

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE  
DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO

*Tuberculose*  
*Padronização de Condutas*

Guia para o diagnóstico, tratamento e  
prevenção da tuberculose

**Elaboração**

Grupo de Trabalho para o Controle da Tuberculose no  
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo

3ª edição  
São Paulo  
2009

### FICHA CATALOGRÁFICA

Guia para o diagnóstico, tratamento e prevenção da tuberculose. – São Paulo: Hospital das Clínicas FMUSP, 2009, 3ª edição

Número p. 52

1.Tuberculose. 2.Pulmão. 3.Diagnóstico. 4.Quimioterapia. 5.Toxicidade de drogas. I. Título. II. Grupo de Trabalho para o Controle da Tuberculose no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. III. Levin, Anna Sara S., coord. IV. Leite, Olavo Henrique Munhoz, coord. V. Dias, Maria Beatriz Souza, coord. VI. Oliveira, Maura Salaroli de, coord. VII. Lobo, Renata Desordi, coord.

NLM WF300

## **GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO**

### **Governador**

José Serra

## **SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**

### **Secretário**

Dr. Luiz Roberto Barradas Barata

### **Chefe de Gabinete**

Dr. Nilson Ferraz Paschoa

## **HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

### **Presidente do Conselho Deliberativo**

Prof. Dr. Marcos Boulos

### **Diretor Clínico**

Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Jr

### **Superintendente**

Dr. José Manoel de Camargo Teixeira

### **Chefe de Gabinete**

Dr. Haino Burmester

**Autores:**

Grupo de Trabalho para o Controle da Tuberculose no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Coordenação:**

Profa. Dra. Anna Sara S. Levin (Grupo de Controle de Infecção Hospitalar)  
Dr. Olavo Henrique Munhoz Leite (Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias)  
Dra Maria Beatriz Souza Dias (Grupo de Controle de Infecção Hospitalar)  
Dra Maura Salaroli de Oliveira (Grupo de Controle de Infecção Hospitalar)  
Enfa Renata Desordi Lobo (Grupo de Controle de Infecção Hospitalar)

**Colaboradores:**

Dra. Aléia Campos (Moléstias Infecciosas - HC)  
Dra. Alice Tung Wan Song (Moléstias Infecciosas - HC)  
Dra. Ana Paula Mattos Porto (SCCIH - Hospital Sapopemba)  
Dra. Atalanta Ruiz (Moléstias Infecciosas - HC)  
Dra. Carolina Lázari (Moléstias Infecciosas - HC)  
Enfa. Carla Renata Couto (SCCIH do Instituto de Psiquiatria - HC)  
Dra Cláudia Mangini (Hospital do Câncer)  
Dra Cinthia Yukie Kuga (SCCIH - Instituto de Psiquiatria - HC)  
Dra. Daniela de Toledo Girio (Instituto de Infectologia Emílio Ribas)  
Dra. Denise Schout (Serviço de Epidemiologia - HC)  
Dr. Edson Abdala (Grupo de Transplante Hepático – HC)  
Bio. Evelyn Rodrigues (Laboratório de Biologia Molecular – HC)  
Dr. Fábio Guedes Crespo (Instituto de Infectologia Emílio Ribas)  
Dr. Flavio de Melo Ferreira (Instituto de Infectologia Emílio Ribas)  
Dra. Gladys Villas Boas do Prado (Moléstias Infecciosas - HC)  
Dra. Gláucia Varkulja (SCCIH - Instituto Central - HC)  
Bio. Helena Araújo Brandão (Laboratório de Microbiologia – HC)  
Dr. Helio Hehl Caiaffa Filho (Laboratório de Biologia Molecular HC)  
Dra. Heloisa Helena S. Marques (Instituto da Criança - HC)  
Dr. João Nóbrega de Almeida Júnior (Laboratório de Microbiologia - HC)  
Dr. Juçara Batesini (Instituto de Infectologia Emílio Ribas)  
Dra Karina Aparecida Suera Bosso (Divisão de Farmácia - HC)  
Dr. Leonardo Weissmann (Instituto de Infectologia Emílio Ribas)  
Dra. Ligia Pierrotti (Moléstias Infecciosas - HC)  
Enfa. Lúcia Angélica R. Macarroni (Moléstias Infecciosas - HC)  
Luciane Sarahyba (Laboratório de Biologia Molecular - HC)

Enf. Mirna Namie Okamura (Serviço de Epidemiologia - HC)  
Dra. Patrícia Rodrigues Bonazzi (Grupo de Transplante Hepático – HC)  
Engo. Pedro Benedito Barroso (Engenharia do Instituto Central - HC)  
Dr. Pedro Takanori Sakane (SCCIH - Instituto da Criança)  
Dra. Priscila Rosalba (Moléstias Infecciosas - HC)  
Dr. Raphael Alexandre de Paiva Bertechini (Instituto de Infectologia Emílio Ribas)  
Dra. Raquel Viana (UNICAMP)  
Dra. Regina Burmester (SAMSS-HC)  
Enfa Ruth Ap. Rocha Munhoz (SAMSS - HC)  
Dr. Sidney Bombarda (Serviço de Pneumologia HC)  
Dra. Sílvia Figueiredo Costa (SCCIH – Instituto Central)  
Dra. Suzana Zaba Walczak (Divisão de Farmácia - HC)  
Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HC-FMUSP  
SubComissões de Controle de Infecção Hospitalar do HC-FMUSP  
Grupo de Interconsulta da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias

### **Agradecimento:**

Enfa. Carmen Mohamad Rida Saleh (Divisão de Enfermagem- ICHC)  
Enfa. Celina Campos de Araujo (Divisão de Enfermagem- ICHC)  
Dra Cilmara Polido Garcia (GCIH- HC)  
Enfa Fernanda de Souza Spadão (SCCIH - ICHC)  
Dra. Flávia Rossi (Laboratório de Microbiologia - HC)  
Enfa Isabel Cristina Vilela Soares Oshiro (SCCIH - ICHC)  
Prof. Dr. Jorge Kalil (Serviço de Imunologia e Alergia – HC)  
Dr. Jose Atta (AGD- HC)  
Enfa. Maria Amélia Jesus (PS- ICHC)  
Enfa. Maria Cristina Peres Braido Francisco (Divisão de Enfermagem- ICHC)  
Farm. Rosilaine S. Arruda Teberges (Laboratório de Microbiologia- HC)  
Dra. Soraia Barakat (PS- ICHC)  
Enfa. Satiko Gobara (GCIH- HC)  
Dra. Thais Guimarães (SCCIH - ICHC)  
Serviço de Imunologia e Alergia (ICHC)

### **Apoio Administrativo**

Sueli Ferreira Sena – e-mail: gcih@hcnet.usp.br - fone/fax (11) 3069-7066

## **Apresentação**

A tuberculose é um grande desafio nos Serviços de Saúde. As dificuldades para o diagnóstico das formas extrapulmonares e pulmonares pauci-bacilíferas tanto quanto as limitações para o tratamento de pacientes com co-morbidades e para a prevenção da infecção persistem, apesar de todos os avanços médicos observados nas últimas décadas. O reconhecimento da importância da doença no ambiente hospitalar foi relevante para o controle da disseminação neste ambiente principalmente porque a transmissão nem sempre é óbvia devido as peculiaridades patogênicas do *Mycobacterium tuberculosis*, com sua típica evolução crônica.

O primeiro Guia para Diagnóstico, Tratamento, Isolamento e Prevenção da Tuberculose do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP foi lançado em 2000 com o objetivo de normatizar as condutas dentro dos diversos serviços e de ser um instrumento de fácil consulta para médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde do Complexo HC-FMUSP. Em 2006, percebemos a necessidade de atualização, com lançamento de uma segunda edição. Nesta terceira edição, novos conceitos foram introduzidos e tabelas, quadros e fluxogramas foram aprimorados.

O Programa de Tuberculose do Ministério da Saúde do Brasil estuda modificações dos esquemas terapêuticos adotados no país e poderá adotar o esquema quádruplo para início de tratamento, esquema já adotado em outros países. No entanto, nesta revisão (2009) optamos por manter o esquema de tratamento vigente tendo em vista que a adoção, neste momento, do esquema quádruplo com as drogas disponíveis atualmente implicará num grande número de medicamentos, comprometendo significativamente a adesão ao tratamento, um dos principais desafios na Tuberculose.

Nesta terceira edição foram mantidos os colaboradores das edições anteriores e outros foram incluídos, sob a coordenação do Grupo de Controle de Infecção Hospitalar do HC-FMUSP.

Esperamos que esta terceira edição seja útil e contribua para o aperfeiçoamento de todos os profissionais que labutam diariamente na árdua tarefa de tratar os pacientes da nossa instituição com a qualidade que todos almejamos.

**Dedicamos este Guia a memória do colega Flavio de Melo Ferreira por sua colaboração e empenho no estudo da Tuberculose.**

**Olavo Henrique Munhoz Leite**

Ambulatório de Tuberculose

Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

# Sumário

<b>1. Introdução</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Objetivos</b> .....	<b>11</b>
<b>3. Definições</b> .....	<b>11</b>
<b>4. Investigação Diagnóstica</b> .....	<b>12</b>
a) Investigação de TB pulmonar em pacientes atendidos no AGD .....	13
b) Investigação de TB pulmonar em pacientes que ingressam diretamente no PS .....	14
c) Investigação de TB pulmonar em pacientes que ingressam no PS pelo fluxo rotineiro .....	15
d) Investigação de TB pulmonar em Pediatria .....	16
d1) Investigação de TB pulmonar em Pediatria .....	16
d2) Diagnóstico de tuberculose em crianças e adolescentes com baciloscopia negativa .....	17
e) Fluxograma dos materiais encaminhados para seção de microbiologia .....	18
f) Teste de sensibilidade para micobactérias .....	19
g) PCR para diagnóstico de TB .....	19
<b>5. Política de Controle de TB em funcionários do HC</b> .....	<b>21</b>
a) Medidas para controle de TB e atribuições do Serviço de Assistência Médica e Social ao Servidor (SAMSS) .....	21
b) Proposta para controle de TB nos funcionários do Complexo HC .....	22
c) Conduta no seguimento dos servidores com exposição desprotegida a pacientes bacilíferos .....	23
<b>6. Tratamento de todas as formas de TB</b> .....	<b>24</b>
Esquemas preconizados .....	24
Doses das drogas anti-TB pelo peso do paciente (tabela 1) .....	25
Apresentações das drogas anti-TB (tabela 2) .....	26
Interações medicamentosas das drogas anti-TB (tabela 3) .....	31
Reações adversas mais frequentes (tabela 4) .....	34
<b>7. Toxicidade hepática das drogas anti-TB e hepatopatias crônicas</b> .....	<b>35</b>
<b>8. Situações Especiais de Tratamento</b> .....	<b>37</b>
a) Pacientes impossibilitados de receber medicação por via oral .....	37
b) Doença hepática prévia .....	37
c) Gravidez (tabela 5) .....	37
d) Pacientes com HIV / Aids .....	40
e) Transplantados de órgãos sólidos .....	42

f) Transplantados de medula óssea .....	42
g) Diabetes Mellitus .....	44
h) Insuficiência renal crônica (tabela 7) .....	44
i) Tratamento de TB multiresistente .....	46
<b>9. Quimioprofilaxia da TB .....</b>	<b>47</b>
a) Quimioprofilaxia primária .....	47
b) Quimioprofilaxia secundária .....	48
<b>10. Notificação .....</b>	<b>48</b>
<b>11. Medidas para Controle de transmissão de TB hospitalar e Biossegurança .....</b>	<b>49</b>
<b>12. Anexos 1 - Ficha de Notificação de Tuberculose .....</b>	<b>51</b>



## 1. Introdução

O diagnóstico da tuberculose é feito com a identificação do *Mycobacterium tuberculosis* em diferentes materiais biológicos, dependendo da localização da doença. Uma característica importante e limitante é o tempo para o isolamento do bacilo nos meios de cultura apropriados, muitas vezes de 2 a 3 meses. Desta forma a SUSPEITA DIAGNÓSTICA é fundamental para que ações específicas sejam implantadas incluindo o diagnóstico rápido, o isolamento do paciente internado (forma pulmonar), o início precoce do tratamento, a proteção da equipe de saúde, de outros pacientes e a análise dos contatantes domiciliares. O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HC-FMUSP, é um serviço terciário atendendo grande quantidade de pacientes com doenças avançadas e com graus variados de imunossupressão, com risco de reativação de focos latentes de tuberculose ou de contágio a partir de pacientes com doença pulmonar ativa.

A transmissão nosocomial do *M. tuberculosis* ganhou novas dimensões nos últimos anos, considerando-se a associação com HIV/AIDS, e o aparecimento de cepas multi-resistentes aos quimioterápicos utilizados no tratamento. O risco para a transmissão intra-hospitalar da micobactéria varia em função das características da instituição, da prevalência local da tuberculose e da eficácia dos programas de controle da infecção; desta forma torna-se essencial a implementação de programa abrangente de controle da doença dentro do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Falhas no reconhecimento, no isolamento e no manejo de pacientes com tuberculose são importantes determinantes de surtos nosocomiais.

### ■ Situação Epidemiológica da Tuberculose no HC-FMUSP

O Serviço de Epidemiologia Hospitalar do Núcleo de Informações em Saúde do Hospital das Clínicas notificou ao Sistema de Vigilância Epidemiológica 4003 casos no período de 1999 e 2005. Esse volume corresponde nos últimos 5 anos a aproximadamente 600 casos novos por ano, atendidos nos ambulatórios e/ou enfermarias do Complexo Hospitalar (tabela 1). É a principal doença de notificação compulsória atendida no hospital. Observou-se melhora no sistema de detecção de casos ambulatoriais, fruto da integração com as equipes clínicas dos ambulatórios que atendem pacientes com tuberculose no hospital.

As notificações do hospital representam 7 a 8% dos casos novos de tuberculose registrados no município de São Paulo.

O Hospital apresentou, em 2005, 55% dos casos de tuberculose na forma pulmonar, proporção inferior àquela observada nos casos registrados no Estado de São Paulo (75%). Esse padrão é reflexo do papel de referência do HC no diagnóstico de formas extra-pulmonares de tuberculose.

A identificação dos casos de Tuberculose no complexo hospitalar é feita a partir de algumas fontes de informação, notificando apenas os casos confirmados ou que iniciam tratamento específico. A principal fonte de notificação de Tuberculose, em 2004, foi o laboratório (41%) seguido da Farmácia (18%) através do preenchimento da pedido de rifampicina da farmácia do hospital e dos ambulatórios, em especial o ambulatório de moléstias infecciosas.

O Pronto Socorro é uma das portas de entrada mais importantes para detecção de casos de tuberculose. Os ambulatórios de Clínica Médica, Pneumologia e Moléstias Infecciosas concentram o atendimento e seguimento da maioria dos casos de tuberculose.

#### **Tabela 1**

Distribuição anual dos casos confirmados de tuberculose segundo forma clínica - Complexo HC-FMUSP - 1999 a 2005

<b>Ano</b>	<b>Tuberculose Pulmonar</b>	<b>Tuberculose extra-pulmonar</b>	<b>Total Global</b>
1999	363	283	646
2000	320	289	609
2001	362	259	621
2002	312	257	569
2003	279	285	564
2004	235	247	482
2005	281	231	512

## 2. Objetivos

Este manual tem como objetivo estabelecer a padronização do diagnóstico, da notificação, do tratamento e da prevenção da TB no HC-FMUSP.

## 3. Definições

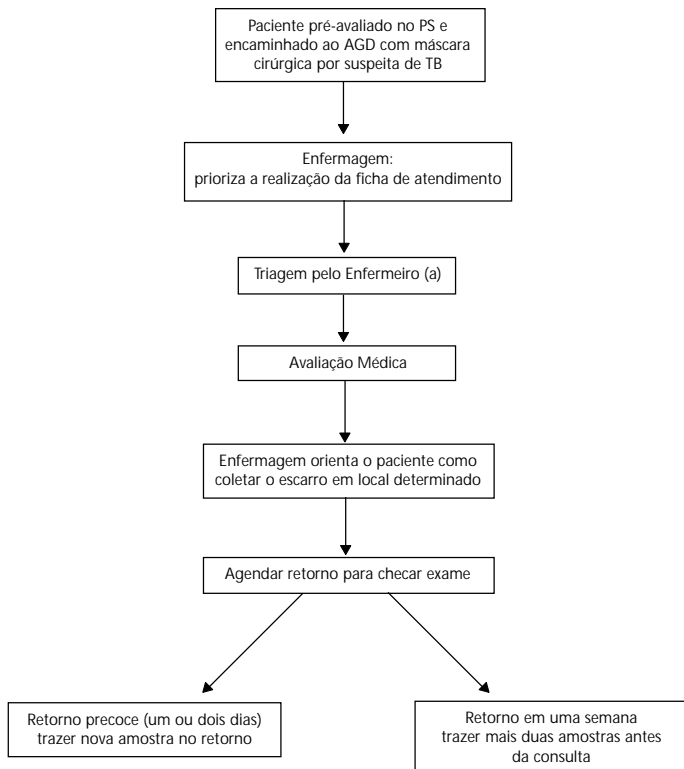
- **Comunicante de TB** – todas as pessoas, familiares ou não, que coabitem com paciente com TB pulmonar bacilífera (comunicante intradomiciliar) ou as que convivem com este em ambientes de trabalho, presídios, asilos, etc (comunicantes extradomiciliares)
- **Crítérios de gravidade** – hemoptise importante (mais que um copo), insuficiência respiratória, hipotensão, desidratação ou outro sintoma considerado pelo médico como indicativo de observação ou internação hospitalar
- **Exame de imagem torácico sugestivo de TB** – infiltrados em lobo superior, principalmente se houver cavitação, infiltrados nodulares, estrias, retrações comprometendo os lobos superiores e segmentos superiores dos lobos inferiores
- **Falência do tratamento** – persistência de positividade do escarro ao final do tratamento. Os pacientes que no início do tratamento são fortemente positivos (baciloscopia ++ ou +++ ) e mantêm esta situação até o quarto mês de tratamento, ou com positividade inicial seguida de negatificação e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do 4º mês de tratamento, são também classificados como casos de falência
- **Multidroga Resistência (TBMDR)** – resistência a isoniazida e rifampicina com ou sem resistência a outras drogas anti-TB.
- **Tuberculose Extensivamente Resistente (XDR)** – resistência a isoniazida e rifampicina com ou sem resistência a outras drogas anti-TB (TB-MDR) somado a resistência a qualquer das fluoroquinolonas e, pelo menos, a uma das três drogas injetáveis de segunda-linha (capreomicina, canamicina, e ampicacina).
- **Paciente sintomático respiratório ou suspeito de TB** – aqueles que apresentam tosse produtiva por período igual ou maior que 3 semanas
- **Pacientes com alto risco de TB** – são aqueles com infecção pelo HIV/Aids, TB prévia, usuários de drogas ilícitas, alcoolistas, pacientes em diálise, gastrectomizados, diabéticos e pacientes submetidos a tratamentos com imunossupressores.

- **Pacientes com TB pulmonar bacilífera** – paciente com pelo menos uma amostra de escarro com baciloscopia positiva
- **Recidiva após cura (RC)** - paciente com novo episódio de TB até 5 anos após ter sido tratado anteriormente com sucesso.
- **Resistência Primária** – presença de micobactéria resistente a uma ou mais drogas em paciente que nunca foi tratado para TB ou que foi tratado por menos de um mês.
- **Resistência secundária (adquirida)** – presença de micobactéria resistente a uma ou mais drogas em paciente tratado para TB por um mês ou mais. Estes pacientes incluem os casos identificados com recidiva pós-cura (RC), recidiva pós-abandono (RA) e falência.
- **Retratamento** – tratamento prescrito para o doente já tratado por 30 dias ou mais, que venha a necessitar de novo tratamento por falência, recidiva ou retorno após o abandono.
- **TB crônica** – é a que ocorre nos pacientes que já receberam pelo menos 2 tratamentos prévios de maneira regular ou irregular, sem a negatificação do exame do escarro. Os motivos para a não obtenção da cura podem ser multirresistência, irregularidade no uso dos medicamentos, má absorção das drogas ou associação incorreta de drogas, entre outros.
- **Viragem tuberculínica** – paciente não reator (PPD < 5mm) que evolui para reator (PPD > 5mm) ou reator forte (PPD > 10) ou incremento de 10mm).

#### 4. Investigação Diagnóstica

Com o objetivo de controlar e reduzir a transmissão intra-hospitalar da TB, torna-se obrigatória a coleta de três espécimes de escarro de todo caso suspeito, de acordo com as orientações estabelecidas nos próximos fluxogramas. Sistematicamente, serão realizadas pesquisa direta de bacilos álcool-ácido resistentes (pesquisa de BAAR) e cultura.

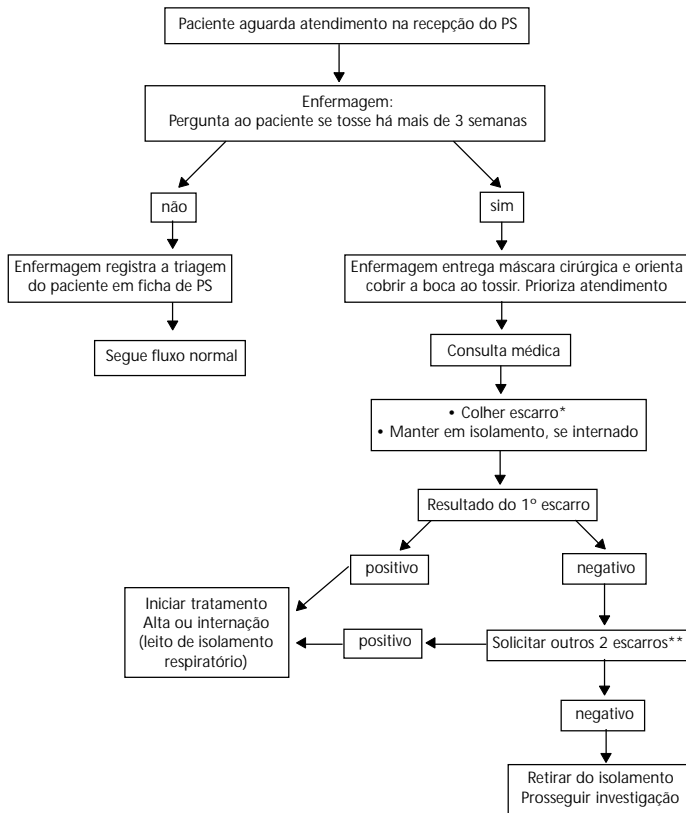
## a) Investigação de TB pulmonar em pacientes atendidos no AGD



PS: Pronto Socorro

AGD: Ambulatório Geral e Didático

**b) Investigação de TB pulmonar em pacientes que ingressam diretamente no Pronto Socorro (sem triagem)**

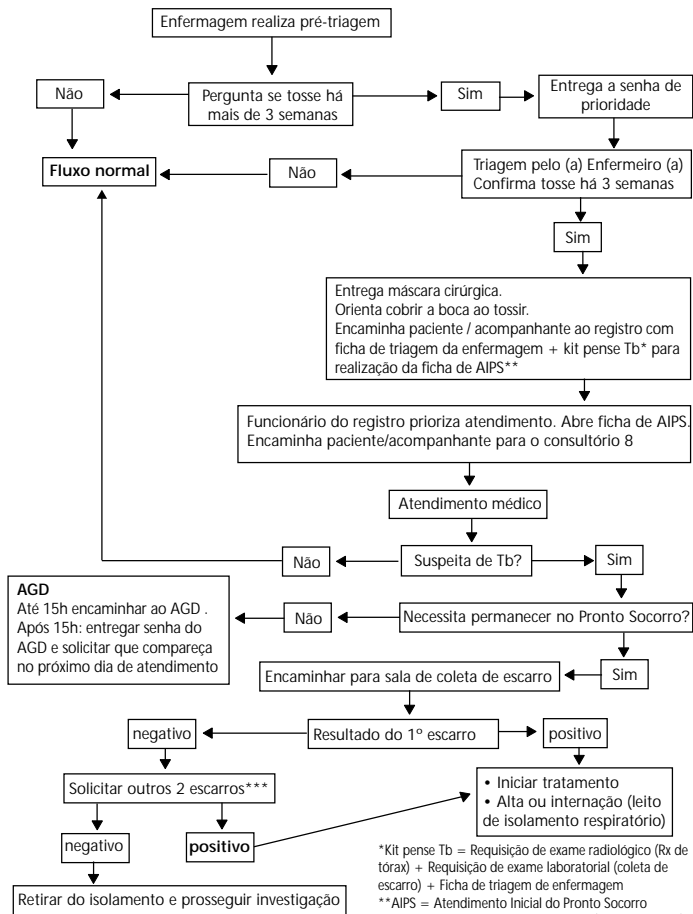


\* Se apresentar expectoração - colher escarro. Sem expectoração: não induzir escarro - solicitar broncoscopia

\*\* Colher escarros em dias diferentes (o 1º da manhã)

PS: Pronto Socorro

**c) Investigação de TB pulmonar em pacientes que ingressam no Pronto Socorro pelo fluxo rotineiro / triagem**

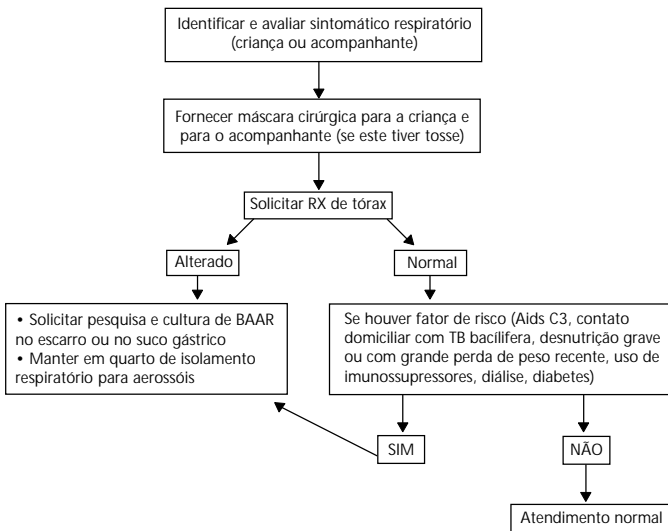


#### d) Investigação de TB Pulmonar em Pediatria

A dificuldade para o controle desta doença na infância inicia-se já no diagnóstico, uma vez que a clínica neste grupo etário é bastante incomum e necessita do médico um grau alto de suspeição, para que se faça um inquérito epidemiológico rigoroso, que muitas vezes é a única pista para a doença.

O fluxograma d1. orienta quanto ao atendimento da criança com suspeita de TB e o quadro d2. orienta quanto ao diagnóstico de TB em crianças e adolescentes com baciloscopia negativa ou não realizada.

#### d1) Investigação de TB pulmonar em pediatria



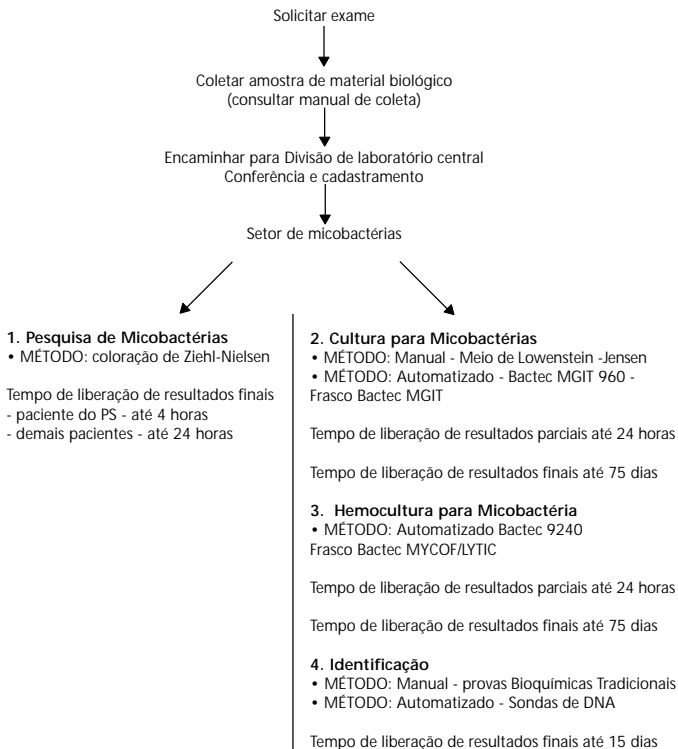


## d2) Diagnóstico de tuberculose em crianças e adolescentes com baciloscopia negativa

Quadro clínico-radiológico		Contato com adulto tuberculoso	Teste tuberculínico e vacinação BCG	Estado nutricional
Febre ou sintomas como: tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese > 2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenomegalia hilar ou padrão miliar ou</li> <li>• Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado &gt; 2 semanas ou</li> <li>• Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) &gt; 2 semanas evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes usuais</li> </ul> <p><b>Adicionar 15 pts</b></p>	<p>Próximo, nos últimos 2 anos</p> <p><b>Adicionar 10 pts</b></p>	<p>Vacinados há mais de 2 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 5 mm: <b>0 pts</b></li> <li>• 5-9 mm: <b>5 pts</b></li> <li>• 10-14 mm: <b>10pts</b></li> <li>• &gt; 15 mm: <b>15 pts</b></li> </ul>	<p>Desnutrição grave ou peso abaixo do percentil 10 SISVAN*</p> <p><b>Adicionar 5 pts</b></p>
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas	<p>Condensação ou infiltrado de qualquer tipo &lt; 2 semanas</p> <p><b>Adicionar 5 pts</b></p>		<p>Vacinados há menos de 2 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 10 mm: <b>0 pts</b></li> <li>• 10 -14 mm: <b>10pts</b></li> <li>• &gt; 15 mm: <b>15 pts</b></li> </ul>	
0 pts				
Infecção respiratória com melhora após o uso de antibióticos para germes usuais ou sem uso de antibióticos	<p>Radiografia normal</p> <p><b>Subtrair 5 pts</b></p>	<p>Ocasional ou sem contato</p> <p><b>0 pts</b></p>	<p>Não vacinados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 5 mm: <b>0 pts</b></li> <li>• 5-9 mm: <b>5 pts</b></li> <li>• &gt; 10 mm: <b>15 pts</b></li> </ul>	<p>Peso igual ou acima do percentil 10</p> <p><b>0 pts</b></p>
<b>Subtrair 10 pts</b>	<b>Subtrair 5 pts</b>	<b>0 pts</b>		<b>0 pts</b>
<p>Pts: pontos, *: SISVAN: sistema de vigilância alimentar e nutricional, MS</p>				

Interpretação: > 40 pts: diagnóstico de Tb muito provável | 30 - 35 pts: diagnóstico de TB possível | < 25 pts: diagnóstico de Tb pouco provável

## e) Fluxograma dos materiais encaminhados para seção de microbiologia



#### f) Teste de sensibilidade para micobactérias

Solicitar realização da prova de sensibilidade para Micobactérias nas seguintes situações, até 30 dias após a liberação do resultado final da cultura positiva:

- Abandono da terapia;
- Falência de tratamento: baciloscopia positiva após 3 meses de tratamento ou com positividade inicial seguida de negatificação e nova positividade por 2 meses consecutivos;
- Recidiva;
- Gestação;
- Presença de co- morbidades como diabetes, nefropatia, hepatopatia, infecção por HIV;
- Indicação médica.

O médico solicitante deverá informar ao laboratório estas condições em um receituário com o nome, o registro do paciente e a data da cultura de micobactérias positiva, e encaminhar o pedido para a Seção de Microbiologia no Prédio dos Ambulatórios, 2º andar, bloco 3.

Tempo para liberação de resultados finais - até 30 dias

#### g) PCR para diagnóstico de TB

Desde a introdução dos testes de amplificação de ácidos nucléicos na arena do diagnóstico laboratorial em Micobacteriologia, muitas publicações confirmaram a sensibilidade e a especificidade de vários ensaios desenvolvidos por pesquisadores (PCR "caseira"), como também pelas metodologias, automatizadas ou não, dos Kits comerciais (COBAS Amplicor, Roche; BDProbeTec ET, Becton-Dickinson; Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test AMTDT; Gen-Probe, e outros). O kit comercial para amplificação de ácidos nucléicos de micobactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, atualmente em uso, na Seção de Biologia Molecular do Laboratório Central HC-FMUSP é o Amplicor/Cobas Amplicor MTB Test® fabricado pela Roche Diagnostics.

A região de DNA amplificada neste teste é um fragmento de 584 pares de bases (bp) interno ao gene codificador da porção 16S do RNA ribossômico (16S rRNA), sendo específico para o complexo *Mycobacterium tuberculosis*. O kit Amplicor MTB Test® é validado para uso **somente em amostras respiratórias liquefeitas**, descontaminadas e concentradas, **incluindo escarro expectorado ou induzido, secreção traqueal e lavado bronco-alveolar**. O emprego deste teste em outros tipos de materiais clínicos pode levar a resultados falso-negativos ou falso-positivos. A detecção do *M. tuberculosis* depende do número de micorganismos

mos presentes na amostra, podendo ser afetada pelo método de coleta do material clínico, fatores do próprio paciente (p.ex: idade, presença de sintomas), e/ou estágio da infecção. Resultados falso-negativos podem ocorrer por inibição da enzima polimerase na reação de PCR por interferentes endógenos e/ou exógenos presentes na amostra. O Laboratório sempre fará a validação do procedimento para se certificar da ausência de inibidores, através da amplificação de um controle interno de DNA, para cada teste de detecção do *M. tuberculosis* em uma amostra clínica.

O desempenho do kit Amplicor MTB Test®, avaliado em estudo multicêntrico envolvendo 5231 amostras, mostrou sensibilidade de 94,2% e especificidade de 97,6% para amostras com baciloscopia positiva, e sensibilidade de 75,7% e especificidade de 99,4% para amostras com baciloscopia negativa. De uma forma geral, a sensibilidade do teste é de 85,9%, a especificidade 99,4%, o valor preditivo positivo 92,3%, e o valor preditivo negativo 98,9%.

A Seção de Biologia Molecular do Laboratório Central HCFMUSP também padronizou a técnica de PCR "caseira" para *M. tuberculosis*, que permite a realização do teste de detecção desta micobactéria em outros tipos de materiais clínicos, como líquidos cavitários, medula óssea e fragmentos de tecido diversos, podendo estar ou não, em blocos de parafina. A região de DNA amplificada neste teste de PCR "caseiro" é um fragmento de 123 pares de bases (bp) da região interna da seqüência de inserção IS6110, sendo específico para o *Mycobacterium tuberculosis*.

As amostras clínicas para a detecção do *M. tuberculosis* por PCR, em ambas as técnicas, devem ser coletadas em tubo seco, sem acrescentar salina. Idealmente, o transporte deve ser imediato; se não for possível, armazenar em temperatura de 2 a 8° C por no máximo por 24 horas. A presença de sangue hemolisado e heparina, que são inibidores da reação de PCR, pode gerar resultados falso-negativos e/ou inválidos.

### **Não recomendamos a técnica de PCR para rotina diagnóstica de tuberculose.**

A PCR pode ser útil em casos com suspeita clínico-radiológica de tuberculose com baciloscopia de escarro negativa. Nesta situação, apesar da menor sensibilidade do teste *per sí*, o valor preditivo positivo é bom. Assim, recomendamos solicitar PCR nestes casos, em amostras de escarro e em lavado branco-alveolar, lembrando que solicitação deste exame deve ser feita e encaminhada, em impresso próprio, para a Seção de Biologia Molecular do Laboratório Central. É importante ressaltar que o teste de detecção do *M. tuberculosis* por PCR não se

aplica para o acompanhamento de tratamento nem substitui a cultura microbiológica. O diagnóstico molecular da tuberculose deve ser um adicional na análise conjunta dos resultados da pesquisa de BAAR, da cultura, do anatomo-patológico, da imuno-histoquímica, das manifestações clínicas, de dados epidemiológicos, e história prévia de tuberculose.

Dúvidas podem ser esclarecidas através de contato telefônico com o Disk-Lab: 3069-6175 ou Seção de Biologia Molecular 3069-6178.

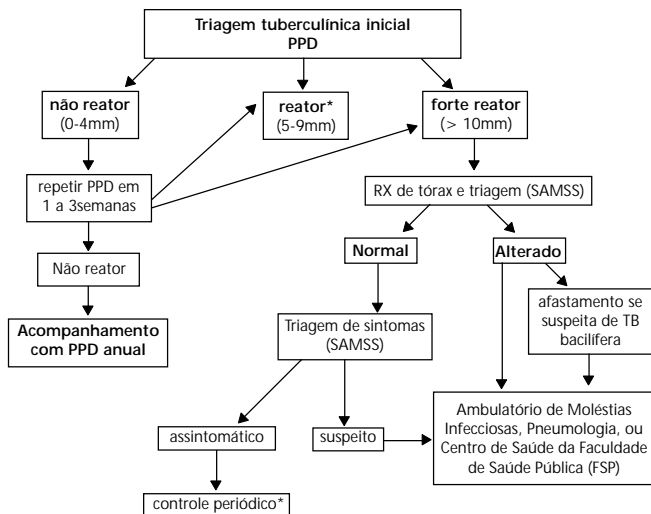
## 5. Política de controle de TB em funcionários do HC

O controle da transmissão intra-hospitalar da TB entre os funcionários é parte importante da política de controle da doença no hospital. O HC é de grande complexidade, em vista do número de funcionários que tem, contratados ou terceirizados e que lidam com serviços diversos desde limpeza, nutrição, manutenção, administração ou cuidado direto ao paciente. É um ambiente de risco devido a alta incidência de TB em nosso meio, sendo necessária uma integração entre diversos setores – Serviço de Assistência Médica e Social ao Servidor (SAMSS), ambulatórios de Pneumologia, Tuberculose, Clínica Médica (Imunologia), Serviço de Vigilância Hospitalar, e Enfermagem entre outros - para que esta política possa ser efetivamente implantada.

### **a) Medidas básicas de controle de TB e atribuições do Serviço de Assistência Médica e Social ao Servidor (SAMSS):**

- No Samss cabe ao SESMT dentro do espírito de prevenção de acidentes e doenças relacionadas ao trabalho a orientação dos funcionários. Quanto a educação de grupos ,são previstas ações conjuntas com CCIH e Moléstias Infeciosas. - Campanha Pense TB.
- Assegurar a indicação adequada de EPI (Equipamento de Proteção Individual - máscara tipo N95) nas áreas que se fizer necessário .E se responsabiliza pelo controle do *Termo de Responsabilidade( SAM-017)*.
- Solicitar o teste tuberculínico (PPD), em todos os exames admissionais para área de risco biológico, independente de vacinação prévia com BCG. Os servidores com PPD não reator ou ignorado e que atuam em áreas de risco biológico serão, no periódico, reavaliados quanto a seu perfil tuberculínico. Se houver viragem tuberculínica, encaminhar ao ambulatório de Tuberculose para avaliação de profilaxia.
- Os funcionários e/ou candidatos a, devem informar se possuem alguma condição imunodepressora, e com base nessa informação serão avaliados no SESMT quanto à área de atuação , levando em consideração os riscos biológicos. O Teste anti HIV poderá ser oferecido, para realização voluntária.
- Não há comprovação da utilidade da triagem radiológica em pacientes assintomáticos com PPD não reator e por isso não será realizado censo radiológico.

b) Proposta para controle de TB nos funcionários do Complexo HC:



**OBS: Para os pacientes com sorologia positiva para HIV, a leitura do PPD é:**

Não reator: 0-4mm

Reator: > 5mm

A leitura deve ser registrada em milímetros (mm).

\* Paciente encaminhado ao controle periódico de saúde. Não repetir o teste tuberculínico.

**c) Conduta no seguimento dos servidores com exposição desprotegida a pacientes bacilíferos:**

- As Subcomissões de Controle de Infecção Hospitalar (SCCIH). deverão definir os contactantes a serem avaliados pelo SAMSS.
- O SAMMS convocará os contactantes para avaliação clínica dirigida a sintomas respiratórios, e solicitação do teste tuberculínico naqueles com resultado ignorado. Dependendo da avaliação, solicitar radiografia de tórax e/ou pesquisa e cultura para micobactéria com teste de sensibilidade.
- Os comunicantes com PPD fortemente positivo, caso se afaste a possibilidade de TB ativa, serão encaminhados ao ambulatório de tuberculose para avaliação de profilaxia.
- Os comunicantes com PPD negativo deverão ser re-testados doze semanas após a exposição. Em se comprovando a viragem tuberculínica, afastar TB ativa e, na ausência desta, encaminhar ao ambulatório de tuberculose para avaliação de profilaxia.
- Os pacientes com diagnóstico de TB deverão ser encaminhados para acompanhamento no ambulatório de Tuberculose ou Pneumologia
- Afastar o funcionário com suspeita de TB pulmonar ou laríngea, até que este não ofereça risco de contágio. (3 baciloscopias negativas com 24 horas de intervalo, colhidas após 15 dias de tratamento).
- Notificar os casos suspeitos ou confirmados ao Serviço de Epidemiologia Hospitalar (EPH) assim que atendidos no SAMSS. O Serviço de Epidemiologia notificará às Subcomissões de Controle de Infecção Hospitalar (SCCIH).
- As empresas terceirizadas que prestam serviço ao Complexo HC deverão se adequar às normas de controle expostas acima.

## 6. Tratamento de todas as formas de TB

O tratamento da criança, do adulto e da gestante é o mesmo e os esquemas preconizados pelo Ministério da Saúde são:

SITUAÇÃO	TRATAMENTO	
<b>PACIENTE VIRGEM DE TRATAMENTO</b> (nunca fez uso ou usou por tempo inferior a 30 dias)	<b>Esquema 1</b>	
	1ª fase	2ª fase
	2 meses RIZ	4 meses RI
<b>RECIDIVA APÓS ABANDONO</b> (fez uso prévio de esquema 1 por tempo maior que 30 dias) <b>ou</b> <b>RECIDIVA APÓS CURA</b> (até 5 anos após tratamento)	<b>Esquema 1R</b>	
	1ª fase	2ª fase
	2 meses RIZE	4 meses RIE
<b>SISTEMA NERVOSO CENTRAL</b> Associar corticoide, ver dose na pág 25	<b>Esquema 2</b>	
	1ª fase	2ª fase
	2 meses RIZ	7 meses RI
<b>FALÊNCIA DO ESQUEMA 1 e/ou 1R</b>	<b>Esquema 3</b>	
	1ª fase	2ª fase
	3 meses SEtEZ	9 meses EtE
<b>FALÊNCIA AO ESQUEMA 3</b> <b>ou</b> <b>RESISTÊNCIA COMPROVADA A ISONIAZIDA + RIFAMPICINA</b>	<b>Esquema para MDR:</b>	
	1ª fase	2ª fase
	12 meses AOECT	6 meses OECT
<b>TB CUTÂNEA E OFTALMOLÓGICA</b>	<b>Esquema 1 prolongado</b>	
	1ª fase	2ª fase
	2 meses RIZ	4 meses RI seguido de 6 meses I
<b>PACIENTES COM DIABETES MELLITUS INSULINO DEPENDENTES</b>	<b>Esquema 1 prolongado</b>	
	2 meses RIZ	7 meses RI
<b>PACIENTES COM HIV/Aids</b>	Ver página 40	

Rifampicina (R) ; Isoniazida (I) ; Pirazinamida (Z); Etambutol (E); Estreptomina (S); Etionamida (Et); Amicaina (A), Ofloxacina (O), Clofazimina (C), Terizidona(T), Multidroga resistência (MDR)



## OBSERVAÇÕES:

### ■ Uso de corticóide:

Nos casos de TB meningo-encefálica e pericárdica recomenda-se o uso de prednisona na dose de 1 a 2 mg/Kg de peso (máximo para crianças 30 mg/dia e adultos 60mg/dia) por período de 1 a 4 meses.

### ■ Uso de piridoxina (vitamina B6)

Pacientes HIV, gestantes, etilistas, desnutridas que recebam isoniazida devem receber piridoxina (vitamina B6) na dose de 50 mg/dia.

### ■ Teste de sensibilidade

Solicitar teste de sensibilidade em casos de: abandono da terapia, baciloscopia positiva após 3 meses de tratamento, em recidiva, na gestação e quando houver co-morbididades como diabetes, nefropatia, hepatopatia, infecção pelo HIV.

### ■ Teste sorológico anti-HIV

Oferecer para todos os pacientes com TB ativa.

■ As drogas devem ser administradas preferencialmente uma vez ao dia, em jejum. A estreptomina deve ser utilizada por via intramuscular, podendo ser utilizada por via endovenosa em situações especiais.

**Tabela 1. Doses de Drogas Anti -TB por peso do paciente**

Dose por peso do doente				
DROGAS	Até 20 Kg mg/Kg/dia	20- 35 Kg mg/dia	35-45 Kg mg/dia	>45 Kg mg/dia
Rifampicina	10	300	450	600
Isoniazida	10	200	300	400
Pirazinamida	35	1000	1500	2000
Etambutol	25	600	800	1200
Estreptomina*	20	500	1000	1000
Etionamida	12	250	500	750
Amicacina	15	400	500	500 >60 kg: 1000
Ofloxacina	**	**/400	400	800
Levofloxacina	**	500	500	500
Moxifloxacina	**	400	400	400
Terizidona	**	**/500	500	500
Clofazimina	**	**/100	100	100

\* Em pessoas com mais de 60 anos, a estreptomina deve ser administrada na dose de 500mg/dia.

\*\* Uso restrito em crianças

**Tabela 2 - Apresentações das drogas anti-TB**

<b>Droga</b>	<b>Apresentação</b>
Rifampicina	Cápsulas 300mg Suspensão oral 20 mg/ml frasco 50ml
Rifampicina+ Isoniazida	Cápsulas 300 mg + 200 mg Cápsulas 150 mg + 100 mg
Isoniazida	Comprimido 100mg Não há suspensão oral ou xarope
Pirazinamida	Cápsulas 500mg Suspensão Oral 30 mg/ml frasco 150ml
Etambutol	Comprimido 400mg Suspensão Oral 2,5%
Etionamida	Comprimido 250mg
Estreptomicina	Solução injetável 1 g frasco-ampola
Amicacina	Solução injetável 50 mg/ml ampola de 2 ml Solução injetável 250 mg/ml ampola de 2 ml
Ofloxacina	Comprimido 200 mg Comprimido 400 mg Solução injetável 40 mg/ml frasco-ampola 10 ml
Levofloxacina	Comprimido 500 mg Solução injetável 500 mg (5 mg/mL)-bolsa 100 ml
Moxifloxacina	Comprimido 400 mg Solução injetável 400 mg (1,6 mg/mL) - bolsa 250 mL
Terizidona	Comprimido de 250 mg
Clofazimina	Cápsulas 100 mg

## **Medicamentos para TB**

### **■ Rifampicina**

A rifampicina é administrada em dose única, preferencialmente uma hora antes ou duas horas após a alimentação para evitar interferência com a absorção da droga. Sua excreção é predominantemente hepática. Os eventos adversos relacionados a rifampicina podem ser divididos em três categorias:

1. Toxicidade indireta mediada pela ativação de enzimas hepáticas microsossomais - a rifampicina é indutora das enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo e eventual depuração de muitos compostos biologicamente ativos (endógenos e exógenos), isto determina interação medicamentosa significativa (ver tabela sobre "interações medicamentosas")

2. Toxicidade Direta - relaciona-se ao trato gastrointestinal e ao fígado. Distúrbios gastrointestinais incluem: anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia. Em geral esta toxicidade é controlada se a medicação é tomada com as refeições ou logo após. A rifampicina pode determinar aumentos transitórios das transaminases hepáticas e pode também interferir competitivamente com a excreção da bilirrubina e elevar transitoriamente as bilirrubinas séricas. (ver item de toxicidade hepática).

3. Toxicidade Imune-mediada - pode envolver órgãos alvos limitados e pode variar de manifestações cutâneas leves, como eritema, urticária e conjuntivite, a uma forma potencialmente fatal de púrpura trombocitopênica ou hemólise auto-imune. Pode também envolver reações mais generalizadas que variam de uma síndrome gripal com mal estar, febre e calafrios ao choque com hipotensão, falência renal, síndrome do desconforto respiratório e morte. Estas respostas imune-mediadas parecem estar relacionadas ao reconhecimento pelo sistema imune dos epítomos da rifampicina. As reações imune-mediadas são mais freqüentes com o uso intermitente da Rifampicina como é feito no tratamento da hanseníase ou quando esta é interrompida e novamente reintroduzida. Com o uso contínuo da rifampicina pode ocorrer acometimento renal por nefrite intersticial aguda, glomerulonefrite rapidamente progressiva ou proteinúria por cadeia leve. Em qualquer caso de toxicidade imune-mediada é mais prudente a suspensão da rifampicina.

#### ■ Isoniazida ou Hidrazida

A isoniazida é uma droga geralmente bem tolerada. É rapidamente absorvida após ingestão oral ou parenteral e 75 a 95% da droga é excretada na forma metabolizada e inativa na urina de 24 horas. Efeitos adversos podem ocorrer em até 5,4% das pessoas recebendo este medicamento. O efeito adverso mais importante é a toxicidade hepática e a hepatite potencialmente fatal. A freqüência de hepatite associada a Isoniazida depende da idade: a incidência de hepatite relacionada a isoniazida é praticamente inexistente nos menores de 20 anos de idade; 0,3% nas pessoas entre 20 e 34 anos; 1,2% nas pessoas entre 35 e 49 anos de idade e 2,3% nos maiores de 50 anos. Outros fatores que predis põem ao dano hepático associado a isoniazida incluem o abuso de álcool, uso de drogas ilícitas e história de doença hepática prévia. A elevação assintomática das transaminases pode ocorrer em mais de 20% dos pacientes durante os primeiros 2 meses de tratamento, com o retorno aos valores normais com o prosseguimento da terapêutica.

Outras reações adversas atribuídas a isoniazida incluem toxicidade ao Sistema Nervoso: a neuropatia periférica é a mais comum, sendo relacionada à dose e

provavelmente causada por aumento da excreção da piridoxina. Condições que predispõem à neuropatia aumentam o risco desta manifestação, particularmente diabetes mellitus, uremia, etilismo, Aids, gravidez e distúrbios convulsivos. Encefalopatia tóxica, neurite óptica, ataxia cerebelar e psicoses são sintomas neurológicos menos freqüentes não sendo conhecidos os mecanismos pelos quais estes sintomas são desencadeados. Outros efeitos descritos: reações de hipersensibilidade, artralgia e distúrbios hematológicos (anemia e agranulocitose).

É também necessário salientar a necessidade de eventuais ajustes nas doses de drogas de uso crônico pelo paciente, tais como: difenilhidantoinas, meprobamato e hormônios. (ver tabela de interações medicamentosas). O uso de álcool deve ser totalmente desencorajado.

#### ■ Pirazinamida

A pirazinamida é rapidamente absorvida e é excretada predominantemente na urina. Sua hepatotoxicidade é mais evidente quando empregada em altas doses e por períodos prolongados de tempo. Quando utilizada na quimioterapia anti-tuberculosa de curta duração, não apresenta problema sério de toxicidade hepática, embora não deva ser desconsiderada quando tal fato ocorre.

A pirazinamida inibe a secreção tubular de ácido úrico e pode causar aumento do nível sérico deste. Embora a ocorrência de gota clássica não seja freqüente, poliartalgia é um efeito colateral comum, ocorrendo em cerca de 40% dos pacientes recebendo a droga. A poliartalgia usualmente responde bem a anti-inflamatórios ou alopurinol e não requer a suspensão da droga.

Outros efeitos colaterais incluem a intolerância gastrointestinal e quadros alérgicos cutâneos.

#### ■ Etambutol

O etambutol é absorvido por via oral e cerca de 79 a 94% da droga é excretada não alterada na urina e nas fezes. Somente 8 a 15% da droga é metabolizada.

Nas doses habituais, os eventos adversos são incomuns. Em doses aumentadas, a reação adversa mais comum é uma neuropatia retrobulbar manifestada por diminuição da acuidade visual, cegueira para cores e restrição do campo visual. A doença oftalmológica pré-existente predispõe à toxicidade ao etambutol, sendo contra-indicado seu uso nesta situação. A neurite óptica está relacionada com a duração do tratamento e a droga deve ser descontinuada caso ocorram sintomas compatíveis. Costuma ser reversível após semanas a meses da suspensão do etambutol.

Outras reações adversas descritas em pacientes recebendo etambutol incluem anafilaxia, exantemas, disfunção hepática, discrasias sangüíneas, nefrite intersticial e neuropatia periférica.

### ■ Etionamida

A etionamida é administrada por via oral, sendo normalmente preferível a tomada em 3 doses diárias para melhorar a tolerância à droga. É excretada na urina, 1 a 5% como droga ativa e o restante na forma metabolizada. A droga atinge bom nível sérico e no fluido espinal.

O efeito colateral mais importante é a intolerância gastrointestinal, consistindo em náusea e um sabor metálico, além de pirose epigástrica. Muitos dos sintomas desaparecem com o prosseguimento do tratamento, sendo muitas vezes recomendável o aumento progressivo das doses até atingir a dose plena, habitualmente de 750mg/dia.

Hepatite com icterícia é outra manifestação que pode ocorrer com a etionamida em até 4,3% dos pacientes. A alteração hepática pode ocorrer até 5 meses após o início do tratamento com a droga e não se sabe se é devida à toxicidade direta ou hipersensibilidade. Com a suspensão do tratamento o quadro hepático habitualmente se resolve. Elevações transitórias das transaminases foram descritas com comportamento semelhante ao descrito para as outras drogas do esquema.

Outros efeitos colaterais incluem depressão mental, neurite periférica, convulsão, ginecomastia, zumbido, fotosensibilidade, alopecia, distúrbios menstruais e acne.

### ■ Cicloserina (ou Terizidona)

Na prática clínica, utiliza-se a terizidona que é um éster da cicloserina. É rapidamente absorvida por via oral sendo distribuída por todo o corpo incluindo o fluido espinal. A excreção é urinária e, em pacientes com função renal normal, 60 a 70% da dose diária é excretada dentro de 72 horas.

O principal efeito adverso relacionado a cicloserina é a neurotoxicidade que ocorre em até 15% dos pacientes. Em metade dos casos ocorrem convulsões e outras alterações incluem crises psicóticas, sonolência, alterações emocionais, hiperatividade e alterações de personalidade. A neurotoxicidade é relacionada à dose e parece ser mais freqüente em alcoólatras, nos pacientes com história de convulsões ou distúr-

bios psiquiátricos e em pacientes com alteração da função renal.

### ■ Fluorquinolonas

As fluorquinolonas são potentes agentes antibacterianos que interferem com uma grande variedade de reações relacionadas ao DNA. O modo de ação das quinolonas é, presumivelmente, o mesmo sobre *M. tuberculosis* que sobre outras bactérias, embora menos eficaz que para os outros organismos Gram-negativos. Entre as quinolonas, as mais extensivamente estudadas foram a ciprofloxacina e a ofloxacina.

As fluorquinolonas são muito bem absorvidas por via oral, sem interferência com a presença de alimentos. A ofloxacina parece ser mais útil em virtude de o nível sérico e tecidual e ser superior após a administração oral.

Todas as quinolonas atingem altos níveis na urina e esta serve como via de excreção da droga. Estas drogas podem ser excretadas de maneira intacta, metabolizadas ou ambas. Os estudos de farmacocinética destas drogas demonstram que, quando usadas de maneira isolada contra a *M. tuberculosis*, o efeito antibacteriano é apenas marginal e que, portanto, o seu uso só se justifica com o tratamento combinado com outros quimioterápicos e em altas doses. Estudos com as novas Fluorquinolonas têm sido bastante promissores quanto à sua eficácia na TB.

A toxicidade relacionada a estas drogas é mais freqüente nos regimes anti-tuberculosos com altas doses e tratamentos prolongados. Os problemas mais freqüentes envolvem o trato gastrointestinal (náuseas, vômitos e desconforto abdominal) e o sistema nervoso central (tonturas, ansiedades, depressão, letargia, confusão, euforia, tremores, convulsões e alterações do sono). Artropatias e fotosensibilidade também ocorrem. Devido à possibilidade de lesões de cartilagens articulares, as Quinolonas não devem ser utilizadas em crianças ou gestantes. A maior parte dos efeitos adversos tendem a desaparecer com a suspensão da droga e os pacientes devem evitar a exposição solar prolongada enquanto estão tomando Quinolonas. Alguns estudos apontam a possibilidade de lesões renais, testiculares e diminuição da espermatogênese pelo uso prolongado destas drogas.

Mais recentemente e com o diagnóstico da TBMDR ocorreu um aumento do uso da quinolonas nestas situações sem que estudos clínicos adequados tenham sido feitos para avaliar esta indicação. Atualmente tem havido uma atenção maior para o uso da fluoroquinolonas em esquemas primários com o objetivo de reduzir o tempo de tratamento em pacientes virgens de tratamento e com cepas sensíveis. Ainda que os estudos de fase III não estejam concluídos o uso de moxifloxacino parece ser adequado e leva a uma esterilização mais precoce

do escarro nos pacientes que receberam esta medicação. As conclusões destes estudos são esperados e nada conclusivo existe atualmente.

### ■ Clofazimina

Este é um agente primariamente usado no tratamento da lepra, mas que pode ser utilizado no tratamento da TB multi-resistente. A droga se liga ao DNA da micobactéria, inibindo seu crescimento. Tem também pequena atividade antiinflamatória, de mecanismo desconhecido. Sua absorção é variável (45% a 62%) e a concentração aumenta quando ingerida com alimentos. É altamente lipofílica e se deposita primariamente em tecidos gordurosos e no sistema reticulo-endotelial. É distribuída universalmente nos tecidos, inclusive ossos, mas não parece atravessar a barreira hemato-encefálica. É metabolizado no fígado e de excreção fecal e urinária. Sua meia vida nos tecidos é de 70 dias. É um fraco inibidor da citocromo P3A4.

Os principais efeitos colaterais são: pele seca, alteração da coloração da pele para cor rósea a escurecida (preto-amarronzado), dor abdominal, náusea, vômito e diarreia.

**Tabela 3. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM DROGAS ANTI-TB**

DROGA ANTI - TB	DROGA 2	INTERAÇÃO
Isoniazida	Paracetamol	Aumento de metabólitos tóxicos
	Antiácidos	Diminuição da absorção da isoniazida. Administrar uma hora antes ou duas após a dose da isoniazida
	Anticoagulantes	Aumento do efeito anticoagulante
	Benzodiazepínicos	Aumento da toxicidade dos benzodiazepínicos
	Carbamazepina	Aumento da toxicidade de ambos os medicamentos
	Cicloserina	Aumento dos efeitos da cicloserina no SNC
	Disulfiram	Severos efeitos psicóticos
	Enflurano	Aumento da nefrotoxicidade
	Haloperidol	Aumento da toxicidade do haloperidol
	Cetoconazol	Diminuição do efeito do cetoconazol
	Fenitoína	Aumento da toxicidade da fenitoína
	Teofilina	Aumento da toxicidade da fenitoína
	Valproato	Aumento da toxicidade hepática e SNC
Rifampicina	Ácido aminossalicílico	Diminuição da absorção da rifampicina
	Anticoagulantes	Diminuição do efeito do anticoagulante
	Antidepressivos (tricíclicos, barbitúricos e benzodiazepínicos)	Diminuição do efeito antidepressivo

DROGA ANTI - TB	DROGA 2	INTERAÇÃO
	Bloqueadores beta-adrenérgicos	Diminuição do efeito beta-bloqueador
	Metoprolol	Possível aumento do efeito beta-bloqueador
	Cloranfenicol	Diminuição do efeito do cloranfenicol
	Anticoncepcionais	Diminuição do efeito dos contraceptivos
	Corticosteróides	Diminuição do efeito dos corticosteróides
	Ciclosporina	Diminuição do efeito da ciclosporina
	Dapsona	Possível diminuição do efeito da dapsona
	Digoxina	Diminuição do efeito da digoxina
	Diltiazem	Diminuição do efeito do diltiazem
	Fluconazol	Diminuição do efeito do fluconazol
	Haloperidol	Diminuição do efeito do haloperidol
	Itraconazol	Diminuição do efeito do itraconazol
Etambutol	Cetoconazol	Diminuição do efeito do cetoconazol e da rifampicina
	Metadona	Diminuição do efeito da metadona
	Nifedipina	Diminuição do efeito antihipertensivo
	Fenitoína	Diminuição do efeito da fenitoína
	Inibidores da protease (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, etc)	Aumento dos níveis séricos de rifampicina. Diminuição dos níveis séricos dos inibidores de protease
	Quinidina	Diminuição do efeito da quinidina
	Sulfoniluréia	Diminuição do efeito das sulfoniluréias
	Tetraciclina	Diminuição do efeito da tetraciclina
	Teofilina	Diminuição do efeito da teofilina
	Sulfametoxazol + trimetoprima	Possibilidade de toxicidade da rifampicina
	Verapamil	Diminuição do efeito do verapamil
Aminoglicosídeos	Anfotericina	Aumento da possibilidade de nefrotoxicidade
	Capreomicina	Aumento da ototoxicidade e nefrotoxicidade
	Cefalosporinas	Aumento da nefrotoxicidade
	Cisplatina	Aumento da nefrotoxicidade
	Ciclosporina	Aumento da nefrotoxicidade
	Furosemida	Aumento da ototoxicidade e nefrotoxicidade



DROGA ANTI - TB	DROGA 2	INTERAÇÃO
	Metotrexate/ Kanamicina	Possível aumento da toxicidade do metotrexate
	Agentes bloqueadores neuromusculares	Aumento do bloqueio neuromuscular
	Vancomicina	Aumento da ototoxicidade e nefrotoxicidade
Pirazinamida	Alopurinol	Diminuição do efeito do alopurinol
Cicloserina	Álcool	Aumento dos efeitos do álcool e tonturas
	Isoniazida	Aumento dos efeitos da cicloserina no SNC
	Isoniazida	Aumento dos efeitos em SNC
	Etionamida	Aumento dos efeitos em SNC da cicloserina
Quinolonas	Antiácidos com cátions (Ca, Mg, Al, Fe)	Diminuição da absorção das quinolonas
	Sucralfato	Diminuição da absorção das quinolonas
	Medicamentos metabolizados pelo citocromo P450 (ciclosporina, teofilina, warfarina, fenitoina, sulfoniluréias)	Aumento da ação destes medicamentos
	Antiinflamatórios não-esteroidais	Aumento da estimulação do SNC e possíveis convulsões
	Probenecida	Aumento dos níveis sérios da quinolona
Ácido para-aminosalicílico	Digoxina	Possível aumento da ação da digoxina
Etionamida	Cicloserina	Aumento dos efeitos em SNC da cicloserina

**Tabela 4. Reações adversas mais frequentes**

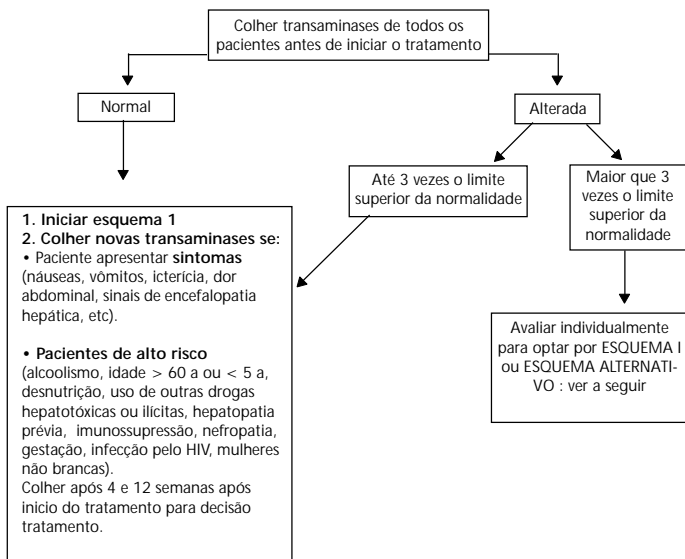
Reações Adversas	Sinais e Sintomas	Drogas mais frequentemente envolvidas
Dermatite	Prurido, exantema, febre	R, Z, I raramente E
Gastrite	Anorexia, náuseas, vômitos, dor epigástrica	R, Z, I raramente E
Neuropatia periférica	Parestesia de pés ou mãos	Isoniazida
Manifestações Articulares	Manifestações gota-símile, manifestações LES- símile	Pirazinamida Isoniazida
Manifestações Renais	Hematuria, azotemia	R, Z, aminoglicosídeos
Manifestações Hematológicas	Leucopenia, plaquetopenia	R, Z, I, E
Manifestações Visuais	Perda da visão ou alteração das cores	Etambutol
Manifestações Audiovestibulares	Perda da audição, vertigem, nistagmo	Aminoglicosídeos, capreomicina
Hepatotoxicidade	Ver item "toxicidade hepática"	

R: Rifampicina, I: Isoniazida, Z: Pirazinamida, E: Etambutol

## 7. Toxicidade Hepática das drogas Anti-TB e Hepatopatias Crônicas:

### ■ Monitorização de Hepatotxicidade:

As drogas mais prescritas no tratamento de TB apresentam toxicidade hepática freqüente, particularmente a isoniazida. Hepatotxicidade leve a moderada atinge 10-20% dos pacientes, enquanto que hepatite grave, menos de 1%, mas com elevada taxa de óbito (10%). Mais comumente aparece nos 2 primeiros meses de uso. Embora a rifampicina tenha rara hepatotoxicidade se usada isoladamente, sua interação com o sistema citocromo P450 aumenta os metabólitos tóxicos da hidrazida, e a associação é mais hepatotóxica. Portanto, a monitorização da função hepática é necessária.



## ■ Conduta perante desenvolvimento de Hepatotoxicidade

### ■ paciente assintomático com transaminases > 5 x LSN

1. Suspende ESQUEMA I
2. Realizar perfil hepático semanal até a normalização ou retorno ao basal
3. Avaliar re-introdução droga a droga ou substituição por esquema alternativo.

### ■ paciente sintomático (náuseas, vômitos, dor abdominal, icterícia, sinais de encefalopatia hepática, etc.)

1. Suspende ESQUEMA I
2. Colher transaminases e bilirrubinas imediatamente
3. Se exames ALTERADOS (Transaminases ou Bilirrubinas > 3 x LSN):
  - Realizar perfil hepático semanal até normalização ou retorno ao basal.
  - Avaliar re-introdução droga a droga ou substituição por esquema alternativo.
4. Se exames NORMAIS: Procurar outra causa para elucidar os sintomas, por exemplo intolerância gástrica.

## ■ Re-introdução das drogas:

- Icterícia sem aumento de enzimas :  
PZA → INH → RMP ( intervalos de 3 dias para cada droga)
- Aumento de enzimas com ou sem icterícia:  
INH → RMP → PZA (intervalos de 3 dias para cada droga).

NOTA: Considerar tempo total de tratamento a partir da data da re-introdução completa do esquema.

## ■ Esquemas alternativos para Hepatotoxicidade:

1. 3 meses de estreptomicina + etambutol + ofloxacina seguido de 9 meses de estreptomicina + ofloxacina (3 m SEOFLX / 9 m SOFLX)
2. 2 meses de estreptomicina + isoniazida + etambutol seguido de 4 meses isoniazida + etambutol seguido de 6 meses de isoniazida (2m SHE / 4m HE / 6m H)
3. 2 meses de estreptomicina + rifampicina + etambutol seguido de 4 meses de rifampicina + etambutol (2 m SRE / 4 m RE)

## 8. Situações Especiais de Tratamento

### a) Pacientes impossibilitados de receber medicação por via oral

Neste grupo estão os pacientes que apresentam impossibilidade de uso de droga oral em virtude de cirurgias intestinais ou com íleo paralítico. Nestas situações deverão ser utilizadas as drogas parenterais disponíveis como Aminoglicosídeos e Quinolonas em associação. Se a via retal for disponível, é possível a manipulação dos seguintes medicamentos na Farmácia do HC-FMUSP:

- Isoniazida – supositórios de até 400 mg
- Rifampicina – supositórios de até 600 mg
- Pirazinamida – supositórios de até 1500 mg

Os medicamentos manipulados podem ser associados aos aminoglicosídeos e às quinolonas enquanto se aguarda a reconstituição do trânsito intestinal para administração de drogas por via oral. Nesse caso iniciar com o Esquema I (respeitando-se as indicações deste pelo Ministério da Saúde).

### b) Doença hepática prévia

Os pacientes com doença hepática aguda ou crônica em atividade, de qualquer etiologia, podem necessitar de esquemas alternativos. Ver “Toxicidade Hepática das Drogas Anti-TB e Hepatopatias Crônicas” e ver “Esquemas Alternativos” (pág 36)

### c) Gravidez

- A gestante deve ser tratada com o Esquema I, sendo recomendada a introdução de piridoxina 50 mg/dia.
- O esquema I não induz parto prematuro, abortamento, teratogenicidade ou natimortalidade.
- Em caso de TB multi-resistente, a gestante deverá ser tratada de acordo com as diretrizes de TB multi-resistente (ver item “TB Multiresistente”, pág 46)
- Caso a mãe seja bacilífera no período do parto, há necessidade de manter precauções respiratórias para aerossóis durante o parto.
- É controversa a necessidade de separar a criança da mãe em casos de TB bacilífera, exceto nos casos de TB multi-resistente quando a separação está indicada.
- Não há contra-indicação para o uso do leite materno (ordenha). Se for feito o aleitamento no peito, a mãe deverá usar máscara (risco de otite tuberculosa para o recém-nascido).
- Está indicada profilaxia para o RN (ver item quimioprofilaxia da TB)
- A segurança de drogas na gestação está descrita na tabela 5.

Tabela 5. Efeitos das drogas anti-TB na Gestação

Droga	Efeito Teratogênico em Humanos	Comentários	Segurança na Gravidez	Compatibilidade com Aleitamento Materno	Concentração no Leite Materno em%
Isoniazida	Não	Atravessa a placenta; poucos relatos de mielomeningocele e encefalopatia. Piridoxina deve ser associada	Sim	Sim; há relatos de convulsões que respondem à piridoxina; neonatos com deficiência de G6PD podem apresentar hemólise; recomenda-se vitamina B6 para prevenir neuropatia periférica na criança	0,4-2,5%
Rifampicina	Não	Atravessa a placenta; interfere com contraceptivos orais; em roedores em altas doses pode ocorrer espinha bifida; não aumenta taxas de defeitos congênitos em humanos	Sim	Sim	0,5-7,3%
Etambutol	Controverso	Atravessa a placenta; alguns efeitos teratogênicos em roedores; complicações oftalmológicas no RN, controversos	Sim	Sim	2,8-6,9%
Pirazinamida	Não	Poucos estudos com animais ou com humanos; larga experiência com uso na gravidez; maioria dos especialistas consideram segura	Provavelmente sim	Não conhecido	0,75-1,5%
Estreptomina	Ototoxicidade; sem defeitos congênitos	Cruza a placenta; perda de audição em 8 a 11% das crianças	Não	Sim, pobre absorção pelo trato gastrointestinal	0,95-22,5%
Amicacina	Provavelmente ototoxicidade; sem defeitos congênitos	Cruza a placenta	Não	Sim, pobre absorção pelo trato gastrointestinal	Não conhecida

Droga	Efeito Teratogênico em Humanos	Comentários	Segurança na Gravidez	Compatibilidade com Aleitamento Materno	Concentração no Leite Materno em %
Canamicina	Ototoxicidade; sem defeitos congênitos	Atravessa a placenta	Não	Sim, pobre absorção pelo trato gastrointestinal	0,95-18%
Capreomicina	Não há dados	Especula-se haver efeitos similares aos aminoglicosídeos	Desconhecida	Concentração desconhecida no leite materno; pobre absorção do trato gastrointestinal	Não conhecida
Cicloserina	Não há dados	Atravessa a placenta; vitamina B6 deve ser co-administrada	Provavelmente sim	Sim, presente no leite materno	11-28%
Fluoroquinolonas	Não	Atravessa a placenta; sem efeitos teratogênicos a curto prazo; pouca experiência com as novas fluoroquinolonas	Sim		Não conhecida
Ácido Paraaminosalicílico	Não	Não se sabe se cruza a placenta	Sim	Presente no leite materno	0,05-0,95%
Eftionamida	Possivelmente	Efeitos teratogênicos em roedores; vitamina B6 deve ser co-administrada	Desconhecido	Concentração no leite materno, desconhecida	Não conhecida
Tiacetazona	Desconhecido	Sem dados disponíveis		Não conhecida concentração no leite materno	Não conhecida
Amoxicilina-clavulanato	Não		Sim	Amoxicilina é excretada em baixas quantidades; clavulanato não é conhecido	Não conhecida
Clofazimina	Provavelmente não	Atravessa a placenta recém-nascidos podem ficar bronzeados	Desconhecido	Presente no leite materno	Não conhecida

## d) Imunossuprimidos

### ■ HIV/AIDS

Os pacientes co-infectados pelo *M tuberculosis* e HIV têm grande risco para o desenvolvimento de TB. Como regra, os pacientes com diagnóstico de TB e infecção pelo HIV, devem iniciar, o mais rápido possível, o tratamento da tuberculose. O início do tratamento anti-retroviral (ARV) deve ser bem avaliado de acordo com a tabela 6, adaptada das Diretrizes para Tratamento ARV de Adultos e Adolescentes (2008) do Programa Nacional de DST/Aids do Ministério da Saúde do Brasil.

**Tabela 6. Recomendações terapêuticas para pacientes HIV com tuberculose**

SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
Paciente virgem de tratamento para tuberculose e para HIV, com TB pulmonar cavitária	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Iniciar Esquema 1<sup>(1)</sup></li><li>2. Determinar a contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral para avaliar necessidade de TARV<sup>(2)</sup></li><li>3. Se indicada TARV, iniciar com um dos seguintes esquemas<sup>(3,4)</sup>:<ul style="list-style-type: none"><li>• 2 ITRN + EFZ (preferencial)</li><li>• 3 ITRN (alternativo)</li></ul></li></ol>
Paciente virgem de tratamento para tuberculose e para HIV, com TB pulmonar não cavitária ou formas extra-pulmonares	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Iniciar Esquema 1<sup>(1)</sup></li><li>2. Iniciar TARV a partir de 30 dias, com um dos seguintes esquemas<sup>(3,4)</sup>:<ul style="list-style-type: none"><li>• 2 ITRN + EFZ (preferencial)</li><li>• 3 ITRN (alternativo)</li></ul></li></ol>
Paciente experimentado em terapia anti-retroviral, virgem de tratamento para tuberculose	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Iniciar Esquema 1<sup>(1)</sup></li><li>2. Caso necessário, adequar TARV, individualizando a avaliação conforme histórico de uso de ARV e falhas terapêuticas anteriores, substituindo drogas incompatíveis com o uso de rifampicina, considerando um dos seguintes esquemas<sup>(3,4, 5, 6, 8)</sup>:<ul style="list-style-type: none"><li>• 2 ITRN + EFZ</li><li>• 2 ITRN + SQV/RTV</li><li>• 3 ITRN<sup>(7)</sup></li></ul></li></ol>
Meningoencefalite tuberculosa	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Iniciar Esquema 2<sup>(1)</sup></li><li>2. Corticóide<sup>(1)</sup></li><li>3. Iniciar ou substituir a TARV por esquemas compatíveis com uso concomitante de rifampicina<sup>(3,4, 5)</sup>:<ul style="list-style-type: none"><li>• 2 ITRN + EFZ</li><li>• 2 ITRN + SQV/RTV</li><li>• 3 ITRN</li></ul></li></ol>



SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
Retratamento para tuberculose	1. Iniciar Esquema 1R <sup>(1)</sup> 2. Iniciar ou substituir a TARV por esquemas compatíveis com uso concomitante de rifampicina <sup>(3,4,5)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 ITRN + EFZ</li> <li>• 3 ITRN</li> <li>• 2 ITRN + SQV/RTV</li> </ul>
Falha ao tratamento para tuberculose (esquema 1 e 1-R)	1. Iniciar Esquema 3 <sup>(1)</sup> 2. Caso necessário indicar TARV, considerar o potencial de toxicidade concomitante e adesão ao tratamento
Tuberculose multidroga-resistente	Encaminhar aos serviços de referência em tuberculose do Hospital das Clínicas da FMUSP, para avaliação de especialista e uso de esquemas especiais.

TARV: terapia anti-retroviral, ITRN: inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo, EFV: efavirenz, SQV: saquinavir, RTV: ritonavir

1. Ver página 24

2. A tuberculose frequentemente promove elevação da carga viral e diminuição da contagem de células T-CD4 + em pacientes HIV +, portanto a recomendação de aguardar 30 dias para a avaliação imunológica e virológica.

3. A dupla preferencial de ITRN é o AZT associado a 3TC. As opções de 3 ITRN são AZT + 3TC + TDF ou AZT + 3TC + ABC.

4. Nas situações em que o uso de outros esquemas ARV for imprescindível a rifampicina deve ser substituída por 2 drogas como: Estreptomicina + etambutol ou Ofloxacino + etambutol, mantendo a isoniazida e a pirazinamida

5. Recomenda-se monitorar rigorosamente a adesão (tratamento supervisionado) e coletar material para teste de sensibilidade aos tuberculostáticos.

6. A opção por esquemas com EFZ ou SQV/RTV dependerá da história de uso prévio e falha terapêutica com estas drogas

7. Em pacientes experimentados em TARV, excepcionalmente as combinações recomendadas de 3 ITRN serão factíveis.

8. A associação do Lopinavir/ritonavir e rifampicina não é recomendada pois é necessário o acréscimo de 300mg de ritonavir em cada tomada, tornando a associação de difícil adesão pela intolerância e toxicidade. Dois novos medica-

mentos foram recentemente aprovados no país e têm um potencial ainda a ser avaliado quanto a possibilidade de associação com a rifampicina. O Maraviroque (inibidor do co-receptor CCR5) e o Raltegravir (inibidor da Integrase do HIV) possuem um perfil farmacocinético favorável quando associado a rifampicina. No entanto, estudos clínicos são necessários para definir melhor a possibilidade desta associação.

#### **e) Transplantados de órgãos sólidos**

- Apresentam maior incidência de TB que a população geral (20 a 74 vezes).
- A apresentação pulmonar é a mais comum e ocorre em 50% dos casos.
- O tipo de imunossupressor utilizado parece influenciar o tempo de aparecimento da doença, sendo mais precoce (média de tempo de 9 meses após o transplante) nos pacientes que utilizam ciclosporina quando comparados aos que utilizam azatioprina e prednisona (média de 12 meses). Faltam dados em pacientes utilizando tacrolimus e micofenolato mofetil (MMF).
- A rifampicina interage com os imunossupressores, sendo necessário ajustar as doses (aumentar em cerca de 2 a 5 vezes) e monitorizar o nível sérico. (Ver "Interações Medicamentosas"). Há relatos em que houve perda do enxerto em até 25% dos pacientes.
- A mortalidade é alta, em torno de 30%, mas a maioria dos pacientes tem outras co-morbidades.
- Muitos especialistas recomendam quimioprofilaxia com isoniazida (na dose de 300 mg/dia por 6 a 12 meses) em pacientes transplantados de órgãos sólidos baseados no PPD. No entanto não há ensaios clínicos realizados nesta população que embasem esta recomendação.
- Outra controvérsia é o ponto de corte da leitura do PPD para considerá-lo positivo. Uma publicação recente do CDC recomenda que seja considerado positivo em transplantados de órgãos sólidos PPD > 5 mm. Em países com TB endêmica como o Brasil, este ponto de corte pode não ser o mais adequado.
- O momento para iniciar a quimioprofilaxia também não é bem estudado. O período de maior risco é o pós-transplante precoce, mas neste momento há maior dificuldade de manejar a administração da isoniazida devido a hepatotoxicidade, especialmente no transplante de fígado.

#### **f) Transplantados de medula óssea**

- Poucos estudos abordam TB em receptores de transplante de medula óssea (TMO).
- Os dois primeiros casos foram descritos na Espanha em 1983, e até 2000

apenas 52 casos foram relatados na literatura de língua inglesa, com as duas maiores séries de casos na Espanha (incidência de 45 casos por 10<sup>5</sup> habitantes/ano) e em Hong Kong (incidência de 100 casos por 10<sup>5</sup> habitantes/ano).

- Observa-se maior incidência que na população geral, variando entre os estudos de 0,4 a 5,5%.

- Os principais fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento de TB nessa população são o transplante alogênico, desenvolvimento de doença do enxerto versus hospedeiro crônica (GVHD), condicionamento com TBI (irradiação corpórea total) e história prévia de TB. O uso de corticosteróide permanece controverso.

- Geralmente a doença ocorre tardiamente, em média 6 meses após o transplante, podendo variar de 11 dias a 9 anos.

- O principal sítio de acometimento é o pulmão (80 % das apresentações), com quadro clínico semelhante ao de pacientes não-transplantados.

- O padrão-ouro para o diagnóstico baseia-se na identificação do bacilo em amostras clínicas, com baixa positividade de baciloscopia.

- Na maioria dos estudos os pacientes foram tratados com 4 drogas com duração de pelo menos um ano.

- O uso de quimioprofilaxia para pacientes em risco de desenvolvimento de TB no período pós-transplante (presença de alterações radiológicas sugestivas de TB inativa com ou sem tratamento antituberculoso prévio) permanece controverso. Dois estudos relatam nenhum caso de TB pós-TMO com o uso de profilaxia por no mínimo 6 meses com isoniazida isolada ou isoniazida associada a rifampicina, e outro estudo com desenho semelhante não mostrou alteração na incidência de TB com o uso de profilaxia. Portanto há necessidade de outros estudos clínicos com um maior número de pacientes para definir a eficácia da quimioprofilaxia.

### ■ Outros imunossuprimidos

Os pacientes em uso prolongado de corticoesteróides e outros imunossupressores deverão ser tratados com o Esquema I. Dever ser ressaltado que os controles destes pacientes deverão ser bastante rigorosos tanto pela maior probabilidade de efeitos colaterais como pela possibilidade de interação das drogas. O tempo de tratamento deverá ser avaliado tendo em vista a gravidade da TB, podendo-se optar por um prolongamento (até 9 meses) do mesmo.

### g) Diabetes *mellitus*

- Há maior incidência de TB pulmonar nos diabéticos
- Diabetes é o 2º principal fator de risco para mau prognóstico (depois de idade).
- As alterações radiológicas são mais freqüentemente atípicas, com maior comprometimento de lobos inferiores e maior freqüência de lesões cavitárias, ao contrário dos idosos.
- São bacilíferos por período mais prolongado após a introdução da terapia.
- O teste de sensibilidade deve ser realizado nas cepas de todos os diabéticos.
- Se houver má evolução, considerar a possibilidade de resistência, que em alguns países é mais freqüente nos diabéticos.
- A TB é uma das causas de descompensação do diabetes. O controle estrito da glicemia é fundamental para o sucesso do tratamento.
- A rifampicina diminui os níveis séricos das sulfonilurêias e biguanidas e está indicado o uso da insulina durante todo o tratamento da TB.
- A isoniazida pode aumentar a glicemia e a etionamida causar hipoglicemia.
- A suplementação com vitamina B6 é mandatória
- O tempo de tratamento dos pacientes com diabetes previamente insulino-dependente deve ser prolongado a 9 meses.
- Está indicada a profilaxia baseada no PPD.

### h) Insuficiência renal crônica

Os pacientes com função renal alterada deverão ser tratados com o Esquema I com a redução das doses conforme a Tabela 7. Pacientes em regime crônico de Hemodiálise deverão receber as doses dos medicamentos logo após a diálise.

Avaliação da função renal:

- A creatinina plasmática (Cr) é um mau marcador da filtração glomerular. Geralmente a Cr eleva-se quando a FG já está comprometida em pelo menos 50%.
- Utilizar fórmulas de estimativa da FG, como a Equação de Cockcroft, que leva em consideração sexo, peso e idade

$$\text{Cl Cr (ml/min)} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{\text{creatinina sérica (mg/dl)} \times 72}$$

Mulheres = multiplicar por 0,85

**Tabela 7. Doses das drogas anti-tuberculosa e intervalos ajustados para Insuficiência Renal Crônica**

Drogas	Dose para Clearance de Creatinina >80 ml/min	Ajustes para Insuficiência renal Dose e Intervalo			Ajustes para: Hemodiálise (HD) Diálise Peritonal (DP)
		Clearance de Creatinina < 80 ml/min			
		50-80	10-50	< 10	
Capreomicina	15mg/kg 24/24 h	Sem ajuste	7,5mg/Kg 24-48 h	7,5mg/Kg 2x/sem	Sem dados disponíveis
Cicloserina	250mg 8/8h ou 12/12h	Sem ajuste	250mg 24/24h	250mg 24/24h	Sem dados disponíveis
Estreptomina	7,5mg/kg 24/24h	Sem ajuste	7,5mg/Kg 72-96h	7,5mg/Kg 72-96h	HD- 500mg após diálise
Etambutol	15mg/kg 24/24 h	Sem ajuste	15mg/Kg 24-36 h	15mg/Kg 48 h	HD-15mg/kg após procedimento DP - 15mg/kg 48/48h
Etionamida	750mg/dia 8-12h	Sem ajuste	Sem ajuste	5mg/Kg 24/24 h	Sem dados disponíveis
Isoniazida	5mg/kg 24/24h	Sem ajuste	Sem ajuste	5mg/Kg	HD- 5mg/kg após diálise DP - dose de Clearance de Creatinina < 10 ml/h
Levofloxacino	500 mg 1x/dia	500 mg 1x/dia	500 mg 2/2 dias	500 mg 2/2 dias	HD / CAPD / CAVH 500 mg 2/2dias
Ofloxacino	400 mg 12/12 h	400 mg 12/12 h	200 mg 1x/dia	200 mg 1x/dia	????
Pirazinamida	25mg/kg 24/24 h	Sem ajuste	Sem ajuste	15-20mg/Kg 24/24 h	HD- 12mg/kg/dose DP-sem dados disponíveis
Rifampicina	600mg/dia	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste

HD - hemodiálise; CAPD - diálise peritoneal contínua, CAVH - hemofiltração arteriovenosa contínua

As doses devem ser administradas após a diálise.

### **i) Tratamento da TB multirresistente**

Em condições adequadas de crescimento os bacilos da TB sofrem mutações espontâneas, independentes da exposição aos medicamentos anti-TB. Esta “Resistência Natural” não dificulta o tratamento da TB : menos de 5% dos pacientes desenvolverão falência ao ESQUEMA 1 devido a presença de bacilos com resistência a dois ou mais medicamentos do ESQUEMA 1. O desenvolvimento de resistência clinicamente significativa é principalmente devido à seleção de cepas resistentes por uso inadequado dos medicamentos ou por contato com pacientes portadores de TB multi-resistente (resistência secundária ou adquirida). A resistência primária a rifampicina é de 2,1% no Estado de São Paulo e a resistência secundária chega a 8,5% segundo dados do Centro de Referência Helió Fraga (MS). Dessa forma especial atenção deve ser dada aos pacientes com risco de abandono. Algumas situações consideradas de alto risco para o desenvolvimento de resistência incluem:

- Pacientes com co-infecção HIV / TB
- Dificuldade na adesão ao tratamento com tomadas irregulares dos medicamentos
- Tratamento prévio de TB

Todos os pacientes que iniciam tratamento para a TB devem ter retorno precoce ao serviço para a identificação de dificuldades na auto-administração dos medicamentos. Pacientes com problemas devem ser referenciados para o tratamento sob supervisão “directly observed treatment strategy (DOTS)”, atualmente disponível em várias Unidades Básicas de Saúde no Estado de São Paulo.

Todos os pacientes que desenvolvem falência ao ESQUEMA 1 e 1R devem iniciar o Esquema 3 enquanto aguardam os resultados do teste de sensibilidade. Esses pacientes devem ser tratados em Unidades de Referência e incluídos no sistema DOTS. Todos os esquemas prévios utilizados e o padrão de sensibilidade na comunidade onde o paciente vive devem ser avaliados. A possibilidade de tratamento cirúrgico deve ser levantada em situações especiais. Os casos de TB multirresistente devem ser notificados e tratados com o esquema abaixo, adotado atualmente em todo o Brasil. Deve ser lembrado que este é de custo muito elevado, com eficácia menor (~ 65%), maior risco de toxicidade e tempo prolongado de tratamento, devendo ser realizado necessariamente sob o regime DOTS.

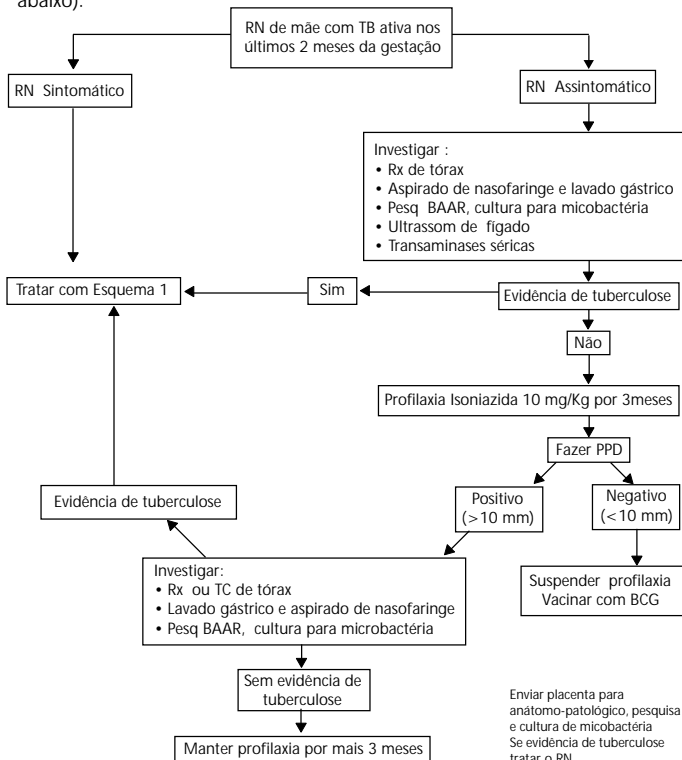
Esquema para tuberculose MDR: 12 m Amicacina, Ofloxacina, Etambutol, Clofazimina, Terizidona (Cicloserina) + 6 m Ofloxacina, Etambutol, Clofazimina, Terizidona (Cicloserina)
--

## 9. Quimioprevenção da TB

Quando indicada, a droga de escolha é a isoniazida na dose de 10 mg/kg (máximo 300 mg/dia) por 6 meses. Se a exposição tiver acontecido a cepa resistente à INH um especialista deverá ser consultado.

### a) Quimioprevenção primária

Recém-nascidos (RN) co-habitantes de foco tuberculoso ativo (ver fluxograma abaixo).



## **b. Quimioprofilaxia secundária**

Após exposição a TB ativa do trato respiratório deverão receber profilaxia:

- Criança < 15 anos não vacinada ou vacinada há mais de 3 anos com PPD > 10 mm
  - Criança < 15 anos vacinada há menos de 3 anos com PPD > 15 mm
  - Indivíduo > 15 anos com viragem tuberculínica recente (até 12 meses), isto é, aumento de, no mínimo, 10 mm ou PPD < 5 mm que evolui para > 10 mm
  - Imunodeprimidos por uso de drogas ou por doenças imunodepressoras (incluindo HIV) e contatos intra-domiciliares de TB, sob criteriosa avaliação médica
  - Reatores fortes a tuberculina (PPD > 10 mm), sem sinais de doença abaixo ativa, mas com condições clínicas associadas a alto risco de desenvolver TB:
    - Alcoolismo, diabetes mellitus, silicose, nefropatia grave, sarcoidose, linfoma
    - Paciente com corticoterapia imunossupressora prolongada, quimioterapia anti-neoplásica ou tratamento imunodepressor
    - Portadores de sinais radiológicos compatíveis com TB inativa, sem história de tratamento prévio
- É importante assinalar que não há trabalhos na literatura que embasem esta recomendação.
- Co-infectados por HIV e TB (PPD > 5 mm) sem sinais ou sintomas sugestivos de TB ativa
  - Infectados por HIV com sinais radiológicos de TB cicatricial, sem tratamento anterior (afastada a possibilidade de doença ativa por exames radiológicos anteriores e exame de escarro), independentemente do PPD

## **10. Notificação**

A TB é uma das doenças de notificação compulsória, e a responsabilidade de notificar é do médico que atende o paciente. Para este fim, existe um impresso próprio - "Ficha de Notificação de TB" (anexo 1), disponível nas diversas enfermarias e ambulatórios do complexo HC.

O Serviço de Epidemiologia do Núcleo de Informações em Saúde também realiza busca ativa para notificações no complexo hospitalar.

O Serviço de Epidemiologia está localizado no Prédio da administração no 6º andar, sala 630, funciona das 07:00 h às 17:00 horas, telefone 3069-7521.



## 11. Medidas para Controle de transmissão de TB hospitalar e Biossegurança

### ■ Proteção respiratória para aerossóis:

- Profissionais de Saúde devem utilizar **máscara N95 (equivalente PFF2)** ao entrar em contato com pacientes com suspeita ou confirmação de TB bacilífera, ou em ambientes com alto risco de gerar aerossóis (Exemplo: salas de broncoscopia, inalação com pentamidina, salas de autópsia, manipulação de material biológico potencialmente contaminado).
- As máscaras N95 (PFF2) podem ser reutilizadas por períodos longos pelo mesmo profissional enquanto se apresentar íntegra, seca, limpa e com boa vedação.
- As **máscaras cirúrgicas** comuns não oferecem proteção adequada quando utilizadas pelos profissionais, ficando seu uso restrito na contenção das partículas no momento em que são geradas. Assim, são indicadas para os pacientes bacilíferos fora dos locais de isolamento.

### ESTRUTURA FÍSICA

#### ■ Pacientes internados:

- Quarto individual.
- Pressão negativa em relação às áreas adjacentes.
- A exaustão do ar deve ser feita para ambiente externo (longe de calçadas, janelas que podem ser abertas, pessoas, animais e correntes de ar). Se o ar for recirculado deve ser filtrado através de filtro HEPA.
- Não havendo a disponibilidade de quarto com pressão negativa, manter em quarto individual com portas fechadas e desligar o ar condicionado.
- Realizar de 6 a 12 trocas de ar/hora
- No caso do paciente necessitar ser transportado, este deve utilizar máscara cirúrgica cobrindo boca e nariz.

#### ■ Pacientes ambulatoriais:

- Priorizar o atendimento de pacientes bacilíferos e suspeitos.
- Agendar as consultas de pacientes bacilíferos em horas de menor fluxo.
- Oferecer máscara cirúrgica para pacientes bacilíferos ou com suspeita.

#### Durante a consulta:

- Manter as janelas abertas para ambiente externo quando possível
- Direcionar o fluxo de ar para a janela (ou porta) da sala de atendimento utilizando ventilador de pé, de modo que o ar forme uma "barreira" entre o médico e o paciente
- Exaustores podem ser utilizados desde que a porta seja mantida fechada

#### ■ Transporte do paciente

- O paciente deve utilizar máscara cirúrgica.

- Minimizar número de transportes
- Agendar exames preferencialmente ao final do turno
- O paciente não deve ficar na sala de espera antes ou após a realização do exame.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE COORDENAÇÃO DOS INSTITUTOS DE PESQUISA CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA					CVE
FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE TUBERCULOSE					
UF de Notificação	COG. UNID. MUN.	UNIDADE DE NOTIFICAÇÃO		MUNICÍPIO de NOTIFICAÇÃO	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
PROFISSIONAL	COG. UNID. MUN.	LABOR. NOTIFICANTE		MUNICÍPIO de NOTIFICAÇÃO	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
PROFISSIONAL		CATEGORIA	ESPECIALIDADE	ÁREA DE TRATAMENTO	DELEGADO
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>IDENTIFICAÇÃO</b>					
NOME					
DATA DE NASCIMENTO		IDADE (anos completos)		SEXO <input type="checkbox"/> MASC <input type="checkbox"/> FEM	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
ENDEREÇO			CIDADE/UF/CEP		
NOME			NR	MUN. MUN.	
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MUNICÍPIO/RESIDÊNCIA			BRASIL	ESPECIFICAR para estrangeiro	
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
TIPO DE OCUPIÇÃO					
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1. PROFISSIONAL DE SAÚDE		2. PROFISSIONAL SEMPRE PRESTANDO		3. EMPREGADO	
4. ESTUDANTE		5. IDOSO/INTELO		6. OUTRO	
<b>TRATAMENTO ANTERIOR (ÚLTIMO HISTÓRICO ATUAL)</b>			<b>FORMA CLÍNICA</b>		
TRATAMENTO ANTERIOR <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
1. NÃO TRATADO			11. FURUNCULO		
2. EM ALTA COM			12. PNEUMIA		
3. EM ALTA COM			13. PNEUMIA		
4. NÃO SABE			14. PNEUMIA		
5. SEM INFORMAÇÃO			15. SANGUINOS PERSISTENTE		
6. SEM INFORMAÇÃO			16. TUBER		
7. SEM INFORMAÇÃO			17. SANGUINOS		
8. SEM INFORMAÇÃO			18. SANGUINOS		
9. SEM INFORMAÇÃO			19. SANGUINOS		
10. SEM INFORMAÇÃO			20. SANGUINOS		
11. SEM INFORMAÇÃO			21. SANGUINOS		
12. SEM INFORMAÇÃO			22. SANGUINOS		
13. SEM INFORMAÇÃO			23. SANGUINOS		
14. SEM INFORMAÇÃO			24. SANGUINOS		
15. SEM INFORMAÇÃO			25. SANGUINOS		
16. SEM INFORMAÇÃO			26. SANGUINOS		
17. SEM INFORMAÇÃO			27. SANGUINOS		
18. SEM INFORMAÇÃO			28. SANGUINOS		
19. SEM INFORMAÇÃO			29. SANGUINOS		
20. SEM INFORMAÇÃO			30. SANGUINOS		
21. SEM INFORMAÇÃO			31. SANGUINOS		
22. SEM INFORMAÇÃO			32. SANGUINOS		
23. SEM INFORMAÇÃO			33. SANGUINOS		
24. SEM INFORMAÇÃO			34. SANGUINOS		
25. SEM INFORMAÇÃO			35. SANGUINOS		
26. SEM INFORMAÇÃO			36. SANGUINOS		
27. SEM INFORMAÇÃO			37. SANGUINOS		
28. SEM INFORMAÇÃO			38. SANGUINOS		
29. SEM INFORMAÇÃO			39. SANGUINOS		
30. SEM INFORMAÇÃO			40. SANGUINOS		
31. SEM INFORMAÇÃO			41. SANGUINOS		
32. SEM INFORMAÇÃO			42. SANGUINOS		
33. SEM INFORMAÇÃO			43. SANGUINOS		
34. SEM INFORMAÇÃO			44. SANGUINOS		
35. SEM INFORMAÇÃO			45. SANGUINOS		
36. SEM INFORMAÇÃO			46. SANGUINOS		
37. SEM INFORMAÇÃO			47. SANGUINOS		
38. SEM INFORMAÇÃO			48. SANGUINOS		
39. SEM INFORMAÇÃO			49. SANGUINOS		
40. SEM INFORMAÇÃO			50. SANGUINOS		
41. SEM INFORMAÇÃO			51. SANGUINOS		
42. SEM INFORMAÇÃO			52. SANGUINOS		
43. SEM INFORMAÇÃO			53. SANGUINOS		
44. SEM INFORMAÇÃO			54. SANGUINOS		
45. SEM INFORMAÇÃO			55. SANGUINOS		
46. SEM INFORMAÇÃO			56. SANGUINOS		
47. SEM INFORMAÇÃO			57. SANGUINOS		
48. SEM INFORMAÇÃO			58. SANGUINOS		
49. SEM INFORMAÇÃO			59. SANGUINOS		
50. SEM INFORMAÇÃO			60. SANGUINOS		
51. SEM INFORMAÇÃO			61. SANGUINOS		
52. SEM INFORMAÇÃO			62. SANGUINOS		
53. SEM INFORMAÇÃO			63. SANGUINOS		
54. SEM INFORMAÇÃO			64. SANGUINOS		
55. SEM INFORMAÇÃO			65. SANGUINOS		
56. SEM INFORMAÇÃO			66. SANGUINOS		
57. SEM INFORMAÇÃO			67. SANGUINOS		
58. SEM INFORMAÇÃO			68. SANGUINOS		
59. SEM INFORMAÇÃO			69. SANGUINOS		
60. SEM INFORMAÇÃO			70. SANGUINOS		
61. SEM INFORMAÇÃO			71. SANGUINOS		
62. SEM INFORMAÇÃO			72. SANGUINOS		
63. SEM INFORMAÇÃO			73. SANGUINOS		
64. SEM INFORMAÇÃO			74. SANGUINOS		
65. SEM INFORMAÇÃO			75. SANGUINOS		
66. SEM INFORMAÇÃO			76. SANGUINOS		
67. SEM INFORMAÇÃO			77. SANGUINOS		
68. SEM INFORMAÇÃO			78. SANGUINOS		
69. SEM INFORMAÇÃO			79. SANGUINOS		
70. SEM INFORMAÇÃO			80. SANGUINOS		
71. SEM INFORMAÇÃO			81. SANGUINOS		
72. SEM INFORMAÇÃO			82. SANGUINOS		
73. SEM INFORMAÇÃO			83. SANGUINOS		
74. SEM INFORMAÇÃO			84. SANGUINOS		
75. SEM INFORMAÇÃO			85. SANGUINOS		
76. SEM INFORMAÇÃO			86. SANGUINOS		
77. SEM INFORMAÇÃO			87. SANGUINOS		
78. SEM INFORMAÇÃO			88. SANGUINOS		
79. SEM INFORMAÇÃO			89. SANGUINOS		
80. SEM INFORMAÇÃO			90. SANGUINOS		
81. SEM INFORMAÇÃO			91. SANGUINOS		
82. SEM INFORMAÇÃO			92. SANGUINOS		
83. SEM INFORMAÇÃO			93. SANGUINOS		
84. SEM INFORMAÇÃO			94. SANGUINOS		
85. SEM INFORMAÇÃO			95. SANGUINOS		
86. SEM INFORMAÇÃO			96. SANGUINOS		
87. SEM INFORMAÇÃO			97. SANGUINOS		
88. SEM INFORMAÇÃO			98. SANGUINOS		
89. SEM INFORMAÇÃO			99. SANGUINOS		
90. SEM INFORMAÇÃO			100. SANGUINOS		
91. SEM INFORMAÇÃO			101. SANGUINOS		
92. SEM INFORMAÇÃO			102. SANGUINOS		
93. SEM INFORMAÇÃO			103. SANGUINOS		
94. SEM INFORMAÇÃO			104. SANGUINOS		
95. SEM INFORMAÇÃO			105. SANGUINOS		
96. SEM INFORMAÇÃO			106. SANGUINOS		
97. SEM INFORMAÇÃO			107. SANGUINOS		
98. SEM INFORMAÇÃO			108. SANGUINOS		
99. SEM INFORMAÇÃO			109. SANGUINOS		
100. SEM INFORMAÇÃO			110. SANGUINOS		
101. SEM INFORMAÇÃO			111. SANGUINOS		
102. SEM INFORMAÇÃO			112. SANGUINOS		
103. SEM INFORMAÇÃO			113. SANGUINOS		
104. SEM INFORMAÇÃO			114. SANGUINOS		
105. SEM INFORMAÇÃO			115. SANGUINOS		
106. SEM INFORMAÇÃO			116. SANGUINOS		
107. SEM INFORMAÇÃO			117. SANGUINOS		
108. SEM INFORMAÇÃO			118. SANGUINOS		
109. SEM INFORMAÇÃO			119. SANGUINOS		
110. SEM INFORMAÇÃO			120. SANGUINOS		
111. SEM INFORMAÇÃO			121. SANGUINOS		
112. SEM INFORMAÇÃO			122. SANGUINOS		
113. SEM INFORMAÇÃO			123. SANGUINOS		
114. SEM INFORMAÇÃO			124. SANGUINOS		
115. SEM INFORMAÇÃO			125. SANGUINOS		
116. SEM INFORMAÇÃO			126. SANGUINOS		
117. SEM INFORMAÇÃO			127. SANGUINOS		
118. SEM INFORMAÇÃO			128. SANGUINOS		
119. SEM INFORMAÇÃO			129. SANGUINOS		
120. SEM INFORMAÇÃO			130. SANGUINOS		
121. SEM INFORMAÇÃO			131. SANGUINOS		
122. SEM INFORMAÇÃO			132. SANGUINOS		
123. SEM INFORMAÇÃO			133. SANGUINOS		
124. SEM INFORMAÇÃO			134. SANGUINOS		
125. SEM INFORMAÇÃO			135. SANGUINOS		
126. SEM INFORMAÇÃO			136. SANGUINOS		
127. SEM INFORMAÇÃO			137. SANGUINOS		
128. SEM INFORMAÇÃO			138. SANGUINOS		
129. SEM INFORMAÇÃO			139. SANGUINOS		
130. SEM INFORMAÇÃO			140. SANGUINOS		
131. SEM INFORMAÇÃO			141. SANGUINOS		
132. SEM INFORMAÇÃO			142. SANGUINOS		
133. SEM INFORMAÇÃO			143. SANGUINOS		
134. SEM INFORMAÇÃO			144. SANGUINOS		
135. SEM INFORMAÇÃO			145. SANGUINOS		
136. SEM INFORMAÇÃO			146. SANGUINOS		
137. SEM INFORMAÇÃO			147. SANGUINOS		
138. SEM INFORMAÇÃO			148. SANGUINOS		
139. SEM INFORMAÇÃO			149. SANGUINOS		
140. SEM INFORMAÇÃO			150. SANGUINOS		
141. SEM INFORMAÇÃO			151. SANGUINOS		
142. SEM INFORMAÇÃO			152. SANGUINOS		
143. SEM INFORMAÇÃO			153. SANGUINOS		
144. SEM INFORMAÇÃO			154. SANGUINOS		
145. SEM INFORMAÇÃO			155. SANGUINOS		
146. SEM INFORMAÇÃO			156. SANGUINOS		
147. SEM INFORMAÇÃO			157. SANGUINOS		
148. SEM INFORMAÇÃO			158. SANGUINOS		
149. SEM INFORMAÇÃO			159. SANGUINOS		
150. SEM INFORMAÇÃO			160. SANGUINOS		
151. SEM INFORMAÇÃO			161. SANGUINOS		
152. SEM INFORMAÇÃO			162. SANGUINOS		
153. SEM INFORMAÇÃO			163. SANGUINOS		
154. SEM INFORMAÇÃO			164. SANGUINOS		
155. SEM INFORMAÇÃO			165. SANGUINOS		
156. SEM INFORMAÇÃO			166. SANGUINOS		
157. SEM INFORMAÇÃO			167. SANGUINOS		
158. SEM INFORMAÇÃO			168. SANGUINOS		
159. SEM INFORMAÇÃO			169. SANGUINOS		
160. SEM INFORMAÇÃO			170. SANGUINOS		
161. SEM INFORMAÇÃO			171. SANGUINOS		
162. SEM INFORMAÇÃO			172. SANGUINOS		
163. SEM INFORMAÇÃO			173. SANGUINOS		
164. SEM INFORMAÇÃO			174. SANGUINOS		
165. SEM INFORMAÇÃO			175. SANGUINOS		
166. SEM INFORMAÇÃO			176. SANGUINOS		
167. SEM INFORMAÇÃO			177. SANGUINOS		
168. SEM INFORMAÇÃO			178. SANGUINOS		
169. SEM INFORMAÇÃO			179. SANGUINOS		
170. SEM INFORMAÇÃO			180. SANGUINOS		
171. SEM INFORMAÇÃO			181. SANGUINOS		
172. SEM INFORMAÇÃO			182. SANGUINOS		
173. SEM INFORMAÇÃO			183. SANGUINOS		
174. SEM INFORMAÇÃO			184. SANGUINOS		
175. SEM INFORMAÇÃO			185. SANGUINOS		
176. SEM INFORMAÇÃO			186. SANGUINOS		
177. SEM INFORMAÇÃO			187. SANGUINOS		
178. SEM INFORMAÇÃO			188. SANGUINOS		
179. SEM INFORMAÇÃO			189. SANGUINOS		
180. SEM INFORMAÇÃO			190. SANGUINOS		
181. SEM INFORMAÇÃO			191. SANGUINOS		
182. SEM INFORMAÇÃO			192. SANGUINOS		
183. SEM INFORMAÇÃO			193. SANGUINOS		
184. SEM INFORMAÇÃO			194. SANGUINOS		
185. SEM INFORMAÇÃO			195. SANGUINOS		
186. SEM INFORMAÇÃO			196. SANGUINOS		
187. SEM INFORMAÇÃO			197. SANGUINOS		
188. SEM INFORMAÇÃO			198. SANGUINOS		
189. SEM INFORMAÇÃO			199. SANGUINOS		
190. SEM INFORMAÇÃO			200. SANGUINOS		
191. SEM INFORMAÇÃO			201. SANGUINOS		
192. SEM INFORMAÇÃO			202. SANGUINOS		
193. SEM INFORMAÇÃO			203. SANGUINOS		
194. SEM INFORMAÇÃO			204. SANGUINOS		
195. SEM INFORMAÇÃO			205. SANGUINOS		
196. SEM INFORMAÇÃO			206. SANGUINOS		
197. SEM INFORMAÇÃO			207. SANGUINOS		
198. SEM INFORMAÇÃO			208. SANGUINOS		
199. SEM INFORMAÇÃO			209. SANGUINOS		
200. SEM INFORMAÇÃO			210. SANGUINOS		
201. SEM INFORMAÇÃO			211. SANGUINOS		
202. SEM INFORMAÇÃO			212. SANGUINOS		
203. SEM INFORMAÇÃO			213. SANGUINOS		
204. SEM INFORMAÇÃO			214. SANGUINOS		
205. SEM INFORMAÇÃO			215. SANGUINOS		
206. SEM INFORMAÇÃO			216. SANGUINOS		
207. SEM INFORMAÇÃO			217. SANGUINOS		
208. SEM INFORMAÇÃO			218. SANGUINOS		
209. SEM INFORMAÇÃO			219. SANGUINOS		
210. SEM INFORMAÇÃO			220. SANGUINOS		
211. SEM INFORMAÇÃO			221. SANGUINOS		
212. SEM INFORMAÇÃO			222. SANGUINOS		
213. SEM INFORMAÇÃO			223. SANGUINOS		
214. SEM INFORMAÇÃO			224. SANGUINOS		
215. SEM INFORMAÇÃO			225. SANGUINOS		
216. SEM INFORMAÇÃO			226. SANGUINOS		
217. SEM INFORMAÇÃO			227. SANGUINOS		
218. SEM INFORMAÇÃO			228. SANGUINOS		
219. SEM INFORMAÇÃO			229. SANGUINOS		
220. SEM INFORMAÇÃO			230. SANGUINOS		
221. SEM INFORMAÇÃO			231. SANGUINOS		
222. SEM INFORMAÇÃO			232. SANGUINOS		
223. SEM INFORMAÇÃO			233. SANGUINOS		
224. SEM INFORMAÇÃO			234. SANGUINOS		
225. SEM INFORMAÇÃO			235. SANGUINOS		
226. SEM INFORMAÇÃO			236. SANGUINOS		
227. SEM INFORMAÇÃO			237. SANGUINOS		
228. SEM INFORMAÇÃO			238. SANGUINOS		
229. SEM INFORMAÇÃO			239. SANGUINOS		
230. SEM INFORMAÇÃO			240. SANGUINOS		
231. SEM INFORMAÇÃO			241. SANGUINOS		
232. SEM INFORMAÇÃO			242. SANGUINOS		
233. SEM INFORMAÇÃO			243. SANGUINOS		
234. SEM INFORMAÇÃO			244. SANGUINOS		
235. SEM INFORMAÇÃO			245. SANGUINOS		
236. SEM INFORMAÇÃO			246. SANGUINOS		
237. SEM INFORMAÇÃO			247. SANGUINOS		
238. SEM INFORMAÇÃO			248. SANGUINOS		
239. SEM INFORMAÇÃO			249. SANGUINOS		
240. SEM INFORMAÇÃO			250. SANGUINOS		
241. SEM INFORMAÇÃO			251. SANGUINOS		
242. SEM INFORMAÇÃO			252. SANGUINOS		
243. SEM INFORMAÇÃO			253. SANGUINOS		
244. SEM INFORMAÇÃO			254. SANGUINOS		
245. SEM INFORMAÇÃO			255. SANGUINOS		
246. SEM INFORMAÇÃO			256. SANGUINOS		
247. SEM INFORMAÇÃO			257. SANGUINOS		
248. SEM INFORMAÇÃO			258. SANGUINOS		
249. SEM INFORMAÇÃO			259. SANGUINOS		
250. SEM INFORMAÇÃO			260. SANGUINOS		
251. SEM INFORMAÇÃO			261. SANGUINOS		
252. SEM INFORMAÇÃO			262. SANGUINOS		
253. SEM INFORMAÇÃO			263. SANGUINOS		
254. SEM INFORMAÇÃO			264. SANGUINOS		
255. SEM INFORMAÇÃO			265. SANGUINOS		
256. SEM INFORMAÇÃO			266. SANGUINOS		
257. SEM INFORMAÇÃO			267. SANGUINOS		
258. SEM INFORMAÇÃO			268. SANGUINOS		
259. SEM INFORMAÇÃO			269. SANGUINOS		
260. SEM INFORMAÇÃO			270. SANGUINOS		
261. SEM INFORMAÇÃO			271. SANGUINOS		
262. SEM INFORMAÇÃO			272. SANGUINOS		
263. SEM INFORMAÇÃO			273. SANGUINOS		
264. SEM INFORMAÇÃO			274. SANGUINOS		
265. SEM INFORMAÇÃO			275. SANGUINOS		
266. SEM INFORMAÇÃO			276. SANGUINOS		
267. SEM INFORMAÇÃO			277. SANGUINOS		
268. SEM INFORMAÇÃO			278. SANGUINOS		
269. SEM INFORMAÇÃO			279. SANGUINOS		
270. SEM INFORMAÇÃO			280. SANGUINOS		
271. SEM INFORMAÇÃO			281. SANGUINOS		
272. SEM INFORMAÇÃO			282. SANGUINOS		
273. SEM INFORMAÇÃO			283. SANGUINOS		
274. SEM INFORMAÇÃO			284. SANGUINOS		
275. SEM INFORMAÇÃO			285. SANGUINOS		
276. SEM INFORMAÇÃO			286. SANGUINOS		
277. SEM INFORMAÇÃO			287. SANGUINOS		
278. SEM INFORMAÇÃO			288. SANGUINOS		
279. SEM INFORMAÇÃO					

