazimina

## Agudo

-e-

» pirazinamida

-e-

» etambutol

» A fase de manutenção do esquema em curto prazo dura 5 meses.

» Este esquema encurtado é recomendado somente para pacientes não gestantes com TB pulmonar resistente à rifampicina ou TB resistente a múltiplos medicamentos, que não foram tratadas previamente com medicamentos de segunda linha e nas quais foi descartada ou considerada improvável a resistência a fluoroquinolonas e a agentes injetáveis de segunda linha.

» O tratamento de pacientes com comorbidades adicionais é complexo e exigirá o aconselhamento de um especialista.

» Esquemas específicos devem ser selecionados por um especialista no tratamento da TB resistente a múltiplos medicamentos. Consulte um especialista para obter orientação quanto às doses.

#### 1a esquema de duração mais longa (esquema central)

##### Opções primárias

» pirazinamida

OU

» levofloxacino

OU

» moxifloxacino

OU

» gatifloxacino

OU

» amicacina

OU

» capreomicina

OU

## Agudo

» canamicina

OU

» estreptomicina

OU

» protionamida

OU

» etionamida

OU

» cicloserina

OU

» linezolida

OU

» clofazimina

» Este esquema de duração mais longa é recomendado para todos os pacientes que não atendem aos critérios para o esquema de duração mais curta.

» O esquema de duração mais longa, previamente chamado de tratamento convencional, refere-se a esquemas para TB resistente à rifampicina ou TB resistente a múltiplos medicamentos que duram 18 meses ou mais e que podem ser padronizados ou individualizados.

» A diretriz da OMS recomenda que o esquema de duração mais longa para TB resistente a múltiplos medicamentos consista em pelo menos 5 medicamentos na fase intensiva com probabilidade de serem eficazes (ou seja, 4 medicamentos centrais de segunda linha associados a pirazinamida, que podem ser reforçados com isoniazida e/ou etambutol em altas doses).

» Esse esquema deve incluir pirazinamida associada a 4 medicamentos centrais de segunda linha: um do grupo A (levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino); um do grupo B (amicacina, capreomicina, canamicina, estreptomicina); e pelo menos 2 do grupo C

## Agudo

(etionamida/protionamida, cicloserina, linezolid, clofazimina).

» A estreptomicina é incluída como um substituto para agentes injetáveis de segunda linha quando outros aminoglicosídeos ou capreomicina não podem ser usados e a suscetibilidade é altamente provável.<sup>[62]</sup>

» O tratamento de pacientes com comorbidades adicionais é complexo e exigirá o aconselhamento de um especialista.

» Esquemas específicos devem ser selecionados por um especialista no tratamento da TB resistente a múltiplos medicamentos. Consulte um especialista para obter orientação quanto às doses.

### adjunto

**esquema de duração mais longa (agentes complementares)**

#### Opções primárias

» [bedaquilina](#)

**OU**

» [delamanida](#)

**OU**

» [ácido aminossalicílico](#)

**OU**

» [imipeném/cilastatina](#)

**OU**

» [meropeném](#)

**OU**

» [amoxicilina/ácido clavulânico](#)

**OU**

» [tiacetazona](#)

» Se não for possível compor um esquema baseado nos medicamentos centrais, poderão ser adicionados medicamentos dessas opções para totalizar 5.

» A sorologia para HIV deve ser confirmada como negativa antes de administrar tiacetazona.

## Agudo

mais

» Esquemas específicos devem ser selecionados por um especialista no tratamento da TB resistente a múltiplos medicamentos. Consulte um especialista para obter orientação quanto às doses.

**isoniazida e/ou etambutol em altas doses**

### Opções primárias

» isoniazida  
-e/ou-  
» etambutol

» O esquema deve ser reforçado com isoniazida e/ou etambutol em altas doses.

adjunto

» Esquemas específicos devem ser selecionados por um especialista no tratamento da TB resistente a múltiplos medicamentos. Consulte um especialista para obter orientação quanto às doses.

**cirurgia**

» Em pacientes com TB resistente à rifampicina ou TB resistente a múltiplos medicamentos, pode ser usada uma ressecção parcial eletiva do pulmão (lobectomia ou ressecção em cunha) junto com um esquema recomendado para TB resistente a múltiplos medicamentos.<sup>[62]</sup>

**não gestante HIV-positiva com tuberculose (TB) ativa: sem disfunção hepática**

■ **sem suspeita de resistência a múltiplos medicamentos**

1a

**terapia na fase inicial**

### Opções primárias

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dose  
-e-  
» **piridoxina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia  
-e-  
» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 600 mg/dose  
-e-  
» **pirazinamida**: a dose se baseia na massa corporal magra e na formulação em comprimidos disponível; consulte um especialista, as diretrizes ou os protocolos locais para obter orientação quanto à dose  
-e-  
» **etambutol**: a dose se baseia na massa corporal magra e na formulação em comprimidos disponível; consulte um

## Agudo

especialista, as diretrizes ou os protocolos locais para obter orientação quanto à dose

### Opções secundárias

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dose

-e-

» **piridoxina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **rifabutina**: consulte um especialista para obter orientações adequadas quanto às combinações de agentes e doses

-e-

» **pirazinamida**: a dose se baseia na massa corporal magra e na formulação em comprimidos disponível; consulte um especialista, as diretrizes ou os protocolos locais para obter orientação quanto à dose

-e-

» **etambutol**: a dose se baseia na massa corporal magra e na formulação em comprimidos disponível; consulte um especialista, as diretrizes ou os protocolos locais para obter orientação quanto à dose

» O tratamento para pacientes HIV-positivos é similar ao de pacientes HIV-negativos. Pode-se optar por terapia diretamente observada (TDO) ou terapia autoadministrada, embora a TDO seja recomendada para pacientes HIV-positivos.[6] Com base em evidências de ensaios clínicos randomizados e controlados em pacientes HIV-negativos e ensaios clínicos não randomizados em pacientes HIV-positivos, o tratamento de escolha consiste em isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol.[6] [64] [65] O etambutol deve ser interrompido se o isolado for sensível à isoniazida e rifampicina.

» A piridoxina é recomendada em particular para pacientes com diabetes, insuficiência renal, infecção por HIV, alcoolismo, desnutrição ou neuropatia periférica preexistente e gestantes e mulheres em fase de amamentação; entretanto, muitos clínicos também adicionam piridoxina a esquemas em outras circunstâncias. A piridoxina deve ser administrada com isoniazida para ajudar a prevenir a neuropatia associada à isoniazida e é recomendada em todos os casos de TB ativa.

» A pirazinamida é usada somente durante a fase inicial e permite que a duração do tratamento seja diminuída de 9 meses para 6 meses. Ela não é recomendada para pacientes com artrite gótica aguda (mas pode ser usada

## Agudo

em pacientes com história pregressa de gota) ou gestantes, pois não existem muitas informações sobre os dados de segurança.

» Deve-se obter aconselhamento de um especialista para pacientes com clearance da creatinina <30 mL/minuto.

» Se o paciente estiver em terapia antirretroviral (ARV), existem algumas considerações adicionais, incluindo o potencial de interações medicamentosas, especialmente entre rifampicina e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos ou inibidores da protease. Por esse motivo, pode-se considerar a rifabutina uma alternativa à rifampicina. A orientação de um especialista é recomendada ao se considerar o uso de rifabutina.

» Se for selecionada terapia autoadministrada, os medicamentos deverão ser administrados 7 dias por semana por 8 semanas. Se for selecionada a TDO, os medicamentos também serão administrados diariamente (sob observação nos dias da semana). A dose recomendada dependerá da frequência de administração escolhida. O ideal é que todos os medicamentos dentro de determinado esquema sejam administrados na mesma hora do dia, se possível. Se o paciente não puder tolerar a quantidade de comprimidos, medicamentos diferentes poderão ser administrados separadamente, mas a dose de cada medicamento não deve ser dividida. Depois da 8ª semana, a fase de manutenção deverá ser iniciada. A American Thoracic Society produz uma diretriz conjunta que detalha os esquemas de dosagem recomendados.[6]

mais

**terapia na fase de manutenção**

### Opções primárias

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dose; ou 15 mg/kg por via oral três vezes por semana, máximo de 900 mg/dose

-e-

» **piridoxina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 600 mg/dose; ou 10 mg/kg por via oral três vezes por semana, máximo de 600 mg/dose

### Opções secundárias



## Agudo

» **isoniazida**: 5 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 300 mg/dose; ou 15 mg/kg por via oral três vezes por semana, máximo de 900 mg/dose

-e-

» **piridoxina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **rifabutina**: consulte um especialista para obter orientações adequadas quanto às combinações de agentes e doses

» O tratamento para pacientes HIV-positivos é similar ao de pacientes HIV-negativos. A terapia pode ser diretamente observada (TDO) ou autoadministrada, embora a condição de HIV-positivo seja indicação para TDO.

» A fase de manutenção tem 18 semanas de duração, e o medicamento é administrado após a conclusão da fase inicial. O ideal é que todos os medicamentos dentro de determinado esquema sejam administrados na mesma hora do dia, se possível. Se o paciente não puder tolerar a quantidade de comprimidos, medicamentos diferentes poderão ser administrados separadamente, mas a dose de cada medicamento não deve ser dividida. A terapia diária preferível é o tratamento 3 vezes por semana; consulte as diretrizes para conhecer os detalhes.[6] [53]

» A piridoxina é recomendada principalmente para pacientes com diabetes, insuficiência renal, infecção por HIV, alcoolismo, desnutrição ou neuropatia periférica preexistente e para gestantes e lactantes; entretanto, muitos médicos também adicionam piridoxina a esquemas em outras circunstâncias. A piridoxina deve ser administrada com isoniazida para ajudar a prevenir a neuropatia associada à isoniazida e é recomendada em todos os casos de TB ativa.

» Se o paciente não receber pirazinamida nas primeiras 8 semanas, a fase de manutenção deverá ser de 31 semanas (total de 39 semanas de terapia). Se o paciente não receber terapia antirretroviral (TAR), a terapia para TB também deverá ser prolongada para 31 semanas.[6] A terapia também deverá ser prolongada se o paciente tiver doença cavitária, cultura de escarro positiva em 2 meses de tratamento ou resistência à pirazinamida. A extensão da fase de manutenção também deve ser considerada em pacientes com doença cavitária à radiografia torácica ou cultura de escarro positiva em 2 meses de tratamento e coinfeção por HIV.[6]

## Agudo

## ■ resistência a múltiplos medicamentos

1a

» Se o paciente estiver em terapia antirretroviral (TAR), existem algumas considerações adicionais, incluindo o potencial de interações medicamentosas, especialmente entre rifampicina e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos ou inibidores da protease. Por esse motivo, pode-se considerar a rifabutina uma alternativa à rifampicina. A orientação de um especialista é recomendada ao se considerar o uso de rifabutina.

**esquema de duração mais curta (fase intensiva)****Opções primárias**

» [gatifloxacino](#)  
-ou-  
» [moxifloxacino](#)

--E--

» [canamicina](#)  
-e-  
» [protionamida](#)  
-e-  
» [clofazimina](#)  
-e-  
» [isoniazida](#)  
-e-  
» [pirazinamida](#)  
-e-  
» [etambutol](#)

» Deve-se considerar o tratamento com o esquema mais curto para TB resistente a múltiplos medicamentos da mesma maneira que para as pessoas soronegativas para HIV.[62]

» Este esquema encurtado é recomendado somente para pacientes não gestantes com TB pulmonar resistente à rifampicina (RR) ou TB resistente a múltiplos medicamentos, que não foram tratadas previamente com medicamentos de segunda linha e nas quais foi descartada ou considerada improvável a resistência a fluoroquinolonas e a agentes injetáveis de segunda linha.[62]

» Pode haver suspeita de resistência a medicamentos com base em informações históricas ou epidemiológicas. O tratamento exige consulta a um especialista.

» O esquema final deverá ser baseado nos resultados dos testes de suscetibilidade aos medicamentos.

» O esquema curto para TB resistente a múltiplos medicamentos refere-se a um ciclo

## Agudo

de tratamento para TB RR ou TB resistente a múltiplos medicamentos com duração de 9 a 12 meses. A fase intensiva dura 4 meses, mas pode ser estendida para 6 meses se não houver conversão da baciloscopia do escarro.<sup>[62]</sup>

» O tratamento de pacientes com comorbidades adicionais é complexo e exigirá o aconselhamento de um especialista.

» Esquemas específicos devem ser selecionados por um especialista no tratamento da TB resistente a múltiplos medicamentos. Consulte um especialista para obter orientação quanto às doses.

### mais **esquema de duração mais curta (fase de manutenção)**

#### Opções primárias

» gatifloxacino

-ou-

» moxifloxacino

--E--

» clofazimina

-e-

» pirazinamida

-e-

» etambutol

» A fase de manutenção do esquema em curto prazo dura 5 meses.

» Este esquema encurtado é recomendado somente para pacientes não gestantes com TB pulmonar resistente à rifampicina ou TB resistente a múltiplos medicamentos, que não foram tratadas previamente com medicamentos de segunda linha e nas quais foi descartada ou considerada improvável a resistência a fluoroquinolonas e a agentes injetáveis de segunda linha.

» O tratamento de pacientes com comorbidades adicionais é complexo e exigirá o aconselhamento de um especialista.

» Esquemas específicos devem ser selecionados por um especialista no tratamento da TB resistente a múltiplos medicamentos. Consulte um especialista para obter orientação quanto às doses.

### 1a **esquema de duração mais longa (esquema central)**

#### Opções primárias

» pirazinamida

## Agudo

**OU**

» levofloxacino

**OU**

» moxifloxacino

**OU**

» gatifloxacino

**OU**

» amicacina

**OU**

» capreomicina

**OU**

» canamicina

**OU**

» estreptomicina

**OU**

» protionamida

**OU**

» etionamida

**OU**

» cicloserina

**OU**

» linezolida

**OU**

» clofazimina

» Este esquema de duração mais longa é recomendado para todos os pacientes que não atendem aos critérios para o esquema de duração mais curta.

## Agudo

» O esquema de duração mais longa, previamente chamado de tratamento convencional, refere-se a esquemas para TB resistente à rifampicina ou TB resistente a múltiplos medicamentos que duram 18 meses ou mais e que podem ser padronizados ou individualizados.

» A diretriz da OMS recomenda que o esquema de duração mais longa para TB resistente a múltiplos medicamentos consista em pelo menos 5 medicamentos na fase intensiva com probabilidade de serem eficazes (ou seja, 4 medicamentos centrais de segunda linha associados a pirazinamida, que podem ser reforçados com isoniazida e/ou etambutol em altas doses).

» Esse esquema deve incluir pirazinamida associada a 4 medicamentos centrais de segunda linha: um do grupo A (levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino); um do grupo B (amicacina, capreomicina, canamicina, estreptomicina); e pelo menos 2 do grupo C (etionamida/protionamida, cicloserina, linezolid, clofazimina).

» A estreptomicina é incluída como um substituto para agentes injetáveis de segunda linha quando outros aminoglicosídeos ou capreomicina não podem ser usados e a suscetibilidade é altamente provável.<sup>[62]</sup>

» O tratamento de pacientes com comorbidades adicionais é complexo e exigirá o aconselhamento de um especialista.

» Esquemas específicos devem ser selecionados por um especialista no tratamento da TB resistente a múltiplos medicamentos. Consulte um especialista para obter orientação quanto às doses.

**adjunto** **esquema de duração mais longa (agentes complementares)**

### Opções primárias

» [bedaquilina](#)

**OU**

» [delamanida](#)

**OU**

» [ácido aminossalicílico](#)

## Agudo

OU

» imipeném/cilastatina

OU

» meropeném

OU

» amoxicilina/ácido clavulânico

» Se não for possível compor um esquema baseado nos medicamentos centrais, poderão ser adicionados medicamentos dessas opções para totalizar 5.

» Esquemas específicos devem ser selecionados por um especialista no tratamento da TB resistente a múltiplos medicamentos. Consulte um especialista para obter orientação quanto às doses.

**mais isoniazida e/ou etambutol em altas doses**

**Opções primárias**

» isoniazida

-e/ou-

» etambutol

» O esquema deve ser reforçado com isoniazida e/ou etambutol em altas doses.

» Esquemas específicos devem ser selecionados por um especialista no tratamento da TB resistente a múltiplos medicamentos. Consulte um especialista para obter orientação quanto às doses.

**adjunto cirurgia**

» Em pacientes com TB resistente à rifampicina ou TB resistente a múltiplos medicamentos, pode ser usada uma ressecção parcial eletiva do pulmão (lobectomia ou ressecção em cunha) junto com um esquema recomendado para TB resistente a múltiplos medicamentos.[62]

## gestante com tuberculose (TB) ativa

1a

**consulta a um especialista**

» Uma consulta a um especialista é recomendada no tratamento de TB na gestação.

## não gestante com tuberculose (TB) ativa: disfunção hepática

**Agudo****preexistente ou induzida por medicamentos****1a consulta a um especialista**

» A consulta a um especialista é recomendada no contexto de disfunção hepática induzida por medicamentos para opções de tratamento menos hepatotóxicas.

**Em curso****tuberculose (TB) recorrente****1a consulta a um especialista**

» Falha do tratamento é definida como cultura ou baciloscopia do escarro positiva em 5 meses ou mais durante o tratamento.[49] Quando a cultura ou baciloscopia do escarro permanecerem positivas por mais de 2 a 3 meses de tratamento, deverá ser verificada a adesão aos medicamentos; também deverão ser avaliadas cepas emergentes de TB resistentes a medicamentos e má absorção gastrointestinal dos medicamentos para TB.

» A recorrência ocorre em um caso previamente considerado tratado com sucesso. Casos recorrentes incluem recidivas decorrentes da mesma cepa de *M tuberculosis* responsável pelo episódio anterior, além de novos episódios de TB decorrentes de reexposição, acarretando reinfecção. Em países não endêmicos, a recorrência geralmente resulta da recidiva do organismo original, enquanto que nos países endêmicos de TB ela pode ocorrer por reinfecção exógena. A recidiva geralmente ocorre nos primeiros 6 a 12 meses após a conclusão do tratamento e em 2% a 5% dos pacientes adequadamente tratados.[63]

» Se os pacientes inicialmente tiverem tido isolados sensíveis aos medicamentos e o tratamento tiver sido diretamente observado, a recorrência provavelmente será resultante dos mesmos organismos sensíveis e a terapia prévia poderá ser usada. Se o paciente recebeu inicialmente uma terapia autoadministrada, há uma possibilidade maior de desenvolvimento de organismo resistente ao medicamento. Nessa situação ou, se a sensibilidade ao medicamento não tiver sido previamente testada, deverá ser considerado um esquema de tratamento expandido resistente a múltiplos medicamentos com a adição de pelo menos 2 medicamentos não usados anteriormente.[6]



## Em curso

- » Se houver suspeita de reinfeção exógena, o tratamento deverá se basear no perfil de sensibilidade ao medicamento do caso índice, caso ele seja conhecido.
- » Consulte um especialista para obter orientações adequadas quanto às combinações de agentes e doses.

## Novidades

### Clofazimina

A clofazimina é um medicamento pouco conhecido. Ele tem atividade antituberculose in vitro e em camundongos, mas sua atividade em modelos animais maiores foi desanimadora. Um estudo observacional revelou que um esquema contendo clofazimina foi mais eficaz no tratamento de tuberculose resistente a múltiplos medicamentos.[66] O uso de clofazimina exige estudos mais detalhados na tuberculose resistente a múltiplos medicamentos.[67]

### Delamanida

A delamanida, um derivado do nitro-di-hidro-imidazo-oxazol, é um novo inibidor da biossíntese do ácido micólico contra o *M. tuberculosis*. Em um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo de 481 pacientes com tuberculose (TB) pulmonar resistente a múltiplos medicamentos, 45.4% dos que receberam um esquema medicamentoso básico associado à delamanida obtiveram uma conversão da cultura de escarro em 2 meses, em comparação com 30% dos que receberam um esquema medicamentoso básico associado a placebo.[68] A delamanida foi recomendada para uso em esquemas de tuberculose resistente a múltiplos medicamentos pela European Medicines Agency em 2013.

### PA-824

A PA-824, uma nitroimidazo-oxazina, é um novo agente antituberculose. Um ensaio clínico randomizado e controlado prospectivo investigando a atividade bactericida precoce (EBA) de novas combinações de múltiplos agentes em pacientes virgens de tratamento e sensíveis a medicamentos com TB pulmonar não complicada constatou que o tratamento por combinação de 3 medicamentos, PA-824 associado a moxifloxacino e pirazinamida, mostrou uma EBA equivalente à do tratamento padrão para TB.[69] É importante notar que esse esquema com PA-824 não incluiu isoniazida nem rifamicina.

## Recomendações

### Monitoramento

A função hepática (aminotransferases, bilirrubina, fosfatase alcalina) deve ser verificada na linha basal antes do início da terapia. Devem ser obtidos testes da função hepática mensais em pacientes com função hepática anormal na linha basal, doença hepática subjacente, coinfeção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), gravidez e outros fatores de risco para hepatite.

Pacientes que tomam etambutol são monitorados quanto a distúrbios visuais e, se forem tratados por mais de 2 meses, deverão fazer exames oftalmológicos mensais. O monitoramento de rotina da função renal e hepática pode ser necessário.

Em geral, os pacientes devem se submeter a uma radiografia torácica no final do tratamento para a tuberculose pulmonar para servir como uma nova linha basal. Nenhum outro monitoramento de rotina após a conclusão do tratamento é indicado. Em pacientes com tuberculose (TB) resistente a múltiplos medicamentos, recomenda-se acompanhamento rigoroso por 2 anos após a conclusão do tratamento (por exemplo, radiografia torácica e coleta de escarro a cada 4-6 meses).

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser informados sobre a doença. Em particular, os seguintes tópicos deverão ser discutidos:

- A importância de concluir o ciclo de tratamento recomendado. Em caso de efeitos colaterais, deve-se procurar atendimento médico
- Sobre a necessidade de monitoramento de rotina da função renal e hepática
- A necessidade da obtenção de amostras regulares de escarro e a técnica para fornecê-las.

Devido à natureza infecciosa da doença, o paciente poderá precisar ser isolado em curto prazo. Depois de aproximadamente 2 semanas, o paciente estará menos infeccioso para os contatos próximos.

Os médicos deverão informar a todos os pacientes com TB resistente a múltiplos medicamentos e TB extremamente resistente a múltiplos medicamentos que eles não deverão viajar em voos comerciais até que se mostrem não infecciosos (ou seja, 2 resultados de cultura de escarro consecutivos negativos).<sup>[78]</sup> A tuberculose resistente a múltiplos medicamentos é definida por resistência a isoniazida e rifampicina, com ou sem resistência a outros medicamentos de primeira linha, e a tuberculose altamente resistente a medicamentos é definida como resistente a, no mínimo, isoniazida e rifampicina, e a qualquer fluoroquinolona e a qualquer um dos 3 agentes injetáveis de segunda linha (amicacina, capreomicina e canamicina).<sup>[61]</sup>

Os médicos devem imediatamente informar à autoridade de saúde pública relevante assim que souberem que um paciente com TB infeccioso ou potencialmente infeccioso pretende viajar a despeito de orientação médica ou pode apresentar circunstâncias excepcionais que exijam uma viagem em um voo comercial.

Os médicos devem imediatamente informar à autoridade de saúde pública relevante quando um paciente com TB infeccioso ou potencialmente infeccioso tiver uma história de viagem por voo comercial nos 3 últimos meses.<sup>[79]</sup> [CDC: TB]

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>transmissão de TB</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Pacientes podem transmitir infecção aos contatos próximos. Assim que houver suspeita de TB, o médico deve tomar ações para evitar transmissão adicional. Essas ações incluem manter o paciente em casa ou em um quarto com pressão negativa (se hospitalizado). Se ficar isolado em casa, o paciente não poderá ter novos contatos ou entrar em contato com crianças pequenas ou indivíduos imunocomprometidos.</p> <p>A abordagem conservadora determina que os pacientes sejam considerados infecciosos até que apresentem 3 esfregaços de escarro de bacilos álcool-ácido resistentes consecutivos negativos, tenham estado em terapia padrão por pelo menos 2 semanas e apresentem melhora clínica na terapia anti-TB.[73]</p>		
<b>síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) inflamatória</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
<p>Também conhecida como uma resposta paradoxal. Essa síndrome envolve o agravamento temporário dos sintomas e das lesões da tuberculose após o início de uma terapia contra a tuberculose. Ela é muito mais comum em pacientes HIV-positivos com imunossupressão grave submetidos à terapia antirretroviral (ARV).[59]</p> <p>Até 20% a 30% dos pacientes com tuberculose infectados pelo HIV podem desenvolver SIRI após o início dos antirretrovirais (ARVs) (início mediano 2 semanas). A SIRI também é descrita em pacientes HIV-negativos, nos quais o início mediano dos sintomas paradoxais ocorre 8 semanas após o início da terapia. Em ambos os grupos, a SIRI parece ser mais comum na TB extrapulmonar.</p> <p>A apresentação pode incluir febre, agravamento visualizado na radiografia torácica, linfadenopatia ou um aumento dos derrames pleurais.</p> <p>Outras etiologias, como pneumonia bacteriana e pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>, devem ser eliminadas, além de falhas no tratamento da TB decorrentes da não adesão não detectada à terapia anti-TB ou à TB resistente a medicamentos.[74] [75] [60]</p> <p>As respostas paradoxais são temporárias e, geralmente, a terapia anti-TB ou a terapia com ARV não precisa ser descontinuada. Se houver sintomas significativos, considere a administração de corticosteroides (por exemplo, 1-2 mg/kg de prednisona uma vez ao dia por algumas semanas, seguida de redução gradual da dose ao longo de várias semanas) enquanto são mantidas as terapias anti-TB e ARV. Para SIRI grave ou que, ocasionalmente, confira risco de vida, pode ser necessário que alguma terapia ou todas sejam descontinuadas.</p>		
<b>Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Tuberculose (TB) é uma causa incomum de insuficiência respiratória que exige ventilação mecânica (VM). Existe uma associação mais forte entre insuficiência respiratória e TB miliar que com pneumonia tuberculosa (risco 20 vezes maior). A taxa de mortalidade em TB que exige VM é de até 69%.<sup>[72]</sup></p> <p>O tratamento é direcionado ao suporte respiratório com VM e terapia anti-TB. Nesses pacientes criticamente enfermos, pode ocorrer má absorção, resultando em concentrações inadequadas de medicamentos, e o tratamento pode exigir o uso de medicamentos anti-TB parenterais (por exemplo, isoniazida, rifampicina, levofloxacino e amicacina).</p>		
<b>pneumotórax</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Resulta da ruptura dentro do espaço pleural de uma cavitação periférica ou de um foco caseoso subpleural que se liquefaz. A fístula broncopleural (FBP) associada pode selar ou persistir. Uma grande FBP pode causar a formação de empiema.<sup>[33]</sup> O manejo é feito com dreno torácico (toracostomia com tubo). Uma FBP persistente pode exigir reparo cirúrgico.</p>		
<b>empiema</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Pode ser observado na doença primária, mas a manifestação usual ocorre nos casos de doença parenquimatosa extensa.</p> <p>O manejo é feito com dreno torácico (toracostomia com tubo). Pode ser necessária uma intervenção cirúrgica.</p>		
<b>bronquiectasia</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Pode ser resultante de TB primária, distal ao local da obstrução se a adenopatia causar compressão brônquica. Se a reativação causar destruição parenquimatosa, pode ocorrer bronquiectasia na área de envolvimento.</p> <p>Os sintomas são similares aos associados a outras causas de bronquiectasia, mas podem ser mínimos (bronquiectasia seca). O diagnóstico é mais bem obtido com TC de alta resolução.</p>		
<b>destruição pulmonar extensa</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>A destruição extensa do parênquima pulmonar pode ocorrer em TB primária ou de reativação. A destruição pulmonar geralmente resulta de TB pulmonar crônica, progressiva e não tratada. Os estudos radiológicos podem mostrar um pulmão fibrótico contraído; também podem estar presentes elevação hilar, enfisema do lobo inferior e bronquiectasias. Um processo incomum e rapidamente progressivo de destruição pulmonar é conhecido como gangrena pulmonar. A trombose vascular difusa causa infarto e necrose.</p>		
<b>síndrome do lobo médio direito (LMD)</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Colapso intermitente ou persistente do LMD em decorrência da compressão do brônquio do LMD por linfonodos adjacentes aumentados. Pode ser observado como resultado de TB ou de outras etiologias. Pode predispor a pneumonias recorrentes do LMD. Diagnosticada por broncoscopia. Casos graves podem exigir lobectomia.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>hemoptise</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>A TB é responsável por &lt;10% dos casos de hemoptise.[76] [77] Ela pode ser observada em doença ativa ou tratada e geralmente é de pequeno volume. Casos de hemoptise maciça por TB podem ser resultantes de um aneurisma de Rasmussen decorrente da erosão de uma cavitação tuberculosa para o interior de uma parede vascular. Etiologias de hemoptise relacionadas à TB incluem bronquiectasias, aspergiloma ou carcinoma de cicatriz.</p> <p>A avaliação de hemoptise pode incluir estudos de escarro (para recorrência de TB), broncoscopia e tomografia computadorizada (TC) do tórax.</p> <p>Na TB ativa, sedação, repouso no leito e terapia antituberculose podem ser adequados. Para hemoptise mais grave, deve ser feita uma consulta a um pneumologista e o tratamento poderá envolver radiologia intervencionista (para embolização) ou cirurgia torácica para ressecção.[33]</p>		

## Prognóstico

Sem tratamento, a taxa de mortalidade da tuberculose (TB) é superior a 50%; no entanto, a TB é uma doença tratável. Nos EUA, em 2009, ocorreram 529 mortes por TB dos 11,528 casos relatados, uma taxa de letalidade de 4.6%. Os fatores de risco para morte incluem idade avançada, atraso no diagnóstico da TB, extensão do envolvimento radiográfico, necessidade de ventilação mecânica, doença renal em estágio terminal (DRET), diabetes e imunossupressão.[70] [71]

Em geral, os pacientes com TB tratada podem esperar um prognóstico favorável sem sequelas ou com sequelas mínimas.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Tuberculosis

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2016

#### A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection

**Publicado por:** Health Technology Assessment NHS R&D HTA programme

**Última publicação em:**  
2007

### Internacional

#### Global tuberculosis report 2017

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2017

#### Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2018

#### International standards for tuberculosis care, 3rd edition

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2014

### América do Norte

#### Diagnosis of tuberculosis in adults and children

**Publicado por:** American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America; Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2016

#### Chronic cough due to TB and other chronic infections

**Publicado por:** American College of Chest Physicians

**Última publicação em:**  
2018

### Asia

#### Prevention, diagnosis and management of tuberculosis

**Publicado por:** Singapore Ministry of Health

**Última publicação em:**  
2016



## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Tuberculosis

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2016

#### Standards of care for people living with HIV in 2013

**Publicado por:** British HIV Association

**Última publicação em:**  
2013

### Internacional

#### Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2017

#### Global tuberculosis report 2017

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2017

#### Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2016

#### Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2018

#### International standards for tuberculosis care, 3rd edition

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2014

#### Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2010

#### Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2008

#### Policy guidelines for collaborative TB and HIV services for injecting and other drug users: an integrated approach

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2008

## América do Norte

### Treatment of drug-susceptible tuberculosis

**Publicado por:** American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:** 2016

### Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV

**Publicado por:** Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents

**Última publicação em:** 2016

### Canadian tuberculosis standards 7th edition

**Publicado por:** Canadian Thoracic Society

**Última publicação em:** 2014

### Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:** 2018

## Asia

### Prevention, diagnosis and management of tuberculosis

**Publicado por:** Singapore Ministry of Health

**Última publicação em:** 2016

### Guidelines for chemotherapy of tuberculosis in Taiwan

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of the Republic of China; Society of Tuberculosis, Taiwan

**Última publicação em:** 2004

## Recursos online

1. [CDC: TB](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Khan K, Wang J, Hu W, et al. Tuberculosis infection in the United States: national trends over three decades. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:455-460. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis. May 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33> (last accessed 13 December 2016). [Texto completo](#)
- Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365:2155-2166. [Resumo](#)
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 4th edition. 2010. <http://www.who.int> (last accessed 13 December 2016). [Texto completo](#)
- Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:32-39. [Resumo](#)
- Tuberculosis Trials Consortium. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002;360:52-34. [Resumo](#)
- American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1169-1227. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Oct 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
2. Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet*. 2006;367:938-940. [Resumo](#)
3. Khan K, Wang J, Hu W, et al. Tuberculosis infection in the United States: national trends over three decades. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:455-460. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reported Tuberculosis in the United States, 2016. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2017. [Texto completo](#)
5. Lienhardt C. From exposure to disease: the role of environmental factors in susceptibility to an development of tuberculosis. *Epidemiol Rev*. 2001;23:288-301. [Resumo](#)
6. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:e147-e195. [Texto completo](#) [Resumo](#)

7. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2007;4:e20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Marks SM, Taylor Z, Qualls NL, et al. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:2033-2038. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:S221-S247. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Zuber PL, McKenna MT, Binkin NJ, et al. Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. JAMA. 1997;278:304-307. [Resumo](#)
11. Markowitz N, Hansen NI, Hopewell PC, et al. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. Ann Intern Med. 1997;126:123-132. [Resumo](#)
12. Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Hirsch CS, et al. Impact of tuberculosis on HIV-1 activity in dually infected patients. Clin Exp Immunol. 2001;123:233-238. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Daley CL, Small PM, Schechter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with human immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1992;326:231. [Resumo](#)
14. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1989;320:545-550. [Resumo](#)
15. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. Arthritis Rheum. 2006;55:19-26. [Resumo](#)
16. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: correction. Clin Infect Dis. 2004;39:1254-1255. [Resumo](#)
17. Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. Clin Infect Dis. 2006;42:1592-1595. [Resumo](#)
18. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull World Health Organ. 1982;60:555-564. [Resumo](#)
19. Cantwell MF, McKenna MT, McCray E, et al. Tuberculosis and race/ethnicity in the United States, impact of socioeconomic status. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1016-1020. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. Pediatrics. 1995 Jul;96(1 Pt 1):29-35. [Resumo](#)

21. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2017;64:e1-e33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:7-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Loto OM, Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. *J Pregnancy*. 2012;2012:379271. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*. 1999;353:444-449. [Resumo](#)
25. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2011;204(suppl 4):S1120-S1129. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008;149:177-184. [Resumo](#)
27. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al; IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:209-217. [Resumo](#)
29. Miller LG, Asch SM, Yu EI, et al. A population-based survey of tuberculosis symptoms: how atypical are atypical presentations. *Clin Infect Dis*. 2000;30:293-299. [Resumo](#)
30. Geng E, Kreiswirth B, Burzynski J, et al. Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis, a molecular epidemiology study. *JAMA*. 2005;293:2740-2745. [Resumo](#)
31. Jones BE, Ryu R, Yang Z, et al. Chest radiographic findings in patients with tuberculosis with recent or remote infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1270-1273. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Global Laboratory Initiative. *Mycobacteriology laboratory manual*. April 2014. <http://www.stoptb.org/wg/gli/> (last accessed 12 April 2017). [Texto completo](#)
33. Garay SM. Pulmonary tuberculosis. In: Rom WM, Garay SM, eds. *Tuberculosis*. 2nd ed. New York: Lippincott, Williams & Wilkins; 2003:345-394.
34. Catanzaro A, Perry S, Claridge JE, et al. The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis: results of a multi-center trial. *JAMA*. 2000;283:639-645. [Resumo](#)

35. Pai M, Menzies D. Interferon-release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis. Clin Infect Dis. 2007;44:74-77. [Resumo](#)
36. Dewan PK, Grinsdale J, Kawamura LM. Low sensitivity of a whole-blood interferon-gamma release assay for detection of active tuberculosis. Clin Infect Dis. 2007;44:69-73. [Resumo](#)
37. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med. 2010;363:1005-1015. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis (TB) (Mycobacterium tuberculosis) 2009 case definition. <https://wwwn.cdc.gov/> (last accessed 15 June 2017). [Texto completo](#)
39. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision. December 2014. <http://apps.who.int/> (last accessed 15 June 2017). [Texto completo](#)
40. US Preventive Services Task Force. Final recommendation statement latent tuberculosis infection: screening. September 2016. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/> (last accessed 13 December 2016). [Texto completo](#)
41. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. 2013. <http://www.who.int/> (last accessed 15 May 2017). [Texto completo](#)
42. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60:1650-1653. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Mar 2018 [internet publication] [Texto completo](#)
44. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis. May 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33> (last accessed 13 December 2016). [Texto completo](#)
45. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med. 2011;365:2155-2166. [Resumo](#)
46. Belknap R, Holland D, Feng PJ, et al; TB Trials Consortium iAdhere Study Team. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection: a randomized trial. Ann Intern Med. 2017 Nov 21;167(10):689-697. [Resumo](#)
47. Villarino ME, Scott NA, Weis SE; International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. JAMA Pediatr. 2015;169:247-255. [Resumo](#)
48. Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(5):CD003343. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 4th edition. 2010. <http://www.who.int> (last accessed 13 December 2016). [Texto completo](#)

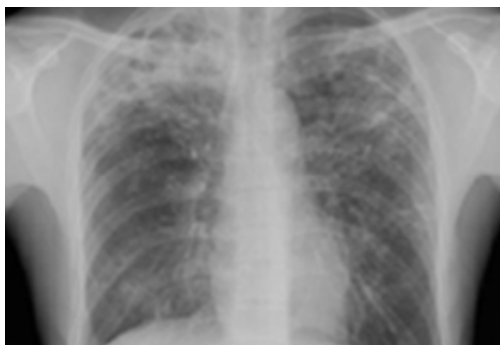


50. Jasmer RM, Seaman CB, Gonzalez L, et al. Tuberculosis treatment outcomes: Directly observed therapy compared with self administered therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:561-566. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Critchley JA, Orton LC, Pearson F. Adjunctive steroid therapy for managing pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD011370. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Centers for Disease Control and Prevention. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. June 2013. <http://www.cdc.gov> (last accessed 13 December 2016). [Texto completo](#)
53. Gopalan N, Santhanakrishnan RK, Palaniappan AN, et al. Daily vs intermittent antituberculosis therapy for pulmonary tuberculosis in patients with HIV: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018 Mar 5. [Epub ahead of print] [Resumo](#)
54. World Health Organization. Rapid advice: antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. November 2009. <http://www.who.int/> (last accessed 13 December 2016). [Texto completo](#)
55. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363:257-265. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362:697-706. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011;365:1492-1501. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482-1491. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:32-39. [Resumo](#)
60. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect*. 2006;53:357-363. [Resumo](#)
61. World Health Organization. Tuberculosis (TB). Frequently asked questions - XDR-TB. <http://www.who.int> (last accessed 13 December 2016). [Texto completo](#)
62. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. October 2016. <http://apps.who.int/> (last accessed 14 April 2017). [Texto completo](#)
63. Tuberculosis Trials Consortium. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002;360:52-54. [Resumo](#)

64. East and Central African/British Medical Research Council Fifth Collaborative Study. Controlled clinical trial of 4 short-course regimens of chemotherapy (three 6-months and one 8-month) for pulmonary tuberculosis. *Tubercle*. 1986;67:5-15. [Resumo](#)
65. British Thoracic Society. A controlled trial of 6 months chemotherapy in pulmonary tuberculosis, final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *Br J Dis Chest*. 1984;78:330-336. [Resumo](#)
66. Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:684-692. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, et al; Efficacy Subgroup, RESIST-TB. World Health Organization group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: unclear efficacy or untapped potential? *J Infect Dis*. 2013;207:1352-1358. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;366:2151-2160. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *Lancet*. 2012;380:986-993. [Resumo](#)
70. Anyama N, Bracebridge S, Black C, et al. What happens to people diagnosed with tuberculosis? A population-based cohort. *Epidemiol Infect*. 2007;135:1069-1076. [Resumo](#)
71. Fielder JF, Chaulk CP, Dalvi M, et al. A high tuberculosis case-fatality rate in a setting of effective tuberculosis control: implications for acceptable treatment success rates. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:1114-1117. [Resumo](#)
72. Penner C, Roberts D, Kunimoto D, et al. Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:867-872. [Resumo](#)
73. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1169-1227. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:157-161. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Cheng V, Ho P, Lee R, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:803-809. [Resumo](#)
76. Santiago S, Tobias J, Williams AJ. A reappraisal of the causes of hemoptysis. *Arch Intern Med*. 1991;151:2449-2451. [Resumo](#)

77. Johnston H, Reisz G. Changing spectrum of hemoptysis. Underlying causes in 148 patients undergoing diagnostic flexible fiberoptic bronchoscopy. Arch Intern Med. 1989;149:1666-1668.  
[Resumo](#)
78. World Health Organization. Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control. 2008. <http://www.who.int/> (last accessed 13 December 2016). [Texto completo](#)
79. Abubakar I, Fernandez de la Hoz K. WHO publishes the third edition of guidelines for the prevention and control of air-travel-associated tuberculosis. Euro Surveill. 2008;13:18898. [Texto completo](#)  
[Resumo](#)

## Imagens



*Figura 1: Pulmonary TB with cavitation*

*From the personal collection of David Horne and Masahiro Narita*



*Figura 2: Opacities in right lower lobe in a patient with pulmonary TB and diabetes*

*From the personal collection of David Horne and Masahiro Narita*



*Figura 3: Right hilar adenopathy in a child*

*From the personal collection of David Horne and Masahiro Narita*



*Figura 4: Right-sided pleural effusion*

*From the personal collection of David Horne and Masahiro Narita*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 21, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).



# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**David J. Horne, MD, MPH**

Associate Professor

Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA

DIVULGAÇÕES: DJH declares that he has no competing interests.

---

**Masahiro Narita, MD**

Professor of Medicine

Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA

DIVULGAÇÕES: MN declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**William Burman, MD**

Professor

Division of Infectious Diseases, University of Colorado at Denver and Health Sciences Center, Denver, CO

DIVULGAÇÕES: WB declares that he has no competing interests.

---

**Ian Campbell, MD (Lond), FRCP (Edin & Lond)**

Consultant Chest Physician

Llandough Hospital, Llandough, Penarth, South Wales

DIVULGAÇÕES: IC declares that he has no competing interests.