



MANUAL DE TUBERCULOSE E MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS

RECOMENDAÇÕES

2020

Manual de tuberculose e micobactérias não tuberculosas

RECOMENDAÇÕES

FICHA TÉCNICA

Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde.

Manual de Tuberculose e Micobactérias não tuberculosas.

Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2020.

ISBN: 978-972-675-308-7

PALAVRAS CHAVE

Tuberculose, micobactérias, rastreio, tratamento.

EDITOR

Direção-Geral da Saúde

Alameda D. Afonso Henriques, 45 1049-005 Lisboa

Tel.: 218 430 500

Fax: 218 430 530

E-mail: geral@dgs.min-saude.pt

www.dgs.pt

AUTOR

Programa Nacional para a Tuberculose

1ª EDIÇÃO

Ana Antunes, Ana Cláudia Carvalho, Ana Filipa Gonçalves, Betânia Ferreira, Carla Ribeiro, Cláudia Lares dos Santos, Filipa Soares Pires, Filipa Viveiros, Isabel Carvalho, João Costa, Madalena Reis, Mafalda Van Zeller, Margarida Dias, Raquel Duarte, Regina Monteiro, Ricardo Reis, Rita Ferraz, Sérgio Campainha, Susana Boavida, Vanda Areias

REVISÃO

Ana Claudia Carvalho, André Santos Silva, Cátia Pereira, Inês Ladeira, Isabel Carvalho, Maria Alvarenga, Raquel Duarte, Raquel Viana, Rita Macedo, Teresa Andrade

Lisboa, julho 2020

Índice

Siglas e Acrónimos	8
Sumário Executivo	9
Nota Introdutória da Diretora-Geral da Saúde	10
Considerações prévias	11
1. Tuberculose ativa	12
1.1. Diagnóstico	12
2. Tratamento da tuberculose pulmonar	15
2.1. Princípios	15
2.2. Conceitos	15
3. Tratamento da tuberculose extrapulmonar	19
3.1. Tuberculose Ganglionar	19
3.2. Tuberculose Osteoarticular	20
3.3. Tuberculose Pericárdica	20
3.4. Tuberculose Pleural	20
3.5. Tuberculose Miliar	20
3.6. Tuberculose Genitourinária	20
4. Tratamento em situações particulares	21
4.1. Na grávida	21
4.2. Na criança	21
4.3. No doente com coinfeção pelo VIH	21
5. Efeitos adversos dos antibacilares	23
5.1. Perturbações Gastrointestinais	23
5.2. Hepatotoxicidade	24
5.3. Nefrotoxicidade	26
5.3. Lesões cutâneas	26
5.4. Reação de hipersensibilidade	26
5.5. Toxicidade Neurológica	27
5.6. Neuropatia periférica	27
5.7. Ototoxicidade	27
5.8. Toxicidade ocular	27
5.9. Toxicidade Músculo-Esquelética	28
5.10. Toxicidade Hematológica	28
6. Abandono/descontinuação da terapêutica	29
7. O que fazer quando não se confirma o diagnóstico	30
8. Abordagem do doente com tuberculose pulmonar em ambiente hospitalar	31

9. Rastreio de tuberculose	33
9.1. Rastreio de contactos	33
9.1.1. Como planear o rastreio?	33
9.2. Interpretação dos testes de rastreio e respetiva decisão clínica	34
10. Rastreio do doente candidato a terapêutica biológica	37
10.1. Quem rastrear?	37
10.2. Quando rastrear?	37
10.3. Como rastrear?	37
10.4. Quem é elegível para tratamento preventivo?	37
10.5. Que regime terapêutico utilizar?	38
10.6. Quando pode o doente iniciar medicação biológica?	38
10.7. Como fazer o follow-up dos doentes sob terapêutica biológica?	38
11. Rastreio do doente VIH positivo	39
11.1. Quando rastrear? Em que situações o rastreio deve ser repetido e com que frequência?	39
11.2. Como rastrear?	39
11.3. Quem é elegível para tratamento preventivo?	39
11.4. Porquê fazer tratamento preventivo?	40
11.5. Quando iniciar tratamento para infeção latente por MTC no doente infetado pelo VIH que não está sob TARV?	40
12. Abordagem do recém-nascido de mãe com tuberculose	41
13. Micobactérias não tuberculosas	43
13.1. Micobactérias não tuberculosas	43
13.2. Linfadenite por Bacillus Calmette-Guérin (BCGite)	45
Referências bibliográficas	48

Índice de Figuras

Figura 1 Algoritmo de decisão para iniciar e suspender o isolamento respiratório	31
Figura 2 Fluxograma de rastreio de contactos de TB em indivíduos imunocompetentes adultos e crianças com ≥ 6 anos [pode optar-se pela realização de apenas um IGRA, 8 a 12 semanas após final da exposição]	34
Figura 3. Fluxograma de rastreio de contactos de TB em indivíduos imunocomprometidos (infecção por VIH, sob terapêutica biológica e/ou sob corticoterapia prolongada - dose superior a 15 mg/dia por 2 a 4 semanas)	35
Figura 4. Fluxograma de rastreio de contactos de TB em crianças com menos de 6 anos.	35
Figura 5 Fluxograma de rastreio de TB em indivíduos candidatos a terapêutica biológica/ infetados pelo VIH.	38
Figura 6 Abordagem terapêutica da BCGite	47

Índice de Quadros

Quadro 1 Apresentação clínica e exames complementares no diagnóstico de tuberculose extrapulmonar.	14
Quadro 2 Esquemas terapêuticos recomendados.	15
Quadro 3 Esquemas terapêuticos recomendados em caso de mono ou polirresistência.	16
Quadro 4 Monitorização do tratamento.	17
Quadro 5 Classificação dos fármacos e doses recomendadas.	17
Quadro 6 Classificação dos fármacos e doses recomendadas – Tuberculose multirresistente (> 14 anos).	18
Quadro 7 Tratamento da tuberculose extrapulmonar: esquema e duração.	19
Quadro 8 Corticoterapia na TB extrapulmonar: indicação, doses e duração do tratamento.	19
Quadro 9 Esquemas terapêuticos TB/VIH.	22
Quadro 10 Regimes alternativos de ARV em doentes sob tratamento de tuberculose.	22
Quadro 11 Efeitos adversos associados aos fármacos de 1ª linha.	23
Quadro 12 Esquema de reintrodução dos fármacos.	25
Quadro 13 Esquemas terapêuticos perante impossibilidade, por hipersensibilidade, de utilizar isoniazida, rifampicina ou pirazinamida.	25
Quadro 14 Doses recomendadas dos antibacilares de primeira linha perante insuficiência renal	26

Quadro 15 Doente com tuberculose pulmonar: critérios de internamento, medidas de isolamento e critérios de alta hospitalar	32
Quadro 16 Identificação do período de contagiosidade	33
Quadro 17 Esquemas disponíveis para tratamento de TB infeção latente.	36
Quadro 18. Avaliação radiológica e laboratorial na suspeita de TB perinatal.	41
Quadro 19 Critérios de diagnóstico de doença pulmonar por MNT.	43
Quadro 20 Esquemas de tratamento das MNT mais frequentemente isoladas na Europa.	45
Quadro 21 Características clínicas sugestivas de BCGite.	46

Siglas e Acrónimos

ADA	Adenosina deaminase
ALT	Alanina aminotransferase
Anti-TNFα	Anti-factor de necrose tumoral alfa
ARV	Anti-retrovíricos
AST	Aspartato aminotransferase
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
DHL	Desidrogenase láctica
E	Etambutol
H	Isoniazida
HTA	Hipertensão arterial
IGRA	Interferon gamma release assay
MDR	Multidrug-resistant
MNT	Micobactéria não tuberculosa
Mt	Mycobacterium tuberculosis
R	Rifampicina
RM	Ressonância magnética
Rpt	Rifapentina
S	Estreptomicina
SNC	Sistema nervoso central
TAAN	Teste de amplificação de ácidos nucleicos
TC	Tomografia computadorizada
TARV	Terapêutica anti-retrovírica
TB	Tuberculose
TBIL	Tuberculose infeção latente
TBMR	Tuberculose multirresistente
TNFα	Factor de necrose tumoral alfa
TOD	Toma observada diretamente
TSA	Teste de suscetibilidade a antibacilares
TST	Teste tuberculínico
VIH	Vírus de imunodeficiência humana
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
Z	Pirazinamida

Sumário Executivo

O que é este documento?

Documento de atualização das recomendações na abordagem do indivíduo com exposição a tuberculose, com tuberculose ativa e com infeções por micobactérias não tuberculosas.

O que consta do documento?

Recomendações e orientações nas infeções por micobactérias.

Quais são as principais conclusões?

- A Tuberculose é uma doença prevenível e tratável. Uma atuação uniforme e protocolada permite um diagnóstico e tratamento corretos, quebrando a transmissão na comunidade e evitando o aparecimento de formas resistentes.

Executive Summary

What is this document?

An update of guidelines for the management of exposure to tuberculosis, active tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections.

What can I find in this document?

Guidelines and recommendations on mycobacterial infections.

What are the main conclusions?

Tuberculosis is a treatable and preventable disease. An uniform and guided approach leads to a correct diagnosis and treatment, breaking its transmission in the community and preventing the emergence of resistant forms.

Nota Introdutória da Diretora-Geral da Saúde

A tuberculose corresponde a uma importante causa de morte a nível mundial, continuando a infeção pelo VIH a ser um dos principais fatores associados ao desenvolvimento de formas graves e resistentes e consequente aumento da mortalidade e morbilidade.

Estratégias globais como a toma sob observação direta (TOD), esquemas curtos de tratamento e a existência de programa para a tuberculose nos países de alta incidência tornaram possível o declínio atual na incidência mundial da doença.

A OMS desenvolveu estratégias com o objectivo de reduzir em 95% a taxa de incidência de tuberculose e em 90% o número de mortes relacionadas com a doença até 2035 e tendo como base a incidência e número de mortes em 2015.

Para tal, a OMS insiste na necessidade do diagnóstico precoce, o acesso universal aos testes de susceptibilidades, o rastreio sistemático de todos os indivíduos expostos a tuberculose com especial atenção às populações vulneráveis e a instituição de tratamento preventivo.

O Manual de Tuberculose e Micobacterias não Tuberculosas foi publicado pela primeira vez em 2014. Constitui uma ferramenta fundamental na prática clínica, uniformizando procedimentos no diagnóstico, tratamento de tuberculose ativa e tratamento da infeção latente por micobacterias. Nesta segunda edição, atualizam-se conceitos tendo em conta a evolução na metodologia diagnóstico e terapêutica.

Julho de 2020

Graça Freitas, Diretora-Geral da Saúde

Considerações prévias

A tuberculose tem vindo a diminuir no país, encontrando-se a incidência abaixo do limite definido como baixa incidência desde 2015 (<20/100 000 habitantes). A sua concentração nos grandes centros urbanos, a sua associação com diferentes comorbilidades exige a atuação conjunta entre as instituições de saúde e estruturas sociais.

A abordagem da tuberculose deve ser sempre dirigida em benefício individual do doente (diagnóstico célere, tratamento adequado evitando a emergência de resistências e reduzindo risco de mortalidade) e em benefício coletivo (redução do risco de transmissão e identificação da população de maior risco de exposição instituindo tratamento preventivo).

Este manual pretende uniformizar atitudes na prática clínica e assim o sucesso no controlo da tuberculose na comunidade. Destacam-se as seguintes mensagens:

- Perante um caso suspeito de tuberculose devem ser efectuados todos os esforços no sentido de um diagnóstico correcto e célere recorrendo à colheita de amostras biológicas e aplicação de testes laboratoriais que visam a identificação de *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) e de eventuais resistências aos antimicrobianos.
- Na observação de um caso suspeito de tuberculose pulmonar, recomenda-se o pedido de duas amostras sequenciais de expectoração no momento da observação.
- Em todas as situações é fundamental conhecer-se o perfil de suscetibilidade aos antibacilares.
- Os testes moleculares de resistência deverão ser utilizados por rotina e devem guiar o esquema de tratamento inicial.
- Para o tratamento da tuberculose suscetível continua a ser recomendado o esquema diário inicial de 4 fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, seguido de esquema diário de manutenção de 2 fármacos (isoniazida + rifampicina). A fase de manutenção apenas deve ser iniciada quando o TSA é conhecido, o doente cumpriu 56 tomas e exame cultural de expectoração de controlo está negativo.
- Em países com alta prevalência de resistência à isoniazida, como é o caso de Portugal, a manutenção deverá ser mantida com 3 fármacos (isoniazida + rifampicina + etambutol) se não houver conhecimento do perfil de suscetibilidade.
- Perante a resistência à isoniazida (mas suscetibilidade à rifampicina), recomenda-se que seja efetuado um esquema com 4 fármacos (rifampicina, pirazinamida, etambutol e levofloxacina) por um período de 6 meses. Se o conhecimento da resistência à isoniazida decorre já após um período inicial de tratamento, deve-se repetir o teste molecular à rifampicina de forma a assegurar que não houve aquisição de novas resistências. Neste contexto, caso o doente apresente boa resposta clínica, será lícito continuar tratamento com rifampicina, pirazinamida e etambutol, embora seja sempre preferível a adição de levofloxacina.
- Os casos de tuberculose monorresistente à rifampicina ou multirresistente exigem esquemas de tratamento que incluem pelo menos 4/5 fármacos com suscetibilidade provável ou confirmada. Estes casos devem ser orientados pelos Centros de Referência para a Tuberculose Multirresistente (CRTBMR).
- Recomenda-se que durante o tratamento seja feito o controlo bacteriológico com colheitas quinzenais de expectoração até duas amostras consecutivas com exame direto negativo. A conversão cultural garante a eficácia do tratamento. No final do tratamento deve ser sempre efetuado novo controlo bacteriológico. Não se recomenda o uso de testes moleculares após o diagnóstico inicial e até um período de 6-12 meses após final de tratamento (pode continua a haver DNA residual de bacilos não viáveis).
- Recomenda-se que o tratamento seja efetuado em regime de toma observada diariamente (TOD), em local que maximize a adesão do doente à terapêutica.

1. Tuberculose ativa

1.1. Diagnóstico

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

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

Contudo, a decisão de iniciar tratamento é, por vezes, baseada, num diagnóstico possível, perante alterações clínicas ou imagiológicas sugestivas mas sem confirmação laboratorial, ou diagnóstico provável, perante um doente com exame direto do estudo micobacteriológico positivo, TAAN positivo ou exame histológico sugestivo de TB, nomeadamente perante a demonstração de granulomas e/ou necrose caseosa.

Perante suspeita de TB deve-se procurar alcançar o diagnóstico o mais precocemente possível, sobretudo nos casos em que há atingimento das vias aéreas devido ao risco de contágio. Face à suspeita de TB pulmonar, é uma boa prática a colheita de duas amostras de expetoração no mesmo dia, com a mesma sensibilidade e especificidade que a colheita de duas amostras em dias consecutivos, mas com a vantagem de acelerar o diagnóstico. Perante um resultado negativo e suspeita clínica de TB, deve-se insistir na colheita de mais amostras ou mesmo avançar para técnicas diagnósticas invasivas, como a broncofibroscopia.⁴

Atualmente, os TAAN são recomendados como diagnóstico inicial e preferencial para deteção rápida de um possível caso de TB.

Os TAAN apresentam uma elevada sensibilidade (95%) e especificidade (97-98%) perante amostras com exame direto positivo. Nas amostras com exame direto negativo, a sensibilidade dos TAAN é reduzida e variável com os estudos (57 a 76%), não permitindo excluir o diagnóstico de TB.

Assim, é importante fazer o TAAN nas amostras, se:

- Houver risco de se tratar de micobactéria não tuberculosa (doentes infetados por VIH; doentes com alterações pulmonares estruturais, como por exemplo doença pulmonar obstrutiva crónica ou bronquiectasias);
- Não houver suspeita de tuberculose (mas amostra com exame direto positivo em doente sem clínica e/ou alterações imagiológicas sugestivas de tuberculose);
- Sempre, antes de se avançar para rastreios alargados (o TAAN negativo em amostra com exame positivo negativo permite evitar rastreios desnecessários).

De notar que os TAAN detetam ácidos nucleicos que podem estar presentes em amostras biológicas de doentes em tratamento e que estão a expelir bacilos não viáveis (que não vão crescer em cultura), pelo que não são recomendados caso não se trate de diagnóstico inicial de TB.

Em 2010, um novo teste, Xpert MTB/RIF (GeneXpert, Cepheid), que também se baseia numa metodologia de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN), foi aprovado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para ser realizado a todos os casos suspeitos de TB.⁵ Em indivíduos com suspeita de tuberculose e exame direto negativo, a realização de Xpert MTB/RIF pode permitir fazer o diagnóstico precoce de tuberculose (sensibilidade 67% e especificidade 99%) e identificar mutação responsável pela resistência à Rifampicina (R), permitindo iniciar de forma célere um esquema de tratamento adequado.⁶

Os testes moleculares de resistências são recomendados por rotina em todas as amostras positivas, sendo obrigatórios nos indivíduos com fatores de risco para tuberculose multirresistente, nomeadamente na presença de pelo menos uma das seguintes situações:

- História prévia de tuberculose submetida a tratamento;
- Contato com doente com tuberculose multirresistente;
- Toxicodependentes;
- Doentes infetados por VIH;
- Reclusos;
- Profissionais de saúde;
- Imigrantes de países de elevada prevalência de tuberculose multirresistente.

A deteção de resistência à R funciona como marcador de multirresistência e permite o rápido diagnóstico de TB multirresistente (TBMR). O Xpert MTB/RIF, pela sua elevada sensibilidade e celeridade, está sobretudo indicado na abordagem inicial de suspeitas de TB em doentes com as características acima descritas, mesmo em doentes com exame directo negativo. O teste Genotype MTBDRplus (Hain), embora com menor sensibilidade, permite identificar as principais mutações de resistência à R e à isoniazida (H) e deve ser aplicado em doentes com exame directo positivo. Sempre que se detecte um possível caso de TBMR, deve também ser solicitado o teste molecular de resistências aos antibacilares de 2ª linha.

Independentemente da realização de testes moleculares, os exames fenotípicos, para isolamento cultural de Mt e posterior antibiograma, são mandatórios e permitem confirmar tanto o caso, como a viabilidade dos bacilos presentes na amostra biológica. Sempre que for detetado um caso de TBMR, deve ser efetuado o antibiograma de 2ª linha e sequenciação genómica. Esta última permite a análise de todo genoma das estirpes isoladas e a identificação precisa de mutações descritas como associadas à resistência à maioria dos antibacilares usados para o tratamento (de 1ª e 2ª linha⁸). Permite também manter a vigilância dos casos de TB e identificar possíveis cadeias de transmissão. De notar que, estes exames diferenciados de diagnóstico, antibiograma de 2ª linha e sequenciação genómica, devem ser sempre solicitados ao Laboratório Nacional de Referência.

As manifestações clínicas da TB são frequentemente sistémicas e inespecíficas, pelo que, o diagnóstico precoce pode ser difícil, particularmente nos doentes imunodeprimidos e em grupos etários extremos (crianças e idosos). Adicionalmente, a TB extrapulmonar, pela diversidade de apresentação, constitui um desafio clínico considerável, não só porque os órgãos envolvidos condicionam múltiplos quadros clínicos, mas também porque é frequentemente necessário o recurso a exames complementares de diagnóstico invasivos (quadro 1). Nos casos em que o diagnóstico fenotípico é difícil, a quantidade de amostra muito limitada e os VPP e VPN muito baixos, recomenda-se o uso de testes moleculares para aumentar a sensibilidade do diagnóstico.

Os testes imunológicos (TST e IGRA) atualmente disponíveis, não permitem distinção entre tuberculose ativa, latente ou passada, pelo que não devem ser utilizados para efeitos de diagnóstico de TB activa.⁷

Quadro 1. **Apresentação clínica e exames complementares no diagnóstico de tuberculose extrapulmonar.* 8,9**

Localização	Sintomas e Sinais	Exames de diagnóstico
Pleural	Tosse seca, toracalgia com características pleuríticas, dispneia, sudorese, perda de peso e febre. Derrame pleural de pequeno/médio volume. Envolvimento pulmonar frequente (70%).	Radiografia de tórax, Expetoração - exame micobacteriológico**, TAAN Líquido pleural - contagem diferencial de células, DHL***, proteínas, ADA, pH, glicose, exame micobacteriológico, TAAN Biópsia pleural - histologia, exame micobacteriológico (caso quantidade suficiente), TAAN
Ganglionar	A apresentação extrapulmonar mais frequente, 41% com envolvimento pulmonar. Adenomegalias sólidas, crescimento gradual, duras, inicialmente indolores e sem sinais inflamatórios cutâneos. Envolvimento cervical mais frequente. Sintomatologia constitucional rara nos casos limitados.	Ecografia tecidos moles Biópsia ganglionar - aspirativa/excisional - histologia, exame micobacteriológico (caso quantidade suficiente), TAAN
Osteoarticular	Mais frequente: envolvimento da coluna vertebral e grandes articulações. Dor articular, limitação funcional e outras manifestações neurológicas, sinais inflamatórios.	TC/RM osteoarticular Biópsia, aspirado de abscesso, líquido sinovial, outros - exame micobacteriológico (caso quantidade suficiente), TAAN
Disseminada	Febre, astenia, anorexia, perda de peso e outros sintomas dependendo dos órgãos envolvidos. Envolvimento pulmonar concomitante - padrão radiológico miliar (85%).	Radiografia tórax TC torácico Broncofibroscopia com LBA e biópsia transbrônquica. Outros exames, preferencialmente TAAN, dependendo dos órgãos envolvidos (exemplo: biópsia hepática, biópsia de medula óssea).
SNC	Apresentação dependente do tamanho e localização do tuberculoma.	Líquido cefaloraquidiano - citologia, proteínas, glicose, exame micobacteriológico (caso quantidade suficiente), TAAN, ADA TC/RM cranioencefálica
Abdominal	Mais frequente: peritonite e região ileocecal. Distensão e dor abdominal, ascite, febre, anorexia, perda de peso.	Líquido ascítico - exame micobacteriológico, TAAN, ADA Ecografia abdominal Biópsia de lesões suspeitas, laparoscopia
Pericárdica	Dispneia, taquicardia, distensão venosa jugular, hepatomegalia, pulso paradoxal, atrito pericárdio, febre. Derrame pericárdico.	Líquido pericárdio - contagem diferencial de células, DHL, proteínas, ADA, exame micobacteriológico, TAAN Biópsia pericárdica (com histologia, exame micobacteriológico (caso quantidade suficiente e TAAN). Ecocardiograma para avaliação do derrame e do espessamento pericárdico.
Genitourinária	Disúria, polaquiúria, hematória, urgência urinária, edema testicular e dor lombar. Infecções bacterianas de repetição.	Exame micobacteriológico de urina, TAAN Ecografia/TC pélvica Biópsia de lesões suspeitas.

* Em todos os casos de tuberculose deve ser realizado o rastreio de infeção pelo VIH

** exame micobacteriológico - testes fenotípicos (exame directo e cultural com TSA)

*** DHL - desidrogenase láctica.

2. Tratamento da tuberculose pulmonar

2.1. Princípios

- Terapêutica combinada;
- Duração mínima de 6 meses (182 tomas);
- Toma única diária em regime de toma observada diretamente (TOD).¹⁰

2.2 Conceitos

- **Monorresistência** – Resistência a 1 antibacilar de 1ª linha;
- **Polirresistência** – Resistência a mais do que 1 antibacilar de 1ª linha [exceto H e R em simultâneo]
- **Tuberculose Multirresistente (MDR-TB)** – Resistência simultânea a, pelo menos, isoniazida e rifampicina
- **Tuberculose Extensamente Resistente (XDR-TB)** – Resistência a isoniazida e rifampicina (MDR) + Resistência a 1 fluoroquinolona (FQ) + Resistência a 1 injectável 2ª linha [amicacina (Am), capreomicina (Cm), kanamicina (Km)]
- **Resistência à Rifampicina (RR-TB)** - resistência à R detectada por testes fenotípicos ou genotípicos, com ou sem resistência a outros antibacilares. Inclui qualquer resistência à R, quer seja monoresistência, multirresistência ou polirresistência.¹¹

Nota: Estas categorias não são mutuamente exclusivas. Quando se classifica como resistência à R, a multirresistência e a extensivamente resistente também estão incluídas. Os regimes de tratamento atuais, tornam importante a classificação de acordo com o tipo de resistência às FQ, injectáveis de 2ª linha ou qualquer outro fármaco com avaliação o TSA.

As estirpes resistentes à R são elegíveis para tratamento com regime de TBMR. Podem ser susceptíveis ou resistentes à H (TBMR), resistentes a outros fármacos de 1ª linha (polirresistência) ou de 2ª linha (XDR-TB). Os casos de RR-TB e MDR-TB são frequentemente agrupados como MDR/RR-TB.¹⁰⁻¹²

Quadro 2. Esquemas terapêuticos recomendados.

	Fase inicial	Fase continuação ⁽¹⁾
Primeiro tratamento	2HRZE - Sem resistências ou ainda sem TSA e sem teste molecular de resistências Teste molecular ou TSA com resistências – Quadro 3	4,7,10HR - TSA comprovando suscetibilidade a todos os fármacos de 1ª linha ⁽²⁾
Retratamento sem resultados moleculares de resistência ⁽³⁾	2HRZE - ajustado assim que se obtiver testes moleculares ou TSA (ter sempre em atenção o TSA do tratamento anterior ou de contacto recente)	Ajustar de acordo com resultado de TSA

(1) Fase continuação apenas quando temos as 3 condições reunidas: **cultura negativa, TSA disponível e 56 tomas observadas** (TOD's);

(2) 7 meses (217 TOD's) se: cultura positiva aos 2 meses de tratamento ou forma cavitada **ou** fase inicial sem Z ou silicotuberculose; 10 meses (296 TOD's) se: TB óssea **ou** TB SNC **ou** TB disseminada ou Fase inicial sem Rifampicina;

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

Quadro 3. **Esquemas terapêuticos recomendados em caso de mono ou polirresistência.**

Padrão de Resistência	Esquema recomendado	Duração mínima tratamento (meses)	Comentários
H	R+Z+E+ FQ (levofloxacina)	6	Prolongamento do tratamento para além dos 6 meses poderá ser considerado em doentes com doença cavitada extensa ou persistência de positividade bacteriológica da expetoração (por exame direto ou cultural) aos 3 ou após 3 meses de tratamento. Tempo de tratamento contabilizado após conhecimento da resistência e introdução de levofloxacina no esquema
R +/- H	Esquema de MDR-TB		Tratar como MDR-TB num Centro de Referência

Legenda: H= Isoniazida; R= Rifampicina; Z= pirazinamida; E=Etambutol; S=Estreptomicina; FQ= Fluoroquinolone

Em doentes com TB com suscetibilidade confirmada à rifampicina e **resistência à isoniazida**, o tratamento recomendado é R+Z+E+levofloxacina com uma duração de 6 meses. Nestes doentes não está recomendado adicionar estreptomicina ou outros agentes injetáveis ao esquema de tratamento.¹³

In vitro, foi demonstrado que, quando as mutações que conferem resistência à isoniazida são no gene inhA (e na ausência de mutações no gene katG), aumentar a dose de isoniazida é eficaz. Por conseguinte, adicionar H numa dose máxima de 15 mg/Kg/dia pode ser considerado. Mutações no gene katG conferem elevada resistência à H (uma vez que a H é um pro-fármaco que é ativado pela enzima codificada pelo gene KatG), pelo que, nestes casos, a administração de H em doses elevadas é ineficaz^{10,13}

Em doentes cujo diagnóstico de TB resistente à H é muito provável (ex: contacto próximo de um caso confirmado de TB resistente à H) mas os resultados do TSA ainda estão em curso, o esquema de tratamento referido deve ser iniciado (juntamente com a isoniazida). Se o TSA revelar suscetibilidade à H, a levofloxacina deve ser suspensa e o doente deve continuar o tratamento de forma a completar 2HRZE/4-10HR.^{14,16}

Em doentes nos quais a resistência à H é detetada apenas após o início do tratamento com o esquema clássico 2HRZE/4HR, os fármacos RZE devem ser continuados (ou a Z e E devem ser reintroduzidos se já se encontrarem na fase de continuação) e a levofloxacina deve ser adicionada, desde que a resistência à rifampicina seja excluída.^{14,16}

O esquema R+Z+E+Levofloxacina deve ter a duração necessária para que o doente cumpra 6 meses de levofloxacina. Como tal, em casos em que o diagnóstico de TB resistente à H é feito após o início de tratamento de 1ª linha para a TB, pode implicar que o doente receba mais do que 6 meses de R+Z+E. Quando a confirmação da resistência à isoniazida é muito tardia (ex: 5 meses no esquema de 2HRZE/4HR) a decisão de iniciar R+Z+E+Levofloxacina naquele momento depende da evolução clínica do doente e microbiologia da expetoração.

O prolongamento do tratamento para além dos 6 meses poderá ser considerado em doentes com doença cavitada extensa ou persistência de positividade bacteriológica da expetoração (por exame direto ou cultural) aos 3 ou após 3 meses de tratamento.¹⁰

A levofloxacina deve ser primeira escolha em esquemas com fluoroquinolonas, uma vez que, seu perfil de segurança é melhor caracterizado em relação a outras FQ e apresenta menos interações medicamentosas com outros fármacos quando comparada com a moxifloxacina, nomeadamente com a rifampicina.

A associação de levofloxacina ao esquema R+Z+E é recomendada em todos os doentes com TB resistente à H, exceto:

- Em casos em que a resistência à rifampicina não possa ser excluída;
- Resistência suspeita ou confirmada à levofloxacina;
- Intolerância ou contra-indicação conhecida às fluoroquinolonas;
- Risco suspeito ou conhecido de prolongamento do intervalo QTc;
- Gravidez ou amamentação (não se tratando de uma contra-indicação absoluta).

Se a levofloxacina não puder ser utilizada por toxicidade ou resistência, o doente poderá fazer o esquema alternativo: 6 RZE. Não é aconselhável substituir a levofloxacina por um agente injetável.

Quando se suspeita ou se tem a confirmação de uma resistência adicional (pirazinamida e/ou FQ), os esquemas de tratamento devem ser definidos de forma individual com outros fármacos de 2ª linha.^{10, 15}

Doentes com resistência à rifampicina (independentemente de haver ou não resistência à isoniazida) deverão ser tratados como TB multirresistente^{14, 15} pelo que deverão ser enviados a um Centro de Referência.

Quadro 4. **Monitorização do tratamento.**

Mês de tratamento	0	0,5	1	1,5	2	3	4	5	6
Clínica *	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AST/ALT/Bilirrubina total	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Exame micobacteriológico **	x	#			x	x	x	x	x
TSA	x			+					
Radiografia de Tórax	x			x			x		x

* incluir peso/efeitos adversos/ adesão;

** exame direto e cultural;

de 15 em 15 dias até 2 amostras de exame direto consecutivas negativas;

+ se exame cultural ainda positivo.

Quadro 5. **Classificação dos fármacos e doses recomendadas.**

Nome	mg/Kg	Dose média [máxima] [mg]
Isoniazida (H)	5	300 [300]
Isoniazida Crianças	10 (10-15)	300
Rifampicina (R)	10	600 [600]
Rifampicina Crianças	15 (10-20)	600
Pirazinamida (Z)	25 (20-30)	1500 [2000]
Pirazinamida Crianças	35 (30-40)	2000
Etambutol (E)	20 (15-25)	1200 [2000]
Etambutol Crianças*	20 (15-25)	1000
Rifabutina (RIF)	5	300 [300]

Quadro 6. **Classificação dos fármacos e doses recomendadas – Tuberculose multirresistente (> 14 anos).**

TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE (> 14 anos)#			
Classificação	Nome	mg/Kg	Dose média [máxima] [mg]
Grupo A	Fluoroquinolonas		1500
	Levofloxacina (Lfx)	-	400-800
	Moxifloxacina (Mfx)	-	
	Bedaquiline (Bdq)	-	400
	Linezolid (Lzd)	-	1200
Grupo B	Clofazimina (Cfz)	-	100
	Cicloserina (Cs) ou Terizidona (Trd)	10-15	1000
Grupo B	Etambutol (E)	15-25	-
	Delamanida (Dlm)	-	200
Outros fármacos	Isoniazida na dose habitual ou em altas doses	4-6 ou 10-15	-
	Ácido clavulânico (para utilizar com carbapenemes)	-	250
	Canamicina (Km)	15-20	1000
	Capreomicina (Cm)	15-20	1000
	Gatifloxacina (Gfx)	-	800
	Tioacetazona (Thz)	-	150

#Adaptado de: WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis. World Health Organization 2019.

*O Etambutol pode ser utilizado em todos os grupos etários. Em tratamentos prolongados deverá ser sempre solicitado acompanhamento por Oftalmologia¹⁷

Preparações disponíveis em dose fixa:

- Rifater®: Isoniazida 50mg, Rifampicina 120mg, Pirazinamida 300mg;
- Rifinah®: Isoniazida 150mg, Rifampicina 300mg.

NOTA: Os comprimidos de H (300 mg), E (400 mg) e o Rifinah são fracionáveis. As cápsulas de R (300 mg) e Z (500 mg) não são fracionáveis.

3. Tratamento da tuberculose extrapulmonar

A TB pode afetar qualquer órgão ou tecido, sendo as formas não pulmonares mais frequentes nas crianças e nos imunodeprimidos.^{19, 20}

Os princípios básicos do tratamento são comuns à TB pulmonar²⁰. No entanto, o envolvimento de certos órgãos determina especificidades terapêuticas, nomeadamente quanto à sua duração ou à necessidade de corticoterapia. (quadro 7 e 8).

Quadro 7. **Tratamento da tuberculose extrapulmonar: esquema e duração.** ^{19, 20}

Forma	Fase inicial*	Fase manutenção	Duração total (meses)
SNC (incluindo meninges)	HRZE (2 meses)	HR (10 meses)	12
Ganglionar	HRZE (2 meses)	HR (4 meses)	6-9 **
Pericárdica	HRZE (2 meses)	HR (4 meses)	6
Disseminada	HRZE (2 meses)	HR (10 meses)	12
Osteoarticular	HRZE (2 meses)	HR (10 meses)	12
Outras formas	HRZE (2 meses)	HR (4 meses)	6

* 2 meses / 56 tomas

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

Quadro 8. **Corticoterapia na TB extrapulmonar: indicação, doses e duração do tratamento.** ^{19, 20, 21}

Indicação	Fármaco	Dose	Duração
TB pericárdica §	Prednisolona	1mg/Kg/dia*	Prednisolona
TB meníngea	Prednisolona	Adultos: Esquema com R: 20-40 mg/dia	Durante 4 semanas e com redução desde então durante 4 semanas
	Dexametasona	Esquema sem R: 10-20mg/dia Crianças: 4 mg/kg/dia (máx 60mg)	

* adultos e crianças

§ A recomendação de adicionar corticóide à TB pericárdica é sobretudo se houver derrame de grande volume ou risco iminente de constrição/ tamponamento

3.1. Tuberculose Ganglionar

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

A excisão ganglionar terapêutica está indicada em situações excecionais. No entanto, a exérese ganglionar não dispensa o tratamento com antibacilares, pela possibilidade de focos residuais persistentes.¹⁹

3.2. Tuberculose Osteoarticular

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

A abordagem cirúrgica está indicada em casos de falência terapêutica, abcedação/fistulização aos tecidos circundantes, instabilidade vertebral ou compressão da medula espinhal.¹⁹

3.3. Tuberculose Pericárdica

Pode cursar com tamponamento cardíaco e pericardite constrictiva, associando-se a elevada morbimortalidade. A associação de corticoterapia reduz o risco de morte por estas complicações, sendo recomendada mas não obrigatória na ausência de risco iminente de uma destas complicações⁴. Pode ser necessário realizar pericardiocentese, pericardectomia ou janela pericárdica.^{19,22}

3.4. Tuberculose Pleural

O empiema pleural, que resulta da drenagem de uma cavidade para o espaço pleural, necessita frequentemente de abordagem cirúrgica.²⁰

3.5. Tuberculose Miliar

A duração do tratamento depende da presença de envolvimento do SNC, documentada por TC, RM e/ou punção lombar.¹⁹

3.6. Tuberculose Genitourinária

As obstruções do trato urinário devem ser resolvidas. A nefrectomia pode ser necessária no rim não funcionante, com dor persistente ou HTA associada. Os abscessos tubo-ováricos residuais podem ter de ser removidos cirurgicamente.²⁰

4. Tratamento em situações particulares

4.1. Na grávida

Na grávida, o diagnóstico e tratamento devem ser iniciados de forma precoce, independentemente do trimestre da gravidez, pelo risco que a doença constitui para a mãe e para o feto. Os antibióticos de primeira linha são considerados seguros na grávida, sendo que o risco de toxicidade é ultrapassado pela vantagem do tratamento da doença. A amamentação deve ser encorajada, uma vez que a concentração dos fármacos no leite materno é mínima. Se necessária a separação da mãe e filho, deverá extrair-se o leite materno e dar ao recém-nascido.

O esquema e duração do tratamento são semelhantes ao dos doentes em geral, exceto a utilização de estreptomicina por ser ototóxica para o feto, estando contraindicada na gravidez. Recomenda-se a administração de piridoxina (dose mínima recomendada – 25 mg/dia) a todas as mulheres medicadas com isoniazida que estejam grávidas ou em período de amamentação (neste caso, os recém-nascidos alimentados exclusivamente com leite materno também devem fazer suplementação com piridoxina na dose de 1 mg/Kg/dia).^{23 - 25}

4.2. Na criança

As formas mais frequentes neste grupo etário têm, em geral, pouca carga bacilífera, com pouco risco de desenvolvimento de resistências. No tratamento, poderá ser considerado esquema com 3 fármacos (2HRZ) apenas quando é conhecido o perfil de susceptibilidades do caso-índice.

O etambutol deve ser introduzido, independentemente da idade, se a criança residir em locais onde a prevalência de resistência à H é elevada ou em locais de baixa prevalência de resistência à isoniazida mas presente uma forma extensa de TB (ou TB osteoarticular, miliar ou meníngea).²⁵

A duração do tratamento é semelhante à preconizada no adulto.

Monitorização do tratamento:

- Idêntica ao dos restantes grupos;
- Radiografias torácicas de seguimento podem ser menos frequentes visto que a resposta imagiológica é mais lenta (ex: início do tratamento, aos 2 meses e no final do tratamento);
- Os efeitos adversos da medicação na criança são raros, pelo que na ausência de sintomas não se preconiza a realização rotineira de análises clínicas para deteção de toxicidade hepática. Apenas devem ser realizadas se suspeita clínica de efeitos adversos ou quando a criança efetua tratamento concomitante com outros fármacos com metabolização hepática.

4.3. No doente com coinfeção pelo VIH

O tratamento da tuberculose nos doentes que vivem com infeção VIH obedece aos mesmos princípios dos doentes sem infeção pelo VIH e todos devem iniciar tratamento antibacilar de imediato. Num doente com infeção pelo VIH e já sob ARV, estes não devem ser interrompidos. As interações entre os fármacos antibacilares e os ARV devem ser revistas e tidas em consideração (quadro 9 e 10) e, se necessário, devem ser alterados os esquemas terapêuticos de forma a minimizar o risco de interação e toxicidade. Tratando-se de um doente com infeção pelo VIH sem terapêutica antiretroviral no momento do diagnóstico de tuberculose,

o início dos antibacilares é prioritário. Posteriormente, e tendo em consideração o estado de imunossupressão, a tolerância aos antibacilares, as implicações decorrentes do aumento do risco de toxicidade (como por exemplo, a necessidade de interrupção de todos os fármacos em caso de toxicidade hepática grave) e a adesão do doente, deve programar-se o início da terapêutica antiretroviral. ²⁶⁻²⁸

Regra geral, quanto maior for o estado de imunossupressão maior é o benefício decorrente do início precoce dos ARV nomeadamente na redução da mortalidade global.

Assim, em doentes com contagem de linfócitos T CD4 <50/mm³, a terapêutica com ARV deve ser iniciada assim que a tolerância aos antibacilares estiver garantida e, se possível, dentro das duas semanas após o início de antibacilares. Em doentes com contagem de linfócitos T CD4 >50/mm³, a terapêutica com ARV pode ser protelada até 8 semanas após o início de antibacilares. Este momento coincide com a redução significativa do número de comprimidos, com a diminuição da probabilidade de ocorrência de efeitos adversos e com uma fase em que o estado global do doente regra geral é significativamente melhor, fatores que podem contribuir para uma melhor tolerância e garantir maior adesão à terapêutica. ²⁸

De qualquer modo, o início de ARV deve ter em conta também outros fatores, nomeadamente a presença de co-infecções e o risco de desenvolvimento de Síndrome de Reconstituição Imunológica. No doente que inicia ARV após diagnóstico de tuberculose, este síndrome caracteriza-se por um agravamento clínico e radiológico paradoxal, que surge habitualmente no 1º mês após início de ARV e é mais frequente entre doentes com contagem basal de linfócitos T CD4 <50/mm³, com elevada carga vírica e bacilar e com intervalo mais curto entre início de ARV e antibacilares.

Perante o agravamento clínico e/ou radiológico é fundamental excluir a presença de outras infeções, má adesão ou falência terapêutica e a abordagem ao doente deve ser realizada em colaboração com Infeciologista. Excluindo-se outras causas e assumindo-se o diagnóstico de Síndrome de Reconstituição Imunológica, deve ser ponderada a instituição de corticoterapia, na dose de 1.5mg/kg de prednisolona durante 2 semanas, a reduzir progressivamente conforme evolução. O tratamento com ARV e anti bacilares não deve ser interrompido. ²⁹

Quadro 9. Regime terapêutico preferencial TB/VIH.

ARV	Anti-TB	Comentários
EFV + TDF/FTC ou ABC/3TC	HRZE	Os ARV e antibacilares não necessitam de ajuste posológico.

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

Quadro 10. Regimes alternativos de ARV em doentes sob tratamento de tuberculose. ²⁸

ARV	Anti-TB	Comentários
IP/r + ABC/3TC ou TDF/FTC	H+Rifabutina+Z+E	A justar a posologia da Rifabutina: a) Rifabutina+(ATV/r ou DRV/r ou SQV/r ou FPV/r): 150 mg/dia b) Rifabutina + LPV/r: 150 mg/dia ou 300 mg 3x/semana
RAL ou DTG + ABC/3TC ou TDF/FTC	HRZE ou H+Rifabutina +Z+E	A associação de RAL ou DTG e rifampicina só deve ser utilizada se não houver alternativa terapêutica. Nesse caso, a posologia de RAL deve ser aumentada para 800 mg, 2x/dia e de DTG para 50 mg, 2x/dia. No caso da utilização da rifabutina, deve-se prescrever a posologia padrão dos dois fármacos (RAL: 400 mg/2xdia, DTG: 50 mg/dia; rifabutina 300 mg/dia).

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

5. Efeitos adversos dos antibacilares

Todos os antibacilares têm efeitos adversos que devemos conhecer de forma a identificar e agir prontamente. A maioria dos efeitos adversos ocorre nos primeiros 2 meses de tratamento e incluem: neuropatia periférica, intolerância gastrointestinal, toxicidade hepática e alterações neurológicas. No quadro 11 estão descritos os principais efeitos secundários dos fármacos de 1ª linha³⁰.

O desenvolvimento de efeitos adversos é mais frequente em indivíduos idosos, infetados pelo VIH, desnutridos, diabéticos, alcoólicos, com anemia, doença hepática ou renal crónica, com doença extensa ou disseminada, na gravidez, em indivíduos sob terapêutica intermitente e em doentes polimedicados devido a outras patologias.

Quadro 11. **Efeitos adversos associados aos fármacos de 1ª linha³⁰.**

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

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

Perante a ocorrência de efeitos adversos deve-se: confirmar a dose dos fármacos, excluir outras causas para os sinais e sintomas do doente, avaliar a gravidade dos efeitos adversos e, se necessário, suspender o(s) fármaco(s) responsáveis e eventualmente reintroduzir os fármacos de forma gradual após a resolução do quadro.^{10, 14, 31}

De notar as potenciais interações da rifampicina com outros fármacos e a necessidade de ajuste de dosagens, nomeadamente: ARV, metadona, anticoagulantes, entre outros.

5.1 Perturbações Gastrointestinais

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

Pode-se alterar a hora de administração, tomar um alimento antes da medicação, evitar a administração de anti-inflamatórios não esteroides e de álcool e excluir gravidez. Se perante estas atitudes o doente mantiver as queixas, considerar medicação sintomática, como um inibidor da bomba de prótons ou anti-eméticos.^{14,31}

- Metoclopramida 10-20 mg (30 minutos antes da toma de antibacilares);
- Ondansetron 2-8 mg (30 minutos antes da toma de antibacilares) se persistência de sintomas;
- Omeprazol 20-40 mg à noite (ou 2h antes ou 2h após a toma de antibacilares).

5.2. Hepatotoxicidade

É comum e potencialmente grave, definindo-se como:^{10,32}

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

A hepatotoxicidade é o efeito adverso que mais comumente leva à interrupção da terapêutica antibacilar. O doente pode apresentar-se assintomático ou desenvolver sintomatologia constitucional, náuseas vómitos ou dor abdominal. É mais frequente nos indivíduos com elevada ingestão alcoólica, nos coinfectados pelo vírus de hepatite C ou B e nos indivíduos mais idosos.

A elevação da bilirrubina, habitualmente não requer a interrupção da medicação (a rifampicina compete com a bilirrubina pela eliminação) e normaliza com a continuação da medicação. No entanto, quando a bilirrubina total é superior a 3 g/dL deve ser considerada a suspensão da medicação.

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

Quando os marcadores de lesão hepática atingem valores normais ou quando a ALT é inferior a duas vezes o limite superior do normal e os sintomas resolvem, que pode levar duas a quatro semanas, recomenda-se a reintrodução progressiva dos fármacos (quadro 12). Caso a hepatotoxicidade se desenvolva quando o doente já se encontra clinicamente melhorado e as baciloscopias são negativas, não é necessário iniciar um esquema alternativo e pode aguardar-se a resolução do quadro. Caso a hepatotoxicidade se desenvolva na fase inicial do tratamento ou quando a pessoa está gravemente doente e as baciloscopias ainda são positivas, prevê-se a introdução temporária de um esquema terapêutico com fármacos com menor potencial hepatotóxico. Este esquema deve incluir etambutol, estreptomicina ou outros fármacos injetáveis de segunda linha, uma fluoroquinolona e, se necessário, cicloserina ^{32, 33, 34}.

Quadro 12. **Esquema de reintrodução dos fármacos.**^{10, 29, 33}

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

*dose apenas possível através de manipulação em laboratório (cápsulas de pirazinamida 500 mg são indivisíveis)

Sugere-se reintroduzir primeiro a isoniazida, uma vez que é o fármaco mais vezes associado a hepatotoxicidade, o que permitirá identificar rapidamente o agente responsável. Por outro lado, a sua reintrodução frequentemente acontece sem reincidência de lesão hepática. A introdução da rifampicina pode ser realizada já em associação ao etambutol. Caso a toxicidade hepática seja muito grave, será de considerar omitir a reintrodução de pirazinamida, utilizando um esquema com fase de manutenção mais prolongada.

Quando se identifica o fármaco responsável pela hepatotoxicidade, este deve ser removido do esquema, e devem-se elaborar esquemas alternativos e eficazes (quadro 13). Caso haja reincidência de hepatotoxicidade com o esquema alternativo, todos os potenciais hepatotóxicos devem ser substituídos^{32, 33}.

Após a reintrodução dos fármacos, as transaminases devem ser monitorizadas mensalmente.

Quadro 13. **Esquemas terapêuticos perante impossibilidade, por hipersensibilidade, de utilizar isoniazida, rifampicina ou pirazinamida.**

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

Em doentes com elevado risco de hepatotoxicidade, como doentes com cirrose avançada ou hepatite aguda, recomenda-se evicção de pirazinamida, o agente com potencial hepatotóxico mais grave, e cuidadosa observação e ajuste de posologia dos outros fármacos. Em caso de doença hepática compensada a pirazinamida pode ser utilizada, uma vez que nas doses atualmente preconizadas o seu risco de hepatotoxicidade é diminuto.

5.3. Nefrotoxicidade

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

No caso de clearance de creatinina menor do que 30 mL/min é necessário ajustar as doses de pirazinamida, etambutol e estreptomicina (quadro 14).

Nos doentes a fazer hemodiálise, a administração da medicação deve ser efetuada após a diálise, de modo a evitar a remoção prematura de alguns fármacos ou, em alternativa, 4-6 horas antes da diálise, reduzindo a toxicidade dos fármacos.^{30, 31, 34}

Quadro 14. **Doses recomendadas dos antibacilares de primeira linha perante insuficiência renal.**^{14, 31}

Fármaco	Alteração na dose fármaco?	Dose recomendada se clearance creatinina <30mL/min ou hemodiálise
Isoniazida	Não	300 mg/dia ou 900 mg 3 vezes por semana
Rifampicina	Não	600 mg/dia ou 600 mg 3 vezes por semana
Pirazinamida	Sim	25 a 35 mg/Kg por dose (administrado 3 vezes por semana)
Etambutol	Sim	15 a 25 mg/Kg por dose (administrado 3 vezes por semana)
Estreptomicina	Sim	12 a 15 mg/Kg por dose (administrado 3 vezes por semana)

5.3. Lesões cutâneas

Podem ser provocadas por qualquer um dos antibacilares e podem variar desde um discreto prurido cutâneo até lesões eritematosas extensas. A abordagem depende da gravidade da situação. Se a extensão das lesões for ligeira é suficiente a associação de um anti-histamínico. Nas reações graves deverá ser suspensa toda a medicação até remissão do quadro e reintrodução gradual dos fármacos de 1ª linha.^{14, 29}

5.4. Reação de hipersensibilidade

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

A apresentação clínica é variável, desde vários tipos de rash, lesão das mucosas, linfadenopatia (>75%), hepatite (>50%), eosinofilia.¹⁴

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

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

5.5. Toxicidade Neurológica

A isoniazida, cicloserina, tiamidas e fluoroquinolonas podem causar toxicidade neurológica. O doente pode desenvolver sintomas como cefaleia, irritabilidade, alterações do humor, falta de concentração e/ou memória, insónia, tontura e convulsões. A toxicidade do sistema nervoso central ocorre mais frequentemente no início do tratamento, atenuando-se após as primeiras semanas.^{14, 29, 31}

5.6. Neuropatia periférica

Os fármacos que mais frequentemente causam neuropatia são a isoniazida, etionamida, cicloserina e linezolid.³ A neuropatia ocorre com maior frequência em doentes com diabetes, alcoolismo, infeção pelo VIH, hipotiroidismo, gravidez, amamentação, lactentes, doença hepática, neuropatia pré-existente e desnutrição.

A piridoxina reduz os efeitos centrais e periféricos da isoniazida sobre o SNC, estando nestes casos recomendada a sua associação (dose recomendada – 25 mg/dia; podendo a dose ser aumentada até 100 a 150 mg/dia).¹⁴

5.7. Ototoxicidade

Todos os aminoglicosídeos têm potencial de causar toxicidade coclear, com diminuição da acuidade e da qualidade auditiva, e vestibular, com tinito, vertigem e zumbidos persistentes. A ototoxicidade secundária aos injetáveis é tipicamente irreversível, tendendo a agravar com a persistência do fármaco responsável, pelo que este deve ser suspenso caso surjam sintomas compatíveis.

Nos doentes em maior risco, como idosos, doentes renais crónicos, cirróticos, e sob diuréticos, deve ser considerada uma posologia trissemanal.

5.8. Toxicidade ocular

A diminuição da acuidade visual é um efeito adverso raro mas possível com terapêuticas prolongadas (>2 meses) com etambutol, particularmente sob doses mais elevadas, havendo maior risco nos idosos e indivíduos com insuficiência renal. Os primeiros sintomas geralmente são discromatopsias de verde-vermelho, podendo progredir para outras formas de daltonismo, hipovisão e, em casos muito raros, cegueira irreversível. Todos os doentes devem ser questionados rotineiramente quanto a sintomas visuais, sugerindo-se realização de testes de distinção de cores como método de triagem. Dada a instalação rápida do quadro, os doentes devem ser alertados para a necessidade de procurarem cuidados de saúde caso desenvolvam algum dos referidos sintomas.^{30, 31}

A complicação mais temida é a nevrite ótica retrobulbar, que também pode acontecer, embora mais raramente, com isoniazida e linezolid. Identificando-se potencial nevrite ótica, todos os fármacos potenciais devem ser suspensos e o doente deve ser prontamente observado por Oftalmologia.

A toxicidade ocular secundária ao etambutol e à isoniazida é geralmente reversível, podendo ainda ser prevenida através de diminuição de dose ou utilização de piridoxina. A lesão ocular associada ao linezolid é geralmente irreversível.

5.9. Toxicidade Músculo-Esquelética

A artralgia ligeira a moderada está associada à administração de pirazinamida, fluoroquinolonas, etambutol e isoniazida (por ordem de frequência decrescente). Elevação do ácido úrico pode ocorrer associado a pirazinamida e raramente ao etambutol, porém não deve ser motivo para interrupção da terapêutica.

Tendinite e ruptura tendinosa podem surgir devido à toma de fluoroquinolonas, sobretudo em doentes idosos, diabéticos, com insuficiência renal crónica ou sob corticoterapia.³¹

5.10. Toxicidade Hematológica

Diversas reações hematológicas podem ocorrer com a toma de antibacilares. Estas reações são raras com os fármacos de primeira linha. Púrpura trombocitopénica e anemia hemolítica podem estar associadas às rifamicinas, principalmente em altas doses e tomas intermitentes. Toxicidade medular é frequente com a administração prolongada de linezolid em doses convencionais.³¹

6. Abandono/descontinuação da terapêutica

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

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

Independentemente da fase em que ocorreu a descontinuação, se na data da reintrodução dos antibacilares o doente apresentar exame direto ou cultural positivo, deverá ser sempre reiniciado o esquema terapêutico e rever perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, através dos testes moleculares de deteção de TBMR e TSA.^{37, 38}

Se o abandono da terapêutica se der na fase inicial e a interrupção for:^{10, 14}

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

Quando a suspensão da terapêutica se dá na fase da manutenção:^{10, 14}

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

7. O que fazer quando não se confirma o diagnóstico

A suspeita de TB pode ser baseada na clínica e em alterações radiológicas, mas o diagnóstico definitivo requer o isolamento do complexo *Mycobacterium tuberculosis* em exame cultural, dado ser o único que confirma a viabilidade das micobactérias.^{35, 36, 37}

Nos casos em que não é possível estabelecer um diagnóstico laboratorial definitivo e o tratamento presumido é iniciado (com base em sinais e sintomas, alterações radiológicas ou exposição a caso infeccioso), o tratamento deve ser continuado se se verificar resposta à terapêutica.^{38 - 39}

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

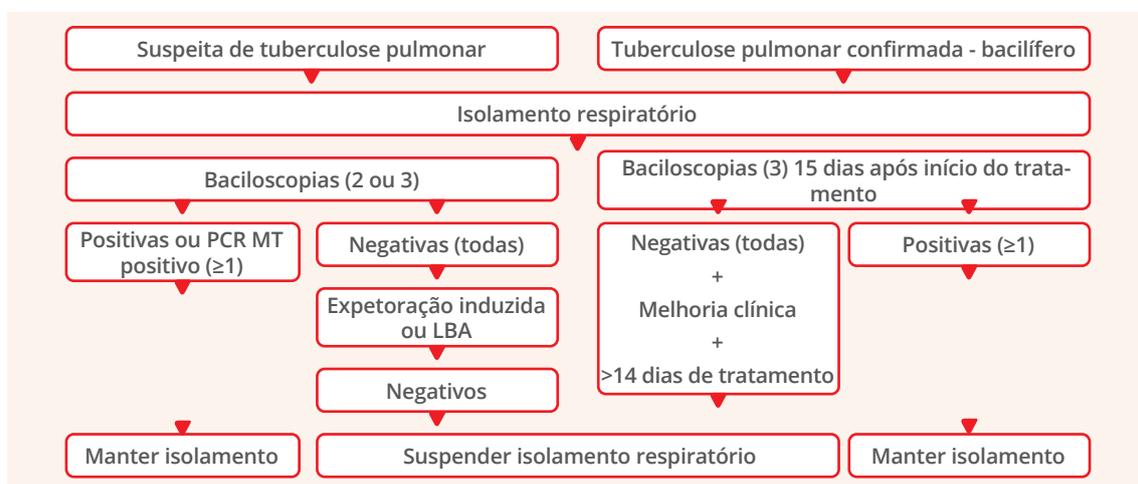
8. Abordagem do doente com tuberculose pulmonar em ambiente hospitalar

Idealmente, a TB pulmonar deve ser tratada em regime de ambulatório. No entanto, existem algumas situações em que o internamento destes doentes é necessário (quadro 15).

Quando o doente é internado e existe a suspeita de TB pulmonar ou há a confirmação de que se trata de um doente contagioso (exame micobacteriológico direto ou cultural positivo ou pesquisa de ácidos nucleicos de *M. tuberculosis* positiva em amostras respiratórias), este deve ser internado em quarto individual, sob medidas de isolamento respiratório (figura 1).⁴⁰ O objetivo destas medidas é reduzir o risco de transmissão hospitalar a outros doentes e aos profissionais de saúde envolvidos. As medidas de isolamento devem ser do conhecimento de todos os profissionais de saúde e devem ser prontamente explicadas ao doente e às suas visitas (quadro 15). O risco de transmissão da tuberculose é mínimo se forem cumpridas todas as medidas preventivas. O isolamento respiratório pode ser suspenso caso não se confirme o diagnóstico. Nos doentes com TB confirmada, o isolamento respiratório pode terminar assim que se verificarem todas as seguintes condições: melhoria clínica, >14 dias de tratamento antibacilar e exame direto negativo (figura 1). Os doentes com diagnóstico prévio de tuberculose que apresentem exame direto negativo mas cultural positivo à admissão no hospital devem permanecer em isolamento, apesar de apresentarem um risco de contágio inferior ao dos doentes bacilíferos e deve ser aguardado o teste de susceptibilidades aos antibacilares. No caso de se confirmar o diagnóstico de TBMR, o doente deve permanecer em isolamento durante um período mínimo de 8 semanas de tratamento (esquema para MR) e a existência de 3 microscopias negativas consecutivas, com um intervalo mínimo de 8 horas entre cada colheita, apesar de ainda não existir forte evidência científica que o fundamente.⁴¹ No entanto, estudos recentes, consideram a possibilidade de alta hospitalar aos 15 dias de tratamento desde que, a tolerar esquema de tratamento recomendado e cumprindo o critério de microscopias negativas.⁴²

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

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



Quadro 15. **Doente com tuberculose pulmonar: critérios de internamento, medidas de isolamento e critérios de alta hospitalar**

Crítérios de internamento do doente com tuberculose (pelo menos 1)

- Tuberculose multirresistente bacilífera
- Instabilidade clínica associada à doença e/ou a comorbilidades (ex.: hemoptises grande volume)
- Vômitos ou diarreia persistente
- Insuficiência hepática grave
- Falta de apoio familiar /social (principalmente em doentes com fatores de risco para não adesão ao tratamento)
- Diagnóstico concomitante inicial de infeção pelo VIH

Medidas de isolamento respiratório

- Quarto individual de isolamento, com sistema de ventilação com pressão negativa
- Evitar a utilização de aerossóis
- Os profissionais de saúde e as visitas do doente que entrarem no quarto de isolamento devem utilizar uma máscara N95/P2 ou superior
- Sempre que houver necessidade de sair do quarto (exames, tratamentos), o doente deve utilizar uma máscara cirúrgica e os profissionais de saúde uma máscara N95/P2 ou superior
- As mãos devem ser sempre higienizadas com solução alcoólica à saída do quarto de isolamento

Crítérios necessários para a alta hospitalar do doente (todos)

- Melhoria clínica
- Medicação antibacilar bem tolerada, sem efeitos adversos graves
- Apoio familiar
- Toma observada direta garantida em ambulatório e plano de *follow-up*

9. Rastreio de tuberculose

9.1. Rastreio de contactos

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

O risco de transmissão do MTC depende dos seguintes fatores:

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

De uma forma geral, só as pessoas com atingimento das vias aéreas (tuberculose pulmonar ou laríngea) podem transmitir a infeção. Em termos de investigação de contactos, assume-se que na tuberculose pleural há envolvimento pulmonar (enquanto não se obtiverem os resultados micobacteriológicos de expetoração – direto e cultural), uma vez que é frequente o aparecimento de culturas positivas mesmo que não seja evidente envolvimento pulmonar na radiografia do tórax.⁴³

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

9.1.1. Como planear o rastreio?

Identificação do período de contágiosidade

Quadro 16. **Identificação do período de contágiosidade.**

Presença de sintomas	Microscopia direta positiva	Radiografia de tórax com cavitação	Período de contágiosidade
Sim	Não	Sim ou Não	3 meses antes do início dos sintomas ou do primeiro achado consistente com a doença.
Sim	Sim	Sim	3 meses antes do resultado do exame direto ou do primeiro achado consistente com a doença.
Não	Sim	Sim	3 meses antes do primeiro achado consistente com a doença.
Não	Não	Não	4 semanas antes do resultado do exame cultural

Identificação dos contactos em risco

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

Numa primeira fase, que não deve ultrapassar os 15 dias após o diagnóstico do caso de doença, devem ser rastreados todos os contactos próximos, assim como aqueles que, tendo apenas contacto esporádico com o caso, apresentem algum estado de imunodepressão que os coloque em risco acrescido de desenvolver doença (crianças com menos de 6 anos de idade, doentes com medicação imunossupressora ou infeção VIH).⁴⁴

Quando alargar o rastreio?

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

- $\geq 15\%$ de infetados na primeira fase de rastreio (proporção de contactos com IGRA positivo);
- Existência de crianças com menos de 6 anos infetadas ou doentes.

9.2. Interpretação dos testes de rastreio e respetiva decisão clínica

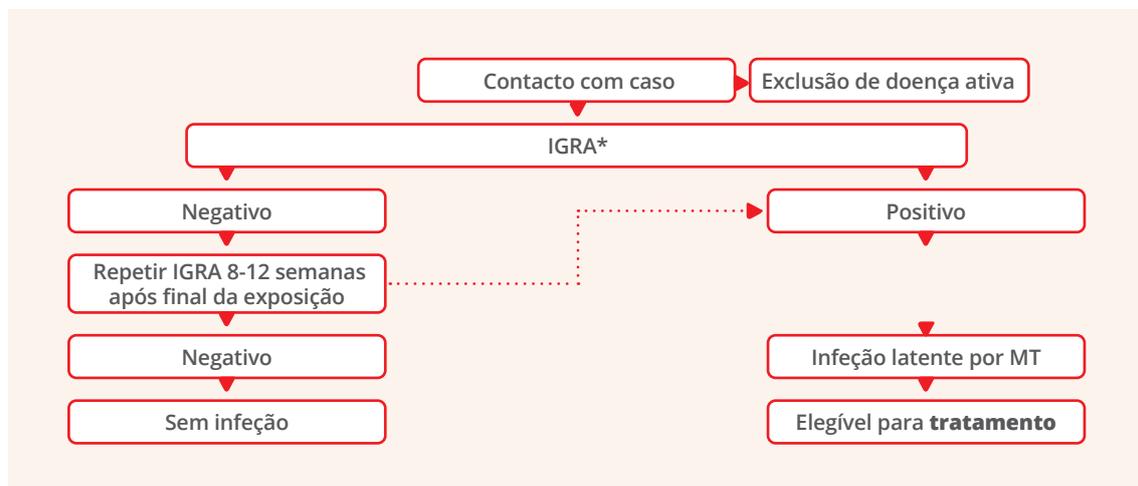
O indivíduo imunocompetente

O primeiro passo na estratégia de rastreio de contactos de TB é a exclusão de doença ativa,⁴⁵ através de inquérito de sintomas e radiografia torácica.

Posteriormente prossegue-se para a investigação de TB infeção latente. Dado não existir ainda um teste que consiga definir claramente os indivíduos com infeção latente e que vão beneficiar do tratamento, são utilizados testes que avaliam a resposta imunológica adaptativa aos antígenos micobacterianos.⁴⁶ São eles o TST⁴⁷ e IGRA⁴⁸. Ambos apresentam vantagens e limitações, salientando-se a elevada sensibilidade do TST em indivíduos imunocompetentes e a elevada especificidade dos testes IGRA.⁴⁸ Previamente era recomendada a utilização de ambos os testes numa estratégia de rastreio em indivíduos imunocompetentes. No entanto, atualmente, a prática recomendada é a realização apenas do teste IGRA.

Na figura 2, é apresentado o fluxograma de rastreio de contactos de TB em indivíduos imunocompetentes e respetiva interpretação dos testes utilizados. Sendo a resposta aos testes imunológicos TST ou IGRA mediada por um mecanismo de hipersensibilidade retardada, é necessário que uma reavaliação após um período janela de 8-12 semanas para a excluir com segurança.⁴⁵

Figura 2. **Fluxograma de rastreio de contactos de TB em indivíduos imunocompetentes adultos e crianças com ≥ 6 anos**

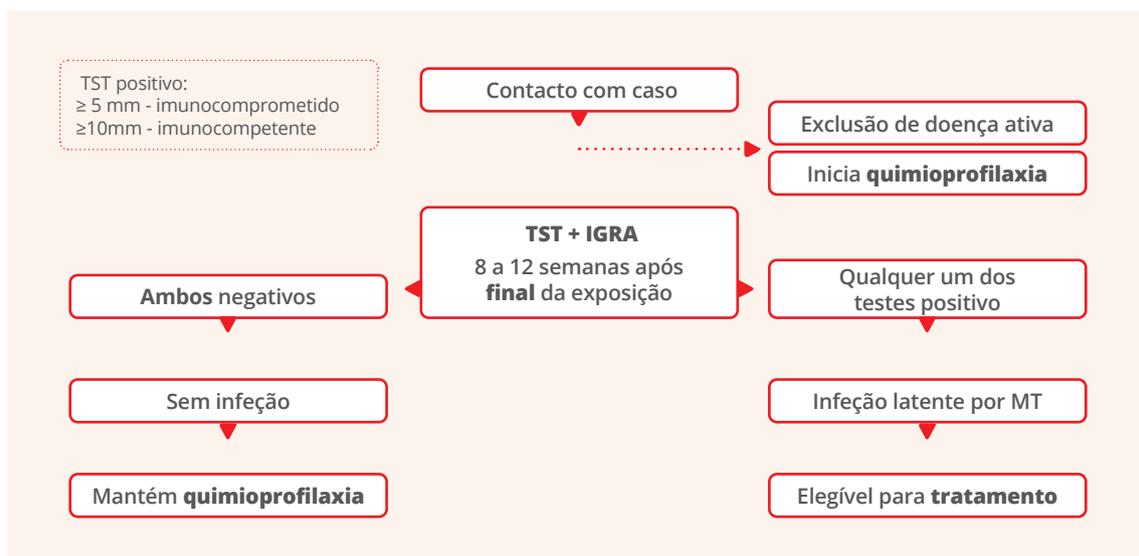


* Pode optar-se pela realização de apenas um IGRA, 8 a 12 semanas após final da exposição

O indivíduo imunocomprometido

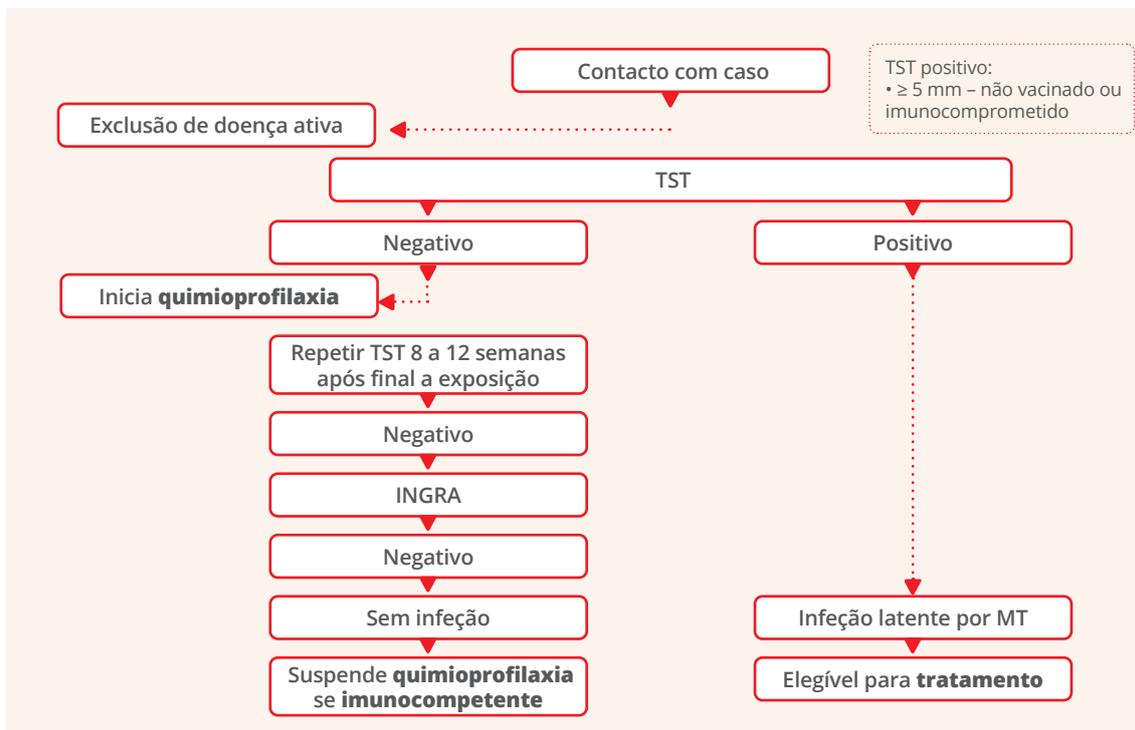
O doente imunocomprometido (infecção por VIH, sob terapêutica biológica e/ou sob corticoterapia prolongada em doses elevadas - (dose superior a 15 mg/dia de prednisolona ou equivalente, por 2 a 4 semanas) ou com idade inferior a 6 anos, se infetado pelo MT, apresenta alto risco de progredir para doença ativa, particularmente nos casos de infecção por VIH ou sob terapêutica imunossupressora. Por isso, devem ter prioridade na realização do rastreio. O rastreio é condicionado pela debilidade dos sintomas e das alterações radiológicas presentes e pelos resultados falsamente negativos na deteção de infecção latente (figura 3 e 4). Nestes casos, está recomendada a realização simultânea do TST e do IGRA, no sentido de aumentar a sensibilidade do rastreio, mesmo sabendo que haverá uma perda de especificidade.

Figura 3. **Fluxograma de rastreio de contactos de TB em indivíduos imunocomprometidos (infecção por VIH, sob terapêutica biológica e/ou sob corticoterapia prolongada - dose superior a 15 mg/dia por 2 a 4 semanas)**



NOTA: os esquemas de quimioprofilaxia são os mesmos que os de tratamento de infecção latente. Considerando a existência de imunossupressão dá-se preferência a 9 meses de isoniazida

Figura 4. Fluxograma de rastreio de contactos de TB em crianças com menos de 6 anos.



NOTA: os esquemas de quimioprofilaxia são os mesmos que os de tratamento de infeção latente, sendo que nesta última se dá preferência ao esquema de 9 meses de isoniazida

Os esquemas de tratamento para infeção latente são os utilizados para os imunocompetentes (quadro 17), sendo dada preferência a esquemas mais prolongados com maior eficácia. Para além disso, durante o rastreio de contactos, devem iniciar quimioprofilaxia imediatamente após exclusão de doença ativa.

Quadro 17. Esquemas disponíveis para tratamento de TB infeção latente.⁴⁹

Esquemas (meses)	Dose	Comentários
6/9 H*	Toma diária Crianças: 10mg/Kg (max: 300mg) Adultos: 5mg/Kg (max: 300mg)	Recomendado em qualquer um dos grupos. Pode ser necessário associar piridoxina.
4R	Toma diária Crianças: 10-20mg/Kg (max: 600mg) Adultos: 10mg/Kg (max: 600mg)	Eficácia semelhante a 9 meses de isoniazida. Recomendado na toxicidade/ intolerância ou resistência à isoniazida. Não recomendado em grávidas ou pessoas infetadas com VIH que tomam ARV que interferem com rifampicina.
3HRpt# (TOS)	Toma semanal - H: Crianças ≥2 anos e adolescentes: 10-14kg: 300 mg 14-25kg: 450 mg 25-32kg: 600 mg 32-50kg: 750 mg ≥50kg: 900 mg Adultos: 15mg/kg (max: 900mg) Rpt: 10-14kg: 300mg 14-25kg: 450mg 25-32kg: 600mg 32-50kg: 750mg ≥50kg: 900mg (máx.)	Recomendado em qualquer um dos grupos, exceto crianças com <2 anos, grávidas e pessoas infetadas com VIH que tomam ARV que interferem com rifapentina.

*6H é o esquema recomendado nos imunocompetentes; o esquema 9H está recomendado para imunocomprometidos | #3HRpt - 1 vez por semana durante 3 meses com TOS (Toma observada semanal)

10. Rastreio do doente candidato a terapêutica biológica

A terapêutica biológica tem vindo a ser usada de forma crescente nas doenças inflamatórias crónicas. Estes fármacos estão relacionados com um risco aumentado de TB (dependendo do contexto clínico e do fármaco utilizado). O TNF α é fundamental na defesa imunológica contra o MTC, especialmente na formação e manutenção dos granulomas, pelo que a inibição deste (e consequentemente, da rede de quimiocinas reguladas por ele) aumenta a suscetibilidade de desenvolver TB doença. A TB doença no contexto de terapêutica anti-TNF α pode resultar da reativação de infeção latente ou de infeção durante o tratamento. A terapêutica preventiva nos doentes com TB latente reduz significativamente a incidência de TB doença, pelo que o rastreio sistemático destes doentes é fundamental. O rastreio anual, assim como a pesquisa de exposição a casos de TB durante o tratamento poderão reduzir os casos de doença que decorrem devido a novas infeções.^{44, 50, 51}

10.1. Quem rastrear?

- Todos os pacientes candidatos a terapêutica biológica.

10.2. Quando rastrear?

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

10.3. Como rastrear?

Exclusão de doença ativa

- Inquérito de sintomas;
- Radiografia de tórax (TC de tórax, se adequado);
- Na Doença de Crohn, exame micobacteriológico direto e cultural ou TAAN de biópsias endoscópicas.

Rastreio de infeção latente

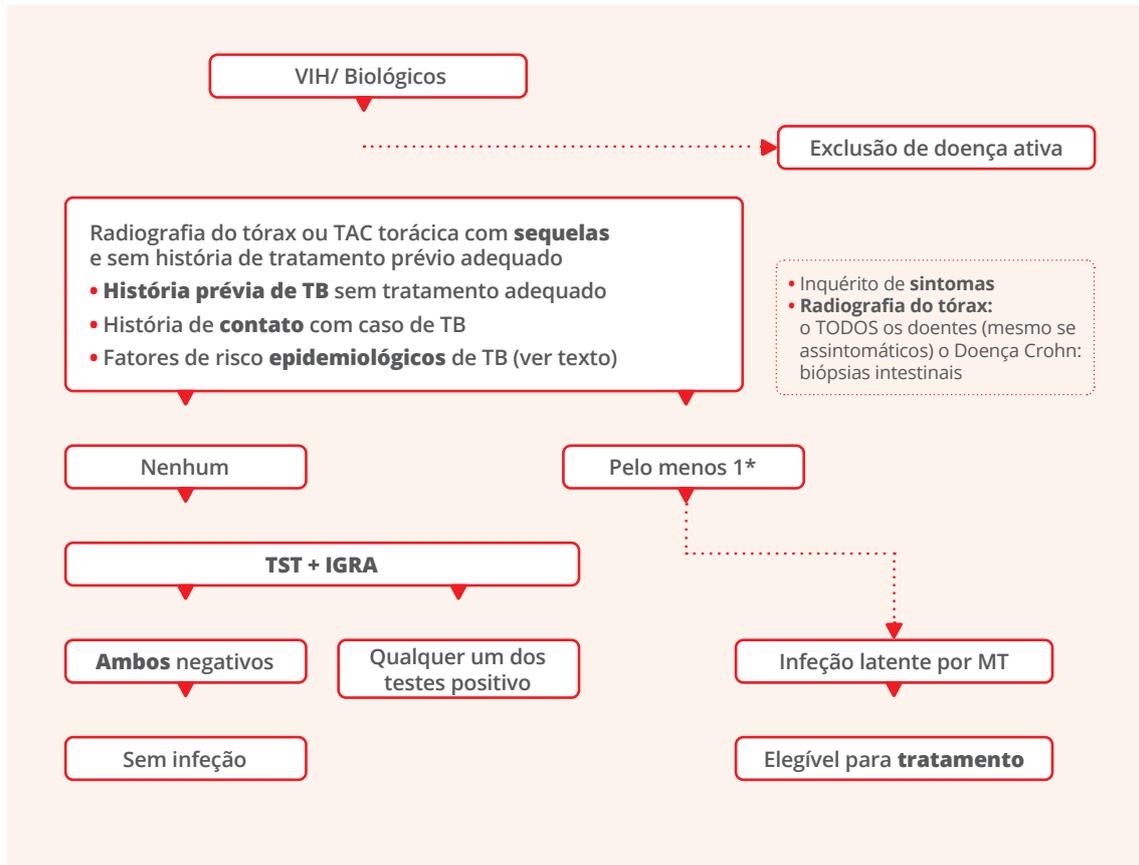
- O rastreio de infeção latente é feito com utilização de TST e IGRA (figura 5).

10.4. Quem é elegível para tratamento preventivo?

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

- Fatores de risco epidemiológicos de TB (história de exposição a TB, TB prévia não tratada ou incorretamente tratada, imigrantes de áreas com prevalência elevada de TB, residentes em áreas com elevada incidência de TB, atividades profissionais com risco de exposição a TB, viagens a países endémicos);
- Alterações radiológicas compatíveis ou história de TB pregressa não tratada;
- Contacto com caso de TB;
- TST \geq 10mm no imunocompetente ou \geq 5mm no imunodeprimido;
- IGRA positivo.

Figura 5. **Fluxograma de rastreio de TB em indivíduos candidatos a terapêutica biológica/ infectados pelo VIH.***



*Mesmo os doentes que têm indicação para tratamento, independentemente do resultado do TST e IGRA, estes testes devem ser realizados para facilitar a futura abordagem do doente

10.5. Que regime terapêutico utilizar?

O mesmo que nos imunocompetentes, dando-se preferência ao esquema de 9 meses de isoniazida, que confere maior eficácia preventiva. Outra opção é o esquema 3HRpt com eficácia semelhante. O esquema de 4 meses de rifampicina deve ser utilizado para os casos com efeitos adversos associados à isoniazida ou exposição a doente com resistência à isoniazida.

10.6. Quando pode o doente iniciar medicação biológica?

Ao fim de 4 semanas de terapêutica preventiva.

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

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

11. Rastreio do doente VIH positivo

A infeção pelo VIH confere maior risco para progressão para doença (risco anual de 10-100 casos de tuberculose/100 pessoas ano) nos indivíduos infetados pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Da mesma forma que todos os indivíduos com diagnóstico de TB devem fazer rastreio da infeção pelo VIH, todos os indivíduos com infeção pelo VIH devem ser rastreados para TB. A identificação e o tratamento da infeção latente por MTC nesta população permite reduzir o risco de progressão para doença e traz, por isso, benefícios quer a nível individual quer do ponto de vista de saúde pública.^{49, 51, 52, 53, 54}

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

- Tão precocemente quanto possível, após o diagnóstico da infeção pelo VIH;
- Se o primeiro rastreio tiver sido efetuado com contagem de linfócitos T CD4 < 200/mm³ deverá ser repetido, assim que linfócitos T CD4 > 200/mm³ (idealmente > 400/mm³);
- O rastreio deve ser repetido anualmente nos doentes com rastreio inicial negativo até que haja supressão virológica durante pelo menos dois anos (carga vírica VIH-1 inferior a 50 cópias/mL) e linfócitos T CD4 com uma contagem basal superior a 350 células/μL; ou antes, sempre que haja contexto epidemiológico – contacto próximo com doentes com tuberculose, evidência de lesões radiológicas sugestivas de doença prévia sem história de tratamento adequado, contacto com grupos populacionais de risco, como utilizadores de drogas injetadas, indivíduos inseridos no sistema prisional, pessoas sem-abrigo, imigrantes de zonas de alta prevalência;⁵⁵
- Em cada consulta de seguimento destes doentes, deve ser inquirida: história de exposição a doentes com TB e sintomas sugestivos de TB (tosse, expectoração, emagrecimento, sudorese, astenia).

11.2. Como rastrear?

Exclusão de doença ativa

- Inquérito de sintomas;
- Radiografia de tórax (TC de tórax, se adequado).

Rastreio de infeção latente

- O rastreio de infeção latente é feito com utilização de TST e IGRA (figura 6).

11.3. Quem é elegível para tratamento preventivo?

A presença de pelo menos um dos seguintes parâmetros é indicação para tratamento de tuberculose latente:

- Fatores de risco epidemiológicos de TB (história de exposição a TB, TB prévia não tratada ou incorretamente tratada, imigrantes de áreas com prevalência elevada de TB, residentes em áreas com elevada incidência de TB, atividades profissionais com risco de exposição a TB, viagens a países endémicos);
- Alterações radiológicas compatíveis ou história de TB progressiva não tratada;
- Contacto com caso de TB;
- TST ≥ 5mm;
- IGRA positivo.

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

11.4. Porquê fazer tratamento preventivo?

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

11.5. Quando iniciar tratamento para infeção latente por MTC no doente infetado pelo VIH que não está sob TARV?

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

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

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

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

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

12. Abordagem do recém-nascido de mãe com tuberculose

A TB no recém-nascido (RN) é rara, mas pode comportar mortalidade até 60%, geralmente na dependência do atraso no diagnóstico e da existência de fatores de risco, como a co-infecção por VIH ou a prematuridade. Há risco elevado quer das formas mais graves da doença, como a meníngea e a miliar, quer das complicações potencialmente graves, como surdez e convulsões.

Todo o RN de mãe com história materna de exposição ao complexo *Mycobacterium tuberculosis* durante a gravidez e sintomatologia suspeita de TB, deve ser submetido a investigação.

O RN assintomático cuja mãe tem TB infeção latente, sob tratamento na data do parto, não deve ser separado da mãe e pode fazer aleitamento materno. Não é necessária investigação adicional no RN. Pode ser ponderada a quimioprofilaxia de acordo com contexto familiar.

Se a mãe tem TB com tratamento completo na altura do parto e o RN é assintomático, então não deve ser separado da mãe, podendo fazer aleitamento materno. Não há necessidade de investigação adicional no recém-nascido. Após garantia de que foi realizado o rastreio dos familiares e exclusão de outros casos doença, o RN pode ter alta com referência para realização de BCG.

No RN assintomático cuja mãe tem TB em tratamento na data do parto e já não é contagiosa, deve ser excluída TB perinatal, incluindo o exame anatomopatológico de placenta (quadro 18).⁵⁶ Não há necessidade de separação da mãe e pode fazer aleitamento materno. Após exclusão de TB perinatal, deve iniciar quimioprofilaxia.⁵⁷ Avaliação clínica, radiológica e realização de testes imunológicos às 8-12 semanas. Se negativos poder suspender quimioprofilaxia e deve ser referenciado para BCG.

Se mãe com TB em tratamento na altura do parto e ainda contagiosa, o RN deve ser separado da mãe.⁵⁸ O leite materno (LM) não está contraindicado: pode ser extraído da mãe e dado ao RN em biberão. Deve ser excluída TB no RN, não esquecendo a realização do exame anatomopatológico da placenta. A quimioprofilaxia deve ser iniciada apenas após ter sido excluída TB. Deve ser realizada avaliação clínica, radiológica e realização de testes imunológicos às 8-12 semanas. Se negativos poder suspender quimioprofilaxia e deve ser referenciado para BCG. Nos casos de TB materna grave ou disseminada periparto, a quimioprofilaxia poderá ser prolongada até aos 6 meses.

Quadro 18. Avaliação radiológica e laboratorial na suspeita de TB perinatal.

Primeira linha:

- Radiografia de tórax
- Aspirado gástrico (Exame direto, PCR para Micobactérias e exame cultural)
- LCR (citoquímico, ADA, exame direto, PCR para Micobactérias, exame cultural)
- Ecografia abdominal
- Avaliação oftalmológica (fundo ocular)
- Estudo anatomopatológico da placenta

Segunda linha:

- TC tórax
- Ecografia cerebral / RMN cerebral
- Broncoscopia
- Biopsia tecidual

Aleitamento Materno

O MTC não é transmitido pelo leite materno e a baixa concentração dos fármacos no LM não produzem efeitos tóxicos significativos. Exceto no caso de mastite tuberculosa, a TB na grávida ou na puérpera não contra-indica o aleitamento materno, sempre e quando a mãe tenha completado 2 semanas de tratamento adequado, não seja bacilífera, a estirpe seja sensível aos fármacos de primeira linha e o recém-nascido esteja sob quimioprofilaxia.⁵⁷ Se algum dos critérios não é cumprido, então o LM deve ser extraído para biberão e oferecido ao recém-nascido.

O RN a fazer isoniazida e/ou cuja mãe está a fazer isoniazida, sob aleitamento materno, deve ser suplementado com piridoxina (1-2 mg/Kg/dia).⁵⁹

13. Micobactérias não tuberculosas

13.1. Micobactérias não tuberculosas

As MNT são as micobactérias que não pertencem ao complexo *Mycobacterium tuberculosis* ou *Mycobacterium leprae*. Estão descritas mais de 160 espécies de MNT⁶⁰, embora a importância clínica da grande maioria seja incerta. São classificadas fenotipicamente em micobactérias de crescimento rápido (formação de colónias ≤ 7 dias) e de crescimento lento (formação de colónias > 7 dias)⁶⁰.

A doença por MNT resulta da interação MNT-hospedeiro-ambiente. É mais prevalente em doentes com patologia estrutural (bronquiectasias, por exemplo) e em imunodeprimidos⁶¹. O diagnóstico de doença implica a presença de semiologia compatível, alterações imagiológicas e isolamentos microbiológicos (quadro 19).

Quadro 19. Critérios de diagnóstico de doença pulmonar por MNT.⁶²

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

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

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

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

d. BAAR – bacilos álcool-ácido resistentes.

A decisão de instituir tratamento não é linear, e deve ser baseada no cumprimento dos critérios de diagnóstico, mas também na gravidade e extensão da doença, e no seu risco de progressão ou disseminação. A presença de comorbilidades que afetem gravemente a saúde do doente, ou que comprometam a sua expectativa de vida, pode condicionar a realização de tratamento.⁶³

Define-se como doença grave ou extensa a presença de doença pulmonar cavitada ou com infiltrados bilaterais, doença invasiva ou disseminada, exame direto positivo ou três isolamentos em cultura em 3 colheitas diferentes.

Os principais fatores de risco associados a progressão ou disseminação de infeção são a imunossupressão grave, particularmente a infeção pelo VIH, a doença pulmonar associada à fibrose cística, à silicose ou ao transplante pulmonar, a infeção associada a material exógeno (p.e. infeção de CVC, infeção de prótese), a anemia crónica, a hipoalbuminemia, baixo índice de massa corporal (IMC <19) e idade avançada.

Determinadas MNT são ainda particularmente problemáticas, seja pela sua patogenicidade, resistência aos fármacos, ou persistência na adesão aos tecidos. Do grupo das MNT de crescimento lento mais problemáticas, destaca-se o *Mycobacterium malmoense*, o *M. xenopi*, o *M. genavense* e o *M. szulgai*. Do grupo das MNT de crescimento rápido, o *M. abscessus*, particularmente a subespécie *abscessus*, reúne em si todas as características adversas.⁶⁴

O tratamento de doença pulmonar por MNT (quadro 20) é prolongado, devendo ser mantido por um mínimo de 12 meses após a conversão das culturas.^{62, 63, 65, 66} A falência do tratamento implica a não melhoria clínica, imagiológica e microbiológica após 6 meses ou a não negatificação das culturas após 12 meses de tratamento. Uma vez que a cura pode não ser tangível, outras metas de sucesso terapêutico podem ser definidas, entre outras a melhoria sintomática, imagiológica e a negatificação de culturas no curto prazo.⁶²

Os esquemas de tratamento podem e devem ser guiados pelo TSA. Apesar de tudo, este não é exequível em todas as MNT nem está disponível ou descrito para todos os fármacos antibacilares (a exequibilidade dos diferentes antibacilares varia com a espécie de MNT). O TSA fenotípico de MNT é moroso e tecnicamente exigente, devendo ser realizado apenas em laboratórios de referência acreditados para tal (em Portugal o único com estas características é o Laboratório Nacional de Referência de micobactérias do INSA). No entanto, os procedimentos estão ainda pouco padronizados e as relações in vivo e ex vivo ainda não estão totalmente estabelecidas, pelo que a avaliação laboratorial do TSA deve ser feita com algum cuidado.^{67, 68}

Dentro das opções existentes e da evidência científica, recomenda-se realização de TSA das seguintes MNT aos seguintes fármacos em caso de recidiva ou falência:^{67, 68}

- ***Mycobacterium avium/intracellulare***: claritromicina e amicacina
- ***Mycobacterium kansasii***: rifampicina
- ***Mycobacterium abscessus***: claritromicina, amicacina e cefoxitina

No caso de resistência, infeção persistente ou complicada, ou identificação de outra MNT não visada nestas recomendações, aconselha-se o contacto com a consulta de referência para Micobacterias Atípicas a funcionar nos Centros de Diagnóstico Pneumológico, ponderando individualização de TSA e abordagem clínica.

Deve ser priorizada a administração diária de fármacos, podendo ser considerada a administração trisseminal em situações de doença ligeira ou para gestão de efeitos laterais/tolerância.

Os aminoglicosídeos parecem ter um papel particularmente relevante no tratamento das MNT de crescimento rápido, nos casos de doença extensa e cavitada. A administração de aminoglicosídeos por via inalada, nomeadamente em formulações lipossómicas, tem ganho cada vez mais relevância.^{69, 70}

A recidiva ou recrudescência de infeção durante ou após um primeiro tratamento reveste-se de um prognóstico mais reservado e uma probabilidade de cura consideravelmente inferior, pelo que todos os esforços devem ser envidados para melhor selecionar os casos elegíveis para tratamento e adequar este mesmo.

A cirurgia deve ser reservada para casos de doença resistente ao tratamento instituído e em que seja possível uma resseção anatómica.⁶³

O seguimento implica a vigilância clínica e microbiológica mensal durante todo o tratamento e um *follow-up* mínimo de 2 anos após tratamento.⁶⁹

Quadro 20. **Esquemas de tratamento das MNT mais frequentemente isoladas na Europa.**

MNT	Especificidade	Esquema Terapêutico ^{61, 62, 65, 66}
M avium (MAC)	Doença nodular/bronquiectásica ^a	Macrólido ^b + R (600mg) + E (25mg/Kg) ou Macrólido ^b + E (25mg/Kg) (se intolerância a rifamicinas ⁷²)
	Doença fibrocavitária ^c	Macrólido ^b + R (10mg/Kg) ^d ou Rifabutina (150-300mg) + E (15mg/Kg) + S ou Amicacina (8-10mg/Kg) (3x/semana nos primeiros 3 meses)
	MAC resistente a macrólidos	R(10mg/Kg) ^d ou Rifabutina (150-300mg) + E (25mg/Kg) ^e + H (300mg) ou R ou Rfb + E + Fluoroquinolona Referenciar a um especialista na área
M kansasii	Sensível a Rifampicina	R (10mg/Kg) ^d + E (15mg/Kg) + H (5mg/Kg) + Piridoxina (50mg/dia) ou R (10mg/Kg) ^d + E (15mg/Kg) + Macrólido ^b ou Moxifloxacina (400mg id) ⁷²
	Resistente a Rifampicina	3 fármacos com susceptibilidade ^{in vitro} (macrólido ^b , moxifloxacina, etambutol, sulfametoxazole, estreptomicina)
M xenopi		Macrólido ^b + R (10mg/Kg) ^d ou Rifabutina (150-300mg) + H + E (15mg/Kg) ± H (5 mg/kg) ou Fluoroquinolona ± Estreptomicina ou Amicacina (8-10mg/Kg) (depende da gravidade)
M abscessus		Fase intensiva (1-6 meses): Macrólido ^b + Amicacina (10-15mg/Kg) ⁱ ± Imipenem (500mg/2-4id) ± Cefoxitina (2g/2-4id) ± Tigeciclina (50 mg bid) Fase de continuação (6-12 meses): Macrólido ^b + Amicacina (10- 15mg/Kg) ⁱ + ≥ 1 fármaco de acordo com TSA (linezolid, minociclina, cotrimoxazole, fluoroquinolona, clofazimina, bedaquilina)
M chelonae		Claritromicina (500mg 2id) + 2º fármaco de acordo com TSA (tobramicina, linezolid, imipenem, amicacina, clofazimina, doxiciclina, ciprofloxacina)
M fortuitum		³ 2 fármacos de acordo com TSA (preferencialmente amicacina e claritromicina, ou ciprofloxacina, ofloxacina, sulfonamidas, cefoxitina, imipenem, claritromicina, doxiciclina)

Nota: estes esquemas devem ser discutidos com especialista na área

13.2. Linfadenite por Bacillus Calmette-Guérin (BCGite)

A vacina BCG é utilizada em vários países, reduzindo a probabilidade de formas disseminadas de tuberculose e de meningite tuberculosa na criança. Em Portugal, desde 2016, adotou-se uma estratégia de vacinação seletiva a crianças pertencentes a grupos de risco.

A administração de BCG é efetuada por injeção intradérmica, induzindo uma reação primária local, com a formação de uma induração de cerca de 5 mm no local de injeção. A induração evolui então para uma pústula com conseqüente ulceração 2 a 3 semanas após a vacinação. Cerca de 4 a 6 semanas depois, ocorre drenagem do conteúdo da lesão ulcerada, formação de crosta e, ao fim de 10 a 12 semanas verifica-se a resolução da lesão com a formação de cicatriz. O envolvimento ganglionar regional ou local ocorre de forma subclínica e regride espontaneamente.^{71, 72}

A incidência de reações adversas à vacina BCG ocorre até 0,1 a 0,5 por 1000 vacinas e parecem estar relacionadas com a via e a técnica de administração, a idade e estado imunológico do vacinado e a qualidade, estirpe e dose de vacina administrada.⁷³

O termo linfadenite por BCG ou BCGite deve ser aplicado quando o aumento dos gânglios é suficientemente grande para ser facilmente palpável. A grande maioria ocorre nos primeiros 6 meses, mas pode aparecer até aos 2 anos. Em 95% dos casos estão envolvidos os gânglios axilares ipsilaterais, embora os gânglios supraclaviculares e cervicais ipsilaterais também possam estar envolvidos.⁷¹

Existem duas formas de BCGite: a forma não supurativa (forma simples), que resolve espontaneamente em semanas ou meses e a forma supurativa que se caracteriza por rubor, edema e flutuação. Os gânglios supurados podem conduzir a drenagem persistente e formação de fístula. Se não tratados, a cicatrização pode demorar vários meses.⁷³

O diagnóstico de BCGite é clínico, pelo que não são necessários exames auxiliares de diagnóstico (quadro 21).^{71, 73}

A administração de antibióticos (ex. eritromicina) ou antibacilares (ex. isoniazida e rifampicina) não reduz o risco de supuração nem acelera a resolução, pelo que se recomenda apenas vigilância clínica nas formas não supurativas.^{71, 73}

O tratamento cirúrgico mais adequado para a adenite supurada não é consensual. A aspiração por agulha tem sido defendida como uma maneira de evitar a supuração e a drenagem prolongada. É considerada uma opção mais segura comparativamente à excisão total uma vez que esta necessita de anestesia geral em crianças pequenas.⁷³

A excisão cirúrgica é, para alguns autores, o tratamento de escolha na forma supurada, considerando o risco de recorrência e supuração após a aspiração.^{4,5} No entanto, dados os riscos cirúrgicos da excisão e tendo em conta os bons resultados obtidos com a aspiração, alguns autores defendem que a excisão deve ser reservada para situações específicas: gânglios com diâmetro superior a 3 cm, se gânglios multiloculados, se fistulização e se surgem nos primeiros 2 meses após a vacinação. A incisão simples e drenagem não são recomendadas porque resultam na drenagem persistente com um longo período de cicatrização (figura 4).^{71, 73, 74, 75}

Quadro 21. **Características clínicas sugestivas de BCGite.**

Características clínicas sugestivas de BCGite

História de vacinação por BCG no braço ipsilateral.

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

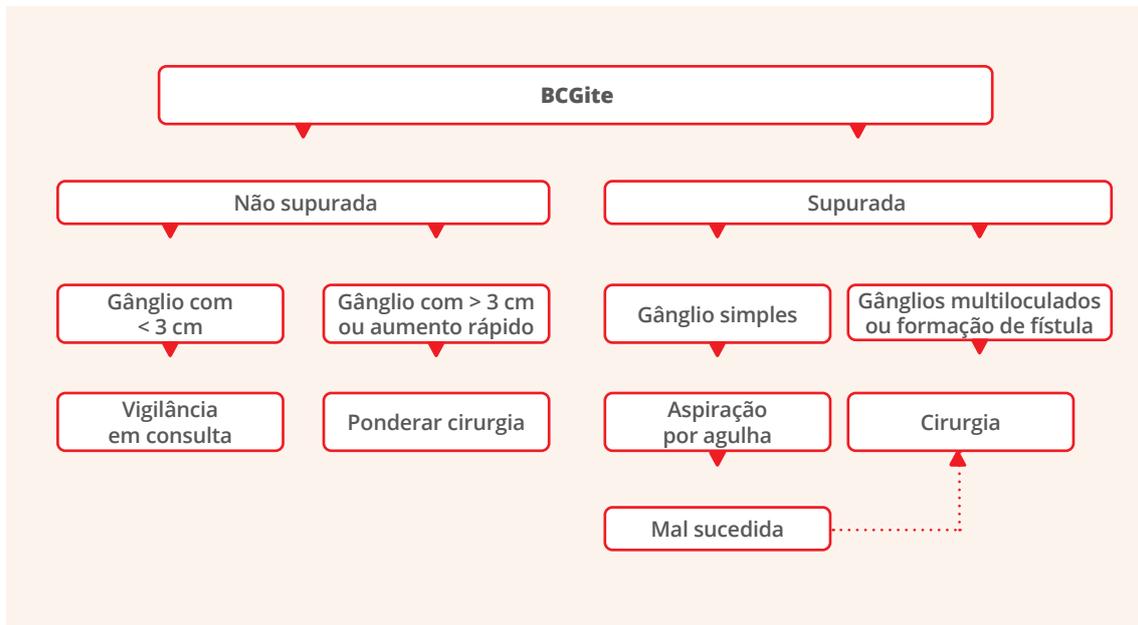
Ausência de febre ou outros sintomas constitucionais.

Ausência ou tensão mínima local.

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

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

Figura 6. **Abordagem terapêutica da BCGite.**



Referências bibliográficas

1. WHO. Global tuberculosis report 2019
2. Lange C, Mori T, Advances in the diagnosis of tuberculosis. *Respirology* 2010 Feb;15(2):220-40.
3. Pai M, O'Brien R. New diagnostics for latent and active tuberculosis: state of the art and future prospects. *Semin. Respir Crit. Care Med* 2008; 29: 560–68.
4. WHO. 2011. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children.
5. Greco S, Girardi E, Navarra A et al. Current evidence on diagnostic accuracy of commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2006; 61: 783–90.
6. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1):CD009593. Published 2014 Jan 21. doi:10.1002/14651858.CD009593.pub3
7. Lange C, Pai M, Drobniewski F et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: sensible or silly? *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1250–53.
8. Tagliani E, Nikolayevskyy V, Tortoli E, et al. Laboratory diagnosis. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, et al., eds. *Tuberculosis (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 99–115 [https://doi.org/10.1183/2312508X.10021318]
9. Zellweger J-P, Sousa P, Heyckendorf J. Clinical diagnosis. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, et al., eds. *Tuberculosis (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 83–98 [https://doi.org/10.1183/2312508X.10021017].
10. Duarte R, Carvalho A, Ferreira D. Abordagem terapêutica da tuberculose e resolução de alguns problemas associados à medicação. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2010; vol.16, n.4: 559-572
11. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014 and January 2020)
12. Yew WW, Lange C, Leung CC. Treatment of tuberculosis: update 2010. *European Respiratory Journal* 2011; 37:441-462
13. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK); Centre for Clinical Practice at NICE (UK). *Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for Its Prevention and Control*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); March 2011
14. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(4):603-662. doi:10.1164/rccm.167.4.603
15. WHO guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017 update
16. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis 2019
17. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018
18. WHO. Ethambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermitente dosage in children. 2006
19. *Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*. NICE Clinical Guidelines, No. 117. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK); Centre for Clinical Practice at NICE (UK). London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2011 Mar.
20. American Thoracic Society Documents. American Thoracic Society/ Centers for disease control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis: *Am J Crit Care Med* 2003; 167:603-662.
21. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect.* 2009 Sep;59(3):167-87.
22. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and

- Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63 e147.
23. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: Safety considerations. *Drug Safety* 2001;24(7):553-65.
 24. Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2006. Stop TB Partnership TB/HIV Working Group. World Health Organization.
 25. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
 26. EACS Guidelines version 10.0, November 2019
 27. Diniz A, Guerreiro C, Aldir Isabel, Oliveira J et al. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 (2016 versão 1.0). Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA
 28. Walker NF, Stek C, Wasserman S, Wilkinson RJ, Meintjes G. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(6):512-521.
 29. Zaleskis R. Postgraduate course ERS Copenhagen 2005- The side effects of TB therapy. *Breathe* 2005; 2 (1):69-73.
 30. Drug-Resistant Tuberculosis. A survival guide for clinicians; 2nd edition. 2011; 145-170.
 31. Caminero JA, Lasserra P, Piubello A, et al. Adverse anti-tuberculosis drug events and their management. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, et al., eds. *Tuberculosis (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018
 32. Kumar N et al. Antitubercular therapy in patients with cirrhosis: challenges and options. *World J Gastroenterol* 2014 May 21; 20(19): 5760-5772
 33. Sharma SK, Singla R, Sarda P, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis*. 2010;50(6):833-839. doi:10.1086/650576
 34. Milburn HJ. How should we treat tuberculosis in adult patients with chronic kidney disease? Key messages from the British Thoracic Society Guidelines. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120(10):417-422.
 35. American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Council of the Infectious Disease Society of America. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95
 36. Takahashi T, Tamura M, Asami y et al: Novel widerange quantitative nested real-time PCR assay for mycobacterium tuberculosis DNA: clinical application for diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2008;46:1698-1707
 37. Bento J, Silva A, Rodrigues F, Duarte R. Métodos Diagnósticos em Tuberculose. *Acta Med Port*. 2011; 24(1): 145-154
 38. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:603.
 39. American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Council of the Infectious Disease Society of America. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S221.
 40. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007; 35(10 Suppl 2):S65-164.
 41. Programa nacional de luta contra a tuberculose. Tuberculose multirresistente: orientações técnicas para o controlo, prevenção e vigilância em Portugal.
 42. Migliori GB et al. Guiding Principles to Reduce Tuberculosis Transmission in the WHO European Region. World Health Organization 2018.
 43. Nardell E, Volchenkov G. Transmission control: a refocused approach. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, et al., eds. *Tuberculosis (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 364-380

44. Rendon A, Goletti D, Matteelli A. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, et al., eds. *Tuberculosis (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 381–398
45. Erkens C, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley G H, Chemtob D, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010; 36: 925–949.
46. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune response to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):956- 73.
47. Duarte R. Teste tuberculínico. Como otimizar? *Rev Port Pneumol*. 2009 Mar-Apr;15(2):295-304.
48. Duarte R, Villar M, Carvalho A. Tratamento da tuberculose de infecção latente. As Recomendações atuais. *Rev Port Pneumol*. 2010 Sep-Oct;16(5):809-14.
49. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
50. Duarte R, Campainha S, Cotter J, Rosa B, Varela P, Correia A, Canhão H, Fonseca JE; Portuguese Society of Pulmonology; Portuguese Society of Gastroenterology; Portuguese Society of Dermatology and Venereology; Portuguese Society of Rheumatology. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. *Acta Reumatol Port*. 2012 Jul-Sep;37(3):253-9.
51. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(No. RR-1):1–11
52. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/canadian-tuberculosis-standards-7th-edition/edition-22.html>
53. Lee SS, Menthes G, Kamarulzaman A, Leung CC. Management of tuberculosis and latent tuberculosis infection in human immunodeficiency virus-infected persons. *Respirology* 2013; 18: 912– 922.
54. Cohen K, Meintjes G. Management of individuals requiring antiretroviral therapy and TB treatment. *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5: 61- 9
55. Relatório de Consensos: Tuberculose Latente no infetado por VIH – SPDIMC. 2018.
56. Baquero-Artigao F, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (i): epidemiología y diagnóstico. *Tuberculosis congénita. An Pediatr (Barc)*. 2015.
57. Baquero-Artigao F, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (ii): profilaxis y tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2015.
58. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018.
59. Tuberculosis in pregnancy. Uptodate 2018.
60. Bonaiti G, Pesci A, Marruchella A, Lapadula G, Gori A, Aliberti S. Nontuberculous Mycobacteria in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. 2015;2015. doi:10.1155/2015/197950
61. Honda JR, Knight V, Chan ED. Pathogenesis and Risk Factors for Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):1-11.
62. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott B a, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416.
63. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. BTS guidelines for the management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Thorax* 2017;72:ii1–ii64.
64. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1604-1613.
65. Phillely J V., Griffith DE. Treatment of Slowly Growing Mycobacteria. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):79-90.
66. Kasperbauer SH, De Groote MA. The Treatment of Rapidly Growing Mycobacterial Infections. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):67-78.
67. Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS, et al. M24 Susceptibility Testing of Mycobacteria Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard. 2nd Edition, 2011
68. Van Ingen J et al. Drug Resist Updat. 2012 Jun;15(3):149-61. doi: 10.1016/j.drug.2012.04.001.

69. Griffith DE et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study; Am J Resp Crit Care Med 198;12. 2018
70. Caimmi D et al. Positive Effect of Liposomal Amikacin for Inhalation on Mycobacterium abscessus in Cystic Fibrosis Patients. Open Forum Infect Dis 2018 DOI: 10.1093/ofid/ofy034
71. Goroya JS, Viridi VS. Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis. Postgrad Med J 2002; 78: 327-9.
72. Nazir Z, Qazi AH. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Lymphadenitis – Changing Trends and Management. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2005; 17(4): 16-8.
73. Chan WM, Kwan YW, Leung CW. Management of Bacillus Calmette-Guérin Lymphadenitis. HK J Paediatr (new series) 2011; 16: 85-94.
74. Banani SA, Alborzi A. Needle aspiration for suppurative post-BCG adenitis. Arch Dis Child 1994; 71: 446-7.
75. Hengster P, Solder B, Fille M, Menardi G. Surgical treatment of bacilli Calmette Guérin lymphadenitis. World J Surg 1997; 21: 520-3



Direção-Geral da Saúde

Alameda D. Afonso Henriques, 45 | 1049-005 Lisboa | Portugal

Tel.: +351 218 430 500 | Fax: +351 218 430 530

E-mail: geral@dgs.min-saude.pt

www.dgs.pt