

REAÇÕES HEMATOLÓGICAS

São raras; entretanto, quando presentes, habitualmente graves, suscitando alteração do esquema terapêutico com a substituição da droga responsável, geralmente a R incriminada como causadora de púrpura trombocitopênica e anemia hemolítica. Anemia acentuada ocorre em cerca da metade dos pacientes HIV positivos em uso de anti-retrovirais e simultaneamente em tratamento antituberculose.

ALTERAÇÕES RENAIS

Raramente a R pode causar nefropatia túbulo-intersticial de repercussão clínica limitada, ou mesmo insuficiência renal. A H pode estar associada a dificuldade miccional e disúria. A S, como qualquer outro aminoglicosídeo, é frequentemente nefrotóxica. Nestas ocorrências a droga responsável deve ser suspensa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E LEITURA

RECOMENDADA

1. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-1374.
2. Antoninskis D, Easley AC, Davidson PT, Barnes PF. Combined toxicity of zidovudine and antituberculosis chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:430-434.
3. Baron ON, Bell JL. Serum enzymes changes in patients receiving anti-tuberculosis therapy with rifampicin or PAS plus INH and SM. *Tubercle* 1974;55:115-120.
4. Brande P, Steenbeeger W, Vervoort G, Demedts M. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1705-1708.
5. Brasil, Ministério da Saúde, Coordenação de Pneumologia Sanitária. Manual de normas para o controle da tuberculose. Brasília, 1995.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão de Pneumologia Sanitária. Campanha Nacional Contra a Tuberculose. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço/CNCT/NUTES. 3ª ed. ver. Rio de Janeiro, 1992.
7. Chon D, Catlin B, Peterson K, Judson F, Sbarbaro JA. A 62 dose, 6 month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1990;112:407-405.
8. Dautzenberg B. Traitement de la tuberculose. *Rev Pract* 1996;46:1350-1356.
9. Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs* 1982;23:56-74.
10. Gonzalez-Montaner LJ, Drambosi A, Manaserro M, Dambrosi VM. Adverse effects of antituberculosis drugs causing changes in treatment. *Tubercle* 1982;63:291-294.
11. Holdiness M. Adverse cutaneous reactions to antituberculosis drugs. *Int J Dermatol* 1985;24:280-285.
12. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Acceptability, compliance, and adverse reactions when isoniazid, rifampin, and pyrazinamide are given as combined formulation or separately during three-times weekly antituberculosis chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1618-1622.
13. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 6 month and 8 month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:219-227.
14. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6 month, 3 times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assess-

- ment of a combined preparation of isoniazide, rifampin and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:700-706.
15. Kavesh N, Holzman RS, Sidlin M. The combined toxicity of azidotimidine and antimycobacterial agents. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1094-1097.
16. Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid related hepatitis. *Am Rev Resp Dis* 1978;117:991.
17. Maddray WC, Jollow DJ. Metabolic activation of drugs to toxic substances. *Gastroenterology* 1975;68:392-410.
18. Martinez FD, Henandez HM. Relapse after short course chemotherapy of patients with sputum smear-positive pulmonary tuberculosis under routine conditions with additional information on side effects and contact tracing. *Tuber Lung Dis* 1996;77:425-428.
19. Metha YS, Jijina FF, Pathary AV, Mohanty. Rifampicin induced thrombocytopenia. *Tubercle* 1996;77:558-562.
20. Moura GCC, Afune JB, Melo FF. Efeitos colaterais dos tuberculostáticos: controle e procedimentos (in press).
21. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tubercle* 1996;77:37-42.
22. Ormerod LP. Chemotherapy and management of tuberculosis in the UK: recommendations of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1990;45:403-408.
23. Pedral-Sampaio DB, Neto ME, Alcantara AP, Souza J, Moura L, Pedroso C, Bina JC, Badaró R. Use of standard therapy for tuberculosis is associated with increase adverse reactions in patients with HIV. *Braz J Inf Dis* 1997;3:123-130.
24. Peloquin CA. Pharmacology of antimycobacterial drugs. *Med Clin North Am* 1993;77:1253-1261.
25. Perrone C, Zharoui M, Lepout MC. Tuberculose chez les malades infectés par le virus de l'immunodeficiency humaine. *Presse Med* 1988;17:1478-1483.
26. Picon PD, Rizzon CFC, Picon MI, de Souza AAL. Hepatopatia aos tuberculostáticos. In: Piccon PD, Rizzon CFC e Ott WP, eds. Tuberculose. Epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica, 1993;543-559.
27. Pozniak AL, McLeod G, Mahari M, Legg W, Weinber J. The influence of HIV status on single and multiple drug reactions to antituberculosis therapy in Africa. *AIDS* 1992;6:809-814.
28. Rezende VM, Boechat N, Mello F, Soares SL, Kritski AL. Adverse reactions during the treatment of tuberculosis under routine conditions in a national AIDS reference center, Rio de Janeiro, Brazil (in press).
29. Shield HS, Fos BC. Rapid-onset reversible ocular toxicity from ethambutol therapy. *Am J Med* 1991;90:404.
30. Shuckit MA. Alcohol and alcoholism. In: Wilson, Braunsald, Isselbach, Petersdorf, Martin, Fauci and Root, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 12nd ed. New York: McGraw Hill, 1991;2146-2151.
31. Singh J, Arora A, Garg VS, Thakur JN, Tandon RK. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors. *Postgrad Med J* 1995;71:359-362.
32. Snider DE, Long MW, Cross FS, Farer LS. 6 month isoniazid and rifampin therapy for pulmonary tuberculosis: report of a USPHS Cooperative trial. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:573-579.
33. Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires. Guide de la tuberculose pour le pays a haute prévalence. Paris, France, 1996.
34. USPHS CDC National Center for Prevention Services. Questions and answers about TB. Update november 1996 CDC homepage on Internet, 1994.
35. USPHS. Tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity and acceptability. *Ann Intern Med* 1990;112:397-406.
36. Van den Brande P, Van Sternberg W, Vervoort G, Demedts M. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:1705-1708.
37. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme. TB/HIV A clinical manual. Geneva, Switzerland, 1996.

2.3. TRATAMENTO EM SITUAÇÕES ESPECIAIS: HEPATOPATAS, IMUNODEPRIMIDOS, DIABÉTICOS, GESTANTES E NEFROPATAS

QUESTÕES FORMULADAS

1) Como abordar o tratamento da tuberculose nas seguintes situações:

- a) nos pacientes hepatopatas
- b) no imunodeprimido não HIV positivo
- c) no diabético
- d) nas gestantes
- e) no portador de insuficiência renal

A) HEPATOPATAS

Na avaliação inicial do paciente com tuberculose deve ser investigada a existência de alcoolismo e hepatopatias prévias. É necessário definir o grau de alcoolismo capaz de influenciar a decisão terapêutica. Estabelecido como alcoolismo a ingestão diária de álcool maior que 80g/dia, todos os pacientes alcoolistas devem ser orientados para a suspensão do uso de álcool, submetidos a dosagem inicial de transaminases (TGO/TGP) e estabelecidas as seguintes condutas de acordo com o resultado:

1) Detectados níveis de transaminases normais, deve ser introduzido o E-1, em doses habituais, e o paciente mantém seu acompanhamento na rede básica, sendo orientado para os possíveis e mais freqüentes efeitos colaterais.

2) Na detecção de valores de transaminases até duas vezes o normal, o exame deverá ser repetido após uma semana; se o novo valor de transaminases for normal, introduzir o E-1, com os mesmos cuidados citados anteriormente.

3) Se após a repetição o paciente mantiver transaminases até duas vezes o valor normal, iniciar E-1 e realizar controles semanais destas, por um período de 4 semanas; caso se mantenham os níveis iniciais, continuar com o tratamento até o 6º mês. Na presença de alteração clínico-laboratorial, devem ser suspensas todas as drogas e o paciente encaminhado a um serviço de referência.

4) O paciente que se apresenta com TGO/TGP maiores que duas vezes o valor normal na admissão e/ou com quadro clínico descrito no item anterior deve iniciar seu tratamento na unidade de referência (quadro 1).

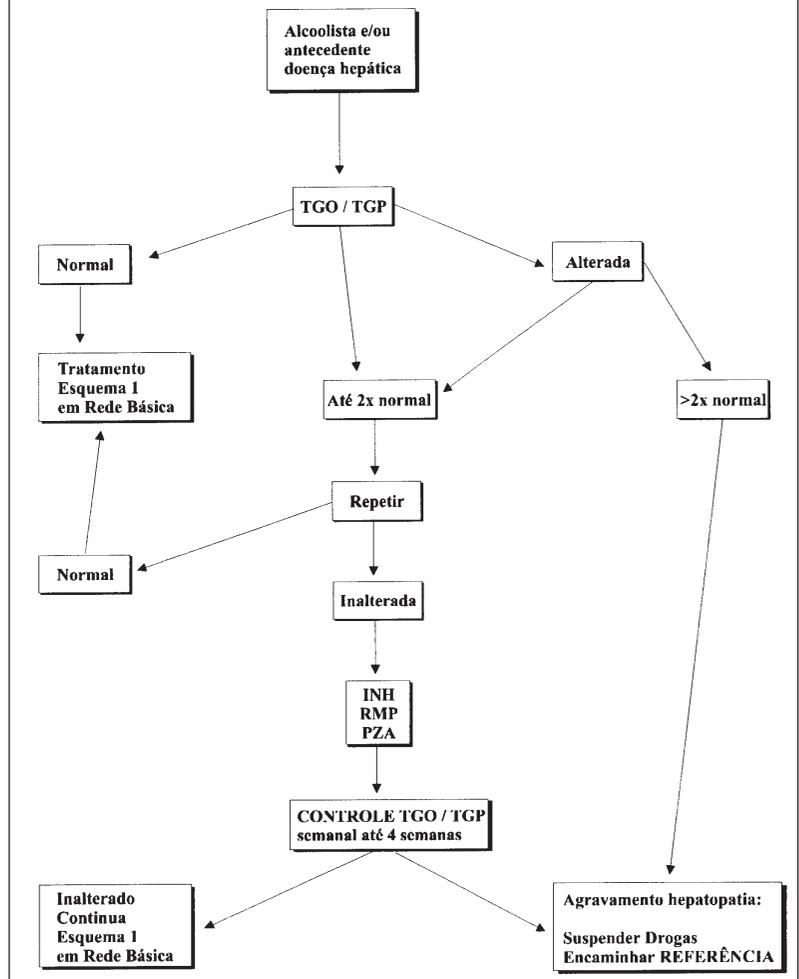
5) O uso da pirodoxina é recomendável em todo paciente alcoolista, na dose de 10mg/dia. Na unidade de referência, os pacientes admi-

dos com hepatopatias agudas ou com níveis de TGO/TGP maiores que duas vezes o valor normal deverão ser internados, mantidos com isolamento respiratório (se bacilíferos) e cuidados universais. Na busca etiológica da hepatopatia, devem ser realizados exames mais específicos (γ GT, fosfatase alcalina, BD/BT, TAP, TTPA), sorologias para vírus A, B e C, HIV, ultra-sonografia de fígado e vias biliares e outros. Para estes pacientes a conduta a ser seguida será:

6) Proposta inicial de tratamento com S + E (nas doses habituais) + ofloxacina. Recomenda-se a ofloxacina para pacientes com peso até 45kg a dose de 400mg/d (divididas em duas tomadas) e para maiores de 45kg a dose de 600mg/d (400 pela manhã e 200mg à noite). O tempo de tratamento é de 12 meses, retirando a S com 3 meses e mantendo E + ofloxacina por mais 9 meses.

7) Durante o seguimento, havendo agravamento do quadro hepático, nenhuma nova droga deve ser instituída, mantendo-se o esquema anterior. Na presença de quadro hepá-

QUADRO 1
ALGORITMO PARA TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO HEPATOPATA



tico estável ou com melhora clínico-laboratorial, introduzir H (até 300mg/d), com monitorização clínico-laboratorial, mantendo esquema (H + E + S + ofloxacina); suspender S no 3º mês, a ofloxacina no 6º mês, mantendo-se H + E até completar 12 meses. Caso haja piora do quadro hepático após introdução H, suspendê-la (quadro 2).

B) PACIENTE IMUNODEPRIMIDO NÃO HIV

A tuberculose, seja por reativação endógena, seja por reinfeção exógena, é mais freqüente em pacientes transplantados, dialisados, gastrectomizados, silicóticos e/ou qualquer outra condição clínica que incorra em uso de drogas imunodepressoras. O tratamento deve ser realizado na referência, com controle rigoroso do paciente pela possibilidade de interação das drogas com a R e H (p.ex. corticosteróides, azatioprina, ciclosporina, etc.). Recomenda-se tempo total de

tratamento de 9 meses. O acompanhamento pós-tratamento deve ser realizado trimestralmente na referência até um período de 2 anos.

C) TRATAMENTO DO DIABÉTICO

1) Para o tratamento do diabético não insulino-dependente passível de controle apenas com dieta e/ou hipoglicemiante oral, o regime proposto é o E-1.

2) Há sabida interação dos antiglicemiantes orais - sulfonilurías - e a rifampicina. Preferencialmente se recomenda que, no paciente diabético com tuberculose de recidiva, seja substituída a medicação oral pela insulina durante o tratamento.

3) O paciente com tuberculose e diabetes melitus insulino-dependente deve ser encaminhado para tratamento na referência local, com E-1 prolongado para 9 meses, controle glicêmico rigoroso (glicemia de jejum mantida entre < ou = 160mg/dia). Após o final do tratamento o paciente deverá permanecer em acompanhamento por 2 anos.

D) TRATAMENTO DA GESTANTE

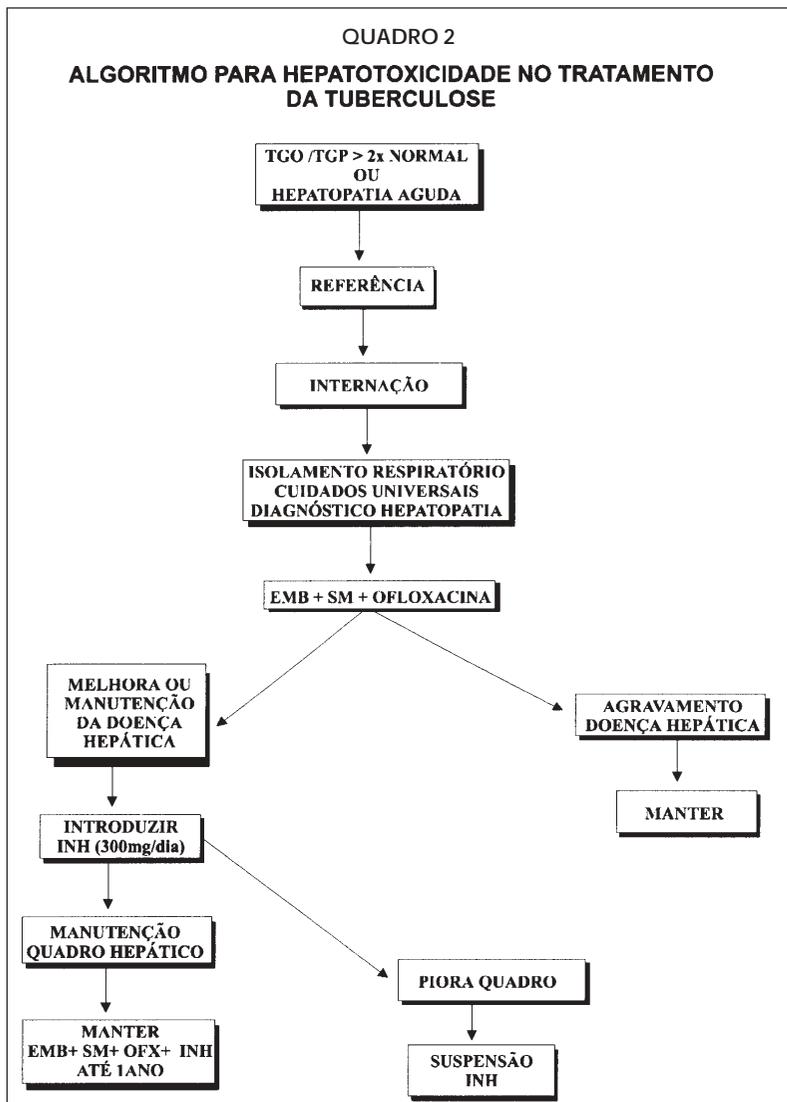
Recomenda-se tratar com E-1, uma vez que não há teratogenicidade comprovada com as drogas que o compõem. O parto deverá ser realizado em maternidade geral com isolamento respiratório na gestante bacilífera. A piridoxina deve ser administrada durante toda a gestação. A paciente grávida com falência do E-1 e do esquema de retratamento deve ser encaminhada à referência. Algumas questões permanecem inconclusas, quais sejam: durante o primeiro trimestre de gestação a possibilidade teórica da realização do aborto, já que as drogas de segunda linha têm potencial teratogênico comprovado. A partir do 4º mês de gestação existe a possibilidade do uso E + Z e da utilização intermitente da S, correndo-se o risco da lesão do oitavo par craniano.

Outra estratégia que pode ser adotada é aguardar o parto e a partir daí optar-se por esquemas alternativos mais potentes, ou a partir do 6º mês de gestação introduzir o E-3 com os riscos inerentes a essas drogas.

E) TRATAMENTO NA INSUFICIÊNCIA RENAL

O tratamento deve ser realizado com E-1, nas doses adequadas à função renal do paciente conforme quadro 3.

Todas as drogas antituberculose são removidas por diálise. Assim, em pacientes mantidos sob diálise peritoneal ou hemodiálise, a medicação



deve ser dada após a diálise. Quando houver necessidade do uso de S e E, essas drogas, que possuem potencial nefrotóxico, devem ser administradas criteriosamente com controle de seus colaterais e usadas de 6 a 8 horas antes do procedimento dialítico.

QUADRO 3
Drogas antituberculose e insuficiência renal

Droga	Ajuste de acordo com o "clearance" da creatinina			Insuficiência renal grave Hemodiálise/ peritoneal
	ml/min			
	> 50	50-10	< 10	
INH	não	não	66-100 horas	após o procedimento
RMP	não	não	não	
PZA	não	não	dose 12 a 20 mg/kg/d	
SM	não	24-72h	72-96h	6 a 8 horas antes da diálise
EMB	não	24-36h	48h	

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E LEITURA RECOMENDADA

- Altman C, Biour M, Grange JD. Hepatic toxicity of antitubercular agents. Role of different drugs. *Presse Med* 1993;22:1212-1216.
- Bittencourt MI, Picon PD, Rizzon CF. Tuberculose no ciclo gravídico puerperal. In: Piccon PD, Rizzon CF, Ott WP. Tuberculose - epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública. Ed. Medsi, Rio de Janeiro, 1993;645-654.
- Cuss FMC et al. Tuberculosis in renal failure: a high incidence in patients born in the third world. *Clin Nephrol* 1986;25:129-133.
- Dehpande DV, Nachne D, Koyande D, Rodrigues CJ. Antitubercular treatment in patients with hepatitis. *J Assoc Physicians India* 1991;39:599-601.
- Fiuzza de Melo FA, Lazarini SR, Cunha ALB. Tuberculose, gestação e puerpério. *J Pneumol* 1993;19:103-105.
- Fiuzza de Melo FA. Tratamento do tuberculoso com insuficiência renal. *Pneumo Paulista SPPT* 1986;6:7.
- Hamadeh A, Glassroth J. Tuberculosis and pregnancy. *Chest* 1992; 101:1114-1120.
- Martins ACP, Araujo LMB. Tuberculose e diabetes mellitus. *J Pneumol* 1993;19:110-112.
- Muzy de Souza GR. Tuberculose. In: Schechter M, Marangoni D. Doenças infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica. Ed. Guanabara Koogan, 1994.
- Ormerod LP, Craig S, Wales J. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax* 1996;5:111-113.
- Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. Tuberculose: epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública. Ed. Medsi, 1993.
- Snider DE, Layde RM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Resp Dis* 1980;122:65-79.
- Snider DE. Pregnancy and tuberculosis. *Chest* 1994;86(Suppl):10-13.

- Valery MIBA. Tratamento da tuberculose no hepatopata e no urêmico. *J Pneumol* 1993;19:106-109.
- Vallejo JG, Starke JE. Tuberculosis and pregnancy. *Clin Chest Med* 1992;13:693-707.
- Wu JC, Lee SD, Yeh PF et al. Isoniazid-rifampin induced hepatitis in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 1990;98:502-504.
- Yen WW, Lee J, Wong PC et al. Tolerance of ofloxacin in the treatment of pulmonary tuberculosis in presence of hepatic dysfunction. *Int J Clin Pharmacol* 1992;12:173-178.

2.4. ABANDONO DO TRATAMENTO

QUESTÕES FORMULADAS

- 1) Quais os fatores que favorecem uma menor aderência ao tratamento?
- 2) Que medidas podem ser recomendadas para combater o abandono?
 - relacionadas ao serviço?
 - relacionadas ao paciente?
 - relacionadas aos regimes de tratamento?
 - sugestões para pesquisa.

INTRODUÇÃO

A redução do custo, o controle da emergência de bacilos resistentes e o aumento da aderência ao tratamento são considerados atualmente os principais desafios para o aumento do rendimento do Programa de Controle da Tuberculose, com a redução dos reservatórios na população e obter um real impacto epidemiológico. A não-aderência ao tratamento tem como conseqüências diretas o aumento do custo do tratamento e a emergência de bacilos resistentes. Hipócrates já havia detectado como um problema médico a dificuldade de o doente completar o tratamento. Na tuberculose, desde o início da "era quimioterápica", foi um dos fatores identificados como mantenedor da endemia. Existem diversos níveis de não-aderência ao tratamento, variando desde a total recusa, o não cumprimento da duração do tratamento ou o uso irregular ou incorreto das doses. A não-aderência ao tratamento ainda é um problema complexo, atribuindo-se fatores ligados ao próprio doente e outros, ligados ao serviço de saúde. É importante estudar os fatores preditores associados ao doente para possibilitar a identificação de grupo de risco, facilitando assim estratégias para aumentar a efetividade do tratamento.

FATORES QUE DETERMINAM O MAIOR RENDIMENTO AO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Os objetivos do PNCT são, em primeiro lugar, a redução da mortalidade e do sofrimento humano, e, em segundo, a

redução das fontes de infecção na comunidade. O primeiro pode ser alcançado mesmo com um tratamento pouco eficaz. Contudo, o segundo é mais complexo e não depende apenas da eficácia do esquema, para se obter um impacto epidemiológico, mas de outros fatores, como diagnóstico precoce, tratamento adequado e aderência do doente ao tratamento.

Na década de 1950, apesar de esquemas de menor eficácia e uso inadequado, a mortalidade por tuberculose foi reduzida. Entretanto, para se interferir no problema da tuberculose como um todo, a redução da prevalência não será suficiente, mesmo com esquemas de tratamento de alta eficácia. Em outras palavras, se utilizados os esquemas terapêuticos de maneira inadequada, não se obterá impacto epidemiológico ou, ainda, a redução da prevalência será lenta, o que poderá agravar a situação, com aumento dos doentes crônicos.

No Brasil, a taxa média de abandono na década de 1980 foi superior a 10%, sendo especificamente na região sudeste de 16%. A operacionalização dos esquemas na rotina e seu rendimento dependem de algumas variáveis ligadas: a) ao paciente, como: sexo, idade, cultura, associado ao grau de convívio, e a condições socioeconômicas, sendo esta considerada a mais importante; b) à estrutura e ao desempenho do sistema, como: número e qualidade de recursos humanos, eficácia e simplicidade dos esquemas de tratamento.

A proporção de doentes que não cumprem o tratamento corretamente, ou o abandona, é muito grande e isso se observa em todos os países, em todos os grupos sociais e para todas as idades. Segundo Fox, o sucesso do tratamento depende de três fatores:

- da disponibilidade de esquemas terapêuticos efetivos;
- de medidas para aumentar a aderência ao tratamento; e
- da determinação do sucesso ou fracasso terapêutico baseado na confirmação bacteriológica.

Uma das grandes vantagens do esquema de curta duração, adotado desde 1980 no país, é ser totalmente de uso oral. A grande desvantagem foi se acreditar que a questão estava resolvida com aplicação deste esquema, aliado a importantes medidas técnicas e de organização do PNCT (que incluíram a globalização do programa, a padronização do tratamento, um sistema de informação centralizado e, principalmente, o tratamento ambulatorial). A distorção do entendimento do problema resultou na perda, ao longo da década de 1980, de duas medidas de extrema importância: a visita domiciliar e o acompanhamento próximo do paciente.

Passadas três décadas, a principal arma de combate contra a tuberculose ainda é a busca e tratamento dos casos.

O tratamento auto-administrado, decisão operacional também adotada na década de 1980, trouxe vantagens, principalmente para os serviços de saúde, porém um grande pre-

juízo para o paciente, pois o afastou desses serviços, reduziu seu contato com a equipe de saúde, dificultou aderência ao tratamento e facilitou o abandono. O controle e a supervisão, reduzidos ao mínimo (uma visita mensal), comprometem a informação sobre a continuidade do tratamento. A busca dos casos que abandonam o tratamento é hoje feita convocação pelo correio, com resultados bastante insatisfatórios e uma taxa de reingresso de apenas 15,3%.

Oficialmente, essa taxa poderia ser explicada pela cura desses pacientes, uma vez que a maioria dos abandonos ocorre após o terceiro mês. Entretanto, esta observação está fundamentada, apenas, na verificação de que muitos casos que iniciam o tratamento são negativos e que, entre os positivos, muitos estariam usando doses além do necessário, pois seriam formas iniciais. Não existem estudos que demonstrem que um bacilífero, após três ou quatro meses de uso da droga, esteja comprovadamente curado. Os estudos demonstram que o doente está negativo, o que pode ser mantido por meses ou anos sem tratamento, com risco alto de recidiva da doença, já que o mesmo não teve o tempo necessário para eliminar os bacilos de seu organismo.

Há uma relação consistente entre resistência adquirida às drogas e origem dos pacientes, como se verifica na tabela 1, bem como o fato de terem sido tratados previamente.

TABELA 1
Resistência secundária às drogas antituberculose, de acordo com a origem dos doentes

Drogas	Origem (%)	
	EUA e Canadá	Ásia, África, Caribe e América Latina
INH	7,0	39,0
SM	5,0	29,0
RMP	7,0	9,0

A solução do problema da resistência é difícil e complexa, já que depende da prescrição de regimes adequados, do uso regular de, no mínimo, 75% das doses prescritas, de infra-estrutura nos serviços de saúde, de profissionais bem treinados e de melhorias das condições socioeconômicas.

MÉTODOS PARA DETERMINAR O GRAU DE ADERÊNCIA AO TRATAMENTO

Existem métodos para medir a aderência ao tratamento, diretos e indiretos. Os métodos diretos consistem em medir os níveis sanguíneos e urinários das drogas e seus metabólitos. Esta é a maneira mais segura, mas também de maior custo. Os métodos indiretos são realizados pelos profissionais de saúde e permitem apenas uma estimativa da verdadeira aderência. Estes métodos incluem a contagem das drogas, através da supervisão de tomada das mesmas, ou da

entrevista do paciente. O mais seguro método indireto de avaliação da aderência ao tratamento inclui o acompanhamento clínico e baciloscópio. Na verdade, nenhum dos métodos indiretos assegura a tomada das drogas de maneira regular e em doses suficientes. Por exemplo, uma pessoa pode estar fazendo uso irregular da medicação e, apesar desse fato, apresentar melhora clínica e negatificação da baciloscopia. Entretanto, a pouca segurança desses métodos não os invalida completamente, pois produzem resultados úteis para se melhorar a eficiência do programa.

INDICADORES DE PREDIÇÃO RELACIONADAS COM A ADERÊNCIA AO TRATAMENTO

Vários estudos têm procurado determinar as características dos doentes que não aderem ao tratamento. São realizados para várias doenças, pois esse fato é reconhecido como um dos problemas mais importantes na prática médica por muitos autores. Têm verificado, basicamente, a contribuição de algumas variáveis para a maior aderência dos pacientes a um tratamento. Entre as variáveis estudadas, encontram-se os atributos do paciente, a gravidade da doença, o tipo de regime terapêutico, além das variáveis envolvidas na relação médico-paciente e na organização dos serviços de saúde. Os resultados desses estudos são bastante conflitantes.

Fatores culturais e crenças têm sido demonstrados como influentes, em diversos graus, nos resultados das visitas médicas. Características da personalidade, bem como atributos sociais, também são citados como influenciando na resposta às recomendações médicas. Os achados relacionados com fatores socioeconômicos são conflitivos. Francis *et al.*, em estudo longitudinal com 800 crianças em tratamento ambulatorial, não conseguiram demonstrar uma associação entre o nível educacional ou socioeconômico e aderência ao tratamento; entretanto, pôde ser constatado que os grupos sociais menos favorecidos tinham menor aderência. Neste estudo, o tamanho da família e a idade do doente não foram considerados variáveis importantes para a aderência. Variáveis psicológicas, porém, difíceis de serem mensuradas, comportaram-se como preditoras importantes da aderência das mães ao tratamento. Assim, a expectativa da mãe de aprender sobre a doença, entendendo as causas e natureza da doença do seu filho, quando não atendida devidamente, reduzia a aderência significativamente ($p < 0,01$). Tal perfil era também observado em relação à expectativa de realização de exames laboratoriais e radiológicos. Francis reforça que, apesar de fatores como estresse social, desorganização familiar e nível de educação não terem sido detectados como estatisticamente significativos, devem ser considerados na análise de estudos epidemiológicos nesta área, pois haviam apresentado significância estatística em estudos semelhantes.

No Brasil, Castelo *et al.* desenvolveram estudo longitudinal, multicêntrico, com 544 doentes com tuberculose, para testar a eficácia de esquema de tratamento diário e intermitente. Uma das suas conclusões estabelece que é possível a monitorização da aderência ao tratamento do doente com a medicação prescrita através da contagem das pílulas. Verificou que esta conduta é factível nos Centros de Saúde e a incorporação à sua rotina é viável financeiramente, dentro da situação atual.

Os atributos relacionados à doença são igualmente controversos. Alguns autores registraram que a gravidade da doença reduz a aderência ao tratamento. Outros descreveram que há uma relação inversamente proporcional entre a aderência e o tempo de doença; o que talvez explique a permanência de pacientes crônicos no sistema.

A auto-administração do tratamento é um fator citado igualmente como redutor da aderência por vários autores. Addington afirma que a única solução possível da não-aderência ao tratamento é a supervisão direta da quimioterapia.

Uma das principais vantagens citadas no tratamento de curta duração seria a redução das taxas de abandono, pois um tempo menor de tratamento aumenta as taxas de aderência dos doentes, além de reduzir os efeitos colaterais resultantes do uso mais prolongado das drogas. O número menor de doses, mantendo-se o mesmo tempo de tratamento, não influenciou o aumento da aderência. Em estudo na Índia, com esquemas intermitentes de 12 meses, verificou-se que tais fatores não contribuíram para o aumento da aderência ao tratamento; ao contrário, provocaram um aumento na irregularidade das tomadas das drogas.

Poucos estudos demonstraram a forma exata como a relação médico-paciente pode afetar a aderência ao tratamento. A barreira da comunicação, aí implicadas questões culturais, religiosas e de linguagem, pode ser vencida através de uma relação médico-paciente de compreensão e atenção. Outros estudos demonstraram que uma relação formal resultaria em melhor aderência do que uma relação mais amigável.

Watts, em estudo retrospectivo, em Uganda, verificou como uma das causas de abandono de tratamento da tuberculose o fato do doente não poder retirar as drogas específicas por perda do cartão de matrícula, ou por ter ido à unidade de saúde em dia errado.

CONCLUSÕES

A) RELACIONADAS À ADMINISTRAÇÃO

Os conceitos administrativos do abandono do tratamento, segundo as normas do PNCT, são: o abandono primário - doente que fez somente o diagnóstico, não iniciando o tratamento -, e abandono secundário - doentes que iniciaram o tratamento e o descontinuaram por quatro semanas

ou mais. Do ponto de vista de operacionalização do programa, é importante garantir a aderência ao tratamento, em todos os seus níveis, para uma atuação imediata caso seja detectado um dos problemas a seguir: não cumprimento da duração do tratamento; uso irregular das drogas; uso incorreto das doses, por erro de prescrição, como, por exemplo, não ser levada em consideração a combinação medicamentosa, ou por decisão espontânea do próprio paciente; ou, ainda, total recusa ao tratamento, por qualquer razão.

B) RELACIONADAS AO SERVIÇO DE SAÚDE

O paciente é a grande vítima, não só da doença, como do contexto social no qual esta inserido. O grande responsável pelo abandono é a estrutura e organização dos serviços de saúde, em particular do Programa de Tuberculose. Recomenda-se: comprometimento das autoridades locais e dos recursos humanos com o tratamento do doente; a qualificação periódica dos recursos humanos; gerência e organização do centro de saúde adequadas; presença dos profissionais de saúde dentro do horário de atendimento; descentralização do tratamento; envolvimento da comunidade e de organizações não governamentais existentes; adequar o sistema de informação, principalmente quanto às transferências; e garantia de insumos para o diagnóstico e tratamento.

C) RELACIONADAS AO ATENDIMENTO DO PACIENTE

Treinamento da equipe de saúde para que possa desenvolver uma avaliação adequada do paciente, quanto à sua compreensão do processo doença-tratamento, no diagnóstico e no seguimento. Sugere-se esta metodologia:

Entrevista inicial com o doente para predição de não cumprimento do tratamento, identificando o seu conhecimento sobre a própria doença e o tratamento; identificar o interesse da família; conscientização do paciente pelo profissional de saúde sobre a contaminação, o tratamento, seus eventuais efeitos colaterais, e o tempo de tratamento.

Entrevistas subsequentes - checar a percepção do doente e identificar fatores para o possível não cumprimento do tratamento, mantendo as avaliações a cada consulta.

Registro do cumprimento das consultas para caracterizar o doente eventualmente faltoso, o que reincide nas faltas, mesmo após orientação adequada. Registro específico do doente de abandono que reingressa no sistema, identificando se este reingresso foi espontâneo ou através do serviço de saúde e as causas porque abandonou e, ainda, por que retomou ao serviço de saúde.

Informar ao doente a possibilidade de efeitos adversos e da alteração da coloração da urina. Orientá-lo no sentido de que, caso ocorra alguma alteração diferente, recorra à unidade de saúde, independentemente do dia da consulta marcada. Assegurar ao doente que com o esquema de tratamento ele vai realmente curar-se. Mostrar a importância do

cumprimento do uso das drogas - doses, tempo de uso, regularidade.

Baciloscopia e acompanhamento clínico mensais, principalmente abordando aspectos de possíveis efeitos colaterais.

A atitude da equipe com o doente não-aderente deve ser de estímulo, compreensão e de reintegração do mesmo ao tratamento.

D) CARACTERIZAÇÃO DE GRUPO DE RISCOS

De acordo com a bibliografia disponível, os doentes de maior risco de abandono do tratamento são os de baixo nível de escolaridade, desempregados e alcoolistas. Recomenda-se acompanhamento especial com concentração de recursos nos soropositivos para o HIV, usuários de drogas, doentes psiquiátricos, alcoolistas, sem teto e nos casos de retratamento e faltosos contumazes.

E) MEDIDAS DE CONTROLE DO TRATAMENTO

Tratamento supervisionado: determinando se é factível para o doente e considerar estratégias alternativas de tratamento supervisionado como: através de agentes de saúde e/ou de líderes comunitários, da própria família ou de vizinhos. O tratamento intermitente será necessariamente supervisionado, mesmo quando se identifica, de início, que o doente pode comparecer ao centro de saúde, sem problemas maiores.

Melhora do tratamento auto-administrado através do esforço para modificar a qualidade da assistência prestada ao mesmo; incentivo da relação médico-paciente, serviço-paciente; apoio do serviço de saúde ao paciente, extratratamento, com compreensão mais ampla da problemática social.

F) LINHAS DE PESQUISA

A importância de se determinar fatores de risco, associados ao doente que abandona o tratamento, poderá possibilitar a identificação de grupos de risco, facilitando a elaboração de normas para o tratamento e recomendações de atenção para os diversos níveis de cuidado de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E LEITURA

RECOMENDADA

1. Addinton WW. Patient compliance: the most serious remaining problem in the control of tuberculosis in the United States. *Chest* 1979;76:741-743.
2. Andersen S, Banerji D. A sociological inquiry into an urban tuberculosis control programme in India. *Bull WHO* 1963;29:685-700.
3. Becker RS. Estudo do papel da enfermeira nas investigações de Quimioterapia da tuberculose. Tese, concurso Livre-Docente, Escola de Enfermagem Ana Nery, Rio de Janeiro, 1976.
4. Beltran ORP, Mosca CA, Eisele C, Carosso A.. El abandono del tratamiento en tuberculosis. Realidad actual y perspectivas futuras. *Rev Argent Tuberc Enferm Pulmon Salud Publica* 1983;44:11-19.

5. Castelo A. Estudo randomizado controlado para avaliação da efetividade de um esquema intermitente de curta duração no tratamento da tuberculose. Tese Doutorado. DIP/EMP, SP, 1988.
6. Chaulet P, Larbaoui D, Grosset J et al. Intermittent chemotherapy with isoniazid and streptomycin in Algiers. *Tubercle* 1967;48:128-136.
7. Chaulet, P. La quimioterapia de la tuberculosis en 1983. *Bol Union Int Tuberc* 1983;58:26-36.
8. Chaulet P. Compliance with anti-tuberculosis chemotherapy in developing countries. *Tubercle* 1987;68:19-24.
9. Chaulet P. Cumplimiento de quimioterapia de la tuberculosis. Responsabilidades del Ministerio de la Salud y de los Medicos. *Bol Union Int Tuberc* 1991;66(Supl):35-37.
10. Chuah, SY. Factors associated with poor patient compliance with anti-tuberculosis therapy in North West Pirak, Malaysia. *Tubercle* 1991;72:261-264.
11. Crofton J. Les causes possibles de l'échec des traitements de la tuberculose pulmonaire. Comment les éviter. *Bol Union Int Tuberc* 1980;55:93-101.
12. Crofton J, Home N, Miller F. General background to clinical tuberculosis. In *Clinical Tuberculosis*. London: The Macmillan Press Ltd., 1992; 1-27:210 pp.
13. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider, DJ. Compliance with tuberculosis regimes: results from USPHS therapy trial 21. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:A138.
14. Cross FS, Long MW, Banner AS, Snider DE. Rifampin-isoniazid therapy of alcoholic and non-alcoholic tuberculosis patients in a Public Health Service cooperative trial. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:349-353.
15. Damasceno RP. Abandono e tuberculose - fatores causais. XX Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia. Ceará, 1980. Mimeo.
16. De Paula A. Os caminhos da tuberculose. *Med Hoje* 1980;6:450-453.
17. Foucault M. História da Loucura. São Paulo: Perspectiva 1987;551 pp.
18. Fox W. Conferencia sobre problemas atuais da luta contra a tuberculose. *Bol Assoc Contra Tuberc Porto Portugal* 1970;3:11-18.
19. Fox W. The chemotherapy of pulmonary tuberculosis: A review. *Chest* 1979;76:785-796.
20. Fox W. Compliance of patients and physicians: experiences and lessons from tuberculosis. *Br Med J* 1983;287:33-35.
21. Fox W. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis and some problem of its programme application with particular reference to India. *Bol Union Int Tuberc* 1985;60:40-49.
22. Fraga H, Shefton AJ, Gerhardt G. Controle do tratamento da tuberculose pulmonar em áreas urbanas do Brasil. *Rev Serv Nac Tuberc* 1969;13:329-349.
23. Francis V, Korsch B, Morris M J. Gaps in doctor patient communication. *N Engl J Med* 1969;280:535-540.
24. Grzybowski S. Cost in tuberculosis control. *Tubercle* 1987;68(Suppl):33-37.
25. Hershfield ES. Drug resistance-response to Dr. Shimoa. *Tubercle* 1987;68(Suppl):17-18.
26. Hopewell PC, Sanchez-Hernandez, M, Baron RB. Operational evaluation of treatment for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:439-443.
27. Irurzun RN, Hasper J, Garcia LE. Retratamiento por tuberculosis, incumplimiento del tratamiento anterior y su relacion con el mismo. *Torax* 1990;51:17-30.
28. Kilpatrick G. Compliance in relation to tuberculosis. *Tubercle* 1987;68:31-32.
29. Kopanoff DL, Snider DE, Johnson M. Recurrent tuberculosis why do patients develop disease again. *Am J Public Health* 1988;78:30-33.
30. Lins de Lima LO. Tratamento ambulatorial nos programas de controle da tuberculose no Brasil. In *Congreso Panamericano de Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio*. ULAST 1972;41-52.
31. Menzies R., Rocher I, Vissandje B. Factors associated with compliance in treatment of tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1992;74:32-37.
32. Ministério da Saúde. Reunião de avaliação operacional e epidemiológica do PNCT na década de 80. Brasília. 1992. Mimeo.
33. Murray CJL. Investigación economica, social y operacional sobre la tuberculosis: estudios recientes y algunas cuestiones prioritarias. *Bol Union Int Tuberc Enf Res* 1991;66:163-171.
34. Natal S, Bejgel I, Gerhardt G, Penna ML, Barroso EF, Azevedo JS et al. Fatores associados a falência do tratamento da tuberculose, Brasil. *J Pneumol* 1992;18(Supl 2):121.
35. Natal S. Abandono do tratamento da tuberculose: aspectos do tratamento mal conduzido. Dissertação Mestrado Saúde Coletiva. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social, 1993; 140 pp.
36. Ormerod LP, Prescott R. Inter-relations between relapses, drug regimens and compliance with treatment in tuberculosis. *Respir Med* 1991;85:239-242.
37. Pilheu JA. Quimioterapia antituberculosa. Nuevas tendencias. *Rev Argent Torax* 1990;51:3-4.
38. Ramachandran P, Prabhakar R. Defaults, defaulter action and retrieval of patients during studies on tuberculous meningitis in children. *Tuber Lung Dis* 1992;73:170-173.
39. Reichman LB. Compliance in developed nations. *Tubercle* 1987;68:25-29.
40. Rouillon A.. Problem and organization effective ambulatory treatment of tuberculosis patient. *Bol Union Int Tuberc* 1972;47:68-86.
41. Sbarbaro J. Cumplimiento del paciente con el tratamiento preventivo. Consideraciones operacionales. *Bol Union Int Tuberc* 1990-1991;66 (Supl):39-41.
42. Sensi, P. Introduction. *Tubercle* 187;68(Suppl):3-4.
43. Serrano CA, Mackevich EJ, Gordillo CR. Causas de reingresos de pacientes hospitalizados en el instituto tisiológico de Punilla. *Rev Argent Tuberc* 1970;34:15-20.
44. Styblo K. Epidemiology of tuberculosis. The Hague: Royal Netherlands Tuberculosis Association Select Papers, 1991;24.
45. Teixeira GM. Estado actual del tratamiento ambulatorial en los programas de control de la tuberculosis en la America Latina. In *Congreso Panamericano de Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio*. ULAST 1972;11-39.
46. Watts TE. The regularity of attendance of male tuberculosis patients diagnosed at Mulago Hospital between January and July in 1968 and in 1970. *Tubercle* 1972;53:174-181.
47. WHO. Tuberculosis in the present time: a global overview of tuberculosis situation. WHO TB/91158, 1991.
48. Van Der Werf TS, Dade GK, Van der Mark TW. Patient compliance with tuberculosis treatment in Ghana: factors influencing adherence to therapy in a rural service programme. *Tubercle* 1990;71:247-252.
49. Yañez, A.. Factores limitantes en la aplicación de un programa de control de la tuberculosis. *Bol Union Int Tuberc* 1982;57:261-266.

2.5. PERSPECTIVAS DE USO DE ESQUEMAS SUPERVISIONADOS

QUESTÕES FORMULADAS

- 1) *Quais seriam os objetivos de se implementar tratamento diretamente supervisionado no Brasil?*
- 2) *Que condições mínimas se exigiria para tal?*
- 3) *Que regime(s) utilizar? Diário x intermitente. Custo-efetividade.*

INTRODUÇÃO

No Brasil, historicamente, houve a implantação parcial do “tratamento supervisionado” no âmbito da Fundação de Serviços de Saúde Pública (*extinta Fundação SESP*). O tratamento da tuberculose era administrado sob dois métodos, auto-administrado ou supervisionado, sendo este último especificamente indicado nos casos em que “não se pode confiar no tratamento auto-administrado e principalmente para os doentes que vão ser submetidos a retratamento” (*MS-Fundação SESP, 1983*). Hoje, reconhecendo que o recrudescimento da tuberculose é um fato epidemiológico e que medidas que visem aumentar a aderência do paciente ao tratamento e diminuir o abandono são estratégicas, esta modalidade de tratamento é resgatada e, na nomenclatura internacional, denominada DOT (*directly observed treatment*) ou tratamento diretamente observado. Sua aplicação contempla diferentes formas de se administrar tratamento, quer seja na unidade de saúde quer em outro local.

Na Fundação SESP o tratamento supervisionado era administrado pelo pessoal de enfermagem, em unidades de saúde de todos os níveis de complexidade. A incorporação do programa de controle da tuberculose nessas unidades de saúde começou de forma gradativa em 1962, chegando a cobrir a totalidade das mesmas em 1981.

Este consenso entende que o tratamento supervisionado é recomendável como estratégia para diminuir o número de pacientes que abandonam o tratamento, elevar as taxas de cura e, portanto, reduzir a transmissão e o risco de desenvolvimento de resistência às drogas. Considerando, entretanto, que o atual percentual de cobertura de centros de saúde existentes no país com atividades de diagnóstico e tratamento da tuberculose não ultrapassa 50%, recomenda-se que a implantação/implementação de tratamentos supervisionados da tuberculose levem em conta os resultados já obtidos com experiências dessa natureza e se iniciem através de “projetos-piloto”. Esses projetos teriam como base as condições existentes nos locais para sua efetivação, incorporando medidas e práticas à estrutura local, modificando, portanto, a prática assistencial e medindo seu impacto periodicamente.

DEFINIÇÃO

Entende-se como “Tratamento Diretamente Supervisionado” (TS) a terapia que consiste na administração direta do medicamento por uma segunda pessoa, que entrega, observa e registra a ingestão de cada dose da medicação. Este procedimento pode-se realizar na unidade de saúde, no hospital, em outras instituições, ou no domicílio do paciente. O observador pode ser um profissional de saúde ou um agente da comunidade, devidamente motivado e treinado para tal.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO EM TS

Seriam prioridade para qualquer medida de implantação de tratamento supervisionado: os adultos com diagnóstico de tuberculose pulmonar positiva; os pacientes com tuberculose pertencentes aos grupos de maior risco de abandono de tratamento, tais como: alcoolistas, usuários de drogas, mendigos ou sem residência fixa, os que vivem em comunidades fechadas como asilos, casas de detenção, casa de repouso; em uso dos esquemas IR ou III e os portadores de formas multirresistentes.

EXECUÇÃO

Diversos tipos de abordagens podem ser utilizados pelo Programa de Controle da Tuberculose para implantação da terapia supervisionada. As duas modalidades básicas a serem consideradas são: a) terapia supervisionada baseada na unidade de saúde; b) terapia supervisionada baseada na comunidade.

As unidades de saúde deverão desenvolver estratégias visando a aderência do paciente ao tratamento, de acordo com as características de cada comunidade. Para este propósito, contempla-se a identificação de pessoal dos serviços de saúde e da comunidade, incluindo guardas sanitários (como os da Fundação Nacional de Saúde), agentes comunitários de saúde, auxiliares de enfermagem, farmacêuticos, assistentes sociais, bioquímicos, enfermeiros, clínicos e médicos de família.

Também devem ser identificadas e valorizadas para tal pessoas leigas envolvidas em atividades de atendimento à saúde (parteiras, benzedeiras, curandeiros, donos de farmácia, lideranças comunitárias). Ainda, outras instituições ou lideranças comunitárias, tais como: lideranças religiosas, associações de moradores, organizações de base comunitária, governo local, pessoas já curadas de tuberculose ou mesmo associações de pacientes podem se mostrar estratégicas em certas regiões.

O local de supervisão da tomada dos medicamentos deve ser adequado às necessidades ou conveniências do paciente, por exemplo, na residência, na unidade de saúde, ou no local de trabalho. Fatores de estímulo à aderência como, cestas básicas, tickets de alimentação e/ou transporte e outros, já foram estudados, mostrando grande variação de impacto. São válidos e considerando as condições sociais e econômicas da maioria dos pacientes com tuberculose, aliado ao custo dos transportes praticados no país, este Consenso recomenda que sejam estimulados, de acordo com os recursos existentes e as prioridades locais.

CONDIÇÕES MÍNIMAS PARA IMPLANTAÇÃO DE REGIMES SUPERVISIONADOS

- a) Regularidade no fornecimento da medicação;

- b) Equipe motivada e qualificada;
- c) Apoio e controle das coordenações local e central na operacionalização;
- d) Implementação da rede de laboratórios; melhora do rendimento da baciloscopia;
- e) Controle dos pacientes no livro de registro (modelo do PCT);
- f) Criação/implementação de unidades de referências;
- g) Formas de incentivo à equipe de saúde e ao doente em tratamento, através de recursos do município.

REGIMES PROPOSTOS

Está em desenvolvimento atualmente no país um estudo de custo-efetividade, randomizado e multicêntrico (Rio de Janeiro e São Paulo), testando esquemas de curta duração intermitente (duas vezes na semana) não supervisionado e supervisionado e comparando sua efetividade com o regime auto-administrado diário. Após uma fase de ataque de uso diário por dois meses (RHZ 600/400/2.000mg) nos três grupos, segue-se uma fase de manutenção, de quatro meses, com tomadas duas vezes na semana nas doses (R 600 + H 600 ou 800mg, de acordo com o peso) nos dois grupos intermitentes. A análise preliminar mostra uma menor efetividade no grupo intermitente não supervisionado em relação aos outros dois. O abandono observado nos três grupos pesquisados foi bem menor que o encontrado nos pacientes excluídos do estudo (atendimento rotineiro), menos pelo tratamento supervisionado e mais por uma série de outros fatores relacionados a organização do atendimento dos doentes arrolados na pesquisa.

Na Região Centro-Oeste está sendo proposta outra experiência, com o seguinte método: o E-I (2RHZ/4RH) tomado diariamente, com tratamento supervisionado de segunda a sexta-feira e auto-administrado no sábado e no domingo.

Diversas experiências, inclusive nacionais, já demonstraram que o rendimento de esquemas intermitentes duas ou três vezes por semanas são comparáveis, razão pela qual este Consenso recomenda que sejam praticados os regimes de duas tomadas por semana.

OS REGIMES SUPERVISIONADOS SÃO NECESSARIAMENTE INTERMITENTES?

Entende-se que a supervisão do tratamento pode ser feita tanto nos regimes que utilizam tomadas diárias da medicação quanto nos regimes intermitentes. Mesmo nos tratamentos diários, a supervisão das tomadas duas vezes na semana já representa significativo avanço no seu controle. Entretanto, reconhece-se a prioridade de se supervisionar

quando os regimes são intermitentes. Nestes, a supervisão seria obrigatória para todos os pacientes.

A estratégia de internação do paciente exclusivamente para o tratamento supervisionado não é válida. Baseia-se em critérios individuais clínicos ou sociais que levem a baixa aderência identificados quando do início ou durante o tratamento. Este Consenso é pela manutenção dos critérios de internação do paciente com tuberculose contemplados no Manual de Normas para o Controle da Tuberculose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E LEITURA RECOMENDADA

1. Castelo A, Dalcolmo PM, Fiuzza de Melo FA, Aiub MH, Gerhardt G, Afione JB. Cost-effectiveness analysis of supervised intermittent short-course chemotherapy for treating tuberculosis. Protocolo de pesquisa aprovado pela DNPS/MS, 1994.
2. Castelo A, Jardim JR, Goihman S, Kalckman AS, Dalboni MA, Silva E, Haynes RB. Comparison of daily and twice-weekly regimens to treat pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1989;2:1173-1176.
3. Castelo A, Mathiasi P, Iunes R, Kritski AL, Dalcolmo M, Fiuzza de Melo FA. Cost-effectiveness of antituberculosis interventions. *Pharmaco Econ* 1995;8:369-376.
4. Castelo A. Tratamento intermitente para tuberculose pulmonar: oportunidade de uso no Brasil. *J Pneumol* 1993;19:50-51.
5. Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, Cantave M et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1034-1038.
6. Chaulk CP, Moore-Rice K, Rizzo RT, Chaisson RE. Eleven years of community based directly observed therapy for tuberculosis. *JAMA* 1995; 274:945-951.
7. Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, Judson FN, Sbarbaro JA. A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1990;112:407-415.
8. Holt E, Cantave M, Johnson M, Clermont HC, Atkinson J, Chaisson RE. Efficacy of supervised intermittent, short course therapy of tuberculosis in HIV infection. IX International Conference on AIDS, Berlim, 1993, poster WO-BO9-4, pag. 52, livro de resumos, vol. I.
9. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 2, 4, and 6-month of pyrazinamide in 6-month three-times weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:700-705.
10. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:707-712.
11. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1147-1150.
12. Weiss SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Numm M et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1179-1184.
13. WHO. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, second edition, 1997.

CAPÍTULO 3 - CONDUTAS NO PACIENTE SOROPOSITIVO PARA O HIV

QUESTÕES FORMULADAS

- 1) Existe justificativa para a abordagem diferenciada no diagnóstico do paciente soropositivo?
- 2) Seria justificável solicitar sorologia para o HIV em todo paciente com tuberculose no Brasil?
- 3) Qual o melhor esquema de tratamento da tuberculose no paciente soropositivo para o HIV ou com AIDS?
- 4) Frente à interação da rifampicina e de seus outros derivados com os anti-retrovirais inibidores da protease, o que fazer?
- 5) Estratégias de quimioprofilaxia da tuberculose nos soropositivos.

INTRODUÇÃO

Considerando que a infecção pelo HIV é hoje importante fator de risco para o desenvolvimento da tuberculose, é necessário quantificar o risco atribuível da infecção pelo HIV sobre a tuberculose nas diversas regiões do Brasil, para que medidas de controle possam ser realmente planejadas.

O impacto que a infecção pelo HIV pode causar sobre a epidemiologia da tuberculose em uma determinada população depende dos seguintes fatores:

- Prevalência da infecção pelo HIV e sua tendência;
- Prevalência da infecção pelo *M. tuberculosis* na faixa etária de 15 a 49 anos;
- Risco anual de infecção tuberculosa e sua tendência;
- Risco de os infectados (HIV/TB) desenvolverem tuberculose;
- Taxa de detecção de casos, de cura, de abandono de tratamento dos bacilíferos e taxa de recaída da tuberculose em pessoas infectados ou não pelo HIV.

Por se tratar de doença de alta frequência no Brasil, principalmente em áreas urbanas, com taxas de incidência que variam de 34/100.000 habitantes no Sul do país, até 120/100.000 no Rio de Janeiro, e sendo a taxa de infecção pelo HIV nestas populações estimada em aproximadamente 3 a 4%, não é de surpreender que a associação tuberculose-infecção pelo HIV seja, conseqüentemente, esperada em termos epidemiológicos. Estima-se que haja no Brasil hoje cerca de 150.000 co-infectados, o que poderá resultar em um acréscimo de 10 a 15.000 casos de excesso de tuberculose a cada ano, num futuro muito próximo. A Organização Mundial da Saúde estima que 30 a 60% da população adulta, abaixo de 50 anos, no mundo em desenvolvimento, estejam infectados pelo *M. tuberculosis*.

Para avaliar metodologia sobre o risco atribuível da infecção ver a referência 47.

3.1. DIAGNÓSTICO

Pode-se considerar a associação da tuberculose com a infecção pelo HIV, se não a mais grave, a mais característica em termos de morbidade, por se tratar não de mera interação patológica, mas de uma combinação de fatores que favorecem a evolução de doença em ambas as condições. Com frequência, a tuberculose é a primeira infecção detectada no soropositivo, quando os níveis de linfócitos CD4 caem abaixo de 400-450 células/mm³. Em outros pacientes a doença aparece apenas após a evolução da imunodepressão, com níveis de linfócitos CD4 inferiores a 200 cels/mm³.

Na rotina de investigação clínica a tuberculose faz parte do diagnóstico diferencial de virtualmente todas as situações no paciente com HIV/AIDS. Entretanto, isto não encontra justificativa na decisão de iniciar quimioterapia tuberculostática de prova em todo paciente que apresente febre, com ou sem sintomas respiratórios, sendo obrigatório buscar a confirmação diagnóstica em qualquer circunstância. Por essa razão, considera-se que todo espécime clínico, seja escarro, secreções colhidas por endoscopia, sangue, líquidos ou tecidos, particularmente na fase AIDS de evolução, deva ser colhido e examinado em laboratório capacitado para fazer isolamento e identificação de micobactérias.

Na fase inicial da infecção pelo HIV, os quadros de tuberculose são semelhantes aos da população geral, obedecendo a um padrão que inclui tosse, febre, perda de peso, escarro positivo para o bacilo no exame e manifestações radiológicas com cavitações, em geral nos terços superiores dos pulmões. Porém, nas fases mais avançadas da imunodepressão são comuns os seguintes sinais: prova tuberculínica negativa, exame de escarro negativo, presença da doença em sítios extrapulmonares, como gânglios, pleura e pericárdio e, nas formas pulmonares, uma apresentação radiológica atípica, com cavitações infrequentes e presença de infiltrados que podem ser facilmente confundidos com outras doenças. Daí a necessidade urgente de se buscar o diagnóstico bacteriológico.

Em relação à recidiva ou recorrência de doença, ensaios clínicos têm sido desenvolvidos no sentido de se verificar a eficácia do tratamento reduzido para seis meses nos pacientes com tuberculose e AIDS. Recomenda-se, porém, que, salvo em situações individuais, seja seguida a norma vigente em nosso país.

3.2. TRATAMENTO

Os princípios do tratamento da tuberculose são os mesmos, independentemente de o paciente ser ou não soropositivo. O esquema atualmente utilizado é com três drogas – RHZ –, tomadas diariamente por dois meses numa fase inicial e seguida de uma fase de manutenção com RH, que, no

Brasil, tem a duração de sete meses, num total de nove meses de tratamento.

Todas as evidências atuais sugerem que o esquema anti-tuberculose padrão é eficaz no tratamento do *M. tuberculosis* sensível. O que torna a doença muito mais fatal em pacientes com AIDS é o retardo no diagnóstico e o estado avançado da imunodepressão do hospedeiro. A falta de uma resposta imune apropriada inicialmente criou uma expectativa de que o tratamento não funcionaria com eficiência nesses pacientes. Hoje, entretanto, sabe-se que isso não é verdade. Os índices de falência de tratamento e/ou recidiva da tuberculose não são maiores em soropositivos para o HIV comparados aos não infectados, quando as médias de aderência ao tratamento são comparáveis. O que parece estar bem definido é que a duração da terapia antituberculose deve ser prolongada.

Os relatos mostram taxas de falência e recidiva menores com os esquemas mais potentes de tratamento (RHZ) do que com regimes contendo INH, SM e tiacetazona, ainda usados em alguns países em desenvolvimento.

Em São Francisco (EUA), de 66 casos relatados de pacientes com TB/AIDS, 59 completaram o tratamento e tiveram seguimento. Todos os pacientes receberam R+H+Z ou M. Houve apenas uma falha de tratamento por resistência e somente três recaídas após o término do tratamento, todas por falta de aderência. Em Kampala, de 58 pacientes tratados com H, S e tiacetazona, 5 (9%) apresentaram falência de tratamento devido a resistência. Quatro deles responderam quando o esquema foi mudado para RHZ. Em contraste, pacientes que receberam RHZ desde o início do tratamento não apresentaram falência. No Haiti, dois grupos de pacientes foram tratados com R, H, Z e M três vezes por semana, verificando-se incidência similar de 2% de falha entre HIV positivos e HIV negativos. Em estudo multicêntrico europeu, realizado por 8 países, usaram-se R, H e Z, com e sem adição de M, e verificou-se incidência idêntica de 3% de falha nos grupos com 3 e 4 drogas. Estes trabalhos ratificam a afirmação inicial de que a resposta terapêutica em pacientes portadores de tuberculose se equivale entre HIV positivos e HIV negativos.

Importante salientar que os objetivos principais do tratamento quimioterápico anti-TB são: curar o paciente com TB; prevenir o óbito associado à TB ou suas complicações tardias; prevenir a recaída da doença; e diminuir a transmissão de TB para outras pessoas.

TRATAMENTO E EVOLUÇÃO

Usualmente os pacientes soropositivos para HIV respondem bem ao tratamento anti-TB. Em cerca de 90% dos casos a conversão bacteriológica ocorre entre o primeiro e o terceiro mês de tratamento, independentemente do momento imunológico do hospedeiro. Quando o paciente apresenta

piora clínica nas duas primeiras semanas de tratamento, ou quando não se verifica melhora progressiva após três a quatro semanas de tratamento instituído, deve-se investigar presença de resistência às drogas anti-TB utilizadas ou outra infecção associada que possa ser responsável pela ausência de resposta à terapêutica, principalmente nos pacientes com algum indicador de imunodeficiência avançada. A mortalidade apresenta-se de forma bimodal, com taxas mais elevadas na fase inicial e após um ano de seguimento. As seguintes variáveis estiveram associadas a maior taxa de mortalidade: 1. anergia ao PPD (0mm); 2. imagens atípicas na radiografia torácica; 3. TB disseminada; 4. candidíase oral; 5. linfopenia < 1.000cels/mm³; 6. condição de HIV prévia; 7. pacientes que fazem uso irregular ou abandonam o tratamento anti-TB; 8. pacientes que evoluem com infecção piogênica associada.

Pacientes com TB pulmonar isolada, imagens cavitárias em terços superiores ou com TB extrapulmonar isolada (ex. ganglionar, pleural) apresentaram maiores taxas de sobrevivência (mais de 2 a 3 anos). Em nosso meio, estudo recente mostrou taxa elevada de mortalidade entre pacientes com AIDS submetidos a tratamento anti-TB empírico, sem confirmação bacteriológica. Estes dados indicam a necessidade de elaboração de critérios de tuberculose de probabilidade, principalmente para pacientes infectados pelo HIV na fase avançada.

Taxas elevadas de recaída foram referidas na Espanha e em países africanos, sendo baixas nos EUA. Nas séries com esquemas encurtados a recaída ocorreu com maior frequência entre pacientes na fase avançada de infecção pelo HIV. Em certas regiões metropolitanas dos EUA, na cidade de São Paulo e em Santos, tem sido observado aumento na taxa de abandono do tratamento, alcançando taxas de 27 a 40%. Estudo realizado em 12 capitais pela CNPS/FNS/MS mostrou que, em 1992, dos 2.054 prontuários estudados, apenas 179 (9%) tinham resultado de sorologia para HIV, sendo 81 (4%) positivos. Dos 1.858 pacientes submetidos ao esquema I (2RHZ/4RH) por 6 meses, a taxa de abandono foi de 28% entre pacientes soronegativos para HIV e de 41% entre aqueles soropositivos para HIV. Recentemente, num hospital de referência para AIDS, na cidade do Rio de Janeiro, estudo caso-controle, que consistiu de análise de prontuários seguida de visita domiciliar, mostrou ocorrência maior de infecção pelo HIV entre pacientes que abandonaram o tratamento anti-TB.

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

Desde meados da década de 80, o tratamento proposto para o paciente com tuberculose e infectado pelo HIV consiste em esquema contendo R + H, com duração mínima de 9 meses ou manutenção por 6 meses após a negatificação da cultura.

Estudos de eficácia, em sua maioria supervisionados, têm demonstrado que esquemas contendo R+H com duração de 6 meses, suplementados por M (ou S) e Z apresentam resultados de tratamento em pacientes infectados pelo HIV semelhantes aos observados em pacientes outros.

Prolongar o esquema, de 6 ou de 9, para 12 meses, bem como a manutenção do uso "perene" de INH após o tratamento, é injustificável quando se faz uso de R e H. Tal conduta não aumenta a sobrevida e a maioria das recaídas pode ser retratada com sucesso, pois a seleção de cepas multirresistentes é incomum quando o paciente faz uso regular dos medicamentos. Em diversos estudos o rendimento do tratamento intermitente, quando sob supervisão, se mostrou semelhante em paciente infectado ou não pelo HIV.

As taxas de falência com esquemas contendo R+H de uso diário, com duração de 6 a 12 meses, variam de 0 a 6%. Com o uso de esquemas de duração diária ou intermitente, com duração de 6 a 12 meses, a taxa de recaída varia de 0 a 15%. Estudo recente mostrou taxa de recaída de 15 por 100 pessoas/ano entre pacientes que fizeram uso de esquema encurtado de 6 meses, com quatro drogas na fase de ataque, e de 1,7 por 100 pessoas/ano naqueles com esquema de 9 meses de duração. A taxa de recaída também é maior nos esquemas contendo H+TH. A Organização Mundial da Saúde desaconselha o uso da tiacetazona em qualquer paciente soropositivo para o HIV.

SENSIBILIDADE ÀS DROGAS E INFECÇÃO PELO HIV-AIDS

Nos Estados Unidos, a resistência às drogas antituberculose aumentou de 10% em 1983 para 23% em 1991. Aproximadamente 20% dos pacientes infectados pelo HIV em Nova York albergavam cepa resistente à R e H. Na Inglaterra, no período de 1993 a 1995, a análise de 8.858 cepas de *M. tuberculosis* revelou, nos pacientes soronegativos para HIV, resistência primária à rifampicina e rifampicina associada à isoniazida, respectivamente de 1,5% e 1,0%, enquanto nos soropositivos para HIV foi de 8,0 e 7,0%. Entre 1990 e 1992, o CDC avaliou microepidemias por cepas multirresistentes em 8 hospitais e no sistema penitenciário. Identificaram-se 297 casos de tuberculose multirresistente, sendo a maioria em pacientes infectados pelo HIV, na fase avançada de imunossupressão. A mortalidade foi de 70% e o tempo médio de sobrevida foi de 4 a 16 semanas. Nos países subdesenvolvidos a resistência adquirida permanece elevada, principalmente em países do continente asiático. Na Tanzânia, com bom programa de controle de tuberculose, mesmo com elevadas taxas de co-infecção por *M. tuberculosis* e pelo HIV, não tem sido observado aumento de cepas resistentes às drogas antituberculose. Entretanto, em Bangui, República Central Africana, em unidade hospitalar, observou-se ocorrência maior de cepas de *M. tuberculosis*

resistentes às drogas entre pacientes infectados pelo HIV com níveis séricos de CD4 inferiores a 200 células por mm³.

No Brasil, não existem ainda estudos capazes de caracterizar um eventual comportamento da resistência micobacteriana diferente nos pacientes com tuberculose soropositivos para o HIV, sendo conflitantes os resultados existentes. O inquérito nacional desenvolvido em 1996-97, com espécimes oriundas de cerca de 6.000 pacientes, em amostra representativa para o país, nunca tratados e retratados, objetivou determinar as taxas de resistência primária e adquirida, a despeito do perfil sorológico (ver capítulo 4). Em São Paulo, uma revisão de 150 cepas de pacientes, atendidos no período de 1992 a 1994, revelou uma taxa de resistência inicial a R+H de 11% e resistência adquirida a uma ou mais drogas de 33%. No Rio de Janeiro, outro estudo realizado entre 1993 e 1994, em 121 cepas de pacientes atendidos consecutivamente num hospital universitário de referência para AIDS, mostrou resistência inicial a R+H de 15% no paciente infectado pelo HIV e de 3% no não infectado ($p < 0,01$). Em 1994, entretanto, Toledo *et al.*, ao analisarem cepas isoladas de 508 pacientes com tuberculose, 10% deles infectados pelo HIV, atendidos consecutivamente em 22 unidades de saúde no município do Rio de Janeiro, observaram taxa de resistência inicial a R+H de apenas 0,9%, não ocorrendo diferença de resistência inicial entre paciente infectado e não infectado pelo HIV.

A análise dos dados relatados na literatura mostra que microepidemias por cepas multirresistentes usualmente ocorrem em ambientes fechados e em regiões onde são elevadas as taxas de abandono nos programas de TB local. Recentemente, nos EUA, observou-se aumento de resistência adquirida em pacientes soropositivos para HIV submetidos a tratamento supervisionado. Este aumento pode ser atribuído a fenômenos ainda não comprovados, como má absorção intestinal, uso de rifabutina na profilaxia de MAC, ou fatores intramacrofágicos que favoreçam o bacilo a se tornar resistente.

EFEITOS COLATERAIS

A taxa de efeitos colaterais aos esquemas antituberculose em pacientes infectados pelo HIV não é uniforme. Pacientes de países desenvolvidos mudam com maior frequência os esquemas encurtados, em virtude de toxicidade medicamentosa, do que pacientes de países africanos e haitianos. Provavelmente, diferentes níveis de percepção de sinais e sintomas são responsáveis por estes resultados ou, também, porque os pacientes de países desenvolvidos se encontram em fase mais avançada de imunodepressão. A taxa de efeitos colaterais às drogas é mais freqüente nos esquemas contendo S+H+TH, com relatos de necrólise epidérmica tóxica fatal. Os efeitos colaterais são usualmente relacionados ao uso de R, seguido da Z, H e M, ocorrendo com maior fre-

qüência (90%) nos primeiros 3 meses de tratamento, principalmente naqueles com imunossupressão avançada.

Em nosso meio, foram observados efeitos colaterais aos esquemas antituberculose em 18 a 49% dos casos, sendo necessária a troca de medicamentos em 2 a 17%. Casos de hepatite foram relatados em 3 a 26%, ocorrendo com maior frequência em pacientes de baixo peso e nos com tuberculose miliar grave. Os procedimentos frente às reações indesejáveis dos medicamentos, nesses pacientes, devem ser os mesmos para os não infectados.

NEUROPATIA PERIFÉRICA

A infecção pelo HIV causa neuropatia periférica, frequentemente quando o paciente com TB inicia o uso de isoniazida. As alterações que acompanham a sensação dolorosa de queimação nos pés são fraqueza distal e atrofia com ausência dos movimentos do tornozelo.

Prevenção: Se os recursos permitirem, todos os pacientes com TB deverão receber piridoxina (Vitamina B6) na dose de 10mg por dia, para prevenção da neuropatia periférica associada à isoniazida. Caso não seja possível, a profilaxia com piridoxina deverá ser reservada para pacientes com TB e infecção pelo HIV e para pessoas que consomem bebidas alcoólicas.

Tratamento: Neuropatia associada à isoniazida: tratar com piridoxina 100mg por dia. Amitriptilina (25-75mg à noite), fenitoína (100-300mg à noite), ou carbamazepina (100-200mg duas vezes por dia) podem diminuir os sintomas da neuropatia causada pelo HIV.

INDICAÇÃO DE OUTRAS DROGAS EM ASSOCIAÇÃO COM TRATAMENTO DA TB

Corticosteróides estão indicados nas situações: • Meningite tuberculosa (nos casos em que há distúrbio da consciência, disfunção neurológica ou bloqueio medular); • TB pericárdica (com derrame ou constrição); • TB pleural (quando o derrame é volumoso); e • TB de glândulas supra-renais (hipoadrenalismo).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os pacientes portadores do HIV, particularmente os da fase AIDS-doença, pela concomitância de várias doenças, usam em geral diversos medicamentos, o que exige atenção especial para as interações medicamentosas dos tuberculostáticos. O uso de antifúngicos imidazólicos, como cetoconazol e fluconazol, pode acarretar interações com R e/ou H. Por um lado, com o uso de R, (indutor microsossomial), as concentrações séricas dos agentes antifúngicos podem ser reduzidas, tornando-as ineficazes. Por outro lado, o cetocozazol, ao aumentar a desacetilação da rifampicina, pode

diminuir seu nível sérico, induzindo falência do tratamento antituberculose. Tanto a rifampicina como os imidazólicos são indutores microsossomiais; portanto, quando usados em conjunto com a isoniazida, estimulam a formação de metabólitos lesivos para a célula hepática, responsável por hepatite medicamentosa de razoável gravidade.

A zidovudina (AZT) associada às drogas antituberculose, embora com frequência se acompanhe de alterações de transaminases, bilirrubinas, fosfatase alcalina e queda nas taxas de hemoglobina, é bem tolerada. Observam-se alterações de transaminases e bilirrubinas quando sulfas são utilizadas concomitantemente ao esquema R+H+Z.

O ddI e o ddC potencializam a neurite periférica, que pode ser provocada pela isoniazida, pelo etambutol e pela etionamida. Em nosso meio, pelo uso concomitante de drogas anti-retrovirais, fornecidas pelo Programa DST/AIDS do Ministério da Saúde, é elevada a taxa de neurite periférica entre os pacientes infectados pelo HIV em uso de esquema quimioterápico anti-TB.

INIBIDORES DA PROTEASE E SUA RELAÇÃO COM AS RIFAMICINAS

Com o advento dos novos anti-retrovirais inibidores de protease (IP), hoje em vias de serem mais amplamente utilizados no país, uma vez fornecidos pela rede pública de saúde, surge um novo dilema. Sabidamente existe uma interação entre esse grupo de drogas (especialmente ritonavir e indinavir) e os derivados rifamicínicos, família à qual pertence a rifampicina, principal droga dos esquemas antituberculose. Por um lado, os derivados rifamicínicos aceleram o metabolismo dos IP (através da indução de P450 citocromo-oxidases hepáticas), resultando em níveis séricos subterapêuticos destes. Por outro lado, os inibidores de protease retardam o metabolismo das rifamicinas, acarretando um aumento em seus níveis séricos, com conseqüente aumento do risco de toxicidade.

Como, atualmente, os inibidores de protease estão sendo indicados para pacientes com quadro clínico grave (nos virgens de tratamento com anti-retrovirais) ou com piora clínica e/ou imunológica (naqueles que já faziam uso de um anti-retroviral), é bastante provável que seu uso se dê concomitantemente a um tratamento de tuberculose.

Embora não haja, até o momento, estudos e informação em número suficiente para decisões rígidas a respeito, algumas recomendações podem ser feitas, baseadas nos estudos já realizados e em recomendações de outros órgãos, já publicadas. Assim:

1. *Nos pacientes com diagnóstico recente de tuberculose e que não tenham iniciado ainda o esquema antiviral com inibidor de protease*, que se proceda ao tratamento regular da tuberculose com as três drogas (rifampicina + isoniazida e pirazinamida), mantendo-se dois inibidores da transcriptase reversa como anti-retrovirais durante o tempo do tratamento (por ex., AZT e 3TC).

2. Nos pacientes que já estão em uso de inibidores da protease e que desenvolvem tuberculose, sugere-se que este seja mantido e seja substituída a rifampicina do esquema pelo etambutol e estreptomicina, com duração de tratamento de 12 meses (3HZES/9HE).

MORTALIDADE

Em relação à mortalidade, vários estudos têm mostrado índices altos em pacientes com tuberculose e infectados pelo HIV, com variação entre 9% e 44%. Em muitos trabalhos, no entanto, não se especificou a causa da morte e os pacientes muitas vezes morreram por outra complicação relacionada à AIDS. Os óbitos nos primeiros meses de tratamento parecem estar mais relacionados à tuberculose do que aqueles relatados no final do tratamento.

Apesar da eficácia da terapia antituberculose, Jones *et al.* confirmam ser alta a mortalidade entre soropositivos para o HIV e com tuberculose, sugerindo que esta última aceleraria o curso da infecção viral. Monócitos infectados pelo *M. tuberculosis* aumentam a replicação do HIV, talvez porque os bacilos induzam os monócitos a produzir fator de necrose tumoral alfa, que por sua vez estimula a proliferação do HIV.

Dados preliminares indicam que os índices de mortalidade em pacientes soropositivos para o HIV com tuberculose são maiores do que em pacientes apenas soropositivos, sem tuberculose. Em um estudo prospectivo, realizado em Kinshasa, em pacientes recebendo R, H, Z e M, a taxa de mortalidade em 6 meses foi de 36% em HIV positivos com $CD4 < 200$ céls/mm³, de 8% em pacientes com $CD4$ entre 200 e 500/mm³ e de 2% naqueles com $CD4 > 500$ /mm³. Saliente-se que a sobrevida foi idêntica para pacientes com tuberculose pulmonar e infecção HIV que tinham $CD4 > 500$ céls/mm³, quando comparada com HIV negativos com tuberculose.

Em resumo, a eficácia do esquema padronizado no Brasil é tão boa para pacientes HIV positivos quanto para HIV negativos, observada a sensibilidade do *M. tuberculosis*, em situações de baixos índices de falha e/ou recaída e com esquema prolongado.

HIERARQUIZAÇÃO DO ATENDIMENTO DO PACIENTE CO-INFECTADO POR TB/HIV

ATENDIMENTO COORDENADO EM DIFERENTES LOCAIS

Pacientes com TB e HIV podem receber atendimento em diferentes locais: domicílio do paciente, unidade de saúde local, hospital de nível secundário e hospital terciário de referência. No caso de paciente com TB e HIV, alguns estão conscientes de sua situação de soropositivo e seu maior risco de desenvolver TB. Entretanto, é mais freqüente o pa-

ciente descobrir ser soropositivo para HIV após ter recebido diagnóstico de TB. Em ambos os casos, o Programa de Controle de TB necessita colaborar de modo intenso com outras unidades de saúde provedoras de auxílio e atendimento para o soropositivo. O clínico que trata o paciente com TB e HIV é a peça-chave para referir o paciente para a unidade de saúde apropriada.

BENEFÍCIO ORIUNDO DO AUXÍLIO DE SERVIÇOS LOCAIS DE ATENDIMENTO AO HIV/AIDS

As unidades de atendimento ao paciente com HIV/AIDS disponíveis variam de lugar para lugar. Nos últimos anos, em nosso meio, o atendimento domiciliar vem sendo implantado pelo Programa DST/AIDS. O paciente com TB e HIV pode receber os seguintes benefícios do atendimento das unidades locais de HIV/AIDS: a) auxílio emocional; b) identificação precoce de qualquer nova infecção; c) tratamento sintomático na fase avançada da infecção pelo HIV; d) auxílio de sua família.

É importante saber que, ao atender um paciente com tuberculose pulmonar bacilífero e infectado pelo HIV, a equipe de saúde deve dar prioridade ao controle das duas infecções: prevenção da infecção pelo HIV e também do *M. tuberculosis*. Recentemente, Stanley *et al.* demonstraram que, em um paciente infectado pelo HIV, a exposição à infecção exógena crônica resulta em aumento da expressão viral e aumento da infecciosidade. Em regiões de elevada prevalência da co-infecção HIV/TB, o paciente com tuberculose infectado pelo HIV, não aderente ao tratamento, torna possível o aumento da resistência às drogas anti-TB e aumento no risco da transmissão de *M. tuberculosis* e de HIV para os seus comunicantes.

SISTEMA INTEGRADO DE ATENDIMENTO DE HIV/AIDS E TUBERCULOSE

Um sistema integrado de atendimento de HIV/AIDS e de TB deve utilizar o sistema de saúde disponível e prover continuidade no atendimento dos pacientes com TB e HIV.

A integração dos dois sistemas pode se iniciar por:

- a) Revisão da ficha de notificação de TB, particularmente quanto às formas clínicas;
- b) Revisão da ficha de notificação de AIDS, particularmente quanto à TB, obtendo sua compatibilização com a notificação desta última;
- c) Implementação do cruzamento entre bancos de dados dos dois sistemas, em todos os níveis do SUS, através da descentralização das análises;
- d) Realização de estudos de mortalidade, através dos dados já existentes;
- e) Realização de treinamentos conjuntos em vigilância epidemiológica, pelos dois programas;

f) Retroalimentação do sistema com a disseminação de informação relevante às unidades e profissionais geradores das notificações.

ATENDIMENTO NA COMUNIDADE E DOMICILIAR

Profissionais em atividades nas unidades de saúde podem referir pacientes diretamente para os serviços de HIV/AIDS. Tornou-se prioritário prover ao paciente acesso o mais próximo possível de seu domicílio. Alguns serviços de HIV/AIDS fornecem atendimento domiciliar para pacientes com AIDS. O responsável pelo atendimento domiciliar pode ser profissional de saúde ou voluntário da comunidade.

Este esquema entre os programas HIV/AIDS e tuberculose pode se dar em colaboração, com treinamento e supervisão das pessoas participantes do atendimento domiciliar, capacitando-as a tratamento diretamente observado para TB. Além disso, essas pessoas podem reconhecer problemas com o tratamento anti-TB e referir os pacientes ao serviço de saúde quando necessário, bem como aconselhar os contactantes para a realização dos exames incluídos no Manual de Normas da Tuberculose.

MÉDICOS PARTICULARES

Em nosso meio, é mais freqüente a participação do médico particular no acompanhamento de pacientes com TB infectados pelo HIV. Impõe-se a colaboração entre esses médicos e o sistema de saúde, notificando devidamente os casos. Os pacientes atendidos em consultórios particulares podem ser encaminhados aos Centros de Saúde já munidos de suas fichas de notificação. Isso resulta na melhoria do manejo do paciente segundo as diretrizes do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. O médico particular, ao encaminhar o paciente para o programa de controle de TB, não deve deixar de atendê-lo, caso o paciente assim o deseje (alguns pacientes preferem manter seu controle através do médico particular, a despeito de comparecer aos centros de saúde para receber os medicamentos).

3.3. QUIMIOPROFILAXIA

A isoniazida é reconhecidamente uma droga adequada e eficaz para a terapia preventiva da tuberculose há muitos anos e, após a epidemia do HIV, os estudos demonstraram igual capacidade protetora nos pacientes infectados, sendo ela, portanto, exceto em condições excepcionais de intolerância, toxicidade ou sabida resistência, a droga de escolha universalmente indicada. Existem evidências de que o uso profilático de isoniazida em pacientes infectados pelo HIV, reatores ao PPD, nos primeiros 12 meses, diminui a ocorrência de tuberculose e prolonga a sobrevivência.

Estudos mostram que a incidência de tuberculose foi menor entre aqueles que fizeram uso de INH, em relação a

grupo que fez uso de placebo-vitamina B6 (2,2 x 7,5 por 100 pessoas/ano). Na Espanha, observou-se risco semelhante de adoecimento por tuberculose entre pessoas infectadas pelo HIV reatores à prova tuberculínica (10,4 casos por 100 pessoas/ano) e entre aqueles anérgicos ao PPD (12,4 casos por 100 pessoas/ano). Apesar desses dados, permanece controversa a indicação de quimioprofilaxia antituberculosa entre pacientes infectados pelo HIV e anérgicos.

Em um estudo sobre quimioprofilaxia anti-TB realizado em Uganda, os autores concluíram que estudos de custo-efetividade sobre o tratamento preventivo anti-TB entre pacientes infectados pelo HIV e sua operacionalização na rede são necessários para a sua normatização, principalmente em países subdesenvolvidos.

Nesse sentido, a Organização Mundial da Saúde propõe que a quimioprofilaxia seja considerada prioritária em regiões de elevada prevalência da co-infecção *M. tuberculosis* e HIV cujos programas de controle de tuberculose apresentem taxas de cura de esquema encurtado antituberculose superiores a 85%. Nessas situações, a quimioprofilaxia antituberculose é recomendada para todas as pessoas infectadas pelo HIV e reatoras ao teste.

Este Consenso ratifica as recomendações do Manual de Normas para o Controle da Tuberculose para o paciente HIV/AIDS, quais sejam:

1. Todos os infectados pelo HIV devem ser submetidos à prova tuberculínica, considerando-se reator aquele que apresentar endurecimento maior ou igual a 5mm e não reator aquele com endurecimento de 0-4mm.

2. Há indicação de quimioprofilaxia no paciente HIV positivo quando este for:

- Comunicante intradomiciliar ou institucional de pacientes bacilíferos, independentemente de teste tuberculínico;
- Reator ao PPD e assintomático;
- Não reator ao PPD e com CD4 menor que 350 células/mm³ ou linfócitos totais menor que 1.000 células/mm³;
- Portador de lesão radiológica cicatricial ou com registro documental de ter sido reator ao PPD.

Preconiza-se terapia preventiva com INH, auto-administrada, na dose de 10mg/kg/dia (dose máxima de 400mg/dia), durante 6 meses, nas pessoas infectadas pelo HIV, vacinadas ou não pelo BCG, com idade superior a 5 anos, nas seguintes situações:

Com relação à vacinação BCG, recomenda-se vacinar:

a) Crianças: no Brasil, foram mantidas as recomendações da Organização Mundial da Saúde para países de alto risco de tuberculose, isto é, vacinar todas as crianças recém-nascidas, assintomáticas, independentemente de serem soropositivas ou soronegativas para HIV, ou filhas de mães infectadas pelo HIV. A vacinação está contra-indicada nas crianças soropositivas para HIV que apresentarem sinais e/ou sintomas de AIDS;

b) Profissionais de saúde não reatores à prova tuberculínica (enduração menor que 5mm) e que atendem tuberculose e AIDS.

Até o momento, são escassas as informações sobre o cumprimento da norma estabelecida em 1994 pelas Coordenações de Pneumologia Sanitária e de DST/AIDS, do Ministério da Saúde, bem como dados sobre a aderência ao tratamento, hepatotoxicidade em pessoas com idade superior a 35 anos e impacto.

Outras drogas têm sido objeto de ensaios clínicos controlados para uso de terapia preventiva em paciente infectado pelo HIV. Até o momento, não há nenhuma intervenção terapêutica preventiva comprovadamente eficaz para pessoas expostas a germes resistentes à RMP e à INH.

3.4. PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO DO HIV

Sendo o HIV o mais potente fator ativador da tuberculose até hoje conhecido e sendo a tuberculose no paciente HIV/AIDS a doença mais importante do ponto de vista epidemiológico, é de fundamental importância que se atue na cadeia de transmissão do vírus. Na ausência de uma vacina preventiva para o HIV ou de uma terapia comprovadamente eficaz na cura da doença, a *prevenção da contaminação pelo HIV* continua sendo o meio mais importante para evitar sua disseminação. Essa prevenção encontra-se diretamente relacionada à prevenção das doenças sexualmente transmissíveis (DST), visto que uma úlcera genital aumenta de forma importante o risco de se infectar com o HIV.

Devido à grande diversidade regional e cultural existente em nosso país, além das ações desenvolvidas em nível nacional, são de grande importância aquelas que contemplam especificidades regionais.

Assim, as estratégias de prevenção, além de serem conduzidas também por critérios epidemiológicos, devem compreender ações direcionadas a: 1) população em geral; 2) populações específicas: possuidores de características e culturas próprias. Agentes de saúde recrutados no próprio meio serão de extrema valia para que esse objetivo seja alcançado. Além disso, é importante que haja o estímulo a profissionais das diversas instituições de saúde ou outras, possuidoras do perfil necessário ao trabalho com diferentes comunidades, para que sejam desenvolvidas ações educativas, fornecendo-se preservativos e material informativo.

Em nível nacional, estão em curso projetos de intervenção e educativos dirigidos às seguintes populações: 1) presidiários; 2) usuários de drogas; 3) profissionais do sexo; 4) travestis; 5) caminhoneiros; 6) garimpeiros; 7) índios; 8) adolescentes.

De acordo com a CN-DST/AIDS, estão sendo implantados, entre outros, ou com implantação prevista, projetos com as seguintes populações específicas, com ações pre-

ventivas e intervenções dirigidas, objetivando a diminuição do risco de transmissão:

1. Caminhoneiros - projeto abrangendo pesquisa comportamental, informações e campanhas através da mídia especializada e, entre outras ações, distribuição de material informativo e de preservativos através de empresas de transporte e distribuidores de combustível;

2. Populações confinadas (presídios, menores na FEBEM) - estabelecimento de ações conjuntas (Saúde e Justiça), prevendo também distribuição de preservativos e disponibilização de medicamentos para todos os casos diagnosticados. A CN-DST/AIDS no momento atua em conjunto com o Ministério da Justiça na implementação do projeto de Prevenção e Tratamento das DST/AIDS no Sistema Penitenciário Brasileiro;

3. Garimpeiros - através de: disponibilização de preservativo e acesso a diagnóstico e tratamento das DST/AIDS; desenvolvimento de núcleos na comunidade garimpeira; capacitação de lideranças para veiculação de informações de prevenção; produção de programa de rádio especialmente dirigido a essa população;

4. Populações indígenas - através de: estimular e efetuar ações junto às diversas nações indígenas, de acordo com suas características socioculturais; garantir acesso ao diagnóstico e tratamento das DST/AIDS às comunidades sob risco de contaminação; capacitar agentes de saúde e professores de escolas indígenas nas ações preventivas;

5. Usuários de drogas endovenosas;

6. Criança/Adolescente/Adulto jovem:

a) População escolar (4 a 19 anos):

- Capacitação de professores no ensino da prevenção das DST/AIDS e drogas: programa educativo na mídia de televisão - TVE;

b) Adolescentes:

- Treinamento de profissionais das áreas de Saúde e Educação para atuarem como multiplicadores;

- Capacitação de adolescentes, por esses profissionais treinados, para atuarem como agentes comunitários na prevenção das DST/AIDS e das drogas, objetivando atingir 72 mil adolescentes através deles;

c) Criança e adolescente fora da escola:

- Metodologia: programas de rádio;

d) Meninos e meninas que estão nas ruas:

- Capacitação de educadores no trabalho direto com essa população.

Além dessas ações preventivas educativas, é de fundamental importância o papel da terapia anti-retroviral como forma de diminuição do risco de transmissão vertical do HIV. Estudos já confirmaram a significativa diminuição da transmissão quando, diante de gestante soropositiva, se utiliza o AZT durante a gestação, no período pré-parto e no recém-nascido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E LEITURA

RECOMENDADA

1. Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, Diallo K, Vetter KM, Coulibaly IM, Greenber AE, De Cock KM. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Lancet* 1995;345:607-610.
2. Ações de prevenção para população geral e grupos específicos. Programa de DST/AIDS – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 1996.
3. Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis (ACET). Recommendations. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *MMWR* 1989;38:236-250.
4. AIDS e Drogas no Estado de São Paulo. Boletim Epidemiológico DST/AIDS, novembro/1996. Programa Estadual de DST/AIDS.
5. Aisu T, Raviglione MC, van Praag E, Eriki P, Narain JP, Barugahare L, Tembo G, McFarland D, Engwau FA. Preventive chemotherapy for HIV-associated tuberculosis in Uganda: an operational assessment at a voluntary counselling and testing centre. *AIDS* 1995;9:267-273.
6. Antoniskis D, Easley AC, Espina BM, Davidson PT, Barnes PF. Combined toxicity of zidovudine and antituberculosis chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:430-434.
7. Bender BS, Davidson BL, Kline R, Brown C, Quinn TC. Role of the mononuclear phagocyte system in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1988;10:1142-1154.
8. Brasil, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS 1994;6.
9. Brasil. Ministério da Saúde – Programa Nacional de DST/AIDS. Co-infecção TB/HIV/AIDS, 1994.
10. Bryant AB. Human immunodeficiency virus infection and tuberculosis: an analysis and a course of action. *Bull N Y Acad Med* 1994;71:18 Summer.
11. Calçada AL, Hofer CB, Ferreira DM, Sá L, Cardoso RL, Velloso APR, Brito Z, Lapa e Silva JR, Kritski AL. Fatores associados ao abandono do tratamento antituberculose no hospital geral-referência para AIDS, Rio de Janeiro: resultados preliminares. *J Pneumol* 1996;22(Supl 1):S97 (Resumo 448).
12. Carey DL, Day RO, Bowden FJ. Common drug interactions in HIV medicine. *MJA* 1996;164:20.
13. Castelo A, Mathiasi P, Lunes R, Kritski AL, Dalcolmo M, Fiuzza de Melo FA, Drummond M. Cost-effectiveness of antituberculosis interventions. *Pharmaco Economics* 1995;8:385-399.
14. Centers for Diseases Control and Preventions/CDC. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR*, 1992.
15. Centers for Disease Control. Clinical update: Impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with rifampin. *MMWR* 1996;45:921-925.
16. Chaisson RE, Benson CA. Tuberculosis and HIV infection. In: Rossman MD, MacGregor RR, eds. Tuberculosis: clinical management and new challenges. New York: McGraw-Hill, 1995.
17. Chum HJ, O'Brien RJ, Chonde TM, Graf P, Rieder HL. An epidemiological study of tuberculosis and HIV infection in Tanzania, 1991-1993. *AIDS* 1996;10:299-309.
18. Cohn DL. Treatment and prevention of tuberculosis in HIV infected persons. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8:399.
19. Dalcolmo MP, Kritski AL. Associação da tuberculose e infecção pelo HIV. *J Pneumol* 1993;19:63-72.
20. Diniz et al. Resultado do tratamento anti-TB. *Bol Pneumol Sanit* 1995; 3:6-18.
21. DST/AIDS – Prevenção. Home-page Internet (<http://www.aids.saude.gov.br>).
22. Estevan DL, Souza RA, Peron L, Kuen WK, Pinto WP. Clinical evaluation of 205 HIV positive patients with tuberculosis, São Paulo, Brazil. *Tuber Lung Dis* 1995;76(Suppl 2):141-142 (Abstract).
23. Fandinho FCO, Kritski AL, Conde H, Fonseca LS. Drug susceptibility of *M. tuberculosis* isolated from HIV infected and no infected in Rio de Janeiro (Brazil). *Tuber Lung Dis* 1995;76(Suppl 2):94 (Abstract).
24. Fiuzza de Melo FA, Afiune JB, Ribeiro LHG, De Felice EAA, Castelo A. Resistência primária do *M. tuberculosis* num serviço ambulatorial de referência em São Paulo: evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais. *J Pneumol* 1996;22:3-8.
25. Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA. Tuberculosis in New York City – Turning the tide. *N Engl J Med* 1995;333:229-233.
26. Garin B, Di Costanzo B, Kelemblo EK, Legof B, Guerin D, Ouapou-Lena F, Vohito MD, Vincenti V, Mthito C. Drug resistant *M. tuberculosis* strain in tuberculosis in Bangui, Central African Republic. *AIDS* 1995; 9:213-214.
27. Herbert J, Bennett DE, Howitt D, Brady A, Watson JM, Yates M. Surveillance of drug resistance in *M. tuberculosis* complex isolates in England and Wales, 1993-1995. *Tuber Lung Dis* 1996;77(Supl 2):65 (Abstract).
28. Hopewell PC. Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management, and control of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1992;15:540-547.
29. Johnson MP, Chaisson RE. Tuberculosis and HIV disease. In Volderbing P, Jacobson MA. AIDS clinical review – 1991. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, Inc., 1991;109-123.
30. Joint Statement of the WHO Tuberculosis Programme and the Global Programme on AIDS, and the International Union Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD). Tuberculosis preventive therapy in HIV-infected individuals. *Wkly Epidemiol Rec WHO* 1993;68:369-376.
31. Joint Statement of the WHO Tuberculosis Programme and the Global Programme on AIDS, and the International Union Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD). Tuberculosis preventive therapy in HIV-infected individuals. *Wkly Epidemiol Rec WHO* 1993;68:369-376.
32. Jones BE. A prospective evaluation of antituberculosis therapy in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1499.
33. Kritski A, Dalcolmo MP, del Bianco R, Fiuzza de Melo FA, Pinto WP, Schechter M, Castelo A. Associação tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil. *Bol Oficina Sanit Panam* 1995;118:542-554.
34. Kritski AL, Werneck-Barroso E, Vieira MAM, Carvalho AC, Carvalho CE, Bravo-de-Souza R et al. HIV infection in 567 active pulmonary tuberculosis patients in Brazil. *J AIDS* 1993;6:1-12.
35. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1993; 119:194-198.
36. Morrone N, Marques WJF, Fazolo N, Soares LCP, Macedo L. Reações adversas e interações das drogas tuberculostáticas. *J Pneumol* 1993; 19:52-59.
37. Nolan CM, Williams DL, Cave MD, Eisenach KD, El-Haj H, Hooton TM, Thompson RL, Goldeberg SV. Evolution of rifampin resistance in human immunodeficiency virus associated tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1067-1071.
38. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342:268-272.
39. Peña JM. Long term follow-up of HIV infected patients after treatment of tuberculosis. ICAAC, San Francisco, 1995 (Abstract K 123, p. 309).
40. Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, Brows C, Prignot J, Pouthier F, Portaels F, Willame JC, Mandala JK, Kaboto M, Ryder RW, Roscigno G, Piot P. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. *N Engl J Med* 1995;332:779-784.
41. Perriens JH. Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus (HIV) seropositive compared with HIV seronegative patients with pulmonary tuberculosis treated with "stan-

41. "dard" chemotherapy in Kinshasa, Zaire. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:750.
42. Perriens JH. Pulmonary tuberculosis in HIV infected patients in Zaire. *N Engl J Med* 1995;332:779.
43. Pinto WP, Haddad DJ, Palhares MCA, Placco ALN, Santos MTF, Ferrazoli L et al. Antimicrobial resistance of *M. tuberculosis* strains isolated from HIV-infected patients in the city of São Paulo (Brazil): resistance profile. *Tuber Lung Dis* 1995;76(Suppl 2):141 (Abstract).
44. Piscitelli SC et al. Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;23:685-693.
45. Pitchenick AE, Fertel D. Mycobacterial disease in patients with HIV infection. In Wormser GP. *AIDS and other manifestations of HIV infection*. New York: Raven Press, 1992;227-313.
46. Rezende V, Conde M, Mello FC, Soares SLM, Boechat NL, Monteiro PF, Kritski AL. Prevalência das reações indesejáveis do esquema I em pacientes com tuberculose em hospital geral-referência para AIDS-Rio de Janeiro. *J Pneumol* 1996;22(Supl 1):S96 (Resumo 441).
47. Ruffino Netto A. Avaliação do exame de casos de tuberculose atribuídos a infecção HIV/AIDS. *Rev Saúde Pública SP* 1995;29:209-212.
48. Salomon N, Perlman DC, Friedmann P, Buchstein S, Kreiswirth BN, Mildvan D. Predictors and outcome of multi-drug resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995;21:1245-1252.
49. Shafer RW, Bloch AB, Larkin C, Vasudavan V, Seligman S, Dehovitz JC, DiFerdinando G, Stoneburner R, Cauthen G. Predictors of survival in HIV-infected tuberculosis patients. *AIDS* 1996;10:269-272.
50. Small PM, Hopewell PC, Singh SP et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco: a population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 1994;30:1703-1709.
51. Small PM. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;324:289.
52. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, Gantt BS, Headyati S, Manix M, Roche K, Schwartzentruber DJ, Fox CH, Fauci AS. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1996;334:1222-1230.
53. Toledo A, Barreto A, Vasconcelos G, Campos C, Gerhardt G. Initial drug resistance among pulmonary cases of tuberculosis in 1994 in Rio de Janeiro City. *Tuber Lung Dis* 1995;76(Suppl 2):93-94 (Abstract).
54. Vareldzis BP, Grosset J, Kantor I, Crofton J, Laszio A, Felten M, Raviglione MC, Kochi A. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. *Tuber Lung Dis* 1994;75:1-7.
55. Whalen C, Okwera A, Johnson J, Vjecha M, Hom D, Wallis R, Huebner R, Mugerwa R, Ellner J. Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1977-1981.

CAPÍTULO 4 - CONDUTAS PARA PACIENTE PORTADOR DE TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE

QUESTÕES FORMULADAS

- 1) Qual o conceito de TB multirresistente mais adequado para o Brasil?
- 2) Já existem condições para ser estabelecido um esquema de tratamento único para o paciente portador de TBMR?
- 3) Que unidades de saúde poderiam prover e aplicar o tratamento da TBMR?
- 4) Como aplicar o(s) regime(s): em hospital ou ambulatorio? Auto-administrado ou supervisionado?
- 5) Ter-se-ia condições, hoje, de recomendar um esquema único para casos de TBMR, primários ou resultante de resistência adquirida?

INTRODUÇÃO

Nomenclatura – A tradução literal para o português do termo MDR-TB seria “tuberculose resistente a múltiplas drogas”. Entretanto, considerando que termos como “drogarresistência”, “multirresistência” e “tuberculose multirresistente às drogas” ou ainda a sigla TBMR não apenas já estão incorporadas à linguagem dos especialistas, como se mostram perfeitamente compreensíveis no seu significado, este Consenso opta por essa designação. Fica adotada, portanto, a terminologia TBMR (tuberculose multirresistente) nas Normas do Programa Nacional de Controle da Tuberculose e, igualmente, na comunicação falada e escrita de documentos oficiais e recomendada para elaboração de artigos e trabalhos científicos no Brasil.

No Brasil, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose preconiza, desde 1979, para os pacientes com falência ao esquema I e/ou IR, o EIII, composto pelas drogas S+M+Z+Et. Considerando esta normalização, o conceito de tuberculose multirresistente no país é, na prática, ambíguo, isto é: operacional, por falência aos dois esquemas e, por definição, bacteriológico, por *resistência “in vitro” a pelo menos rifampicina e isoniazida e mais a uma ou mais das drogas componentes dos esquemas EI e EIII.*

PARTICULARIDADES EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS

Em que pese problemas operacionais ou de metodologia de laboratório na interpretação de testes de sensibilidade ou, ainda, indicadores de valor preditivo positivo já há muito estudados, como o foram por Fox (1964), relacionando o uso prévio de drogas com o advento de resistência a elas, considera-se que os testes de sensibilidade, seja pelo clássico método das proporções segundo o modelo Canetti e/ou

por métodos rápidos já validados, como o sistema Bactec, permanecem sendo a melhor forma de definir um caso de tuberculose multirresistente.

Assim, a falência aos esquemas I, IR e II, chamada “operacional”, não configura, isoladamente, TB multirresistente às drogas. Da mesma forma, a intolerância medicamentosa e/ou a toxicidade levando à descontinuação definitiva de um determinado esquema não define uma situação de drogarresistência, ainda que possa gerar a decisão clínica de utilizar droga(s) ou esquemas alternativos de tratamento.

Não se reconhecem, ainda, condições para adotar um esquema único no Brasil para casos de TBMR. Para isso será necessário avaliar a efetividade encontrada nos ensaios ora em desenvolvimento no país, compará-los com estudos semelhantes publicados na literatura e definir a factibilidade de um ou mais esquema(s) e seu modo de administração.

Recomenda-se que sejam adotados esquemas distintos para tratar os casos existentes na rede de serviços, antes chamados crônicos, que por razões metodológicas de inclusão não venham a fazer parte de ensaios clínicos. E ainda, que sejam testados, em ensaio(s) clínico(s) controlado(s), esquemas de tratamento com quatro ou cinco drogas, para casos recém-falidos ao esquema III (tendo falido igualmente aos EI e EII) ou comprovadamente portadores de resistência primária.

Considera-se que a adequada administração do esquema I (RHZ) é a melhor forma de evitar o aparecimento de formas resistentes. Para tanto a supervisão direta das tomadas deveria ser uma medida testada em toda a rede e adotada, de forma diária ou intermitente, segundo as condições e meios disponíveis em cada local (ver capítulo 2.5).

Para manejo de casos comprovadamente resistentes, considera-se de fundamental importância a supervisão das tomadas, preferencialmente com os pacientes hospitalizados durante a fase de ataque dos esquemas (60-90 dias) ou, quando ambulatorial, feita de forma diária ou intermitente, na medida das características culturais e condições operacionais de cada região. Entenda-se qualquer conceito de “supervisão” como resultante da formação de equipe multidisciplinar, devidamente integrada e sensibilizada para mudanças de rotinas e práticas na assistência à tuberculose. É igualmente importante a alocação estável dessas equipes nos serviços de tuberculose das unidades de saúde, assegurando a continuidade e a avaliação dessas medidas.

Apenas unidades de referência (centros de referência hospitalares ou ambulatoriais) estariam capacitados a administrar tratamento para casos TBMR. A esses centros caberia a qualificação de equipes multidisciplinares compostas de médicos, enfermeiros, assistentes sociais e visitantes domiciliares (quando possível, psicólogos e nutricionistas) e, ainda, caberia o armazenamento e a distribuição das drogas componentes dos esquemas em uso. Considera-se que todas as cidades com população acima de 500.000 habitan-

tes deveriam ter um centro de referência para estes casos. Caberia, por fim, a esses centros, a formação de recursos humanos e a orientação para tratamento de casos a unidades de menor complexidade.

Na realidade epidemiológica brasileira, as taxas de resistência primária permanecem em níveis considerados baixos, o que nos permite afirmar que a estratégia maior das medidas de controle a ser adotada pelo PNCT deverá ser a de assegurar a adequada administração do esquema de curta duração, com RHZ.

A resistência caracteriza-se por ser secundária, ou decorrente do uso prévio de drogas, com abandono precoce ou repetido, ou irregularidade.

De acordo com a análise preliminar de resultados do último inquérito nacional – a partir de 5.000 espécimes originados de pacientes da rede de serviços, independentemente de seu perfil sorológico – desenvolvido pelo CRPHF-MS, detectam-se os seguintes resultados: *Resistência primária (casos VT)*: 0,2% à rifampicina, 3,8% à isoniazida e 0,9% às duas drogas, 3,0% à estreptomomicina. Média de resistência primária a todas as drogas: 8,6%. *Resistência adquirida (casos RT)*: 0,6% à rifampicina, 4,2% à isoniazida e 5,9% às duas drogas, 3,8% à estreptomomicina. Média de resistência adquirida a todas as drogas: 14,4%.

Esses dados, pela mudança significativa nas taxas de resistência primária e adquirida às mesmas drogas, isolada ou associadamente, apesar de não serem os definitivos, corroboram que: a adequada aplicação do esquema I (RHZ), assegurando a aderência às tomadas de drogas e às consultas médicas, *impedindo o abandono através de intervenções como supervisão do tratamento, visitas domiciliares e outras*, seria, indubitavelmente, a melhor medida de controle e de prevenção do aparecimento de formas resistentes de tuberculose no Brasil. Entretanto, reconhecem-se as dificuldades de natureza operacional, as diferenças culturais, sociais e econômicas regionais de um país da extensão do Brasil, que não permitiriam adotar medidas semelhantes em todos os locais.

CONTROLE DE CONTACTANTES

Considerando indicadores de resistências primária e adquirida, custo, sofrimento humano (tratar alguém que não está doente) e, portanto, de factibilidade, acreditamos que, para o Brasil, no controle dos comunicantes de casos-índice TBMR, seriam recomendáveis as seguintes medidas: radiografia de tórax, baciloscopia e/ou cultura de escarro em sintomáticos respiratórios e seguimento ambulatorial semestral durante três anos, em todo comunicante adulto de foco multirresistente.

Crianças - Dada a impossibilidade de utilizar as drogas para multirresistência em crianças (menores de 12 anos), pelos seus efeitos colaterais conhecidos e, sobretudo, pelos

desconhecidos, recomenda-se os mesmos critérios de acompanhamento e eventual detecção de doença. Em caso de diagnóstico de doença em menores contaminados por foco adulto portador de TBMR, sugere-se tratar com esquema RHZE (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), monitorizando clínica, radiológica e bacteriologicamente. Em caso que a cultura revelar padrão de resistência semelhante ao caso-índice, considerar, individualmente, a viabilidade de substituir o esquema RHZE e tratar com as drogas alternativas para TBMR.

TBMR e vacina BCG - Sem aqui entrar no mérito da metodologia de cada um, vários estudos já comprovaram o efeito protetor da vacina BCG contra formas graves e disseminadas de tuberculose. Entretanto, não se encontram na literatura experiências com uso da vacina BCG em controle de comunicantes. Recente estudo brasileiro encontrou relação entre o uso da vacina BCG e o não desenvolvimento de doença ativa multirresistente entre comunicantes de casos TBMR.

Seria técnica e eticamente recomendável o desenvolvimento de metodologia de estudos prospectivos para testar a efetividade do uso profilático de vacina BCG (afastada a infecção pelo HIV) e de regime de droga(s) entre comunicantes de foco multirresistente.

Como método de comprovada utilidade a ser associado à investigação epidemiológica convencional, na compreensão e no controle da transmissão da TB-MR, estaria a técnica RFLP (*restriction fragment length polymorphism* ou *DNA finger printing*). Trata-se de método de biologia molecular de custo moderado, capaz de identificar cepas de *M. tuberculosis* e, portanto, de rastrear a cadeia de transmissão a partir de um caso-índice. É apropriado para estudos em comunidades fechadas, para a identificação de reativação endógena e de reinfeção exógena, para controle de qualidade em laboratórios de micobacteriologia (na detecção de contaminação cruzada). Seu papel na análise da transmissão em comunidades necessita de mais estudos.

Com a devida análise de custo e de efetividade para uso desta metodologia, à luz das prioridades do PNCT neste momento, recomenda-se que sejam desenvolvidos estudos entre comunicantes de pacientes MR, para validação da mesma nestes grupos.

Baseados na experiência nacional dos vários centros que desenvolveram e desenvolvem ensaios testando esquemas para determinar efetividade de tratamento de casos TBMR e, ainda, na literatura internacional, sugere-se o desenvolvimento de um novo estudo nacional que venha a gerar informação mais consistente e possível de ser adotada pelo PNCT. Nesse sentido, sugere-se: ensaio clínico multicêntrico, controlado, para verificação de eficácia e efetividade de esquema terapêutico com quatro ou cinco drogas em casos comprovadamente recém-falidos ao EI e ao EIII ou com resistência primária a três drogas dos mesmos. Os objetivos seriam:

1) verificar a eficácia e a efetividade de um esquema de tratamento para TBMR; 2) comparar o rendimento dos esquemas testados, em relação à taxa de cura, à aderência ao tratamento e ao custo.

O financiamento de estudo(s) deste porte, dada a sua relevância, sugere-se que conte com a participação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E LEITURA

RECOMENDADA

- Alland D, Kalkut GE, Moss AR et al. Transmission of tuberculosis in New York city. Analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med* 1994;330:1710-1716.
- Barinaga M. New test catches drug-resistant TB in the spotlight. *Science* 1993;250:750.
- Barreto AMW, Martins FM. Estudo da resistência primária no Brasil no período de 1986 a 1988. *Bol CNCT* 1988;2:21-25.
- Beck-Sague C, Dooley SW, Hutton M et al. Hospital outbreak of multi-drug-resistant *M. tuberculosis* infections: factors in transmission to staff and HIV infected patients. *JAMA* 1992;268:1280-1286.
- Bermudez LE, Younh LS. New drugs for therapy of Mycobacterial infections. *Curr Opin Infect Dis* 1995;8:428-437.
- Bethlem N. Capítulo Tuberculose (379-448). *Pneumologia*. 4ª ed. Atheneu, 1995.
- Brasil, Ministério da Saúde/FUNASA/PNCT. Documento básico da reunião da avaliação operacional e epidemiológica do PNCT na década de 80. Brasília, 1992, mimeo.
- Brasil. Ministério da Saúde. DNPS/CNCT: Manual de Normas para o Controle da Tuberculose, 4ª edição revisada/modificada. Brasília, 1995.
- Canetti G et al. Bulletin WHO 1969. In: Bethlem N. Cap. Tuberculose, 1995.
- Canetti G, Rist, N, Grosset J. Mésure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. *Tuberc Pneumol* 1963;27:217.
- Castelo A, Jardim JR, Goihman S et al. Comparison of daily and twice-weekly regimens to treat pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1989;2:1173-1176.
- Comissão de Terceira Linha do Hospital Sanatório Partenon. Eficácia terapêutica de esquema de terceira linha ofloxacina-amicacina-tiacetazona-hidrazida para tuberculose multirresistente. *J Pneumol* 1995;21:225-231.
- Commission de Traitement de l'UICT. Considerations sur les médicaments anti-tuberculeux et recommandations sur les regimes de chimiothérapie. *Rev Fr Mal Respir* 1976;4:157-162.
- Coord. Nacional de Pneumo Sanitária, Min. da Saúde, Relatório anual do PNCT de 1995, mimeo.
- Crowle AJ, Sbarbaro JA, Judson FN. The effect of ethambutol on tubercle bacilli within cultured human macrophages. *Am Rev Resp Dis* 1985;132:742-745.
- Dalcolmo MP, Fiúza de Melo F, Afíune JB et al. Esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente. *Bol Pneum Sanit* 1995;2: jul-dez.
- Edlin BR, Tokars JL, Grieco MG et al. An outbreak of multidrug resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1514-1521.
- Ferrazoli L, Palaci M, Telles MAS et al. Catalase expression, kat G, and MIC of isoniazid for *M. tuberculosis* from São Paulo, Brazil. *J Infect Dis* 1995;171:237-240.
- Fischl MA, George LD, Uttamchandani RE. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple drug-resistant bacilli. *Ann Intern Med* 1992;117:184-190.
- Fiúza de Melo F, Afíune JB, Garcia Ribeiro LH et al. Resistência primária do *M. tuberculosis* num serviço ambulatorial de referência em São Paulo – evolução por três décadas e comparação com outros estudos nacionais. *J Pneumol* 1996;22:3-8.
- Fiúza de Melo F, Ide Neto J, Seiscento M et al. Tuberculose multirresistente. *J Pneumol* 1993;19:73-82.
- FNS/CENEPI/CNPS/Centro de Referência Prof. Hélio Fraga-Ministério da Saúde. Manual de Bacteriologia da Tuberculose, 2ª edição revisada e ampliada. Rio de Janeiro, 1994.
- Frieden TR, Sterling T, Pablo-Mendes A et al. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993;328:521-526.
- Friedman Lloyd N. Tuberculosis: current concepts and treatment. CRS Press, 1994.
- Goble A. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-532.
- Grosset J. Bacteriologic basis of short course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980;1:231-243.
- Groupe d'études et de traitement des infections à mycobactéries résistantes. La rifabutine dans le traitement des infections à mycobactéries résistantes à la rifampicine. *Rev Mal Resp* 1989;68:335-342.
- Guimarães CA, Montessi J, Marisco GA et al. A cirurgia da tuberculose pulmonar multirresistente. *J Pneumol* 1996;22(Supl 1):S14-15.
- Heifets L, Lindholm-Levy T. Bacteriostatic and bactericidal activity of ciprofloxacin and ofloxacin against *M. tuberculosis* and Mycobacterium complex. *Tubercle* 1987;68:267.
- Herrera D, Cano R, Godoy P et al. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak on HIV ward – Madrid, Spain, 1991-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:330-333.
- Hobby GL. Primary drug resistance in tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1962;86:839-846 Parte I e idem 1963;87:29-36 Parte II.
- Iseman MD, Madsen L, Goble M et al. Surgical intervention in treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *M. tuberculosis*. *Am Rev Resp Dis* 1990;141:623-625.
- Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993;329:784-791.
- IUATLD Newsletter Joint Statements of the IUATLD and the WHO feb 1994:10-19.
- Jacobs Jr WR, Barletta RG, Udani R et al. Rapid assessment of drug susceptibilities by means of luciferase reporter phages. *Science* 1993;260:819-822.
- Korolkovas A. Antibióticos não betalactâmicos. *Rev Bras Clin Ter* 1982;11:233-271.
- Kritski AL, Dalcolmo MP, Bravo de Souza R et al. Tuberculose entre profissionais de saúde. Risco ocupacional? *J Pneumol* 1993;19:113-121.
- Kritski AL, Marques MJO, Rabahi MF et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Rev Resp Crit Care Med* 1996;153:331-335.
- Lazslo A, Grass W, Kornblum J et al. Comparative susceptibility testing of *M. tuberculosis* with second-line drugs using conventional solid and Bactec liquid media. Abstract, ICAAC, 1993.
- Leysen DC, Haemers A, Pattyn SR. Mycobacteria and the new quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1-5.
- McClatchy KJ. Antituberculosis drug: mechanisms of action, drug resistance, susceptibility testing, and assays of activity in biological fluids. *Antibiotics in Laboratory in Medicine. Antituberculosis Drugs* 1980;135-169.

42. McCune RN, Tompsett R, Mc Dermott W. The fate of *M. tuberculosis* in mouse tissue. The conversion of tuberculosis infection to the latent state by the administration of pyrazinamide and a compassion. *Drug J Exp Med* 1956;104:7631.
43. Menzies D, Fanning A, Yuan L et al. Tuberculosis among health care workers. *N Engl J Med* 1995;332:92-97.
44. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Boletim AIDS 1996, Ano XI nº 3 – semana epidemiológica – 23 a 25 junho a agosto 1996.
45. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to the short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:423-430.
46. Mitchison DA. Mechanisms of drug action in short-course chemotherapy. *Bull Int Union Tuberc* 1985;60:34-37.
47. Morcillo N, Alito A, Romano M et al. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak in Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1996;5645-5647.
48. Nadler JP, Berger J, Word JA. Amoxicillin-clavulanic acid for treating drug resistant *M. tuberculosis*. *Chest* 1991;99:1025-1026.
49. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;41.
50. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to health care workers and HIV-infected patients in an urban hospital Florida. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39:718-722.
51. Parenti F. New experimental drugs for the treatment of tuberculosis. *Ver Inf Dis* 1989;II(Suppl 2):S479-483.
52. Piddock L.J.N. Mechanisms of resistance to fluorquinolones: state of the art. 1992-1994. *Drugs* 1995;49(Suppl 2):29-35.
53. Rastogi N, Goh KS. In vitro activity of the new difluorinated quinolone sparfloxacin (AT4140) against *M. tuberculosis* compared with activities of ofloxacin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:1933-1935.
54. Rigouts L, Portaels F. Restriction fragment length polymorphism analysis of drug resistant *M. tuberculosis* isolated in Belgium. *Acta Clin Belg* 1994;49:5-11.
55. Riley LW. Drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 2): S442-446.
56. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle* 1976;57:275-279.
57. Snider DE, Onorato IM. Chapter epidemiology in tuberculosis. In: Rossman M, MacGregor RR. Ed. McGraw-Hill, 1995;3-17.
58. Sullivan EA, Kreiswirth BN, Palumbo L et al. Emergence of fluoroquinolone resistant tuberculosis in New York City. *Lancet* 1995;354:1148-1150.
59. TB: A global emergency. *DOC. WHO TB/94.77*.
60. Telenti A, Imboden P, Marchesi F et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *M. tuberculosis*. *Lancet* 1993;341:647-650
61. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P et al. Multidrug resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 1995;333:907-911.
62. Tsukamura M. In vitro antituberculosis activity of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280). *Am Ver Resp Dis* 1985;131:348-351.
63. Uttley AHC, Collins CH. In vitro activity of ciprofloxacin in combination with standard antituberculous drugs against *M. tuberculosis*. *Tubercle* 1988;59:193-195.
64. Varedzisz BP, Grosset J, Kantor I et al. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. *Tuber Lung Dis* 1994;75:1-7.
65. Wayne LG, Sramek H. Metronidazole is bactericidal to dormant cells of *M. tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2054-2058.
66. Yawalkar SJ, Vischer W. Lamprene (clofazimine) in leprosy. *Lep Rev* 1979;50:135-144.
67. Zhang Y, Heym B, Allen B et al. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *M. tuberculosis*. *Nature* 1992;358:591.

CAPÍTULO 5 - PREVENÇÃO

5.1. REVACINAÇÃO COM BCG

PERGUNTAS FORMULADAS

- 1) *Quais são os fundamentos para adotar a medida de revacinação BCG no Brasil?*
- 2) *Que faixas etárias se beneficiariam mais com esta medida?*
- 3) *Que condutas tomar frente a efeitos indesejáveis do BCG na revacinação?*

INTRODUÇÃO

As pesquisas sobre a revacinação BCG em diversos países não tiveram metodologia uniforme e seus resultados são conflitantes, isto é, uns evidenciam a eficácia da vacina enquanto outros não. Igualmente se sabe que alguns pesquisadores julgam que os desenhos desses estudos são pouco robustos para a avaliação da eficácia da revacinação. Os resultados favoráveis sugerem que a não adoção da revacinação excluiria do benefício potencial desta profilaxia os adolescentes e adultos jovens.

BASES PARA A REVACINAÇÃO

A recomendação de revacinar com BCG feita pela Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária tem como base os resultados favoráveis já disponíveis na literatura. Fatores que reforçam indiretamente essa recomendação incluem: 1) o agravamento da situação epidemiológica da tuberculose no Brasil; 2) a ocorrência preocupante de formas agudas como a meningoencefalite, acometendo também faixas etárias maiores, subseqüentes à que já é protegida pela vacinação do recém-nascido; 3) a epidemia da infecção pelo HIV; 4) está bem documentado o decréscimo da imunidade vacinal conferida pelo BCG, que atinge níveis mínimos em um tempo médio de 10 anos. Acresce ainda, que recentes publicações evidenciam igualmente a eficácia da revacinação com BCG na hanseníase.

Pesquisas sobre a revacinação BCG apoiadas pelo Ministério da Saúde estão sendo desenvolvidas, esperando-se que seus resultados possam contribuir substantivamente para o aumento do conhecimento sobre a efetividade da revacinação no Brasil. Outras pesquisas em populações nas quais a revacinação já esteja em andamento devem ser encorajadas e trarão novos subsídios para a atual política de revacinação.

FAIXA ETÁRIA PARA REVACINAÇÃO

A idade mais adequada para revacinação com BCG continua de certo modo especulativa devido à ausência de um

teste para mensuração da imunidade que possa ser aplicado na rotina dos serviços de saúde. Entretanto, a seleção da faixa etária deve considerar o prolongamento da imunidade pelo menos até o início da idade adulta. Sugere-se revacinar entre os 6 e os 14 anos, considerando as condições epidemiológicas e operacionais de cada região para a implementação desta estratégia.

EFEITOS ADVERSOS NA REVACINAÇÃO

O BCG é a vacina que menos reações adversas produz. Entre as cepas utilizadas, a cepa brasileira (Moreau) é a que tem menor potencial de efeitos colaterais. Quando aplicada para revacinação, essa vacina poderá produzir nódulo, eritema e ulceração exacerbadas e o processo de cicatrização mais rápido do que na primeira dose (fenômeno de Koch). Apesar da pouca frequência das reações indesejáveis, a introdução da revacinação na rotina deve ser acompanhada de vigilância para que se conheça melhor a magnitude destas reações. Quando ocorrerem fenômenos colaterais, o procedimento deve ser o mesmo utilizado na situação da vacinação do recém-nascido.

LITERATURA RECOMENDADA

1. Brasil. DNPS/FNS/MS. 2º Informe Técnico sobre Vacinação/Revacinação BCG, Brasília, 1994.
2. Brasil. PNI/FNS/MS. Manual de Normas de Vacinação - PNI, Brasília, 1994.
3. Brasil. PNI/FNS/MS. Manual de Procedimentos para Vacinação. 2ª ed. Revista, ampliada e atualizada, Brasília, 1994.
4. Lugosi L. Resultats de l'analyse de l'efficacite de la vaccination BCG de 1959 a 1983 dans la lutte contre la tuberculose en Hongrie. Bull Union Int Tuber Mal Respir 1987;62:16.
5. Organização Pan-Americana de Saúde. Publicação Científica Nº 495, 1987.
6. Romanus V. Tuberculosis in BCG immunized and unimmunized children in Sweden. Pediatr Infect Dis J 1987;6:272.
7. WHO Expert Comitée on Tuberculosis. 9º. Report Tech Resp Series 552, 1974.
8. WHO programme and global programme on vaccines. OMS ano 70, 11 agosto 1995.

5.2. QUIMIOPROFILAXIA

QUESTÕES FORMULADAS

- 1) *A quimioprofilaxia com isoniazida deveria ter seu uso ampliado no país? Em que grupos e situações?*
- 2) *Quais as alternativas para profilaxia nos contactantes de pacientes isonioazida-resistentes?*
- 3) *Poder-se-ia recomendar repetir a quimioprofilaxia? Em que intervalos?*
- 4) *Quais os rumos recomendáveis para a investigação clínico-epidemiológica nesta área?*

INTRODUÇÃO

A quimioprofilaxia (QP) é uma das mais eficientes armas no combate à tuberculose, mas tem sido subutilizada em praticamente todo o mundo e, especialmente, no Brasil, cujas Normas a restringem aos seguintes grupos de população: 1) contactantes com menos de 5 anos, não vacinados e reatores a prova tuberculínica e, naturalmente, sem evidência de tuberculose; 2) recém-nascidos coabitantes de foco bacilífero; 3) alguns casos particulares de AIDS ou soropositivos para o HIV; 4) contactantes intradomiciliares de bacilíferos e imunodeprimidos.

Mesmo considerando que a QP não é prioridade estratégica no combate à tuberculose, é aconselhável expandi-la e torná-la rotina em maior número de centros de saúde.

A QP mais adotada, inclusive no Brasil, é com H (10mg/kg até 300mg/dia), diariamente por 6 meses. Há evidências de que tomadas de 2 vezes por semana (600-900mg), de forma supervisionada, seja igualmente satisfatória, em termos de proteção.

Sua ação favorável já está suficientemente demonstrada em diversas situações, como: a) contactantes próximos, com prova tuberculínica positiva de focos bacilíferos e independentemente da idade; b) conversores recentes (até 2 anos) do teste tuberculínico; c) reatores a prova tuberculínica e com condições clínicas associadas à imunodepressão e/ou à elevada incidência de tuberculose, como alcoolistas, diabéticos insulino-dependentes, silicóticos, gastrectomizados, nefropatas graves, portadores de linfomas, uso prolongado de corticóides, quimioterapia antineoplásica, "by-pass" intestinal e, especialmente, nos HIV soropositivos ou com AIDS e usuários de drogas IV; d) portadores de alterações radiológicas compatíveis com cicatrizes de tuberculose e não submetidos anteriormente à quimioterapia adequada; e) pessoas consideradas de alto risco para tuberculose (foco familiar), mesmo com PPD negativo, como ocorre em recém-nascidos e pacientes com AIDS. Em alguns países com baixa incidência de tuberculose e em pessoas reatoras ao PPD é discutida a QP independentemente da idade. No Brasil, tal medida seria injustificável.

A não utilização em maior escala no Brasil é explicada por diferentes fatores, como: a) em crianças e adultos jovens, a vacinação prévia com BCG já ofereceria um grau adequado de proteção e impediria a valorização do teste tuberculínico como verificador de infecção; b) a quase impossibilidade de se obter aderência a tratamento prolongado em pessoas assintomáticas; c) a dificuldade prática de serem examinados sobretudo os contactantes aparentemente saudáveis, pois deveriam comparecer ao centro de saúde várias vezes em curto espaço de tempo; d) a dificuldade em se fazer investigações e QP em grupos poucos cooperativos, como drogados e alcoolistas; e) a estrutura deficiente de muitos centros de saúde; f) o temor de efeitos colaterais

(principalmente hepatite) e cuja incidência poderia ser maior que o risco de adoecimento, o que imporia a necessidade de exames laboratoriais freqüentes; g) a possibilidade de propiciar o aparecimento de mutantes resistentes à H; h) a inexistência de experiência relacionada à QP em contactantes de portadores de bacilos multirresistentes.

Alguns desses fatores alegados são verdadeiros e quase intransponíveis; outros, entretanto, estão associados a preconceitos injustificáveis. Entre os últimos, destacam-se:

BCG – a proteção oferecida por vacinação prévia é de, no máximo, 80% (população geral e não em pessoas com risco elevado). Diferentemente da infecção natural, na qual permanece por anos inalterada, a reatividade cutânea tuberculínica vacinal diminui progressivamente e, mesmo em contactantes intradomiciliares de foco positivo, a negatividade pode chegar a 50%. Assim, a prova tuberculínica positiva em contactantes previamente vacinados deve ser interpretada como marcador de infecção.

Os efeitos colaterais são mínimos, somente sendo indicados exames laboratoriais para confirmação de eventual hepatopatia isoniazida-relacionada quando houver queixa. É fundamental, entretanto, que o candidato à QP seja esclarecido completamente em relação a efeitos colaterais.

Não há possibilidade de a H profilática proporcionar o aparecimento de mutantes resistentes a ela, pois a população bacilar é pequena.

Os contactantes de pacientes com bacilos resistentes poderiam ser adequadamente protegidos por E+Z (se não houver resistência a elas) ou, como recomenda o CDC norte-americano, por quinolona + Z. Outras possibilidades incluem o uso da H se a população bacilar não for 100% resistente a esta droga e o simples acompanhamento. A experiência universal, entretanto, é incipiente e inconclusiva.

O custo da QP é compensado pela economia resultante do não adoecimento de grande número de pessoas. Assim, por exemplo, é estimada uma redução de 80% na taxa de adoecimento de comunicantes de pacientes bacilíferos, estendendo-se o benefício por no mínimo 10 anos.

Em conclusão, sugere-se que a QP seja recomendada e implementada para os seguintes grupos: contactantes próximos (PPD \geq 5mm, geralmente domiciliares) de bacilíferos e independentemente da idade e de vacinação prévia de BCG. Recomenda-se ainda que os contactantes não reatores sejam submetidos a novo teste dentro de 2 a 3 meses.

Manter as demais recomendações das normas, ampliando-se a cobertura dos grupos de alto risco, com divulgação intensiva aos especialistas que tratam destes grupos.

Desde que já está universalmente estabelecido o valor da quimioprofilaxia na redução do risco de adoecimento, este Consenso recomenda a quimioprofilaxia da tuberculose não só nos grupos referidos no Manual de Normas, como também nos seguintes grupos:

- Sempre que afastada a presença de tuberculose em atividade e comunicante domiciliar ou próximo de doente bacilífero, reator (5mm) ao teste tuberculínico, independentemente de vacinação BCG.

- Conversores (de PPD não reator para reator forte) recentes (até 2 anos) ao teste tuberculínico.

- Reatores ao PPD e com condições clínicas associadas à imunodepressão e/ou à elevada incidência de tuberculose, tais como: alcoolistas, diabéticos insulino-dependentes, silicóticos, nefropatia grave, linfomas, em uso de quimioterapia antineoplásica, ou em uso prolongado de corticosteróides, portadores de "by-pass" intestinal, soropositivos para o HIV ou com AIDS e usuários de drogas IV.

- Portadores de imagens radiográficas (lesão fibrótica) compatíveis com tuberculose inativa, sem história de quimioterapia prévia adequada.

- Em situação de alto risco de adoecimento por tuberculose, tais como exposição próxima à fonte de contágio de recém-nascido de HIV positivo, independentemente do teste tuberculínico.

Há situações especiais em que se justificaria a substituição da isoniazida na quimioprofilaxia. Estas seriam:

- Intolerância/toxicidade à isoniazida. Nestes casos, recomenda-se o uso de rifampicina na dose diária de 10mg por quilo de peso (máximo de 600mg), por 3 meses.

- Como mencionado acima, nos contactantes de foco TBMR. Embora se saiba reconhecidamente limitada a experiência nacional e internacional nesta área, os *Centers of Disease Control (CDC)* norte-americanos recomendam usar drogas às quais os bacilos da fonte não sejam resistentes, como quinolona + Z, porém não há publicação até o momento de resultados relacionados a esta medida. Este Consenso recomenda que seja definido esquema profilático para esses casos em centros de referência.

Como perspectivas e rumos para a investigação neste campo permanecem os pontos seguintes: quimioterapia intermitente; quimioprofilaxia em comunicantes de pacientes portadores de bacilos resistentes; redução do tempo de quimioprofilaxia com outros esquemas quimioterápicos; repetição de quimioprofilaxia pós reinfecção exógena - esquema e intervalos.

Nota - No Manual de Normas, no capítulo sobre controle de comunicantes, é dito que o comunicante menor que 5 anos de idade, não vacinado com BCG, com exames clínico e radiológico normais, e não reator à prova tuberculínica, deve ser vacinado com BCG. Este Consenso sugere que a vacinação só se dê após retestagem tuberculínica após 4 a 8 semanas confirmando a não reatividade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E LEITURA RECOMENDADA

1. A strategic plan for the elimination of tuberculosis in the United States. *MMWR* 1989;38(S-3):1-23.
2. ATS guidelines. Control of tuberculosis in the U.S. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1623-1633.
3. ATS. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:355-363.
4. Bradford WZ, Martin JN, Schechter ALRGF, Hopewell PC, Small PM. The changing epidemiology of acquired drug-resistant tuberculosis in San Francisco, USA. *Lancet* 1996;348:928-931.
5. Camins BC, Bock N, Watkins DL, Blumberg HM. Acceptance of isoniazid preventive therapy by health care workers after tuberculin skin test conversion. *JAMA* 1996;275:1013-1015.
6. Dash LA, Comstock GW, Flynn JPG. Isoniazid preventive therapy. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:1039-1044.
7. Famine-affected, refugee, and displaced populations: recommendations for Public Health Issues. *MMWR* 1992;41(RR-13):1-74.
8. Fitzgerald JM, Gafni A. A cost-effectiveness analysis of the routine use of isoniazid prophylaxis in patients with a positive Mantoux skin test. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:848-853.
9. Glassroth J, Bailey WC, Hopewell PC, Schechter G, Harden JW. Why tuberculosis is not prevented. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1236-1240.
10. Graham NM, Galai N, Nelson KE, Astemborski K, Bonds M, Rizzo RT, Sheeley L, Vlahov D. Effect of isoniazid chemoprophylaxis on HIV-related mycobacterial disease. *Arch Intern Med* 1996;156:889-894.
11. Hoskyns EW, Simpson H, Monk S. Use of the 1 tuberculin unit (TU) Mantoux test in the assessment of tuberculous infection in children following neonatal BCG vaccination. *Thorax* 1994;49:1006-1009.
12. Kornbluth RS, McCutchan JA. Skin test responses as predictors of tuberculous infection and of progression in HIV-infected persons. *Ann Intern Med* 1993;119(Ed):241-242.
13. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, Parras F, Pérez-Tascón M, Miralles P, Vicente T, Alberdi JC, Cosin J, López-Gay D. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1993;119:194-198.
14. Mori MA, Leonardson G, Welty TK. The benefits of isoniazid chemoprophylaxis and risk factors for tuberculosis among Oglala sioux Indians. *Arch Intern Med* 1992;152:547-550.
15. Morrone N, Cruvinel MC. Incidência de tuberculose-doença e de teste tuberculínico positivo em crianças expostas a pacientes com tuberculose. Importância dos fatores ligados à fonte e à criança, até mesmo vacinação prévia com BCG intradérmico. *Rev Assoc Med Bras* 1983; 29:182-188.
16. Moulding T. Decision analysis, public health policy, and isoniazid chemoprophylaxis for young adult tuberculin skin reactors. *Arch Intern Med* 1991;151:2101.
17. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. Meeting the challenge of multidrug-resistant tuberculosis: summary of a conference. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992;41(RR-11):1-70.
18. Screening for tuberculosis and tuberculous infection in high-risk populations and the use of preventive therapy for tuberculous infection in the United States. *MMWR* 1990;39(RR-8):1-12.
19. Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbaum E. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992;268:504-509.
20. Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid. *JAMA* 1986;255:1579-1583.
21. Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:494-497.

5.3. ABORDAGEM DE CONTACTANTES

QUESTÕES FORMULADAS

- 1) Qual o conceito de contactante?
- 2) Quais seriam os contactantes prioritários para ações dos programas de tuberculose?
- 3) Como operacionalizar o controle e aderência dos contactantes?

Observação – Este Consenso, seguindo a sugestão da maior parte dos seus participantes, substitui a denominação “comunicante” até então utilizada, por considerar que o termo “contactante” melhor define a pessoa que se relaciona com o foco transmissor da tuberculose.

INTRODUÇÃO

A tuberculose permanece ainda hoje como uma das principais causas de morbiletalidade em países em desenvolvimento. De acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde, existem hoje no mundo cerca de 8 milhões de casos de tuberculose-doença; estes casos infectam outras 50 a 100 milhões de pessoas (principalmente crianças) a cada ano. Calcula-se que a cada segundo uma nova pessoa é infectada pelo *M. tuberculosis*. Um terço da população mundial já está infectada pelo bacilo (WHO, 1996). A tuberculose é a responsável pela morte de 170.000 crianças a cada ano e é, atualmente, a principal causa de morte por doença infecciosa entre adultos em todo o mundo, superando as mortes devidas à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), malária e outras doenças tropicais juntas. Estima-se que, nesta década, 300 milhões de pessoas serão infectadas pelo bacilo de Koch e 90 milhões desenvolverão a doença, causando a morte de 30 milhões. A preocupação em relação ao potencial que assumiu a endemia da tuberculose no mundo é tal que, em abril de 1993, a OMS, numa declaração inédita para esta instituição, reconhece ser esta uma condição de “emergência global”.

Contato diário prolongado e precauções impróprias tomadas para proteção fazem com que contatos de comunidade sejam um modelo inadequado para transmissão da tuberculose. Raffalli *et al.* revisaram mais de 70 surtos, em que escolares foram a população mais atingida, e concluíram que o retarde de diagnóstico do caso-índice, associado à exposição prolongada, inadequada ventilação e à superpopulação, são os fatores que contribuem para a maioria dos surtos. Boileau *et al.* identificaram o caso-índice em 42% dos casos de tuberculose de criança. Kimerling *et al.* concluem que aprimorar a investigação de contatos é essencial para prevenir a tuberculose na criança.

São atualmente reconhecidos como populações de risco de se infectarem pelo *M. tuberculosis* os profissionais de saúde, os que trabalham em consultórios médico e dentário e pessoas contactantes de tuberculose em vôos de longa

duração. Os contactantes do *M. tuberculosis* multirresistente não são diferentes e têm um risco de adoecimento de 1,6 caso/1.000 pessoas/mês. Nos pacientes com AIDS o risco de adoecimento é de 37% nos primeiros cinco meses após a primoinfecção e de 8% a cada ano ao longo da vida.

Mesmo nos países desenvolvidos, onde parecia estar sob controle, a tuberculose volta a ser um problema de alta relevância. A queda progressiva no número de casos registrados nos EUA, a partir de 1984, começa a não ser mais observada, acompanhada desde 1986 por um aumento real no número de casos: estima-se que de 1985 a 1991 tenham ocorrido 39.000 casos acima do esperado. A recente mudança observada na epidemiologia da tuberculose, nos EUA e em alguns países da Europa Ocidental, pode ser atribuída a vários fatores: aumento dos níveis de pobreza, imigração de pessoas de regiões de alta prevalência de tuberculose, transmissão em ambientes de alto risco (hospitais, prisões, centros de tratamento para toxicod dependência, albergues) e, epidemia de HIV/AIDS. Nos países em desenvolvimento, particularmente na África, a presença de desnutrição em larga escala, juntamente com a epidemia do HIV/AIDS, são fatores determinantes para o aumento do número de casos.

Sendo uma doença de transmissão aérea, o aumento no número de casos de bacilíferos causará em maior risco de transmissão da doença para as demais pessoas. Estudos recentes realizados na cidade de Nova York, utilizando análise através de RFLP (*restriction-fragment length polymorphism*), mostram que, de um terço a metade dos casos de tuberculose naquela cidade são devidos à transmissão recente do Bacilo de Koch.

Dois estudos recentes foram realizados em Barcelona avaliando os fatores associados à ocorrência de casos secundários. Em um dos trabalhos, encontraram que a ocorrência de casos secundários de tuberculose foi maior entre os contactantes de pacientes bacilíferos do que dos não bacilíferos (7,6% x 2,8%, *odds ratio* 2,2). Entre 322 contactantes de bacilíferos, os fatores preditores de risco associados aos casos secundários foram: grau de intimidade, densidade de bacilos no escarro, idade mais avançada do caso-índice (> 65 anos), idade mais baixa do comunicante (< 15 anos) e o contactante ser homem. No segundo estudo, avaliando pacientes soropositivos para o HIV, os contactantes destes revelaram maior risco de apresentar doença em atividade do que os contactantes de pacientes HIV negativos. Desses HIV soropositivos, 78% eram usuários de droga intravenosa (UDI), sendo que 94% dos casos secundários ocorreram entre contactantes de usuários de droga.

Um estudo realizado no Rio Grande do Sul encontrou uma taxa de tuberculose ativa, entre os contactantes adultos, de 1,3% e, entre crianças não vacinadas com o BCG, esse valor foi de 10%. Não houve casos de adoecimento entre crianças vacinadas. De 93 contactantes menores de

15 anos que não eram vacinados com BCG, 42 (45%) apresentaram prova tuberculínica positiva; destes, 13 (65%) tiveram o diagnóstico de tuberculose ativa. A taxa de viragem tuberculínica foi de 9,5%.

A investigação dos contactantes está indicada somente quando a meta da OMS – de 85% de casos-índices com tratamento completo – é alcançada, quando a infra-estrutura do programa permite e quando aos contactantes infectados se pode oferecer quimioprofilaxia adequada. A investigação dos contactantes contribui para o controle da tuberculose, seja direta, através da detecção da fonte de infecção, ou indiretamente, através da prevenção de novos casos.

DEFINIÇÕES E CONCEITOS

• **Contactante:** toda pessoa que convive com um doente de tuberculose.

a) **Intradomiciliar:** toda pessoa que coabita com um doente de tuberculose.

b) **Extradomiciliar:** toda pessoa que compartilha com o doente de tuberculose de ambientes comuns, sejam ambientes de lazer ou trabalho (escola, escritório) ou ambientes institucionais (presídios, manicômios, hospitais).

• **Viragem tuberculínica:** definida pela ATS (*American Thoracic Society*) como um aumento de endureção > 10mm na prova tuberculínica prévia a atual, num intervalo de 2 anos, entre os menores de 35 anos. Entre os maiores de 35 anos o aumento deve ser superior a 15mm.

• **Risco de adoecimento de acordo com a forma clínica da tuberculose**

A Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária (CNPS-MS) admite que o risco de adoecimento, na população geral, é de 5% nos dois primeiros anos, no grupo de conversor recente, e de 5% ao longo da vida para os reatores à tuberculina há mais de 2 anos, ou seja, o grupo de conversor não recente. Crianças contactantes intradomiciliares de pacientes com tuberculose pulmonar bacilífera apresentam risco maior de infecção do que as contactantes de tuberculose com baciloscopia negativa. O estudo de Van Geuns *et al.* corrobora a noção de que o risco de infecção está mais associado ao perfil bacteriológico do paciente do que à natureza do contato.

Em nosso meio, Picon *et al.*, avaliando contactantes de pacientes com escarro negativo e de pacientes com tuberculose extrapulmonar, encontraram prevalência de 0,21% (2/939). Entre os contactantes de bacilíferos, a prevalência de tuberculose foi de 3,3% (19/565) em todo o grupo, alcançando 17,4% (19/110), quando considerados apenas os sintomáticos respiratórios. Entretanto, 43,7% dos comunicantes, no estudo de Picon, não foram investigados. Estes achados são semelhantes àqueles encontrados na literatura, na qual a prevalência de tuberculose entre contactantes de pacientes com baciloscopia positiva e negativa do escarro fo-

ram, respectivamente, de 15% a 20% e 1% a 4%. Lemos *et al.*, estudando uma população de comunicantes de baixa renda na Bahia, mostraram 19 casos de tuberculose entre 227 contactantes estudados (8,4%).

• **Estudos de custo-efetividade na avaliação de contactantes**

O cálculo de custo na investigação de contactantes abaixo relatado se baseia nos dados do estudo realizado no Rio Grande do Sul (Picon *et al.*, 1989). Nesta investigação, todos os contactantes foram submetidos à consulta médica (custo aproximado de R\$ 2,50) e aqueles com sintomas prosseguiram a avaliação, com, pelo menos, uma radiografia de tórax (R\$ 8,00), pesquisa de BAAR em uma amostra de escarro (R\$ 3,00) e prova tuberculínica (R\$ 3,00). Encontramos os seguintes custos para cada caso de tuberculose diagnosticado: a) adultos sintomáticos: R\$ 292,00; b) crianças sintomáticas BCG +: R\$ 183,00; c) criança sintomática BCG – (negativo): R\$ 79,00. No geral, o custo de cada caso de TB descoberto entre os contactantes sintomáticos foi de R\$ 125,90. O custo de tratamento de um caso de tuberculose, em nível ambulatorial, considerando uma eficácia de 100%, é como se segue: custo direto R\$ 137,50, seguridade social (INPS) por 2 meses R\$ 240,00 (ou dois salários-mínimos), além de outros custos não mensuráveis advindos da diminuição da cadeia de transmissão da doença.

Na investigação dos contactantes de pacientes com TP com baciloscopia do escarro negativa e tuberculose extrapulmonar, o custo da investigação de 226 comunicantes foi de R\$ 873,00, e nenhum caso de tuberculose foi diagnosticado. Em outro estudo dos mesmos autores, no qual não foi referido o número de contactantes sintomáticos, o custo foi de R\$ 1.174,00 (incluindo apenas o da consulta médica) por caso de tuberculose diagnosticado entre estes contactantes (2/939).

• **Prioridade na avaliação de contactantes**

a) Contactantes intradomiciliares sintomáticos de pacientes com tuberculose pulmonar bacilífera; b) menores de 15 anos e maiores de 60; c) contactantes portadores de condições predisponentes ao adoecimento (infecção pelo HIV, diabetes, outras imunodeficiências); d) comunicantes extradomiciliares institucionais.

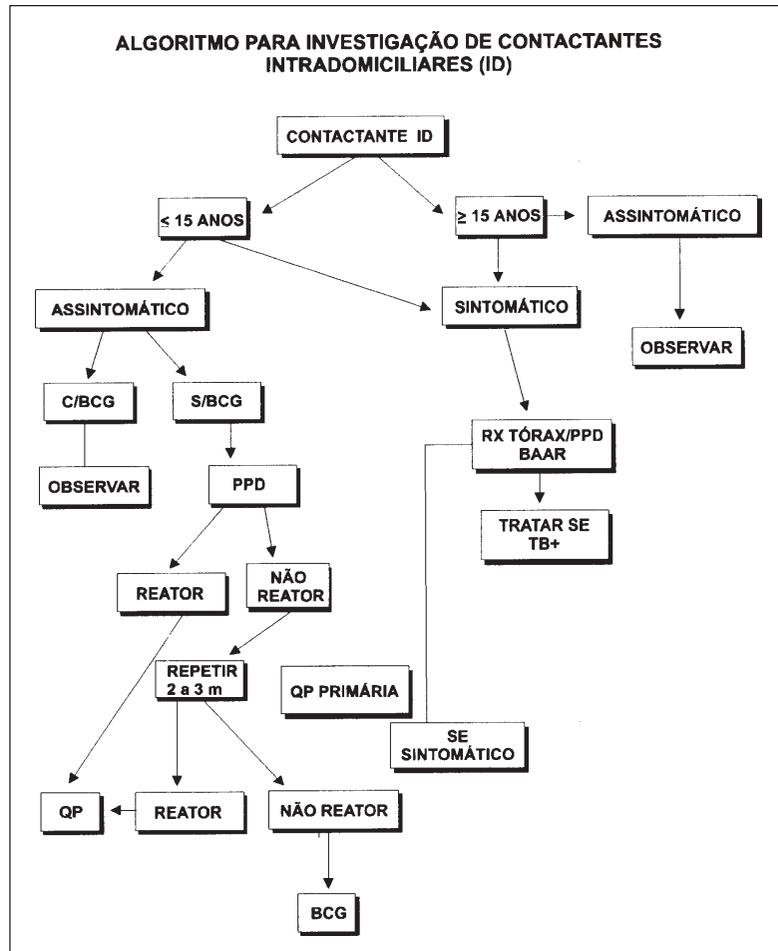
• **Investigação (ver algoritmo)**

Contactos intradomiciliares ou outros em situação de risco, como já mencionado:

– São subdivididos em 2 grupos: igual ou maior de 15 anos e menor de 15 anos.

– Cada subgrupo é subdividido segundo a presença ou ausência de sintomas.

– Os assintomáticos > de 15 anos são observados. Nos < de 15 anos verifica-se se têm ou não cicatriz vacinal de BCG. Se presente, permanecem em observação; e se ausente, fazem o teste tuberculínico e seguem a seqüência recomendada no algoritmo. A quimioprofilaxia no contactante assin-



tomático, que não usou BCG e apresenta PPD não reator, poderá ser indicada com duas finalidades: prevenir o adoecimento e favorecer a aderência nos três meses seguintes.

Os contactantes sintomáticos de qualquer idade serão investigados para tuberculose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E LEITURA

RECOMENDADA

1. Boileau P et al. Tuberculosis in children in Madagascar. Arch Inst Pasteur Madagascar 1995;62:31-36.
2. Cayla JA et al. The influence of intravenous drug use and HIV infection in the transmission of tuberculosis. AIDS 1996;10:95-100.
3. Daley CL et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: an analysis using restriction fragment length polymorphism. N Engl J Med 1992;326:231-235.
4. Giulian WR, Hamburg AM. Investigation of contacts to tuberculosis cases – Symposium Summary, NYC Department of Health, Bureau of Tuberculosis Control, June 7-8, 1996.
5. Harlow RF et al. Tuberculosis risk in the hospital dental practice. Spec Care Dentist 1995;15:50-55.
6. Kimerling ME et al. Childhood tuberculosis in Alabama: epidemiology of disease and indicators of program effectiveness, 1983 to 1993. Pediatr Infect Dis J 1995;14:678-684.
7. Kritski AL et al. Transmission of tuberculosis to close-contacts of patients with multidrug resistant tuberculosis Am J Respir Crit Care Med 1996;153:331-335.
8. MacIntyre CR et al. High rate of transmission of tuberculosis in an office: impact of delayed diagnosis. Clin Infect Dis 1995;21:1170-1174.
9. Morrone e Solha MSS. Incidência de tuberculose doença e de teste tuberculínico positivo em crianças expostas e pacientes com tuberculose. Rev Assoc Med Bras 1983;29:nº 11/12 – Nov/Dez.
10. Picon PD, Rizzon CTC, Ott WP. Tuberculose: epidemiologia, diagnóstico e tratamento em Clínica e Saúde Pública. MEDSI Ed Médica e Científica, 1993.
11. Raffalli J et al. Community-based outbreaks of tuberculosis. Arch Intern Med 1996;156:1053-1060.
12. Rieder LH et al. Epidemiology of tuberculosis in the United States. Epidemiol Rev 1989;11:79-98.
13. Segundo informe técnico sobre a vacinação/revacinação BCG, Ministério da Saúde, 1994, Série Manuais.
14. Stewart GH et al. Tuberculosis in the United Kingdom Public Health legislation should be changed. BMJ 1996;312:775-776.
15. Sundaram V, Driver CR. Resumo de vários estudos de comunicantes de tuberculose. Bureau of Tuberculosis Control. NYC Department of Health, 1996.
16. Zolopa AR et al. HIV and tuberculosis infection in San Francisco's homeless adults. JAMA 1994;272:455-461.

5.4. BIOSSEGURANÇA E ISOLAMENTO RESPIRATÓRIO EM TUBERCULOSE

QUESTÕES FORMULADAS

1) *Quais são as medidas hoje reconhecidas como eficazes no controle da transmissão ambiental da tuberculose? Descrever o estado da arte.*

2) *Quais e como essas medidas podem se adequar às diferentes realidades no Brasil e como definir suas prioridades?*

INTRODUÇÃO

Como já mencionado em capítulos anteriores deste Consenso, devido ao aumento na morbidade e na mortalidade da tuberculose, vários surtos desta doença foram reportados nos últimos anos, muitos dos quais com cepas resistentes aos diversos quimioterápicos, acometendo pacientes de risco e profissionais de saúde. A epidemia de AIDS tem favorecido substancialmente o surgimento de tais surtos devido à rápida progressão que a tuberculose pode apresentar quando associada à infecção pelo HIV.

O risco de transmissão nosocomial de *M. tuberculosis* varia em função das características da instituição, a prevalência local da tuberculose e a efetividade dos programas de controle. Pacientes com tuberculose pulmonar ou laríngea são transmissores mais prováveis da doença. Procedimentos como broncoscopia, entubação endotraqueal, irrigação de abscessos abertos, indução de escarro e tratamento com drogas em aerossóis aumentam o potencial da transmissão. Falhas no reconhecimento, no isolamento e no manejo de pacientes com tuberculose são determinantes importantes de surtos nosocomiais. Pacientes com tuberculose MR podem permanecer infectantes por períodos longos, aumentando o risco da transmissão nosocomial e ocupacional.

Estudo realizado em Hospital-Universitário referência para AIDS no Rio de Janeiro mostrou uma taxa anual de conversão ao teste tuberculínico de aproximadamente 13%, bem maior do que a média de risco anual de infecção no país. Além dos serviços de referência para tuberculose e AIDS, determinadas instituições, tais como presídios, hospitais psiquiátricos, casas de apoio a pacientes com AIDS e albergues, apresentam os maiores riscos de transmissão. Uma vez que pessoas infectadas pelo HIV têm alto risco de desenvolver tuberculose, os hospitais deveriam estar particularmente alertas para a necessidade de prevenir a transmissão de *M. tuberculosis* em locais onde estejam, ao mesmo tempo, pacientes com HIV e tuberculose. A identificação precoce dos casos, o tratamento adequado e medidas administrativas e de engenharia ambiental são prioritárias em tais instituições.

MEDIDAS DE CONTROLE

Não são desenvolvidas de maneira sistemática no país e, quando existem, são parciais e ainda sem medida de impacto. Assim, o texto que se segue diz respeito ao estado da arte no assunto e ao que este Consenso recomenda.

As medidas de controle da transmissão nosocomial da tuberculose se dividem em três categorias: a) administrativas; b) ambientais (ou de engenharia); e c) proteção respiratória.

A) ADMINISTRATIVAS

• *Criação de comissões específicas de controle da infecção tuberculosa*

Constituídas por profissionais de saúde, preferencialmente com experiência em tuberculose, em controle de infecção, em saúde ocupacional e em medidas básicas de engenharia. Devem identificar as áreas de maior risco e ter autoridade para implantar e coordenar as medidas de controle da infecção, tais como isolamento, rotinas de atendimento em setores de internação e ambulatórios. Esse grupo tem a função de verificar determinados "marcadores de eficiência" ou parâmetros do programa de controle, tais como o tempo entre a admissão do paciente na unidade de saúde e a suspeita de tuberculose, entre a suspeição diagnóstica e a realização de exames confirmatórios, entre o pedido de baciloscopia e comunicação do resultado, entre a admissão e início do isolamento do paciente e a duração deste. Deve, ainda, atuar de forma integrada junto à Vigilância Epidemiológica para a notificação de casos, investigação de surtos e seguimento pós-alta. As atividades poderão estar centralizadas nas Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH); em locais onde não exista CCIH (Centros de Saúde), esta função pode ser realizada pelo setor de Vigilância Epidemiológica.

• *Treinamento de profissionais de saúde*

Todos os profissionais que trabalham em instituições de saúde devem receber, por ocasião de sua admissão e periodicamente, orientação sobre o controle da infecção tuberculosa, apropriada às suas responsabilidades. Tal treinamento deve incluir aspectos epidemiológicos da transmissão tuberculosa na instituição, risco ocupacional e práticas profissionais que reduzem a probabilidade de infecção, além das normas de isolamento e de controle da transmissão intra-institucional e do uso de máscaras para proteção respiratória. Deve incluir ainda o propósito dos testes tuberculínicos, a diferença entre tuberculose infecção/doença e a eficácia e segurança da vacinação pelo BCG (assim como o significado do PPD entre vacinados).

• *Adequação do número de leitos de isolamento*

Está baseado no número diário máximo de pacientes necessitando de isolamento por caso suspeito ou confirmado de TB. Este número pode ser parcialmente avaliado consi-

derando-se o risco de a unidade de saúde internar pacientes com tuberculose. Em função da alta prevalência da tuberculose no nosso meio, todas as unidades que prestam atendimento de emergência devem ter no mínimo um quarto de isolamento.

Recomenda-se que o isolamento de pacientes com tuberculose bacilífera se faça em quartos individuais, que permaneçam com as portas fechadas, pela possibilidade de superinfecção. Na falta de quartos suficientes, aceita-se a alocação de mais de um paciente por quarto, desde que apresentem tuberculose confirmada e sem suspeita de resistência medicamentosa (como, por exemplo, retratamento, comunicante de paciente com tuberculose MR). O paciente só deve ser liberado do isolamento após a realização de duas baciloscopias negativas consecutivas, realizadas duas semanas após o início do tratamento.

- *Controle de saúde dos profissionais*

Todos os profissionais de saúde devem ser submetidos a exames de saúde pré-admissional e periódicos, que incluam o teste tuberculínico. Os grupos não-reatores submetidos a risco de infecção ocupacional devem ser incluídos nos programas de realização de prova tuberculínica periódica ou vacinação pelo BCG. Estas medidas, como rotina, ainda carecem de validação em nosso meio. Os casos de conversão recente devem ser avaliados no sentido de se detectar tuberculose em atividade. Não se confirmando a doença, está indicada a quimioprofilaxia.

Todo profissional de saúde com sinais ou sintomas compatíveis com tuberculose deve ser prontamente avaliado, submetido a exame de baciloscopia e outros e não deverá retornar às suas atividades até que este diagnóstico seja excluído ou até que esteja sob tratamento e não seja mais considerado infectante.

Devido ao risco aumentado de rápida progressão do estado de latência ao de tuberculose doença nos pessoas com infecção pelo HIV ou com outras imunodeficiências graves, os profissionais de saúde devem saber se são portadores de alguma dessas condições, ou se estão em uso de drogas que possam levá-los à diminuição importante de sua imunidade. Aconselhamento e testagem para HIV devem ser oferecidos voluntariamente a todos os profissionais de saúde, principalmente para os que possam estar sob risco da infecção pelo HIV. Os profissionais de saúde com deficiência na imunidade celular devem ser orientados a desenvolver atividades em locais com o menor risco possível de exposição ocupacional a *M. tuberculosis*.

- *Inquérito tuberculínico*

No momento da admissão, todos os profissionais de saúde que potencialmente irão atender pacientes com tuberculose devem ser submetidos ao teste tuberculínico. A identificação dos grupos de profissionais com risco potencial de infecção ocupacional por *M. tuberculosis* e a frequência desta exposição devem orientar em quais profissionais se

deve aplicar o teste e com que frequência repeti-lo. Além disso, o teste deve ser repetido sempre que houver exposição a pacientes bacilíferos, sem as devidas precauções no período da exposição. Neste caso o teste deve ser realizado 8 a 12 semanas após o evento. Os testes devem ser administrados e interpretados por pessoal qualificado.

O profissional deve ser orientado quanto ao significado do resultado do teste e este será confidencial. Os não reatores ao primeiro teste tuberculínico deverão receber um novo teste no período máximo de três semanas (*booster*). Este último é que define o estado de reator ou não reator. Os previamente reatores ao PPD e os que já foram tratados para tuberculose não necessitam repetir o teste.

Medidas de controle de natureza administrativa são o componente mais importante de programas de controle da transmissão nosocomial da tuberculose, não só pela sua eficácia comprovada, mas pela relativa facilidade de implantação e o baixo custo, devendo ser a prioridade do programa. Dessa forma, um alto grau de suspeição e rapidez no resultado da baciloscopia são fatores fundamentais para a eficácia do controle da transmissão institucional da tuberculose.

Outro fator importante é o tempo de permanência do paciente bacilífero na instituição, que deverá ser o menor possível. Recomenda-se medidas como consultas com hora marcada e rotinas para identificação e atendimento preferencial de sintomáticos respiratórios e a utilização de salas de espera separadas para diferentes programas, dependendo das condições locais.

B) CONTROLE AMBIENTAL (OU DE ENGENHARIA)

- *Ventilação e pressão negativa*

É de grande importância no controle da transmissão da tuberculose. Tem como objetivo a diminuição da concentração e a remoção das partículas infectantes do recinto. O número mínimo recomendado de trocas do volume de ar por hora (ACH) é de 6 a 12 trocas em quartos de isolamento. São consideradas sob risco todas as áreas nas quais o paciente com tuberculose (confirmada ou suspeita) recebe cuidados, bem como locais de manipulação de material biológico potencialmente contaminados: quartos de isolamento; salas de broncoscopia; de indução de escarro; de nebulização de pentamidina; de pronto atendimento; de necropsia; de espera e laboratório de micobactérias.

O ar proveniente desses locais deve ser dirigido para o exterior da unidade, para áreas afastadas de outros pacientes, dos profissionais de saúde e dos sistemas de captação de ar. Caso não seja viável esse direcionamento, o ar pode ser recirculado, desde que devidamente filtrado, por equipamentos tipo HEPA (*high efficiency particulate air*).

Os locais de risco devem ficar sob pressão negativa em relação aos corredores e áreas adjacentes. Se isso não for factível pelo sistema de ventilação existente, a criação de

pressão positiva nos corredores adjacentes às salas de risco através do uso criterioso das aberturas de portas e janelas auxilia no controle. O uso de ventiladores e exaustores colocados em pontos estratégicos pode ser uma alternativa possível, tanto para aumentar o número de trocas por hora bem como para criar pressão negativa. Tais medidas deverão ser monitorizadas pela comissão de controle.

• *Medidas especiais complementares: filtros e irradiação ultravioleta*

Os filtros tipo HEPA auxiliam no controle da transmissão nosocomial da tuberculose, na medida em que removem as partículas infectantes do ar. São considerados HEPA os filtros que conseguem remover 99,97% das partículas com 3 μ de diâmetro em suspensão. Considerando que essas partículas variam de 1 μ a 5 μ de diâmetro, tais filtros podem ser utilizados com o propósito de removê-las.

São utilizados para purificar o ar de exaustão de ambientes contaminados, recircular o ar para outras salas ou mesmo dentro do próprio ambiente, auxiliando no aumento do número de trocas de ar por hora. Podem ser colocados em dutos de exaustão, no teto das salas ou em unidades móveis de filtração. A maioria destes sistemas tem capacidade de gerar pressão negativa. Há necessidade de manutenção periódica, principalmente na troca do pré-filtro e do elemento HEPA.

A irradiação ultravioleta (UV) é eficaz na inativação do *M. tuberculosis* em condições experimentais. As lâmpadas comerciais de UV usadas com o propósito germicida são a vapor de mercúrio de baixa pressão, que emitem irradiação de UV do tipo C (100-290nm), mais comumente no tamanho de onda de 253,7nm. Podem ser utilizadas no interior de dutos de exaustão ou na irradiação do ar na parte superior de ambientes que possam conter as partículas infectantes. Sua eficácia em modelos experimentais varia em função da intensidade da irradiação, da presença de obstáculos à circulação do ar, do grau de ventilação e do nível de umidade ambiente. Este sistema não é considerado substituto do filtro HEPA se o ar irradiado necessita recircular nas salas, ou se o ar contém uma concentração muito elevada de partículas infectantes. Necessita de pessoal treinado na sua manutenção e tem como um dos principais aspectos negativos a sua capacidade carcinogênica e de produzir ceratoconjuntivites, o que exige o uso sistemático de aparelhos de medição. A eficácia clínica isolada tanto dos filtros HEPA como das lâmpadas UV ainda não foi medida.

c) PROTEÇÃO RESPIRATÓRIA

Recomenda-se que dispositivos de proteção respiratória (máscaras) sejam utilizados pelos profissionais de saúde nas seguintes situações:

– Em quartos onde possam estar pacientes com tuberculose confirmada ou suspeita;

– Em locais de procedimentos médicos com grande potencial de gerar aerossóis pela tosse;

– Em locais onde medidas administrativas e de engenharia não são suficientes para impedir a inalação de partículas infectantes.

As máscaras devem ter a capacidade de filtrar partículas de 5 μ de diâmetro, com eficiência de 95% (tipo N95), e de se adaptar adequadamente a diferentes tipos e formatos de rosto. O NIOSH (*National Institute for Occupational Safety and Health*) norte-americano atualiza regularmente a relação de máscaras disponíveis que preenchem tais requisitos. Podem ser reutilizadas pelo mesmo profissional por períodos de 12 a 20 horas de trabalho, desde que se mantenham íntegras, secas e limpas. As máscaras cirúrgicas comuns não oferecem proteção adequada quando utilizadas pelos profissionais, ficando seu uso restrito na contenção das partículas no momento em que são geradas, sendo então indicadas para os pacientes bacilíferos fora dos locais de isolamento.

Este consenso recomenda normas educacionais sobre a utilização de máscara pelos pacientes e profissionais de saúde no atendimento ambulatorial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E LEITURA RECOMENDADA

1. Chen SK, Vesley D, Brosseau LM, Vincent JH. Evaluation of single-use masks and respirators for protection of health care workers against mycobacterial aerosols. *Am J Infect Control* 1994;22:65-74.
2. Coronado VG, Beck-Saque CM, Hutton MD, Davis BJ, Nicholas P, Villalare C, Woodley CL, Kilburn JO, Crawford JT, Frieden TR. Transmission of multidrug-resistant *M. tuberculosis* among person with HIV infection in an urban hospital: epidemiologic and restriction fragment length polymorphism analysis. *J Infect Dis* 1993;168:1052-1055.
3. Daley CL, Small PM, Schechter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs WR, Hopewell PC. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: an analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med* 1992;326:231-235.
4. Dooley SW, Villarino ME, Lawrence M, Salinas L, Amil S, Rullan JV. Nosocomial transmission of tuberculosis in a hospital unit for HIV-infected patients. *JAMA* 1992;267:2632-2634.
5. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, Crawford JT, Williams J, Sordillo EM, Ong KR, Kilburn JO, Dooley SW, Castro KG. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1514-1521.
6. Griffith DE, Hardeman JL, Zhang Y, Wallace RJ, Mazurek GH. Tuberculosis outbreak among health care workers in a community hospital. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:808-811.
7. Guidelines for preventing the transmission of *M. tuberculosis* in health care facilities. *MMWR* 1994;43(RR-13):1-131.
8. Hutton MD, Stead WW, Cauthen GM, Bloch AB, Ewing WM. Nosocomial transmission of tuberculosis associated with a draining abscess. *J Infect Dis* 1995;161:286-295.
9. Ikeda RM, Birkhead GS, DiFerdinando GT Jr, Bornstein DL, Dooley SW, Kubica GP, Morse DL. Nosocomial tuberculosis: an outbreak of a strain resistant to seven drugs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:152-159.

10. Jereb JA, Klevens RM, Privett TD, Smith PJ, Crawford JT, Sharp VL, Daris BJ, Jarvis WR, Dooley SW. Tuberculosis in health care workers at a hospital with an outbreak of multidrug-resistant *M. tuberculosis*. *Arch Intern Med* 1995;155:854-859.
11. McGowan JE Jr. Nosocomial tuberculosis: new progress in control and prevention. *Clin Infect Dis* 1995;21:489-505.
12. Nardell EA. Nosocomial tuberculosis in the AIDS era: strategies for interrupting transmission in developed countries. *Bull Int Union Tuber Lung Dis* 1991;66:107-111.
13. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV infected persons – Florida and New York 1988-1991. *MMWR* 1991; 40:585-591.
14. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E, Sierra MF, Schoolnik GK. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *M. tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1137-1144.
15. Stroud LA, Tokars JI, Grieco MH, Crawford JT, Culver DH, Edlin BR, Sordillo EM, Woodley CL, Gilligan ME, Schneider N et al. Evaluation of infection control measures in preventing the nosocomial transmission of multidrug-resistant *M. tuberculosis* in a New York City hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:141-147.
16. Wenger PN, Otten J, Breeden A, Orfas D, Beck-Sague CM, Jarvis WR. Control of nosocomial transmission of multidrug-resistant *M. tuberculosis* among health care workers and HIV-infected patients. *Lancet* 1995;28.345(8944):235-240.