



REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Programa Nacional de Controlo da Tuberculose

MANUAL DE MANEJO

CLÍNICO E PROGRAMÁTICO

DA TUBERCULOSE

MULTIRRESISTENTE



MAPUTO , SETEMBRO DE 2019



Ministério da Saúde
Direcção Nacional de Saúde Pública
Programa Nacional de Controlo da Tuberculose

Manual de Manejo Clínico e Programático da Tuberculose Multirresistente

Maputo, Setembro de 2019





FICHA TÉCNICA

Dra Rosa Marlene Manjate Cuco

Dra Maria Benigna Matsinhe

Autores

Dr Ivan Manhiça

Dra Cláudia Mutaquiha, PNCT

Dr Pereira Zindoga, PNCT

Dr Jamie Cowan, PNCT

Dra Benedita José, PNCT

Dra Domingas Pacala, PNCT

Dra Criménia Mutemba, PNCT

Dra Maria José Pires Machai, Challenge TB

Dr Khalide Azam, ASM

Dra Maria Ruano, I-Tech

Revisores

Dr José Caminero, UNION

Dra Elisabete Nunes, HCM

Dra Hanífa Raman, CDC

Agradecimentos

Dra Adélia Ali, PNCT

Dra Ahamada Assane Ossufo, Direcção Nacional de Farmácia

Dra Albertina Munguambe, PNCT

Dra Assma Gafur, Direcção Nacional de Farmácia

Dra Elizabeth Coelho, PNCT

Dr Jorge Jone, PNCT

Dr Lucas Molfino, MSF

Dra Maria Micó Polana, JHPIEGO

Dra Eva de Carvalho, OMS

Dra Nurbai Calu, OMS

Dra Sureia Hassamo, PNCT

Dr Tavares Lopes Madede, UEM

Dr William Chris Buck, UCLA

Dra Célia Cumbi, I-TECH

Formatação com apoio da:

ACRÔNIMOS

- APSS** - Apoio Psicossocial
- BK** - Baciloscopia
- DCL** - Departamento Central de Laboratório
- HIV** - Vírus de Imunodeficiência Humana
- LNRT** - Laboratório Nacional de Referência de Tuberculose
- MISAU** - Ministérios da Saúde
- MTB** - *Mycobacterium tuberculosis*
- OMS** - Organização Mundial de Saúde
- PCI** - Programa de Controlo de Infecção
- PMDT** - Gestão Programática de Tuberculose Resistente
- PNCT** - Programa Nacional de Controlo da Tuberculose
- POP** - Procedimento Operacional Padrão
- SD** - Supervisor Distrital
- SIDA** - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
- SMI** - Saúde Materno Infantil
- SP** - Supervisor Provincial
- TARV** - Tratamento anti-retroviral
- TB-MR** - Tuberculose Multirresistente
- TB-R** - Tuberculose Resistente
- TB-RR** - Tuberculose Resistente à Rifampicina
- TB** - Tuberculose
- TB-XR** - Tuberculose Extensivamente Resistente
- TSA** - Teste de Sensibilidade aos Antibióticos
- US** - Unidade Sanitária





PREFÁCIO

A resistência antimicrobiana é uma grande preocupação global. Em nenhum momento da história recente, a tuberculose (TB) representou uma preocupação tão grande quanto hoje. Os casos de tuberculose têm estado a aumentar e, o aspecto mais preocupante do problema é a ocorrência de cada vez mais casos de tuberculose multirresistente (TB-MR), que agravam ainda mais o risco para a saúde pública os quais requerem uma intervenção rápida.

Controlar a epidemia, passa por reforçar a vigilância epidemiológica (para determinar a magnitude do problema), o diagnóstico laboratorial (melhorando a rapidez, a sensibilidade e a confiabilidade dos métodos de diagnóstico), o manejo dos pacientes, o tratamento preventivo (identificando pessoas infectadas e/ou em risco de desenvolver TB-MR e impedindo que elas desenvolvam TB activa) e, pelo controlo de infecção (minimizando os riscos de transmissão da TB-MR).

O desenho do presente manual, já aborda as novas formas de tratamento da tuberculose multirresistente (incluindo o modelo de uso dos regimes de curta duração, novos medicamentos e suas condições específicas). Este, baseou-se na avaliação de evidências e nas orientações mais recentes da Organização Mundial da Saúde sobre a tuberculose multirresistente. Esperamos, pois, que o mesmo sirva não só de instrumento de consulta permanente e orientação para os gestores do Programa Nacional de Controlo da Tuberculose em diversos níveis, mas também, para todos clínicos que trabalham nas Unidades Sanitárias do país.



A Ministra da Saúde



ACRÓNIMOS	3
PREFÁCIO	5
1. INTRODUÇÃO	9
2. ESTRUTURA DOS SERVIÇOS DE TB	11
2.1 Provedores privados	11
2.2 Compromisso político e políticas nacionais	12
2.3 Principais documentos orientadores do PNCT	12
3. CLASSIFICAÇÃO E DEFINIÇÃO DOS CASOS DE TB RESISTENTE	13
3.1 Classificação da TB	13
3.2 Resultados de Tratamento	15
4. PRINCÍPIOS BÁSICOS PARA O SURGIMENTO DAS RESISTÊNCIAS AOS MEDICAMENTOS	16
4.1 Causas de resistências	16
4.2 Prevenção do desenvolvimento da TB Resistente	17
5. COORDENAÇÃO E GESTÃO PROGRAMÁTICA DA TB RESISTENTE	18
5.1 Unidades Sanitárias de notificação de pacientes	18
5.2 Unidades Sanitárias de seguimento	19
5.3 Unidades Sanitárias de referência para o tratamento da TB Resistente	20
5.4 Modelos de tratamento	21
5.5 Comitê de gestão de TB Resistente	21
5.6 Mecanismo de comunicação e apoio	22
5.7 Recursos Humanos necessários para a implementação do PMDT	22
6. ESTRATÉGIA DE BUSCA DE CASOS	24
6.1 Objectivos do rastreio	24
7. ASPECTOS LABORATORIAIS	25
7.1 Infraestrutura de laboratório para Cultura, TSA e Xpert MTB/RIF	25
7.2 Controlo de infecção e biossegurança nos laboratórios de referência	26
7.3 Garantia e Controlo de Qualidade	26
7.4 Técnicas laboratoriais para a detecção do bacilo da TB	27
7.5 Técnicas de recolha, procedimentos de empacotamento e transporte das amostras	28
7.6 Algoritmo para o diagnóstico da TB em Moçambique	29
7.7 Estratégias de pesquisa de casos TB-XR	31
7.8 Comunicação dos resultados da cultura e laboratório de referência	31
7.9 Encaminhamento dos pacientes com TB-MR para a US	32
8. TRATAMENTO DA TUBERCULOSE RESISTENTE	32
8.1 Grupos de medicamentos usados para o tratamento da TB resistente	32
8.2 Resistência cruzada entre os medicamentos de 1ª e 2ª linha	33
8.3 Interpretação de resultados laboratoriais e implicações no tratamento	33
8.4 Avaliação pré-tratamento	34
8.5 Desenho do regime de tratamento para TB-MR/RR	35
8.6 Dosagem dos medicamentos para o tratamento da TB-Resistente	35
8.7 Fases de tratamento	35
8.8 Regime de tratamento da TB-Resistente	36
8.9 Tratamento empírico da TB-Resistente	37
8.10 TB-Resistente Extrapulmonar	38
8.11 Seguimento do Paciente em Tratamento para TB-MR	38
8.12 Regime de Tratamento Para a Tuberculose Mono e Poliresistente	39
8.13 Regime de tratamento para a Tuberculose Mono e Polirresistente sem resistência à Rifampicina	40
9. MONITORIA DO PACIENTE	41
9.1 Seguimento durante o tratamento	41
9.2 Monitoria pós-tratamento	44
10. TERAPIA ADJUVANTE NA TUBERCULOSE RESISTENTE	44
11. SITUAÇÕES ESPECIAIS	46
11.1 Gravidez	46
11.2 Aleitamento	47
11.3 Diabetes mellitus	48

11.4 Insuficiência renal	48
11.5 Insuficiência hepática	50
11.6 Condições com convulsões	50
11.7 Doenças psiquiátricas	50
11.8 TB resistente e HIV	51
12. TUBERCULOSE RESISTENTE NAS CRIANÇAS	53
12.1 Busca de casos nas crianças	53
12.2 Diagnóstico da TB-MR nas crianças	54
12.3 Tratamento da TB-MR na criança	55
12.4 Falência de tratamento nas crianças	55
13. EFEITOS ADVERSOS AOS MEDICAMENTOS ANTI-TB DE 2ª LINHA E SUA ABORDAGEM	56
14. MANEJO DOS CONTACTOS	69
14.1 Vantagens da investigação de contacto	69
14.2 Identificação e manejo de contactos de casos com TB resistente	69
14.3 Avaliação clínica e investigação de contactos de TB	69
14.4 Manejo dos contactos sintomáticos	70
14.5 Manejo dos contactos assintomáticos	70
14.6 Tratamento preventivo de contactos de casos índice TB-MR	70
15. APOIO PSICOSSOCIAL E DIRECTA OBSERVAÇÃO DO TRATAMENTO	71
15.1 Apoio psicossocial	71
15.2 Apoio social e económico	72
15.3 Directa observação do tratamento (DOT)	73
15.4 Princípios gerais do DOT	74
16. MANEJO DAS FALTAS E PERDAS DE SEGUIMENTO	75
16.1 Manejo clínico das interrupções ao tratamento	75
16.2 Manejo clínico dos pacientes perdidos do seguimento	76
17. MANEJO DAS FALÊNCIAS DE TRATAMENTO	76
17.1 Avaliação dos pacientes em risco de falência	76
17.2 Conduta em caso de falência terapêutica	77
18. CONTROLO DE INFECÇÃO NO CONTEXTO DA TB-MR	77
18.1 Medidas administrativas	78
18.2 Medidas de controlo ambiental	79
18.3 Medidas de protecção respiratória individual	79
18.4 Controlo de infecção na Comunidade e a nível da residência do paciente	80
18.5 Controlo de infecção durante o transporte dos pacientes	81
18.6 Cuidados para os profissionais de saúde	81
19. DESAFIOS RELACIONADOS COM OS PACIENTES COM TB-MR/XR	81
ANEXOS	83

1.

INTRODUÇÃO

O surgimento de resistência aos fármacos usados para tratar a tuberculose (TB), particularmente a Tuberculose Multirresistente (TB-MR), tornou-se um problema de saúde pública em vários países e, um sério obstáculo na luta contra Tuberculose, razão pela qual a OMS recomenda desde o ano 2000 uma abordagem clínica e programática da TB-MR. Naquela época, o *Green Light Commitee* (GLC) foi estabelecido para promover o acesso a serviços de medicamentos da segunda linha de alta qualidade para uso adequado em programas de TB. Em 2002, o Fundo Global de Combate à SIDA, TB e Malária começou a financiar programas de controlo de TB, incluindo TB Multirresistente, reduzindo assim a barreira económica para a implementação dos serviços de TB Multirresistente. Desde então, os serviços Gestão Programática da Tuberculose Multirresistente (PMDT) expandiram-se rapidamente. Com base nos dados e na experiência desses projectos e práticas, a evidência científica continua a evoluir no que diz respeito aos serviços de TB-R.

A PMDT compreende a coordenação de intervenções, com relação à TB-MR, que visam a prevenção, diagnóstico, cuidados e tratamento, vigilância, gestão de medicamentos e monitoria e avaliação. Estas directrizes promovem a integração total das actividades básicas da TB, para que pacientes com TB sejam avaliados quanto à resistência e colocados num regime de tratamento adequado e devidamente orientado desde o início de tratamento.

Este Manual é um avanço sobre o Manual de Tuberculose Resistente de 2012, o qual foi devidamente actualizado e alinhado com a Estratégia Global da OMS, para o Fim da TB até 2030, Objectivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) e as Directrizes Consolidadas da OMS sobre o Tratamento da Tuberculose Multirresistente 2019.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, Moçambique consta da lista dos 30 países com elevado peso de Tuberculose e dos 14 países com elevado peso da TB/HIV e TB-MR no mundo, com uma incidência estimada de 551 casos por 100.000 habitantes.

Estima-se que ocorram anualmente, 163.000 novos casos de tuberculose em Moçambique, sendo cerca de 8.800 de tuberculose multirresistente. Não obstante, os esforços empreendidos, 5 em cada 10 casos de tuberculose permanecem não detectados. A situação agrava-se ainda mais pelo surgimento de cada vez mais casos de estirpes de *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB), resistentes ao tratamento bem como ao peso da coinfeção TB/HIV.

Moçambique tem registado avanços na luta contra Tuberculose. Em 2006, a Tuberculose foi declarada uma Emergência Nacional em Moçambique. Foi elaborado um manual clínico de TB-MR em 2006 e revisto em 2009, nesse mesmo ano as ferramentas de monitoria e avaliação foram desenvolvidas e disseminadas. Em 2016 os instrumentos de monitoria e avaliação foram revistos e introduzidos em segundo actualizações das recomendações da OMS de 2013.

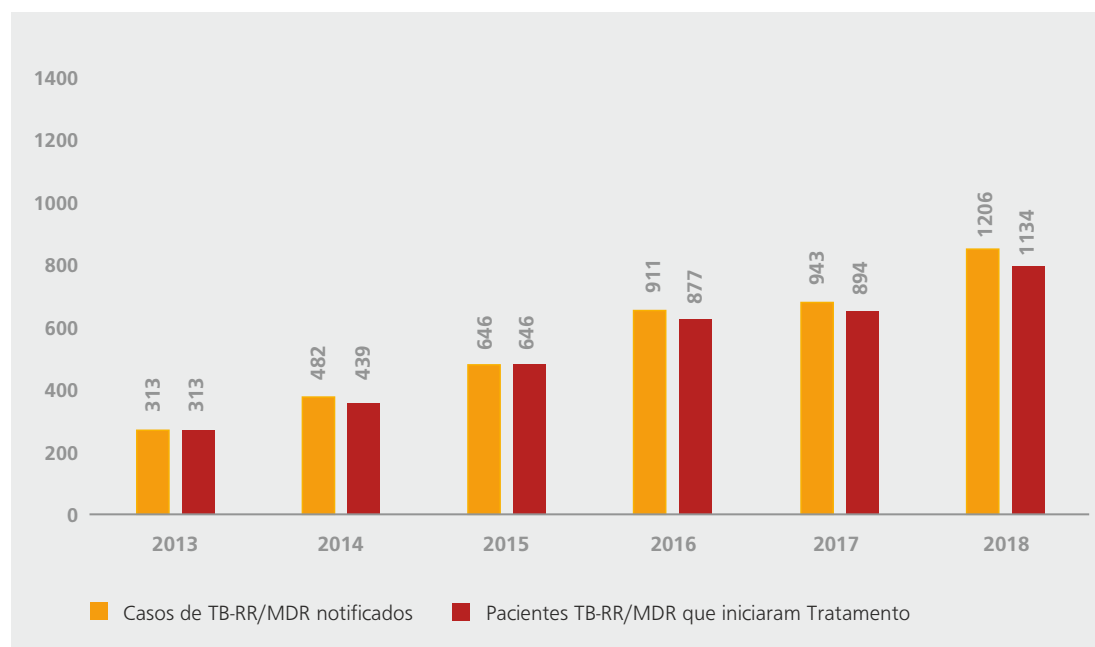
Em 2011 iniciou a introdução gradual de máquinas de Xpert MTB/RIF no país com vista a aproximar as técnicas diagnósticas ao paciente, de modo a reduzir o tempo de espera para o diagnóstico e início do tratamento. Actualmente, o país conta com 125 máquinas distribuídas pelos distritos segundo o plano de alocação desenhado pelo PNCT em coordenação com o Departamento Central de Laboratório (DCL). Segundo avaliação da implementação de Xpert MTB/RIF efectuada pela UNION, o país deveria alocar cerca de 300 máquinas até 2020. Entretanto, devido à indisponibilidade financeira, o país compromete-se em alocar pelo menos 1 (uma) máquina por distrito.

O Laboratório Nacional de Referência de TB (LNRT) em Maputo foi reabilitado e equipado em 2010 e, posteriormente, o mesmo aconteceu com os laboratórios regionais de referência da Beira e Nampula.

Para melhorar o envio dos resultados laboratoriais das US com máquinas de Xpert MTB/RIF para as que referenciam as amostras, foi introduzido de forma gradual o sistema *Gxalert* que tem mostrado bons resultados reduzindo significativamente o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento.

Dados do Programa Nacional de Controlo da Tuberculose, mostram que em 2018 foram diagnosticados e notificados 93.546 novos casos de TB todas as formas, sendo 1206 casos de TB-MR. A taxa de infecção pelo HIV entre pacientes com TB, no mesmo período, cifrou-se em 36%. Um estudo, realizado em 2007/08, mostrou que a resistência aos medicamentos (Isoniazida e Rifampicina) para o tratamento da tuberculose ronda os 3,5% entre os casos novos e 11,2% entre os casos previamente tratados.

Gráfico 1. Evolução de casos de TB



Os resultados de tratamento de TB-MR estão abaixo das metas globais pois, apenas 49% dos pacientes com TB-MR terminaram o tratamento com sucesso, altas percentagens de mortes (21%) e perda de seguimento (9%) na coorte de 2016. Entretanto, a percentagem da falência terapêutica é muito baixa (<5%) o que mostra que o tratamento é eficaz, porém, longo e mal tolerado proporcionando o aumento da taxa de perda de seguimento. Para ultrapassar esta barreira tem sido reforçada a capacidade clínica e de gestão de casos, assim como introdução gradual de regimes curtos para tratamento destes pacientes.

2.

ESTRUTURA DOS SERVIÇOS DE TB

O PNCT é o organismo nacional, sob controlo da Direcção Nacional de Saúde Pública do Ministério da Saúde. Foi criado em 1977 com a missão de melhorar a qualidade dos serviços de TB, e intervenções no sistema de cuidados primários de saúde através da detecção precoce e tratamento adequado dos casos.

A nível provincial o PNCT é representado pelo Supervisor Provincial e seu adjunto, que têm como missão coordenar todas as actividades relacionadas com a TB. Estes se subordinam ao Médico Chefe Provincial. A esta equipa integra ainda um médico que coordena as actividades de Tuberculose Resistente na província e é designado como Ponto Focal para TB-MR.

A unidade básica de gestão de TB é o Centro de Saúde. Esta unidade é responsável pelo diagnóstico, registo, início do tratamento, acompanhamento, confirmação da cura e elaboração do relatório. A este nível há um responsável pelo sector de tuberculose, geralmente um enfermeiro que não deve ter outras funções. Cada uma destas unidades tem uma unidade de diagnóstico (baseada em Xpert MTB/RIF e/ou microscopia de esfregaço de expectoração) com um livro de registo de laboratório e livro de registo do tratamento de Tuberculose (TB todas as formas e TB resistente).

Existe em cada região um centro de referência para internamento dos pacientes com TB-Resistente e com capacidade técnica criada para gestão destes pacientes incluindo os casos complicados. Em todos os distritos existe um centro de tratamento com capacidade de internamento, e que geralmente são as sedes distritais. Neste centro, o doente é pré-avaliado, aconselhado e inicia o respectivo tratamento de TB-Resistente sob regime ambulatorio. Contudo, só são internados em caso de alguma co-morbidade e ou complicação que justifique internamento, sendo que, nestes casos, são internados até estabilização do quadro. Depois de estabilizado, avaliado e controlado todos os possíveis riscos, este paciente é referido à US mais próxima da sua residência para continuar com o seu tratamento.

2.1 Provedores privados

Os pacientes confirmados como tendo TB no sector privado são tratados de acordo com as Directrizes nacionais ou referidos ao Serviço Nacional de Saúde. Apenas um número muito limitado de pacientes faz o tratamento no sector privado. Os medicamentos são fornecidos gratuitamente pelo MISAU através dos relatórios fornecidos à US pública da sua área de saúde. Algumas Organizações Não Governamentais (ONG) apoiam o MISAU prestando assistência técnica através de formação, tutoria supervisão e pesquisa. O fundo global para o combate ao HIV, TB e Malária em certa medida, fornece meios financeiros para compra de medicamentos, meios de diagnostico laboratorial, e reforço do sistema nacional de saúde.

Os actores comunitários são sensibilizados a colaborar na identificação de pacientes presuntivos e referência de possíveis casos à US, para tratamento adequado e seguimento. Esses actores tem um papel crucial na provisão de DOT para TB sensível, e em algumas circunstâncias a TB-Resistente na fase de manutenção.

2.2. Compromisso político e políticas nacionais

O compromisso político do Governo de Moçambique na luta contra a tuberculose é significativo. Os fundos internos cobrem todos os custos de salários do pessoal, as despesas de funcionamento de todas as Unidades Sanitárias, incluindo hospitais e laboratórios.

A abordagem programática para a melhoria do diagnóstico e tratamento da TB-MR em Moçambique começou em 2006/2007. O país efectuou dois estudos de resistência aos medicamentos em 1998 e 2007. O tratamento de TB-MR e o uso institucionalizado de medicamentos de segunda linha foi introduzido em 2006 em Maputo e, progressivamente, expandido para as províncias. A nível central e provincial foram nomeados pontos focais para TB-MR em 2007. As actividades de formação e capacitação em TB-Resistente ao pessoal das unidades sanitárias têm tido lugar de forma sistemática desde 2008, mas deve ser sublinhado que a capacidade técnica nacional para gerir a TB-MR ainda é limitada. Moçambique iniciou em 2014, com formações internacionais de clínicos que fazem gestão de casos de TB-MR nas Unidades Sanitárias, e estes treinos têm acontecido com apoio financeiro dos parceiros e assistência técnica da UNION através de memorandos de entendimento assinados com o Ministério da Saúde.

2.3. Principais documentos orientadores do Programa Nacional de Controlo da Tuberculose

O programa Nacional de Controlo da Tuberculose (PNCT) é guiado por um conjunto de estratégias, políticas e directrizes como se segue:

1. Plano Estratégico Nacional de TB que cobre o período 2014-2018. Este visa reduzir a carga da TB no país em harmonia com os Objectivos de Desenvolvimento do Milénio (ODM) e as metas de Parceria "Fim da TB" (End TB Partnership) bem como planos regionais;
2. Manual clínico de TB, 2008;
3. Manual de diagnóstico e tratamento de tuberculose multidroga resistente, 2009;
4. O Plano Nacional para a Prevenção e Controlo de Infecção, 2010;
5. Manual de tuberculose infantil em Moçambique, 2013;
6. Guião de Avaliação e Manejo de Pacientes com TB (Protocolos Nacionais) 2018.

Os serviços de tuberculose estão integrados no Sistema Nacional de Saúde, tanto no sector público, privado, bem como a nível comunitário. São fornecidos gratuitamente independentemente do tipo de TB e nível de atenção dos cuidados.

3.

CLASSIFICAÇÃO E DEFINIÇÃO DOS CASOS DE TB-RESISTENTE

Moçambique adoptou as definições padronizadas, a classificação e o sistema de registo que foram desenvolvidos pela Organização Mundial de Saúde, para facilitar a comunicação uniforme dos conceitos relacionados à TB-Resistente. Os relatórios sobre a TB-Resistente estão inseridos dentro do sistema de informação do MISAU que contempla para além da TB sensível, informação sobre outras patologias. Foram criados sistemas electrónicos de dados agregados (SIS-MA) e registo electrónico individual (SIS-TB) para a melhor monitoria destes pacientes.

A categorização, as definições e os procedimentos de registo facilitarão:

- a. Registo padronizado de pacientes e notificação de casos;
- b. Atribuição de regimes de tratamento adequados;
- c. Avaliação do caso de acordo com o local da doença, bacteriologia e histórico de tratamento;
- d. Avaliação de coorte de pacientes com TB-Resistente registados.

3.1 Classificação da TB

A TB é classificada com base na resistência aos medicamentos, confirmação laboratorial, localização da doença e seroestado de HIV.

Classificação baseada na resistência aos medicamentos:

- **TB Monorresistente:** Resistente a apenas um medicamento anti-tuberculose, excepto Rifampicina.
- **TB Resistente à Rifampicina (TB-RR):** Caso de TB com resistência à Rifampicina detectada através de métodos genotípicos ou fenotípicos, com ou sem resistência a outros medicamentos anti-TB. Esta inclui qualquer resistência à Rifampicina seja ela mono-Resistência, multi-Resistência, poli-Resistência ou extensivamente resistente. Estas categorias não são mutuamente exclusivas.
- **TB Poli-resistente:** Resistência a mais de um medicamento anti-TB, mas que não seja à combinação de Isoniazida e Rifampicina.
- **Tuberculose multi-resistente (TB-MR):** Resistência a pelo menos Isoniazida (H) e Rifampicina (R)
- **Tuberculose Extensivamente Resistente (TB-XR):** Resistência a pelo menos Isoniazida e Rifampicina, a qualquer fluoroquinolona e a pelo menos um dos 3 medicamentos injectáveis de segunda linha (Amikamicina, Kanamicina ou Capreomicina).
- **TB pré-XR:** resistência a pelo menos Isoniazida e Rifampicina, e qualquer fluoroquinolona ou resistência a pelo menos Isoniazida e Rifampicina, e a pelo menos um dos 3 medicamentos injectáveis de segunda linha. Essa classificação ainda não é reconhecida pela OMS por este motivo todos pacientes com pré-XR devem ser notificados como XR.

Classificação da TB-Resistente baseada na confirmação laboratorial

- **TB-Resistente bacteriologicamente confirmada:** refere-se aos casos com resultados laboratoriais de TSA (fenotípicos ou moleculares) para TB-Resistente, ou resistência à Rifampicina. Poderá enquadrar-se em qualquer uma das definições descritas na secção anterior;
- **TB-Resistente clinicamente diagnosticada:** refere-se a casos com alta suspeita de TB-Resistente porque houve falência a algum regime de tratamento, ou é contacto próximo de um

caso resistente mas sem resultado de TSA documentado, em que o clínico decidiu tratar o paciente empiricamente com medicamentos de segunda linha baseado em critérios clínicos. Quando cultura e TSA estiverem disponíveis, estes casos serão reclassificados como bacteriologicamente confirmados.

Nota: São incluídos nessa classificação todos contactos de TB-MR que não tenham confirmação laboratorial.

Classificação com base na localização da doença

→ **TB-Resistente pulmonar:** Tuberculose resistente que envolve o parênquima pulmonar.

→ **TB-Resistente extrapulmonar:** Tuberculose resistente envolvendo outros órgãos.

Notas:

A TB pleural sem envolvimento pulmonar é classificada como extrapulmonar.

Todos pacientes com TB pulmonar e extrapulmonar são classificados como pulmonar.

A TB miliar é classificada como TB pulmonar.

Classificação com base na história de tratamento para TB

Os pacientes devem ser classificados de duas formas:

1. **Caso Novo:** um paciente que nunca foi tratado para TB (sensível ou resistente) ou fez tratamento por menos de 1 mês.
2. **Caso previamente tratado:** paciente que recebeu tratamento de tuberculose (sensível ou resistente) por um ou mais meses no passado. Estes casos podem ser subclassificados em:
 - a) **Recaída (R):** pacientes com tratamento prévio de TB que terminaram o último ciclo de tratamento como curados ou tratamento completo, e voltam com novo quadro de TB;
 - b) **Pós perda de seguimento (PS):** pacientes previamente tratados e que foram declarados como perda de seguimento (mais de 60 dias de ausência) no último curso de tratamento;
 - c) **Pós Falência de primeiro tratamento com medicamentos anti TB de 1ª linha (PFN):** pacientes que iniciaram regime de tratamento de caso novo e foram posteriormente diagnosticados como TB-R ou pacientes que continuam com baciloscopia positiva no 5º mês de tratamento, apesar de tomar os medicamentos correctamente.
 - d) **Pós Falência de Retratamento com medicamentos anti TB de 1ª linha (PFR):** paciente que iniciou tratamento com regime de retratamento e foi diagnosticado como TB-R ao longo deste tratamento, ou paciente que continua com baciloscopia positiva no 6º mês de tratamento apesar de tomar todos medicamentos correctamente.
 - e) **Outros previamente tratados:** foram previamente tratados para TB mas se desconhece o resultado da avaliação do tratamento mais recente ou, não está documentada;
3. **Transferido de:** transferido de outro centro de tratamento
4. **História de tratamento prévio desconhecida:** não se enquadram em nenhuma das categorias listadas acima.

Classificação em função do contacto de TB

Caso-índice (paciente-índice): geralmente é o caso identificado inicialmente, embora pode não ser o caso-fonte. Poderia ser uma pessoa de qualquer idade em um agregado familiar ou outro local comparável em que outros possam ter estado expostos. O caso-índice é o caso em torno do qual uma investigação de contactos é centrada.

Contacto: São as pessoas que partilham o mesmo ambiente por período de tempo prolongado (8 ou mais horas/dia) com pacientes que apresentam tosse e que eliminam bacilos da tuberculose no ar (tenham ou não resultado de baciloscopia positivo). Isto é aplicável para o agregado familiar que

partilha a mesma casa incluídos os empregados domésticos, mas também para as pessoas que convivem em outros conglomerados como quartéis, cadeias, lares, escolas, locais de trabalho, unidades sanitárias.

Investigação de contacto: processo sistemático destinado a casos não diagnosticados de TB entre os contactos de um caso-índice. A investigação geralmente se concentra em um grupo definido de pessoas potencialmente expostas das quais outros casos (secundários) podem ser encontrados.

Classificação de acordo com o sero-estado de HIV

- **Paciente TB-HIV positivo:** paciente com TB bacteriologicamente confirmada ou clinicamente diagnosticada que tenha um teste de HIV positivo na altura do diagnóstico ou em qualquer outra altura durante o tratamento de TB.
- **Paciente TB-HIV-negativo:** paciente com TB bacteriologicamente confirmada ou clinicamente diagnosticada que tenha um resultado do teste de HIV negativo na altura do diagnóstico ou em qualquer outra altura durante o tratamento de TB.
- **Paciente com sero-estado desconhecido:** refere-se a qualquer paciente com TB bacteriologicamente confirmada ou clinicamente diagnosticada sem um resultado do teste de HIV.

Definições de conversão e reversão da cultura

Para que um paciente seja considerado bacteriologicamente positivo no início do tratamento de segunda linha, devem ser cumpridos os seguintes critérios:

- Pelo menos uma amostra de microscopia, cultura ou Xpert MTB/RIF antes do início do tratamento foi positiva; ou
- A amostra tenha sido colhida antes do início ou 7 dias após o início do tratamento.

O resultado desta amostra será rotulado como a do mês zero na ficha de tratamento e no livro de registo de TB-Resistente.

Estes testes são necessários no início do tratamento para confirmar o diagnóstico e determinar a infecciosidade do paciente. A microscopia e cultura devem ser utilizadas para o seguimento do paciente durante o tratamento. A monitoria da cultura é importante para a tomada de decisões ao longo do tratamento do paciente.

Conversão (para negativo): Cultura é considerada convertida para negativa quando duas culturas consecutivas colhidas com um intervalo de 30 dias são negativas. Assim sendo, a data da colheita da primeira cultura negativa é considerada a data de conversão.

Reversão (para positivo): Uma cultura é considerada revertida para positiva quando após a conversão inicial, duas culturas colhidas com um intervalo de 30 dias são positivas.

Nota: em caso de regime de curta duração considera-se conversão com base nos resultados de baciloscopia.

3.2 Resultados de Tratamento

Em Moçambique existem 2 regimes de tratamento para TB-MR em vigor, um de curta duração (9-11 meses) e outro de longa duração (20 meses).

A avaliação de tratamento para cada um dos regimes deve ser feita no fim de cada coorte de tratamento, segundo as normas do PNCT. Estes pacientes poderão ser enquadrados numa das definições abaixo descritas:

Curado: um ciclo de tratamento completo como recomendado pelas normas do programa, sem evidência de falência e 3 ou mais culturas consecutivas negativas, colhidas com um intervalo de 30 dias, após a fase intensiva.

Tratamento completo: um ciclo de tratamento completo como recomendado pelas normas do programa, sem evidência de falência, mas, sem registros de três ou mais culturas negativas consecutivas colhidas com intervalo de 30 dias após a fase intensiva.

Falência de tratamento: Tratamento terminado por/ou necessidade de mudança de regime de pelo menos dois medicamentos anti-TB devido a:

- Não conversão no fim da fase intensiva, ou;
- Reversão bacteriológica na fase de manutenção após conversão para negativo, ou;
- Evidência de resistência adquirida às fluoroquinolonas ou injectáveis de segunda linha;
- Reações adversas a medicamentos, que obrigam a mudança de 2 ou mais medicamentos.

Perda de Seguimento: um paciente com TB-Resistente que não inicia o tratamento ou que o tratamento é interrompido por dois meses consecutivos ou mais.

Óbito: paciente com TB-Resistente que morre por qualquer razão antes de iniciar o tratamento, ou durante o curso do tratamento.

4.

PRINCÍPIOS BÁSICOS PARA O SURGIMENTO DAS RESISTÊNCIAS AOS MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

A resistência aos medicamentos usados para o tratamento da TB é um fenómeno natural que ocorre por mutações cromossômicas espontâneas. Dentro das populações de *M. tuberculosis*, pequenas populações de mutantes são resistentes aos medicamentos.

A probabilidade de ter mutação cromossômica única que cause resistência a dois ou mais medicamentos anti-TB é também um evento extremamente raro. Assim, a poli ou multiresistência é causada por mutações sequenciais em diferentes genes. Um bacilo sensível desenvolve resistência primeiro para um fármaco ("resistência adquirida") e subsequentemente para o outro por amplificação da resistência. Esta evolução envolve múltiplos ciclos de fenómenos de "queda e ascensão", onde as cepas inicialmente sensíveis tornam-se resistentes e acabam se multiplicando e predominando.

A epidemia do HIV encurta a história natural da doença e resulta numa maior proporção de indivíduos que desenvolvem TB, contudo, não há nenhuma evidência da associação da resistência aos medicamentos com a infecção por HIV.

4.1. Causas de resistências

O surgimento da resistência aos medicamentos em um indivíduo pode ter várias causas, de entre elas, as associadas à gestão clínica e programática. No entanto, as causas mais comuns são os erros provocados pelo homem após um tratamento inadequado ou mal administrado, que permite que uma estirpe resistente a fármacos se torne comum entre os pacientes infectados pela TB, fazendo com que muitos pacientes sejam infectados pela primeira vez por estirpes resistentes.

A tabela abaixo resume as causas mais comuns embora a tuberculose resistente possa ser transmi-

tida de uma pessoa infectada por cepas resistentes para outra.

Essas causas potenciais de tratamento inadequado podem ser categorizadas em geral por:

- Factores relacionados com o provedor de saúde ou programáticos;
- Factores relacionados ao medicamento;
- Factores relacionados com o doente;
- Outras causas.

Tabela 1. Causas mais comuns para o surgimento de resistências.

Factores programáticos ou provimento dos cuidados de saúde	Factores relacionados com os medicamentos	Factores relacionados com o doente	Outras causas
<ul style="list-style-type: none"> a) Ausência de guiões ou guiões inadequados; b) Não cumprimento das normas de tratamento incluindo de controlo de infecção; c) Profissionais de saúde sem formação ou com formação inadequada; d) Fraca supervisão dos clínicos na monitoria do tratamento; e) Fraca monitoria das reacções adversas; f) Fraca organização dos serviços, ou serviços pouco financiados; g) Insuficiência de laboratórios de referência; h) Baixa cobertura da rede sanitária; i) Fraca ligação entre o sector privado e público. 	<ul style="list-style-type: none"> a) Indisponibilidade de medicamentos (roptura de stock ou distribuição irregular); b) Condições de armazenamento inadequadas; c) Doses erradas ou combinações inadequadas; d) Fraca regulação do uso dos medicamentos (os medicamentos anti-TB NÃO podem ser vendidos nas farmácias); e) Má qualidade dos medicamentos; f) Monoterapia. 	<ul style="list-style-type: none"> a) Fraca adesão (ou fraco DOT) b) Falta de informação c) Reacções adversas d) Barreiras psicossociais e económicas e) Situações clínicas (doenças concomitantes) associadas: mal absorção, desnutrição, diabetes mellitus, HIV, doença psiquiátrica, etc; f) Abuso de álcool ou outras substâncias; 	<ul style="list-style-type: none"> a) Influência do sector privado b) Falta de medidas de controlo de infecção c) Possível influência de cepas de M. tuberculosis com maior fitness.

4. 2 Prevenção do desenvolvimento da TB-Resistente

Ambientes favoráveis à transmissão da TB em geral, incluindo ventilação inadequada e a não implementação das medidas de controlo de infecção em estabelecimentos de saúde e outros locais onde a transmissão ocorre, também contribuem para a disseminação da TB-MR.

À semelhança da TB sensível, a TB resistente só progride para a doença activa numa minoria das pessoas infectadas e, a infecção por TB resistente pode permanecer latente por longos períodos de tempo. O fraco funcionamento do sistema imunológico aumenta o risco de progressão da doença, como acontece nas diversas condições que deprimem o sistema imunológico (por exemplo HIV, desnutrição, diabetes, tabagismo, abuso de álcool, doenças e tratamentos sistémicos com imunossuppressores).

Há 4 (quatro) formas para prevenção da TB resistente:

1. Detecção precoce e tratamento adequado dos casos de TB sensível;
2. Detecção precoce e tratamento adequado dos casos de TB-Resistente. Para os casos de TB

resistente diagnosticados precocemente, a educação para saúde, o tratamento adequado, apoio psicossocial e nutricional são elementos fundamentais para a diminuir a transmissão e amplificação da resistência;

3. Fortalecimento e regulação do sistema de saúde: integração de serviços, fortalecer a capacidade laboratorial, fortalecer o Controle de Infecção de TB e Regulação de Medicamentos (Qualidade e disponibilidade dos medicamentos de primeira e segunda linha precisam ser assegurados, regulamentação do registo, importação dos medicamentos contra a tuberculose);
4. Abordar os factores de risco subjacentes e os determinantes sociais: pobreza, grupos vulneráveis (refugiados, prisioneiros), HIV, diabetes, desnutrição.

Ciente disso, o PNCT tem a gestão descentralizada dos serviços da tuberculose no país.

De uma forma geral, abaixo estão algumas das intervenções que devem ser levadas a cabo:

- Intensificar a busca de casos de TB em todas as portas de entrada nas unidades sanitárias através dos oficiais de tosse capacitados;
- Intensificar o rastreio sintomático da TB nos pacientes HIV positivos (algoritmo de rastreio e diagnóstico de TB em pacientes HIV positivos do guião de actividades colaborativas);
- Fortalecer a implementação de actividades colaborativas TB/HIV e expandir a paragem única nas unidades sanitárias;
- Garantir um fluxo rápido de envio e transporte das amostras para os laboratórios;
- Diagnosticar precocemente a TB usando métodos moleculares rápidos e sensíveis (Xpert MTB/RIF e LPA), e rapidamente iniciar tratamento adequado;
- Reforçar o sistema de vigilância da TB para todos os profissionais de saúde;
- Envolver mais a comunidade (líderes comunitários, APÉs, praticantes de medicina tradicional, organizações religiosas e outras) na prevenção, rastreio/deteção de casos e seguimento e apoio psicossocial dos pacientes durante o tratamento da TB-MR;
- Fazer educação dos pacientes, trabalhadores de saúde incluindo o sector privado e comunidades;
- Fortalecer a implementação do plano de Controlo da Infecção a todos os níveis de atenção;
- A investigação de contacto e sua avaliação fazem parte da prevenção e não classificação do paciente.

5.

COORDENAÇÃO E GESTÃO PROGRAMÁTICA DA TB-RESISTENTE

Devido a extensão do país e da baixa cobertura da rede sanitária, o PNCT adoptou o modelo de cuidados mistos para a gestão de casos de tuberculose resistente, onde os pacientes vão receber o tratamento em ambulatório e, só serão internados os casos complicados e os que desenvolverem reacções adversas aos medicamentos. Este modelo é o mais adequado pois, a maior parte das US's não apresenta condições adequadas para o controlo da infecção para TB, o que pode criar condições para a disseminação da doença.

5.1 Unidades sanitárias de notificação de pacientes

Estas unidades, deverão assistir os pacientes desde o momento do diagnóstico, dar apoio psicossocial, iniciar o tratamento bem como seguir diariamente a toma sob directa observação ao tratamento como recomendam as normas nacionais.

Devem ser identificados e treinados os clínicos mais qualificados para prestar assistência aos pacientes, identificar e tratar todos os efeitos adversos que o paciente apresentar.

A equipa clínica da unidade de notificação deve dar apoio clínico e psicossocial necessários para permitir que o paciente esteja em condições de ser seguido ao nível da unidade de seguimento.

O clínico mais qualificado da US de notificação é responsável pela preparação do paciente com apoio do responsável de APSS ; por seleccionar o regime adequado para o paciente, calcular as doses certas, iniciar o tratamento e monitorar os prováveis efeitos adversos.

Uma enfermaria com condições mínimas de controlo de infecção exigidas para internamento dos pacientes deve ser identificada e, caso a US não tenha capacidade de internamento, os pacientes devem ser transferidos para a US de referência.

Responsabilidade:

- Notificar todos os casos diagnosticados na sua área de saúde;
- Fazer busca activa dos casos diagnosticados e iniciar o tratamento;
- Solicitar e monitorar todos os testes para o seguimento dos pacientes;
- Notificar e monitorar os efeitos adversos aos medicamentos;
- Mentoria/assistência técnica às US de seguimento;
- Reportar todos os casos clínicos dos pacientes complicados e casos especiais ao Comité Terapêutico Provincial de TB-Resistente para receber apoio necessário;
- Fazer o relatório trimestral e lançar os dados no sistema electrónico de informação;
- Criar condições para que as US de seguimento tenham medicamentos e capacidade técnica para a continuidade do tratamento.

5.2 Unidades Sanitárias de seguimento

As US de seguimento são aquelas que irão dar assistência ao paciente estável após o início de tratamento na US de notificação.

Responsabilidade:

- Fazer o seguimento dos pacientes referidos da US de notificação;
- Administrar o tratamento sob directa observação (DOT);
- Aplicar as injecções diariamente segundo as recomendações da unidade de notificação;
- Monitorar o peso dos pacientes;
- Rastrear, monitorar e notificar os efeitos adversos ao tratamento (Farmacovigilância), em coordenação com a US de notificação;
- Encaminhar o paciente para as consultas de seguimento na unidade de notificação;
- Realizar a busca de casos de TB diagnosticados e que não iniciaram tratamento;
- Rastrear e fazer a investigação dos contactos de TB;
- Intensificar o rastreio da TB na US e na sua comunidade;
- Elaborar resumos periódicos (mensais e trimestrais) e enviar para a US de notificação.

Condições mínimas exigidas para uma Unidade de Seguimento

- Técnico de saúde capacitado para o seguimento dos pacientes;
- Disponibilidade dos medicamentos para o tratamento do paciente referido;
- Instrumentos para o registo e monitoria do tratamento (livro de registo, ficha de tratamento, livro de protocolo de amostras);
- Sistema de transporte de amostras funcional, para o encaminhamento das amostras recolhidas uma semana antes da consulta médica.

O tratamento na comunidade só será feito para os pacientes com os seguintes critérios:

- Estabilidade clínica;
- Com boa adesão ao tratamento oral assim como injectável durante a fase intensiva;
- Disponibilidade e capacidade técnica do agente comunitário ou familiar do paciente;
- Condições técnicas de supervisão do agente comunitário criadas e disponibilidade dos clínicos da US para realizar a supervisão da toma do tratamento;
- Aconselhamento e educação para saúde ao paciente e seus familiares assegurada.

5.3 Unidades Sanitárias de referência para o tratamento da TB-Resistente

Em Moçambique, existem actualmente duas unidades sanitárias de referência para o tratamento da TB-Resistente nomeadamente: Hospital Geral da Machava em Maputo e Hospital Geral de Marrere em Nampula. Mas, cada provincia deve identificar US ou quartos para o internamento de pacientes com TB-Resistente sempre que necessário.

Estas US servem de referência para os casos de TB-XR ou de TB-MR complicados das regiões onde se encontram. Actualmente, o PNCT está na fase de instalação de centros de excelência para o tratamento da TB em três províncias do país. Estes centros, para além de tratarem e acolher os casos complicados, servirão também de centros de investigação directamente ligados a patologias pulmonares. Serão alocados quadros especializados em pneumologia e infecciologia para darem apoio técnico aos clínicos das US mais periféricas no seguimento dos casos.

Responsabilidade dos Centros de Referência:

- Seguimento dos casos complicados de TB e TB-Resistente;
- Dar assistência técnica para as US de notificação e seguimento;
- Envolver o comité terapêutico nacional e na discussão de casos complicados;
- Desenhar regimes para casos especiais em coordenação com o comité terapêutico nacional;
- Realizar estudos operacionais para apoiar o PNCT na tomada de decisões.

As US que internam pacientes com TB devem ter um ponto-focal para toda US e outros em cada serviço.

Responsabilidades do ponto-focal dos serviços:

- Assegurar que todos pacientes diagnosticados no seu serviço iniciam tratamento antes da alta;
- Coordenar com o ponto-focal geral a existência de medicamentos e equipamento de protecção respiratória individual para pacientes (máscaras cirúrgicas) e profissionais de saúde (respiradores N95);
- Comunicar ao ponto-focal da existência de pacientes diagnosticados no serviço;
- Coordenar todas actividades de rastreio dos trabalhadores de saúde do serviço.

Responsabilidades do ponto-focal da US:

- Coordenar com a US para onde o paciente será referido;
- Requisitar medicamentos e equipamento de protecção respiratória individual para pacientes (máscaras cirúrgicas) e profissionais de saúde (respiradores N95);
- Coordenar todas as actividades de rastreio dos trabalhadores de saúde da US.

Os três níveis de US's descritos acima têm papéis que se complementam pois, irão permitir que haja um funcionamento adequado e uma eficiente prestação de assistência, tratamento e apoio abrangentes aos pacientes com TB-Resistente.

5.4 Modelos de tratamento

O modelo adoptado por Moçambique para o tratamento de TB-Resistente é descentralizado até ao nível da US mais periférica mas, devem sempre ser acauteladas as condições mínimas exigidas para que estas unidades façam o seguimento dos pacientes.

Devido à baixa cobertura da rede sanitária, os desafios nas condições das infra-estruturas existentes no país e da carga de trabalho nas enfermarias, o PNCT adoptou dois modelos de cuidados de tratamento abaixo descritos:

Tratamento ambulatorio

Para os casos não complicados. O paciente recebe desde o início, o tratamento na US de notificação e, posteriormente, é referido para a US de seguimento próxima à sua residência, sob DOT, e com medidas de controlo da infecção correctamente implementadas para evitar a transmissão de TB-Resistente ao agregado familiar.

Internamento

Este modelo, será implementado para todos pacientes com TB-XR e TB-MR complicados (diabetes, insuficiência renal, insuficiência hepática, doença psiquiátrica, condição social que justifique, etc.), ou para pacientes que desenvolvam alguma reacção adversa grave, visando estabilizar, gerir os efeitos colaterais, educar, informar o paciente e a respectiva família sobre o processo de acompanhamento. Após esta fase inicial no hospital, o paciente será referido para a Unidade de notificação, para notificação e posterior referência para a US de seguimento próxima à sua residência, com o apoio de um profissional de saúde ou membro da comunidade.

5.5 Comité de gestão de TB-Resistente

Para uma implementação adequada do guião desde o nível central até às US e comunidade onde o paciente recebe os cuidados e tratamento, é necessário que sejam criadas equipas de coordenação a todos os níveis com tarefas e responsabilidades claras.

Nível Central: Comité Terapêutico Nacional de TB-Resistente

Este grupo é liderado pelo ponto-focal de TB-R do PNCT. O grupo deve monitorar e avaliar a implementação da gestão clínica e programática de TB-R e aconselhar sobre como melhorar práticas e políticas de controlo da infecção.

Nível provincial: Comité Terapêutico Provincial de TB-Resistente

A equipa deve acompanhar e avaliar a gestão clínica dos pacientes com TB-R, aconselhar à DPS e aos distritos sobre a gestão clínica e programática da TB-R. Este comité será integrado no comité provincial de gestão clínica ou comité TARV provincial.

Nível distrital: Comité Terapêutico Distrital de TB-Resistente

O grupo deve fazer a gestão de casos de TB-MR. Poderá ser integrado dentro do comité distrital de gestão clínica.

Nível comunitário:

Envolvimento comunitário e a comunicação com os líderes comunitários facilitam diversas áreas: Educação comunitária, apoio psicossocial e nutricional aos pacientes e mitigação de estigma.

5.6 Mecanismo de comunicação e apoio

Para proporcionar a abrangência e qualidade dos cuidados e tratamentos da TB-R, as US com papéis diferentes e complementares precisam ter uma comunicação eficiente e mecanismos de apoio.

Reunião das áreas de implementação dessa estratégia

As US devem reunir-se mensalmente para discutir a gestão dos casos e melhorar a qualidade dos serviços oferecidos aos pacientes. Os objectivos destas reuniões serão:

- Fortalecer o sistema de referência das amostras e comunicação entre os clínicos e os técnicos dos laboratórios;
- Melhorar as competências de gestão de casos e de decisões clínicas dos clínicos;
- Promover o espírito de trabalho em equipa para melhorar a qualidade do atendimento e satisfação do paciente;
- Lidar com áreas de melhorias identificadas durante as visitas de supervisão e apoio clínico.

Nota: Em relação à comunicação entre o laboratório e a US que pede os testes, foi criado um sistema de referenciamento dos resultados por via de mensagens automáticas (GxAlert) enviadas para os supervisores provinciais, distritais e pontos focais de TB-MR das províncias. Futuramente, estes dados serão ligados com os dos laboratórios de referência para minimizar a duplicação na notificação.

Mentoria clínica da implementação dessa estratégia

Será necessário conduzir visitas de apoio e mentoria nas US com pacientes em tratamento com a finalidade de:

- Transmitir habilidade na gestão de casos de TB-R;
- Garantir a prática do DOT e monitoria dos efeitos secundários;
- Apoiar os técnicos a manter boas normas de controlo de infecção;
- Garantir que todos os formulários de registo e de relatórios sejam mantidos actualizados;
- Organizar a transferência de pacientes e seus medicamentos para as US de seguimento.

A equipa de mentoria clínica é formada por profissionais de saúde envolvidos no tratamento de pacientes com TB-MR e/ou especialistas em que tenham experiência na gestão clínica e programática de TB-MR. Se não for possível ter uma equipa de mentoria constituída por especialistas, o responsável de TB-Resistente de cada nível deve dar apoio às US através de visitas de supervisão e apoio técnico.

5.7 Recursos Humanos necessários para a implementação do PMDT

Profissionais de saúde qualificados e comprometidos são fundamentais para implementação correcta do pacote de serviços da TB-Resistente nas US que fazem o tratamento.

Tabela 2. Recursos humanos necessários

Profissionais de saúde ou de apoio	Responsabilidade
Supervisor distrital de TB / responsável do sector de TB	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar o DOT; • Organizar os processos para a consulta médica; • Realizar ou encaminhar para a consulta de APSS; • Identificar e comunicar a US de seguimento para continuação com o tratamento; • Identificar o padrinho antes do início do tratamento; • Pedir as análises de controlo pelo menos uma semana antes da consulta médica; • Monitorar e notificar as reacções adversas; • Na ausência de técnico de ORL, realizar as audiometrias; • Realizar o ECG; • Em coordenação com o técnico de farmácia preparar o kit individualizado de medicamentos suficientes para um mês;
Ponto-focal distrital de TB-MR ou outro técnico de saúde da US com paciente com TB-MR (médico ou técnico de medicina)	<ul style="list-style-type: none"> • Observação clínica; • Aconselhamento para adesão; • Monitorar e notificar as reacções adversas; • Monitorar o stock de medicamentos.
Pessoal de APSS (psicólogo/técnico de psiquiatria/conselheiro leigo)	<ul style="list-style-type: none"> • Aconselhamento antes do início de tratamento para o paciente e seus familiares e/ou padrinho; • Aconselhamento para seguimento da adesão; • Encaminhamento para a disponibilização do apoio nutricional e subsídio de transporte.
Profissional de Farmácia (farmacêutico/técnico ou agente de farmácia)	<ul style="list-style-type: none"> • Em coordenação com o supervisor distrital elaborar o PNCT 11; • Assegurar a existência de stock de medicamentos anti-TB suficientes para todos pacientes do distrito, incluindo nas US de seguimento; • Assegurar existência de stock de medicamentos para tratamento dos efeitos adversos aos medicamentos; • Recolher e encaminhar as fichas de notificação de reacções adversas.
Profissional de laboratório	<ul style="list-style-type: none"> • Assegurar que todos testes laboratoriais sejam realizados na US ou que amostras sejam referidas para as US com capacidade; • Coordenar o transporte de amostras e a recepção dos resultados; • Assegurar existência de stock de reagentes de laboratório suficiente de forma permanente.
Gestor de caso	<ul style="list-style-type: none"> • Em coordenação com o supervisor, elabora semanalmente a lista dos faltosos e abandonos para a busca activa; • Coordena/realiza as actividades das buscas activas dos faltosos e abandonos .
Padrinho/activista do DOT	<ul style="list-style-type: none"> • No intervalo de duas semanas após o diagnóstico/início de tratamento, deve acompanhar o paciente à sua residência para confirmar o endereço; • Fazer avaliação socioeconómica do paciente no domicílio (ambiente familiar e condições de habitação, número do agregado familiar, distância casa-US); • Educar sobre a tuberculose, sua transmissão, a questão do estigma, do preconceito, duração do tratamento, o acompanhamento, controlo de infecção, etc; • Acordar com o paciente a hora e o local do DOT; • Observar o DOT; • Acompanhar o paciente às consultas médicas; • Identificar e rastrear os contactos; • Prestar apoio emocional ao paciente e sua família.

Tabela 3. Capacitação necessária

Técnicos de Saúde	Pacote de Formação
Supervisor distrital de TB / responsável do sector de TB, médicos e outros técnicos de Saúde	<ul style="list-style-type: none"> • Curso clínico de TB-Resistente (5 dias) • Curso de manejo programático da TB-MR (3 dias); • Formação em apoio psicossocial (3 dias).
Técnicos de APSS	<ul style="list-style-type: none"> • Formação em apoio psicossocial incluindo noções básicas sobre manejo clínico e programático da TB-Resistente (5 dias).
Profissionais de laboratório	<ul style="list-style-type: none"> • Formação básica de microscopia e biologia molecular (5 dias).
Profissional de farmácia	<ul style="list-style-type: none"> • Formação em gestão de medicamentos para o tratamento da tuberculose e farmacovigilância (3 dias).
Gestor de caso	<ul style="list-style-type: none"> • Pacote básico de gestão dos pacientes (1 dia).
Activista de DOT	<ul style="list-style-type: none"> • Formação básica sobre TB e TB-MR (5 dias).

6.

ESTRATÉGIA DE BUSCA DE CASOS

Este capítulo irá descrever e enfatizar a estratégia nacional de busca de casos direccionada, especialmente, aos grupos de alto risco para TB-MR implementada em Moçambique.

6.1 Objectivos do rastreio

O objectivo principal do rastreio activo da TB consiste em assegurar que seja feito um diagnóstico precoce e tratamento atempado e correcto dos casos, para melhorar a sobrevivência dos pacientes, prevenir a ocorrência de sequelas bem como reduzir a transmissão da TB nas comunidades.

Em Moçambique, todo o paciente que se apresente com sintomas de tuberculose deve ser submetido ao Xpert MTB/RIF. Uma vez que este teste não se encontra disponível em todas as US recomenda-se o seguinte:

- ➔ Nas US com Xpert MTB/RIF todos os pacientes com suspeita de tuberculose devem ser submetidos a esse teste independentemente de ser ou não de risco para a TB-MR;
- ➔ Nas US sem Xpert MTB/RIF e com microscopia, todos os pacientes com suspeita de tuberculose devem ser submetidos à microscopia e, as amostras devem ser enviadas para as US com Xpert MTB/RIF caso o paciente seja de risco¹ para a TB-MR;
- ➔ Nas US sem nenhum tipo de teste devem referir amostras para o Xpert MTB/RIF mais próximo.

Grupos de risco

Um grupo de risco para TB é qualquer grupo de pessoas dentro do qual a prevalência ou incidência de TB é significativamente maior do que na população geral. Um grupo de risco pode ser um grupo de pessoas que compartilham um perfil de risco individual específico ou residem na mesma região, ou ainda, praticam a mesma actividade, por exemplo, estreito contacto com uma pessoa com TB activa, ser um emigrante, mineiros, etc.

¹ Pacientes de risco para TB-MR: casos de TB previamente tratados, contactos de TB-MR, profissionais de saúde, mineiros e prisioneiros.

Tabela 4. Possíveis grupos de risco a serem considerados para triagem de tuberculose

Potenciais Locais de Rastreio	Grupos de Risco
Comunidade	Populações das áreas com maior prevalência da TB
	Contactos de pacientes com TB-MR
	Populações com poucos recursos (vulneráveis) ou residentes em áreas distantes das US
Salas de espera das consultas externas e enfermarias	Pacientes previamente tratados
	Pacientes HIV positivos
	Pacientes com falência terapêutica
	Pacientes com contacto positivo com TB-MR
	Pacientes com doenças crónicas (IR, Diabetes)
	Pacientes em tratamento com imunossuppressores
Congregados Populacionais	Prisioneiros e funcionários da prisão
	Pessoas que residem em abrigos
	Outras instituições congregadas (como os militares)
Serviços de migração e refugiados	Imigrantes de ambientes com alta prevalência de TB
	Pessoas em campos de refugiados
Locais de trabalho	Profissionais de saúde
	Mineiros ou outros que estejam expostos à sílica
	Outros locais de trabalho com alta prevalência de TB

7.

ASPECTOS LABORATORIAIS

O laboratório é imprescindível no diagnóstico e seguimento dos casos de TB, especialmente em casos de TB-R. O diagnóstico definitivo de TB-Resistente requer isolamento do *Mycobacterium tuberculosis*, que seja feita a testagem da sensibilidade aos medicamentos e envio atempado do resultado ao clínico. De forma geral, a fiabilidade do resultado e o tempo de resposta dos resultados laboratoriais são importantes para o tratamento adequado e rápido da TB-Resistente. Portanto, o uso de testes moleculares jogam papel importante no diagnóstico de TB-Resistente em Moçambique por oferecerem maior rapidez na resposta dos resultados e serem mais sensíveis do que os métodos convencionais.

7.1 Infraestrutura de laboratório para Cultura, Teste de Sensibilidade e Xpert MTB/RIF

Geralmente o desenho das instalações laboratoriais constitui uma importante barreira de protecção pessoal, contra os agentes infecciosos que podem ser acidentalmente libertados do laboratório.

À medida que o risco de transmissão dos microrganismos por aerossóis aumenta, tornam-se necessários níveis mais elevados de contenção primária e múltiplas barreiras secundárias para impedir a saída de agentes infecciosos para o meio ambiente.

A complexidade das técnicas usadas para a realização da cultura e TSA restringem o seu uso para o diagnóstico da TB-Resistente aos laboratórios de referência. A técnica de cultura, TSA e LPA exige no mínimo uma sala com um nível 3 de biossegurança, para permitir um manuseamento seguro das amostras.

No caso da técnica de Xpert MTB/RIF, a infra-estrutura de laboratório é relativamente mais simples e envolve uma mínima manipulação da expectoração. Onde este aparelho é manipulado, exige condições mínimas para o seu funcionamento adequado como: uma fonte de energia eléctrica ininterrupta (ou UPS) com capacidade mínima de duas horas e/ou gerador, sala fechada com temperatura não superior a 30°C, sistema de ar condicionado em áreas quentes e espaço de armazenamento adequado para cartuchos a temperaturas não superiores a 28°C.

7.2 Controlo de infecção e biossegurança nos laboratórios de referência

A transmissão da TB incluindo as formas resistentes é um risco reconhecido para os trabalhadores de laboratórios. Alguns factores como: higienização deficiente e negligência com as medidas de segurança aumentam a probabilidade da transmissão da infecção, enquanto que os factores que afetam a imunidade do indivíduo (por exemplo: HIV, diabetes, cancro, uso abusivo de álcool) aumentam a probabilidade para o desenvolvimento da doença. Medidas de biossegurança e aquisição de equipamentos de protecção devem ser devidamente acautelados.

As cabines de biossegurança de classe II B devem ser regularmente mantidas em funcionamento adequado; a instalação da pressão negativa nas salas são componentes indispensáveis para o funcionamento de um laboratório que realiza cultura e TSA. A cabine de biossegurança de classe II B não só protege o técnico, mas também a amostra a ser processada. O uso de equipamento de protecção individual (EPI) concebido para proteger o técnico da inalação de bacilos, como é o caso dos respiradores, deve ser utilizado sempre durante o processamento das amostras.

As instruções para a manipulação das amostras devem ser rigidamente seguidas. O uso da luz ultravioleta é útil para uma descontaminação segura das salas e cabines de biossegurança.

Os trabalhadores de laboratório com seroestado positivo para o HIV devem ser atribuídos tarefas cujos riscos de exposição são baixos e, devem ser dispensados de trabalhar com amostras de TB-MR. As mulheres grávidas devem ser afastadas de áreas com maior exposição (área técnica) até depois do parto.

7.3 Garantia e Controlo de Qualidade

A garantia da qualidade é o controlo de todo o processo de testes, e abrange todas as fases desde a colheita da amostra até que o resultado seja emitido e enviado ao clínico. O sistema da garantia da qualidade é projetado para melhorar continuamente a confiabilidade e a eficácia dos serviços de laboratório.

O controlo de qualidade externo, compreende procedimentos que são realizados por uma organização externa para testar se os resultados emitidos estão correctos.

Geralmente um programa de controlo de qualidade externo consiste em:

- Visitas de avaliação ao laboratório;
- Teste de proficiência com um painel de isolados codificados; e
- Revisão periódica dos resultados emitidos no laboratório.

O LNR presta serviços de garantia de qualidade de Xpert MTB/RIF e baciloscopias aos laboratórios das US realizando as seguintes actividades:

- Preparação dos sites;
- Verificação e pré-lançamento do serviço Xpert MTB/RIF e Cultura;
- Supervisão e formações regulares em trabalho;
- Teste de proficiência com um painel de isolados codificados e
- Revisão periódica dos resultados emitidos no laboratório.

Calibração anual do GeneXpert MTB/RIF

A calibração do GeneXpert MTB/RIF é necessária porque a frequência de uso e o tempo podem alterar o desempenho. Ela verifica se o sistema executa a sua função dentro de um conjunto de especificações e garante a leitura e interpretação de resultados com comprimento de onda correto e temperaturas adequados. A calibração deve ser feita anualmente ou a cada 2000 testes realizados.

7.4 Técnicas laboratoriais para a detecção do bacilo da TB

O diagnóstico definitivo da TB-Resistente, requer que o bacilo seja detectado e determinada a resistência aos medicamentos usados para o tratamento da TB. Isso pode ser feito isolando a bactéria pela cultura, identificando-a como MTB e submetendo ao teste de sensibilidade antibiótica (TSA) em meios sólido ou líquido, ou usando ainda testes moleculares para detectar mutações associadas à resistência a rifampicina (LPA e Xpert MTB/RIF).

Baciloscopia do esfregaço (Ziehl Neelsen / Fluorescência)

A baciloscopia do esfregaço foi durante muitos anos considerada como pedra angular para o diagnóstico de TB pulmonar sensível aos medicamentos. É importante, pois a técnica é simples e de baixo custo. A baciloscopia para os bacilos álcool-ácidos resistentes (BAAR) não permite distinguir entre bacilos viáveis e não viáveis, não diferencia os sensíveis dos resistentes nem as diferentes espécies de Mycobacterium. Por isso, a utilização da baciloscopia na TB resistente, é limitada à monitoria da resposta ao tratamento assim como para a avaliação da infecciosidade dos pacientes.

Cultura

A cultura de Mycobacterium fornece um diagnóstico definitivo de TB. Contudo, a detecção do crescimento e a identificação do complexo M. tuberculosis pode demorar várias semanas (4 a 8).

O crescimento lento das estirpes micobacterianas (uma característica observada em muitas estirpes TB-MR) prolonga ainda mais a identificação e o teste de sensibilidade.

Existem 2 tipos de meios de cultura:

- **Meio de cultura sólido:** esse meio que tem várias vantagens, incluindo facilidade de preparação, baixo custo e baixa taxa de contaminação, o mais usado é meio de cultura Löwenstien-Jensen. Os meios de cultura à base de ágar (Middlebrook 7H10, 7H11) têm vantagens semelhantes, mas são mais caros. O resultado da cultura em meio sólido pode levar várias semanas (3 a 5).
- **Meio de Cultura líquida:** é um método de cultura especialmente enriquecido (BACTEC 460, MGIT 960) o que reduz o tempo de crescimento de MTB para 5-10 dias nos casos de amostras positivas. A cultura líquida está actualmente limitada aos três laboratórios de referência no país devido aos custos de instalação, manutenção do equipamento e a capacidade técnica, mas tem a vantagem de dar uma resposta rápida, especialmente para o seguimento do tratamento.

Teste de Sensibilidade aos Antibióticos

Este teste é necessário para fazer um diagnóstico definitivo da TB M(X)R. O TSA pode ser feito pelas seguintes técnicas:

- **TSA fenotípico:** esta técnica é realizada misturando concentrações específicas dos medicamentos usados para o tratamento da TB com o meio de cultura e comparando as taxas de crescimento do *Mycobacterium tuberculosis*. É considerada "padrão-ouro" para testar a sensibilidade a vários fármacos utilizados no tratamento da Tuberculose, no entanto só pode ser realizada quando a cultura for positiva. O resultado do TSA fenotípico é mais confiável para H e R, Fluorquinolonas e injectáveis de 2ª linha, mas não para os outros medicamentos de primeira linha (S, E e Z) e muitos medicamentos de segunda linha.
- **Técnicas moleculares:** Os métodos moleculares para TSA baseiam-se na detecção de mutações genéticas específicas associadas à resistência aos fármacos.

Tipos de técnica moleculares

Line Probe Assay (LPA): é um teste rápido e preciso para identificar casos com TB resistente e pode ser feita directamente da amostra de expectoração positiva ou a partir de isolados de cultura.

Se um doente com TB apresentar baciloscopia positiva e a expectoração conter bacilos suficientes (pelo menos a partir de 1+) para realizar o LPA, a resistência à Rifampicina pode ser avaliada em dois dias. Se a baciloscopia for negativa, a amostra deve ser submetida primeiro a cultura e se houver crescimento do MTB, é feito em seguida o LPA para verificar a resistência à Isoniazida e Rifampicina.

Xpert MTB/RIF: é o teste rápido utilizado para a detecção de MTB e resistência à Rifampicina directamente da expectoração, sem necessariamente fazer primeiro a microscopia. Neste momento é considerado como o principal teste para o diagnóstico de TB em Moçambique uma vez que, aumenta a detecção de casos de TB de uma forma geral e de TB resistente de uma forma particular.

Ele é totalmente automatizado para processamento de amostras desde a inactivação dos bacilos, extração de DNA, amplificação e interpretação de resultados, com menor risco de produção de aerossóis e contaminação. Isto torna possível que os testes sejam feitos a nível da US menos especializada. O nível de biossegurança exigido para o seu manuseamento é semelhante ao da microscopia. No entanto, não dá informação sobre a sensibilidade à H.

Nota: o TSA e LPA podem ser de 1ª linha (detecção de resistência aos medicamentos de 1ª linha) e 2ª linha (detecção de resistência aos medicamentos de 2ª linha).

7.5 Técnicas de recolha, procedimentos de empacotamento e transporte das amostras

Considerando o problema da acessibilidade e do horário de funcionamento dos laboratórios com capacidade para realizar a cultura e TSA, as amostras dos casos com resistência à Rifampicina pelo Xpert MTB/RIF, e todos casos presuntivos de TB-XR, devem ser colhidas e entregues à US onde serão empacotadas e transportadas para o laboratório de referência segundo o calendário de envio pré-estabelecido.

Os técnicos do laboratório em coordenação com os clínicos ao nível das US devem:

- Conhecer a rede de laboratórios e a sua capacidade para melhor identificar os locais para onde enviar a amostra para Xpert MTB/RIF, cultura, TSA e LPA;

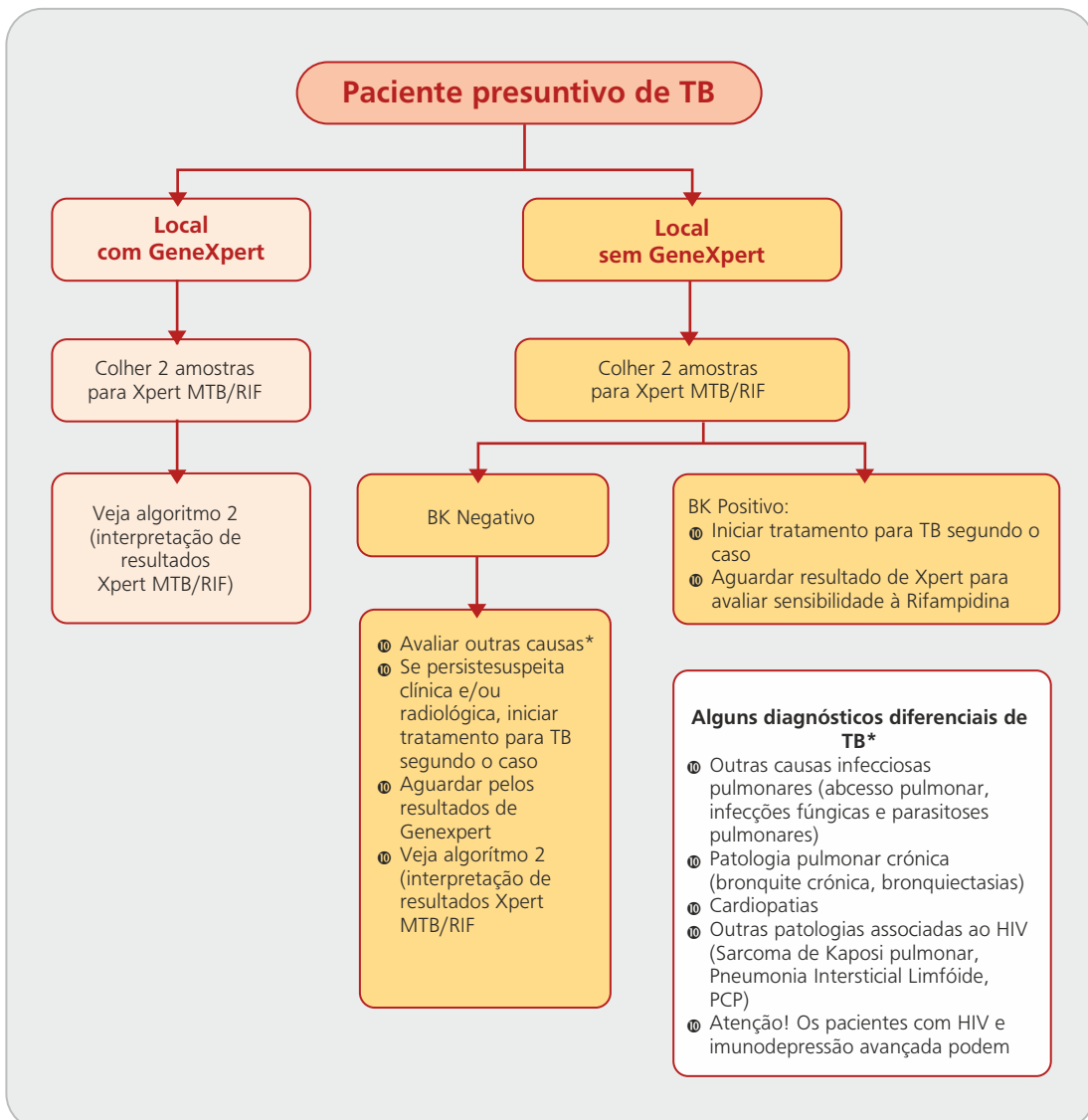
- Instruir os pacientes sobre como produzir e colher uma amostra de qualidade;
- Empacotar e conservar correctamente as amostras à temperatura recomendada e respeitando todas as medidas de biossegurança;
- Comunicar com o laboratório onde a amostra foi enviada para assegurar que a sua amostra chegue com qualidade e que o resultado retorne em tempo oportuno para permitir uma melhor gestão dos pacientes.

7.6 Algoritmo para o diagnóstico da TB em Moçambique

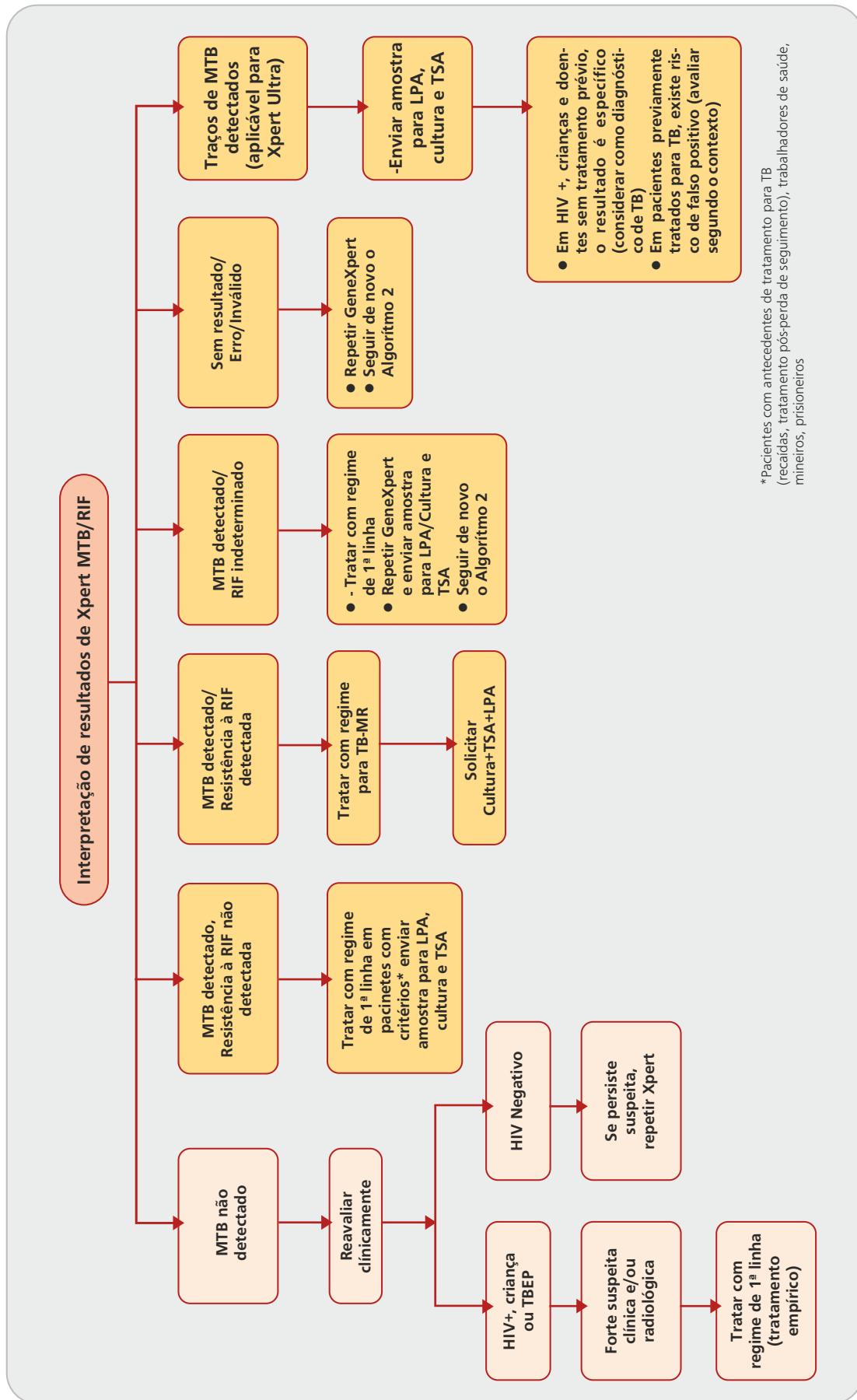
O teste Xpert MTB/RIF é considerado como o primeiro método para o diagnóstico da TB no nosso país. As amostras dos pacientes presuntivos de TB devem ser processadas no GeneXpert MTB/RIF em todas as US que possuem o equipamento, enquanto que as US sem a máquina continuam a realizar a baciloscopia mas devem enviar amostras para o Xpert MTB/RIF.

Os casos com resistência à Rifampicina devem ser submetidos a LPA e os sem resistência mas com forte suspeita de TB-MR devem ser submetidos ao TSA (molecular e fenotípico) para descartar outras resistências.

Algoritmo 1. Para solicitação de teste Xpert MTB/RIF



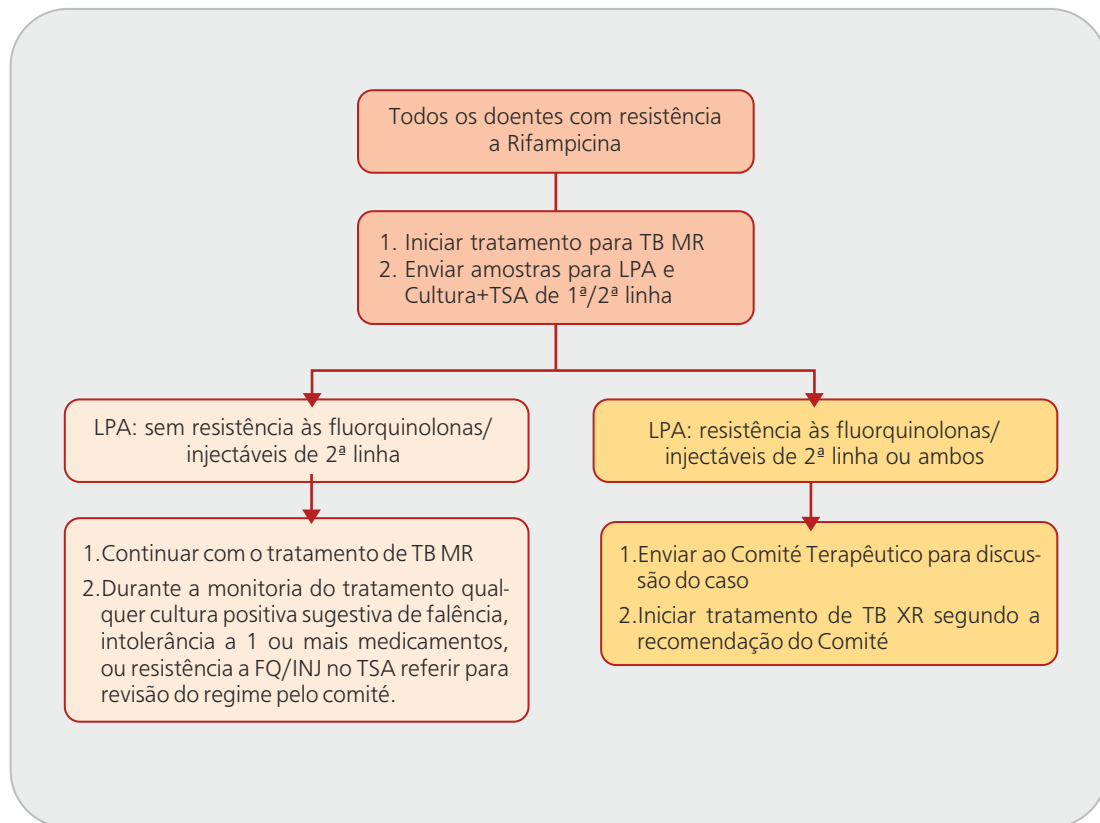
Algoritmo 2: Para Interpretação dos resultados de Xpert MTB/RIF



7.7 Estratégias de pesquisa de casos TB-XR

Todos os casos confirmados de TB-MR/RR devem ser rotineiramente submetidas ao LPA de 2ª linha segundo o algoritmo abaixo, para determinar a sensibilidade aos medicamentos de 2ª linha.

Figura 3. Algoritmo de testagem com TSA/LPA



7.8 Comunicação dos resultados da cultura e laboratório de referência

De modo a minimizar o tempo de espera para o início do tratamento o PNCT em coordenação com o laboratório, organizaram um mecanismo rápido e confiável para retornar os resultados para o provedor de saúde que solicitou o teste.

Para os casos diagnosticados por Xpert MTB/RIF, as US têm impressoras que emitem o resultado físico e são geradas mensagens de texto automáticas (pelo GXAlert) e enviadas imediatamente para os telefones dos supervisores, pontos-focais de TB-MR e supervisores de laboratórios da cada província. Por sua vez estes encaminham os resultados às US de proveniência da amostra.

Para os pacientes diagnosticados ou confirmados pelos laboratórios de referência, os resultados são enviados por e-mail também para os responsáveis provinciais e estes encaminham para os distritos e US de proveniência das amostras. Posteriormente a versão física dos resultados é enviada via correio.

Nota: O resultado do LPA deve estar disponível na US que solicita dentro de 2 semanas.

7.9 Encaminhamento dos pacientes com TB-MR para a US

Todos os casos confirmados de TB-MR devem ser encaminhados à US para iniciarem o tratamento o mais rápido possível. Em caso de pré-abandono, devem ser criados mecanismos de busca activa na comunidade. Os profissionais de saúde devem fornecer as seguintes informações chave para o paciente e seu cuidador:

- Interpretação dos resultados laboratoriais e dos passos seguintes a serem tomados;
- Necessidade de avaliação clínica do agregado familiar e dos contactos do caso;
- Medidas de controlo de infecção a serem seguidas em casa e na comunidade;
- Informações básicas sobre a natureza da doença;
- Modalidade de tratamento e duração do tratamento;
- Locais de tratamento e mecanismo de seguimento do tratamento;
- Visitas de acompanhamento esperadas incluindo monitorização laboratorial necessária.

O tratamento dos pacientes com TB-R deve ser feito usando medicamentos de 2ª linha. Estes medicamentos são muito mais caros, menos eficazes e têm mais efeitos colaterais do que os de 1ª linha. O desenho de regimes de tratamento para pacientes com TB-Resistente é um desafio muito grande pois, temos poucas opções de medicamentos novos.

Tal como acontece com a tuberculose sensível, o uso de medicamentos combinados é imprescindível para prevenir a amplificação de resistência para outros medicamentos, e, é necessário que seja longo o suficiente para prevenir a ocorrência de recidivas.

8.

TRATAMENTO DA TB-RESISTENTE

8.1 Grupos de medicamentos usados para o tratamento da TB Resistente

Os medicamentos usados para o tratamento da TB-R são classificados em três grupos, de acordo com a recomendação da OMS, resumidos na tabela abaixo:

Tabela 5: Medicamentos para o tratamento da TB-Resistente

Grupo de Fármacos	Medicamentos
GRUPO A Todos os fármacos deste grupo devem ser incluídos no Regime Terapêutico	Levofloxacina (Lfx) ou Moxifloxacina (Mfx) Bedaquilina (Bdq) Linezolid (Lzd)
GRUPO B Devem ser adicionados ao regime terapêutico um ou os dois fármacos deste grupo	Clofazimina (Cfz) Cicloserina (Cs) ou Terizidona (Trd)
GRUPO C Podem ser adicionados ao regime terapêutico para completar o regime, quando os fármacos do grupo A ou B não podem ser incluídos	Etambutol (E) Delamanide (Dlm) Pirazinamida (Z) Imipenem ou Meropenem Amikacina (Am) ou Streptomina (S) Etionamina (Eto) ou Proteonamida (Pto) Ácido para-aminosalicílico (PAS)

8.2 Resistência cruzada entre os medicamentos de 1ª e 2ª linha

Já é conhecida a existência de resistência cruzada entre alguns medicamentos usados para o tratamento da TB-R. A mutação de um medicamento pode conferir a resistência de um ou mais medicamentos da mesma família e é pouco comum a ocorrência de resistência cruzada entre medicamentos de famílias diferentes.

Tabela 6. Resistência cruzada entre os medicamentos de 2ª linha

Medicamento	Resistência Cruzada
Rifampicina	A Rifampicina e a rifabutina têm um alto nível de resistência cruzada
Isoniazida	A Isoniazida pode ter resistência cruzada com a Etionamida/ Protionamida se ocorrer a mutação inhA
Aminoglicósidos	A Amikacina e a Kanamicina têm resistência cruzada muito alta A Kanamicina/ Amikacina e a Capreomicina têm resistência cruzada moderada/alta Estreptomicina tem baixa resistência cruzada com Kanamicina/ Amikacina.
Fluoroquinolonas	As fluoroquinolonas têm uma variação no reporte das resistências cruzadas. Há reporte de resistência cruzada entre às de primeira geração (Ofloxacina e Ciprofloxacina) e às de última geração (Moxifloxacina, Gatifloxacina). A Levofloxacina é a pro-droga biologicamente activa da Ofloxacina. Mutações que reduzem a sensibilidade à Ofloxacina podem também reduzir a sensibilidade à Levofloxacina. Laboratorialmente, as estirpes resistentes às fluoroquinolonas da primeira geração possuem um grau de sensibilidade às da última geração mas, não há evidências clínicas conhecidas deste achado. Mas as estirpes resistentes à Levofloxacina podem ser sensíveis a altas doses de Moxifloxacina.
Tiamidas	Etionamida e Protionamida têm 100% de resistência cruzada.
Tiacetazona	A resistência cruzada entre a Isoniazida, Protionamida, Etionamida e PAS foi reportada mas, em geral, é considerada baixa.

8.3 Interpretação de resultados laboratoriais e implicações no tratamento da TB resistente

Ao contrário dos testes de resistência fenotípicos, os testes genotípicos ou moleculares detectam mutações específicas nos genes das bactérias. Por esta razão, é obrigação do laboratório informar os clínicos os tipos de mutações envolvidas nas resistências e sempre que possível descrever as implicações dos genes no tratamento a administrar.

A seguir, se descrevem de forma resumida as principais mutações detectadas pelos testes de LPA e suas interpretações clínicas no tratamento:

a. LPA 1ª linha:

- Resistência detectada no gene rpoB: considerar resistência à Rifampicina.
- Resistência detectada no gene katG: considerar forte resistência à Isoniazida. Não recomendado o uso de Isoniazida.
- Resistência detectada no gene inhA: considerar fraca resistência à Isoniazida. Recomendado o uso de altas doses de Isoniazida (15mg/kg/dia). Devido à possibilidade de resistência cruzada, considerar paciente resistente à Etionamida e Protionamida neste caso.

b. LPA 2ª linha:

- Resistência detectada no gene gryA e gryB: considerar Levofloxacina (Lfx) não efectiva para o tratamento, podendo ser usada Moxifloxacina (Mfx) em altas doses no tratamento (>800mg/dia/adultos). Ambas drogas, Lfx e Mfx, não devem ser administradas se os genes envolvidos nas resistências forem gryA MUT3B D94N/D94Y, gryA MUT3C D94G e gryA MUT3D D94H.
- Resistência detectada nos genes rrsMUT1 a1401g; rrsMUT2 g1484t: considerar resistência à Amicacina (Am), Kanamicina (Km) e Capreomicina (Cm). No caso de resistência nos genes eisWT1 e eis WT2: considerar Km não efectiva no tratamento, no entanto Am e Cm são provavel-

mente efectivos. Presença de apenas mutação no gene *eisWT3*: considerar Am, Km e Cm como efectivo no tratamento.

Como se ilustra acima, os testes de sensibilidade fenotípicos são cruciais para avaliação de resistência específica em cada medicamento, sendo assim indispensável para o manejo dos casos de TB-Resistente.

8.4 Avaliação pré-tratamento

Antes de iniciar o tratamento para TB RR/MR e XR, no momento do diagnóstico, deve-se fazer o seguinte:

- a. Assegurar que todos os detalhes relativos ao tratamento que o paciente vai fazer sejam a ele comunicados;
- b. Aconselhamento e educação do paciente e membro da sua família;
- c. Verifique o endereço físico e do trabalho do paciente;
- d. Fazer avaliação clínica de base, incluindo investigações laboratoriais, ECG e audiometria;
- e. Aconselhamento para a adesão;
- f. Questionar sobre a existência de contactos próximos em casa ou no trabalho e explicar a necessidade de rastreá-los;
- g. Organizar o rastreio e testagem de todos os contactos;
- h. Identificação do Padrinho e/ou activista de DOT para o seguimento domiciliário;
- i. Verificar disponibilidade dos medicamentos completos antes do início do tratamento.

A avaliação inicial deve ser realizada sistematicamente para identificar pacientes com maior risco de desenvolver efeitos adversos e, estabelecer uma linha de base para a monitoria. Isto ajuda a compreender a situação psicossocial e económica do paciente bem como identificar possíveis barreiras para o tratamento.

Essa avaliação deve incluir os seguintes aspectos:

- A história clínica detalhada: Dados demográficos e história social; história de tratamento anterior para TB; história de contacto com tuberculose (TB-MR e TB-XR); revisão dos sistemas para procurar sintomas actuais (incluindo avaliação mental, abuso de álcool, história medicamentosa, doenças comcumbitantes).
- O exame físico: sinais vitais, dados antropométricos (peso, altura e IMC), exame da pele, cabeça, pescoço, orofaringe, sistema cardiovascular, sistema respiratório, órgãos abdominais, extremidades e sistema nervoso.
- Exames complementares:
 - a. Baciloscopia e/ou Xpert MTB/RIF, LPA, cultura e TSA;
 - b. Hemograma completo
 - c. Bioquímica
 - Função hepática (AST, ALT)
 - Renal (ureia e creatinina)
 - Ionograma (Na⁺ e K⁺, Mg²⁺ e Ca²⁺)
 - Glicémia (em jejum para o despiste da diabetes)
 - d. RX do tórax (sempre que possível)
 - e. Audiometria (pré-tratamento e mensalmente até ao fim dos injectáveis)
 - f. TSH (para determinar as alterações da glândula tiróide)
 - g. ECG (TB-MR e XR)
 - h. Teste de HIV, e
 - i. Teste de gravidez nas mulheres em idade fértil.

Avaliar a existência de co-morbidades que possam afectar o regime de tratamento: infecção por

HIV, diabetes mellitus, hipertensão arterial, insuficiência renal, doença hepática, doença da tireoide, doença mental, dependência de drogas ou álcool, gravidez, epilepsia ou convulsões.

8.5 Desenho do regime de tratamento para TB-MR/RR

Segundo a OMS, o desenho de um regime para o tratamento de pacientes com TB-MR deve ter em conta os seguintes conceitos básicos:

- O regime deve ter 4 medicamentos fortes e potentes para o tratamento, três medicamentos essenciais de segunda linha do grupo A e um ou dois medicamentos essenciais de segunda linha do grupo B.
- Se o número mínimo de medicamentos essenciais não for alcançado com os dois primeiros grupos, outros medicamentos podem ser seleccionados do grupo C para serem adicionadas e completar os 4 medicamentos exigidos.
- O tratamento pode ser reforçado com altas doses de Isoniazida nos pacientes com TB-MR se comprovada a sua sensibilidade.
- No nosso contexto o esquema padrão será composto por cinco fármacos, sendo três do grupo A e dois do grupo B

8.6 Dosagem dos medicamentos para o tratamento da TB-Resistente

Todos os medicamentos devem ser administrados em toma única diária, para conseguir os melhores picos séricos e, facilitar o efeito pós-antibiótico. Se um paciente não tolera as doses únicas diárias em mais do que um medicamento, estes devem ser administrados em separado.

A dosagem deve ser calculada com base no peso do paciente e, os pacientes com peso acima de 70kg fazem a dose máxima dos medicamentos.

Os efeitos adversos dos medicamentos para TB-MR devem ser imediatamente tratados para minimizar o risco da interrupção do tratamento e, prevenir o aumento da morbi-mortalidade dos pacientes. Na mesma ocasião, devem ser notificados usando a ficha de notificação de reacções adversas aos medicamentos e vacinas.

Cada dose deve ser administrada sob directa observação ao tratamento (DOT). O cartão de tratamento deve ser assinalado para cada toma observada. O DOT deve ser feito na US ou na residência do paciente sob supervisão do padrinho ou activista de DOT. O aconselhamento para a adesão e o apoio psicossocial são componentes importantes na oferta do tratamento aos pacientes.

8.7 Fases de tratamento

O tratamento da TB-MR consiste em duas fases:

Fase Intensiva (Estabilização)

Esta fase inicial do tratamento tem como objectivo reduzir a transmissibilidade, morbilidade e a resistência adquirida pela redução da população bacilífera (carga bacilar). Durante esta fase são administrados 4 ou mais medicamentos. No actual regime de tratamento com medicamentos orais, os pacientes com BK negativo no 3º e 4º mês, a fase intensiva tem uma duração mínima de 4 meses. Também passam para a fase de manutenção ao 4º mês os pacientes clinicamente diagnosticados e que apresentam melhoria clínica. Os restantes casos prolongam a fase intensiva até o máximo de 6 meses.

Fase de manutenção

Esta fase tem como objectivo eliminar os bacilos persistentes, proporcionando cura efectiva e duradoura da doença (esterilização e prevenção de recaídas). No actual regime de tratamento com medicamentos orais, esta fase geralmente consiste em continuar com os medicamentos administrados na fase intensiva, com a excepção do Linezolid, que é descontinuado.

8.8 Regime de tratamento da TB-Resistente

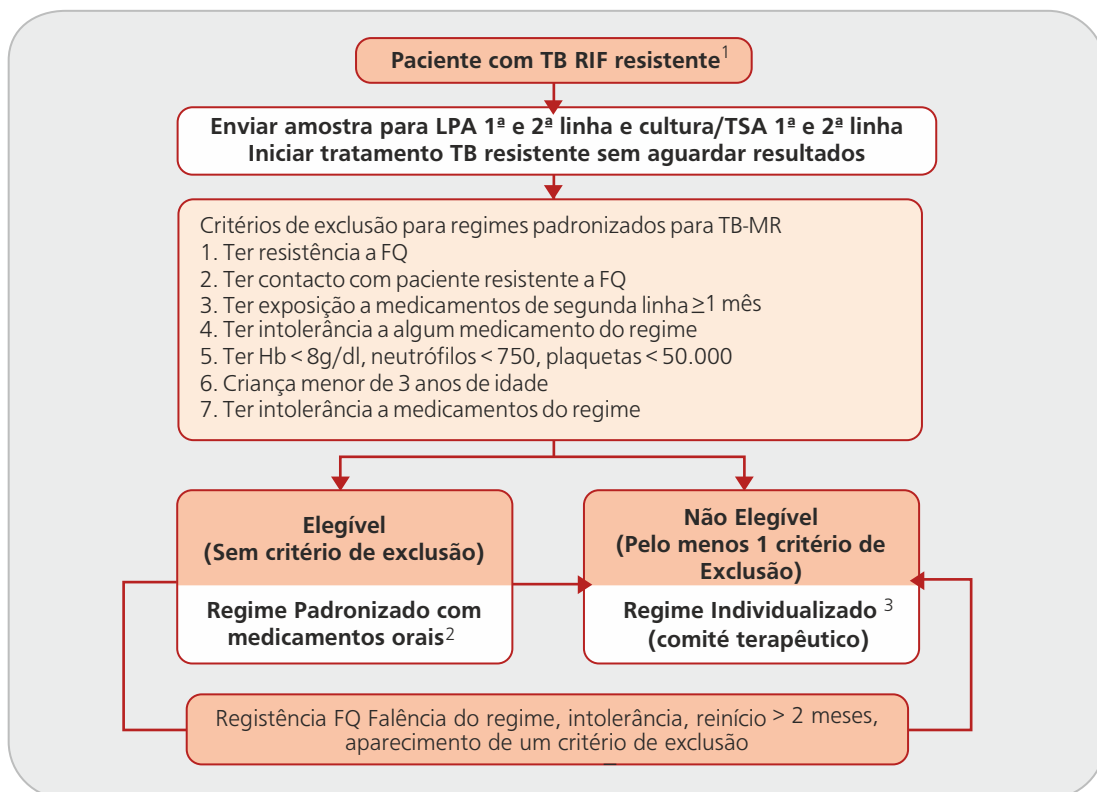
Aos pacientes com TB-MR/RR sem critérios de exclusão, recomenda-se um regime padronizado de acordo com as orientações da OMS. É importante que todos os pacientes em tratamento tenham o resultado de TSA/LPA com sensibilidade as fluorquinolonas documentado.

Critérios de exclusão para o regime padronizado de TB-MR com medicamento orais

Os pacientes que não preenchem nenhum dos seguintes critérios de exclusão, poderão iniciar regime padronizado de tratamento para TB-MR/RR com medicamentos orais. A seguir se alistem os critérios de exclusão:

1. Ter Resistência a quinolonas
2. Ter contacto com paciente com TB resistente a quinolonas
3. Ter exposição a medicamentos de segunda linha >1 mês
4. Ter intolerância a algum medicamento do regime
5. Ter Hb < 8g/dl, Neutrófilos < 750, Plaquetas < 50.000
6. Criança menor de 3 anos de idade
7. Ter intolerância a medicamentos do regime

Figura 4. Algoritmo para escolha do regime de tratamento para TB-MR/RR



¹ Confirmados por Xpert MTB/RIF, LPA 1ª Linha ou TSA fenotípico. Incluir também pacientes não confirmados com alto risco de resistência à Rifampicina:

→ Contactos de pacientes TB resistente com sintomas de TB;

→ Pacientes com falência a tratamento com medicamentos de primeira linha.

→ A confirmação do diagnóstico pode ser difícil em pacientes HIV+, crianças e TBEP, considerar iniciar tratamento se houver forte suspeita de resistência

² Recomenda-se que todos os casos pediátricos sejam consultados com o Comité Terapêutico

³ Os regimes individualizados são desenhados pelo Comité Terapêutico, após avaliação do caso

Regime TB-MR Padronizado para Adultos e Crianças > 6 anos e ≥ 15kg com Medicamentos orais (18-20 meses)

4-6 Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-Cs/ 14Lvx-Cfz-Cs

Fase	Duração	Medicamentos
Fase Intensiva	6 meses em casos de ausência de resultados de cultura A duração poderá ser reduzida após documentação da conversão e/ou com parecer do Comitê Terapêutico	Bedaquilina (Bdq), Linezolida (Lzd) ¹ , Levofloxacina (Lfx), Clofazimina (Cfz), Cicloserina (Cs)
Fase Manutenção	14 meses	Levofloxacina (Lfx), Clofazimina (Cfz), Cicloserina (Cs)

Regime TB-MR Padronizado para Crianças de 3-6 anos com Medicamentos orais (18-20 meses)

4-6 meses Dlm/Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-Cs / 14 meses Lfx-Cfz-Cs

Fase	Duração	Medicamentos
Fase Intensiva	6 meses (A duração poderá ser reduzida após documentação da conversão e/ou com parecer do Comitê Terapêutico)	Delamanida (Dlm), Linezolida (Lzd), Levofloxacina (Lfx), Clofazimina (Cfz), Cicloserina (Cs)
Fase Manutenção	14 meses	Levofloxacina (Lfx), Clofazimina (Cfz), Cicloserina (Cs)

Notas:

- Para adultos e crianças com citopenia (leucopenia, anemia e/ou trombocitopenia) o Linezolid deve ser substituído por outro fármaco (consulte o comitê terapêutico);
- Para TB e resistência só à Rifampicina, testes adicionais das mutações da Isoniazida devem ser feitos pois, em presença de sensibilidade, pode-se considerar a adição de Isoniazida em altas doses;
- Não é aconselhável mudar as fluorquinolonas entre si ao longo do mesmo curso de tratamento sem indicação médica, sob o risco de se perder os 2 medicamentos;
- Só em caso de reações adversas à Levofloxacina, é que pode ser usada Moxifloxacina;
- Recomenda-se que todos os casos pediátricos sejam consultados com o Comitê Terapêutico.
- As crianças sem doença grave poderão ser enviadas para o comitê a partir do 9^a mes de tratamento para avaliação do término do tratamento se tiverem: melhoria clínica (desaparecimento dos sintomas e ganho do peso), e/ou 2 culturas negativas.

8.9 Tratamento empírico da TB-Resistente

De forma geral, o tratamento para tuberculose resistente requer confirmação bacteriológica da doença e de resultados de testes de sensibilidade aos MAT que permitam a identificação do padrão de resistências do bacilo. Contudo, nos seguintes casos pode ser indicado tratamento empírico para TB-Resistente:

- Contactos de pacientes TB resistente com sintomas de TB;
- Pacientes com falência a tratamento com medicamentos de primeira linha;
- Paciente grave com forte suspeita de TB-MR (persistência de sintomas e não melhoria clínica até ao 2º mês de tratamento, e/ou agravamento do quadro na fase de manutenção. Estes casos devem ser consultados com o Comité Terapêutico.

O tratamento poderá ser iniciado enquanto se aguarda pelos resultados de Xpert MTB/RIF, TSA/LPA de 2ª linha. Em pacientes com contacto com um caso de TB-Resistente, o regime de tratamento deverá ser o mesmo ao do paciente índice.

8.10 TB-Resistente Extrapulmonar

A TB-Resistente extrapulmonar é aquela que afecta outros órgãos diferentes do pulmão.

TB-MR linfática

Aspiração dos linfonodos ou biopsia excisional são necessários para a realização da cultura convencional e TSA, ou ainda, pode ser usado Xpert MTB/RIF para confirmação laboratorial. O tratamento para estes casos é o mesmo da TB pulmonar.

TB-MR meníngea

O Xpert MTB/RIF usando o líquido cefalorraquidiano é recomendado para a confirmação diagnóstica. O tratamento dos pacientes confirmados ou empíricos é complicado porque os medicamentos de segunda linha para o tratamento da TB-MR não penetram a barreira hematoencefálica. As fluoroquinolonas têm uma penetração variável, e, com base em estudos feitos em animais, pensa-se que a Moxifloxacina tenha uma boa penetração na barreira hematoencefálica.

Para a TB meníngea, recomenda-se o uso de regime padronizado de longa duração. A adição de corticoides é recomendada sempre no início do tratamento, para aumentar a sobrevida dos pacientes.

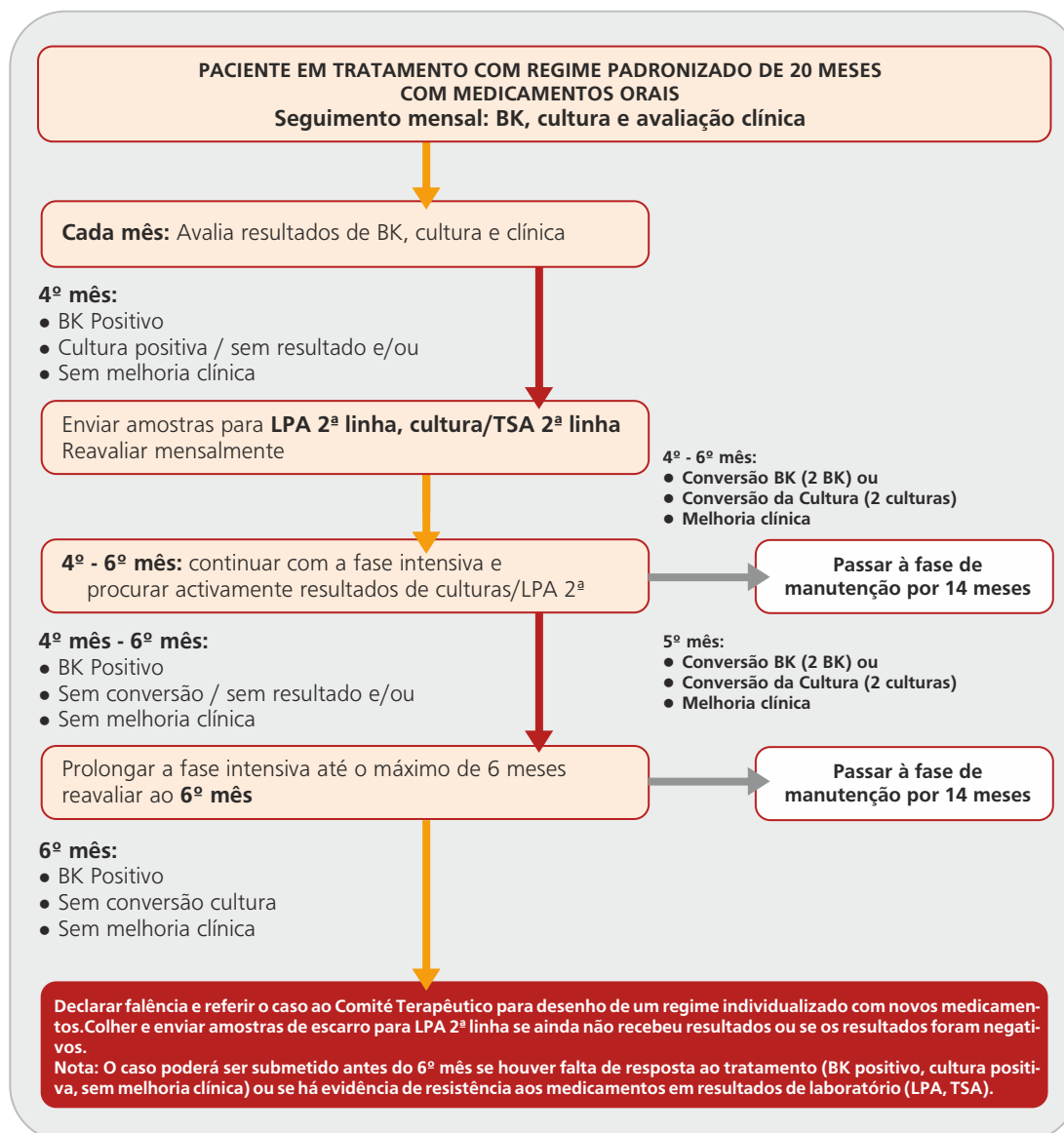
Tabela 7. Penetração na barreira hematoencefálica dos diferentes medicamentos anti-TB

Nível de penetração	Medicamento anti -TB
Boa penetração	Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etionamida, Protionamida, Cicloserina, Linezolida, Imipenem, Meropenem.
Penetração em meninges inflamadas	Aminoglicosidos (Estreptomina, Kanamicina, Amikacina), fluoroquinolonas (Moxifloxacina, Levofloxacina, Ofloxacina).
Fraca penetração	Etambutol, PAS.
Sem informação disponível	Capreomicina, Clofazimina.

8.11 Seguimento do Paciente em Tratamento para TB-MR

Os pacientes com TB-R, devido à complexidade em volta do tratamento desses casos, devem ser observados por um médico ou outro técnico qualificado mensalmente, ou sempre que a clínica justificar.

Figura 5. Algoritmo de seguimento do paciente em tratamento padronizado de 18 -20 meses para TB-MR



8.12 Regimes de tratamento individualizados e Tratamento da TB Pré-XR e XR.

Para qualquer paciente com evidência de resistência aos medicamentos de segunda linha, injectáveis e/ou flouroquinolonas (TB pré XR e/ou XR), será usado um regime de tratamento individualizado que deverá ser indicado pelo comité terapêutico.

Serão igualmente elegíveis ao regime individualizado:

- As crianças menores de 3 anos
- As crianças com TB cujo caso fonte é TB XR
- Pacientes de qualquer idade que apresentam uma ou mais contra-indicações para o regime padronizado.

Então, sempre que existir um caso clínico, o ponto focal de TB-MR deverá enviar o resumo do caso ao comité terapêutico pelo e-mail: **comite.nacional.tbmr@gmail.com**. Por sua vez, este comité deverá dar uma opinião em relação aos medicamentos que o paciente deve tomar no máximo den-

tro de uma semana. O desenho do regime de tratamento deve ser feita tendo em consideração as possíveis interações com outros medicamentos assim como os efeitos adversos.

O desenho do regime de tratamento obedece a critérios da OMS onde terá pelo menos 4 fármacos com eficácia comprovada. A duração total do tratamento é de 24 meses.

Uma vez que o regime é individualizado, os pacientes podem ter regimes diferentes de acordo com a história de exposição anterior aos medicamentos de 2ª linha assim como com o padrão de resistência.

Nota: para cálculo da dose dos MAT nos esquemas individualizados, veja as tabelas de posologia em anexo.

Na altura da produção da publicação deste Manual, acabava de ser aprovado um novo regime de tratamento da TB XR (BPaL), com base nos resultados do ensaio clínico NIX TB, conduzido pelo consórcio TB Alliance. Este regime é composto por três fármacos, Bedaquilina 200 mg + Pretomanide 200 mg + Linezolide 1200 mg, com duração do tratamento 6 meses. Até altura da publicação do presente manual este tratamento já tinha sido aprovado pela Food Drug Administration (FDA) mas ainda não tinha sido aprovado pela OMS. Espera-se que o surgimento de novas fármacos ou novas combinações de fármacos, venham revolucionar o tratamento da TB Resistente com a redução do tempo do tratamento.

8.13 Regime de tratamento para a Tuberculose Mono e Polirresistente sem resistência à Rifampicina

Tuberculose causada por microrganismos resistentes a um único medicamento de primeira linha é designada TB-Monorresistente e, quando apresenta resistência a mais de um medicamento (que não seja combinação da Isoniazida e Rifampicina) é definida como TB-Polirresistente. Qualquer combinação de resistência pode ocorrer, contudo, os resultados de tratamento geralmente são bons.

O esquema de tratamento deve ser escolhido tendo em conta o seguinte:

- ➔ Resultados das provas de sensibilidade feitas (LPA 1ª/2ª linha, Cultura +TSA 1ª/2ª linha),
- ➔ História prévia de tratamento de tuberculose,
- ➔ Serologia de HIV,
- ➔ Extensão das lesões pulmonares (Raio-X de tórax),
- ➔ História de contactos de TB.

Tabela 8. regimes de tratamento para mono e polirresistências.

Resistência	Regime sugerido	Combinação de medicamentos sugerida	Duração mínima do tratamento (meses)	Comentários
H (mono-resistência em TSA)	6 R-E-Z + Fluorquinolona	Pacientes >25kg: 4DFC+Lfx Pacientes <25kg: 3DFC+E+Lfx	6 meses	Iniciar 4DFC+Lfx Se houver sensibilidade à H em doses altas, poderá ser aumentada a dose de H (segundo orientação do Comitê Terapêutico). Enviar nova amostra para Xpert, LPA e Cultura+TSA de 1ª e 2ª para confirmar a sensibilidade a R e FQ. Nota: os 6 meses de 4DFC+Lfx são contados a partir do período que se adicionou a Lfx.
H e Z				Referir o resumo do caso com todos resultados laboratoriais para o Comitê Terapêutico para desenho de esquema consoante o padrão de resistências e a história de tratamento prévio. Enviar nova amostra para Xpert, LPA e Cultura/TSA de 1ª e 2ª linha.
H e E				
H, E, Z				

9.

MONITORIA DO PACIENTE

Aos pacientes diagnosticados com TB-R, antes de iniciar com o tratamento devem ser submetidos a uma avaliação pré-tratamento e, após o início do tratamento, devem ter avaliações clínicas e laboratoriais regulares. Os pacientes devem ser avaliados em situações de emergência quando desenvolvem efeitos adversos aos medicamentos ou qualquer outra doença concomitante.

9.1. Seguimento durante o tratamento

Cada paciente com TB-R, deve ser cuidadosamente monitorado quanto à eficácia e efeitos adversos dos medicamentos. O sucesso do tratamento depende da intensidade e da qualidade da monitoria e da supervisão na implementação das normas de tratamento preconizadas pelo PNCT.

Os pacientes devem ser observados mensalmente por um médico ou um técnico de saúde experiente e capacitado até ao fim do seu tratamento. O clínico responsável deve fazer avaliação clínica (peso, sinais e sintomas) para medir a resposta ao tratamento, para além de avaliar também possíveis reações adversas e, encorajar o paciente a continuar o tratamento. O cartão de tratamento deve ser actualizado após cada visita de acompanhamento.

Lembre-se que os pacientes que iniciam o tratamento em ambulatório devem ter uma avaliação clínica e de adesão semanal até que se estabilizem por pelo menos duas a quatro semanas de tratamento (fase de estabilização). Para todos os pacientes TB-MR/XR e principalmente aqueles em regime de curta duração, devem incluir na fase de estabilização a realização de ECG de acordo com o calendário recomendado.

A monitoria da adesão e surgimento dos efeitos adversos deve ser igualmente efectuada nos pacientes internados durante a avaliação clínica diária.

Geralmente, os pacientes melhoram nos primeiros meses de tratamento e o progresso clínico deve ser avaliado durante as visitas programadas.

A monitoria do paciente deve seguir os seguintes aspectos:

a. História clínica

Durante a monitoria é necessário avaliar o seguinte:

- A resolução ou agravamento dos sintomas de tuberculose (tosse, hemoptise, dor torácica, dificuldade respiratória, febre e perda de peso). Geralmente há melhoria dentro de um a dois meses do tratamento;
- Adesão ao tratamento (doses perdidas, injeções perdidas e suas razões);
- Os sintomas dos efeitos adversos aos medicamentos;
- Avaliação sistemática das co-morbilidades;
- Para as mulheres em idade fértil: fazer teste de gravidez, avaliar a necessidade de fazer planeamento familiar.

b. Monitoria laboratorial

A monitoria laboratorial e outras investigações são importantes para documentar a resposta ao tratamento e identificar as complicações o mais cedo possível. Os testes de laboratório devem ser feitos com base no cronograma de monitoria.

c. Outros testes importantes

Audiometria: É um teste de extrema importância num paciente com TB-R em tratamento com injectáveis devido à ototoxicidade a que estes pacientes estão sujeitos. A mesma é irreversível fazendo com que nenhum esforço seja grande suficiente para evitar essa reacção adversa.

Mesmo que no esquema actual já não incluamos medicamentos injectáveis a audiometria continua um teste recomendado porque muitos doentes com TB MR fizeram previamente esquema de retratamento contendo injectáveis.

As províncias devem organizar-se com apoio de parceiros para garantir que todos os pacientes se beneficiem desse direito. **Tendo um audiómetro móvel, o responsável provincial de ORL ou outro técnico indicado pode mensalmente se deslocar por cada um dos distritos com paciente com TB-R para realizar o exame.**

Electrocardiograma: Alguns medicamentos como o caso da Bedaquilina, Clofazimina, Moxifloxacina e Delamanide podem causar alterações do funcionamento cardíaco devido ao prolongamento do intervalo QT, que, em algumas situações, pode causar morte súbita. Por este motivo, todos os pacientes devem realizar ECG iniciais e de seguimento para, de forma atempada, detectar essas reacções adversas. A iniciativa descrita na audiometria também pode ser implementada para este exame enquanto os distritos não tiverem essa capacidade, desde que um enfermeiro ou outro técnico de saúde seja treinado para o efeito.

Tabela 9: Cronograma de monitoria clínica e laboratorial do tratamento de TB-R para pacientes no Regime padrão com medicamentos orais

Mês	Início	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
Peso	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
(altura inicial e IMC) ¹	X																						
Avaliação clínica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Aconselhamento e Reforço adesão ²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
BK	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Cultura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
LPA e TSA de 2ª linha	X	Repetir se BK ou Cultura positivo após 4º mês ou qualquer altura se falência clínica ou reversão BK /cultura																					
RX Tórax	X	Sempre que necessário																					
Audiometria ³	X	X	X	X	X	X	X																
Teste de visão das cores (Ishihara) ⁴	X	X	X	X	X	X	X																
Hemograma ⁵	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X		X		X		X		X		X	
Creatinina/CrCl ³	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X		X		X		X		X		X	
Potássio ³	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X		X		X		X		X		X	
ALT (GPT)/AST (GOT) ⁶	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X		X		X		X		X		X	
Glicémia(jejum) ⁷	X																						
TSH ⁸	X																						
Teste de gravidez ⁹	X																						
HIV (se HIV+, Cd4 e CV) ¹⁰	X						X						X							X			
ECG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

¹ Altura inicial e IMC: Para crianças menores de 15 anos os dados antropométricos e classificação nutricional devem ser avaliados em todas as consultas

² Aconselhamento e Reforço adesão: No 1º mês as sessões são semanais nas duas 1ª semanas, seguida de uma sessão 15 dias depois. A partir do 2º mês as sessões são mensais até o final do tratamento

³ Audiometria, Creatinina (CrCl) e Potássio devem ser monitorados mensalmente durante o tratamento com injectável. O novo regime padrão sem injectável não precisa de monitoria da audiometria, contudo, uma avaliação da função renal de base e o controle do potássio continuam sendo necessários (as alterações do electrocardiograma são mais frequentes em pacientes com insuficiência renal e/ou hipokaliemia). Manter o potássio >4 mmol/l (se for menor, dar suplementos orais de potássio). Repetir o potássio se o QTcF esta prolongado.

⁴ Para pacientes em tratamento prolongado com Linezolid e/ou Etambutol fazer teste de visão das cores (Teste de Ishihara)

⁵ Repetir hemograma com mais frequência se for necessário (Ex anemia de base, HIV+, tratamento com AZT)

⁶ ALT/AST: Repetir com maior frequência se for necessário (resultado elevado, paciente com doença hepática de base)

⁷ Repetir glicémia em jejum com maior frequência em pacientes diabéticos

⁸ TSH: se TSH >10 ucg tratar com Levotiroxina e monitorar TSH cada 30 a 45 dias (repetir TSH se QTcF prolongado)

⁹ Teste de gravidez: ao início. Oferecer contracepção efectiva (Depoprovera ou dispositivo intra-uterino).

¹⁰ Teste HIV: ao início e de 6 em 6 meses se o resultado for negativo. Se o paciente for HIV + em TARV solicitar CD4 e CV ao início e de 6/6 meses, para um diagnóstico precoce de falência terapêutica.

Notas:

- Evidência laboratorial de melhoria muitas vezes demora em relação à melhoria clínica;
- Para as crianças, a altura e o peso devem ser medidos regularmente para assegurar que elas estão crescendo normalmente.
- O RX de tórax pode permanecer inalterado ou mostrar melhoria pouco significativa (regressão da lesão pode necessitar de 3 a 9 meses), especialmente em pacientes com lesões pulmonares crônicas, portanto o RX de tórax não traz um valor adicional na monitoria do paciente, a menos que uma intervenção cirúrgica tenha sido feita ou a situação clínica do paciente tenha piorado.
- **A evidência objectiva mais importante da melhoria do paciente é a conversão da baciloscopia e da cultura.** Embora a microscopia continue sendo útil clinicamente devido ao seu tempo de resposta muito mais curto, a cultura é muito mais sensível e é necessária para monitorar o progresso do tratamento. A microscopia também depende da qualidade da amostra produzida, por isso, deve-se ter cuidado para obter uma amostra adequada.
- A maioria dos pacientes que aderem a um regime eficaz convertem as culturas nos primeiros dois a três meses de tratamento.
- O reaparecimento dos sintomas de TB após a conversão pode ser o primeiro sinal de falência terapêutica. Persistência de culturas positivas após quatro a seis meses de tratamento é também um sinal de provável falência ao tratamento. As micobactérias não-tuberculosas (MNT) também podem ser uma possível causa de persistência das culturas positivas.

- **Para pacientes que permanecem vários meses (4 a 6) com baciloscopia e/ou cultura positiva durante o tratamento ou são suspeitos de falência de tratamento, deve ser solicitado LPA e TSA de segunda linha.**
- Os resultados da cultura paucibacilar (contagem exacta) não devem ser considerados negativos no tratamento da TB-Resistente. A resistência adquirida e falência de tratamento muitas vezes começam com o crescimento de uma ou duas colónias em uma cultura.
- A conversão de cultura não deve ser considerada equivalente à cura. Uma certa proporção de pacientes pode inicialmente converter e, posteriormente, voltar a reverter a cultura.
- Os resultados do tratamento devem ser atribuídos com base em critérios laboratoriais e clínicos observados durante o decurso de tratamento do paciente.

9.2 Monitoria pós-tratamento

A monitoria pós-tratamento é importante para:

- Avaliar e detectar possíveis recaídas;
- Monitorar efeitos adversos como neuropatia, ototoxicidade, hipotireoidismo e psicose;
- Avaliar e gerir sequelas da TB-Resistente como, bronquiectasias, pneumotórax, fibrose pulmonar, etc;
- Rastreio de contactos após a conclusão do tratamento, e esta avaliação deve ser realizada a cada seis meses durante os dois anos seguintes.

A avaliação deve incluir o seguinte exame:

- História clínica e exame físico focalizado;
- Peso corporal e dados antropométricos;
- Microscopia e/ou Xpert MTB RIF, cultura e TSA;
- Raio X de tórax.

Se durante qualquer exame pós-tratamento o paciente apresentar evidências de TB, deve ser solicitado um LPA e TSA de segunda linha e, enviar a história clínica e todos os exames complementares ao Comité terapêutico de TB-Resistente, caso seja necessário desenhar o regime de tratamento individualizado com base no LPA e TSA.

Nota: Essa monitoria deve ser realizada de 6 em 6 meses até que o paciente complete 2 anos após terminar o tratamento.

10. TERAPIA ADJUVANTE NA TUBERCULOSE-RESISTENTE

Várias modalidades são utilizadas para diminuir os efeitos adversos e a morbidade associada à TB-R, bem como, para melhorar os resultados do tratamento.

Corticosteroides

Os corticosteroides têm um benefício importante no tratamento dos pacientes com tuberculose resistente com envolvimento pericárdico, do sistema nervoso central ou insuficiência respiratória. Nas crianças com TB e grandes adenopatias intra-torácicas provocando obstrução das vias aéreas principais, os corticoides também tem indicação. São também usados para aliviar os sintomas em pacientes TB-MR com exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crónica.

A Prednisolona é habitualmente usada com uma dosagem inicial de aproximadamente 0.5-1 mg/kg/dia em pacientes adultos. Nas Crianças recomenda-se a Prednisolona, na dose de 2 mg/kg/dia, podendo nos casos mais graves ser aumentada até 4 mg/kg/dia, com dosagem máxima de 60 mg/dia durante 4 semanas. A dose deverá ser então reduzida gradualmente (desmame) durante 1 -2 semanas antes de ser suspensa, reduzindo inicialmente para 1mg/kg/dia por 7 dias e depois 0,5 mg/kg/dia os restantes 7 dias.

Por outro lado, os corticosteroides têm muitos efeitos adversos e podem trazer uma toxicidade adicional com os outros medicamentos que o paciente possa estar a tomar, portanto, o seu uso deve ser selectivo e não pode superar 4 a 6 semanas. Devem ser evitados nos pacientes HIV positivos e mulheres grávidas.

TB-Resistente e nutrição

O suporte nutricional é importante para os pacientes com TB-MR. Estes pacientes são muitas vezes magros e com um fraco estado nutricional. Os doentes com tuberculose sofrem, normalmente, de uma diminuição do apetite e alteração do paladar, o que leva a uma desnutrição e fraqueza muscular. É comum verificar-se um défice de micro e macronutrientes.

Aconselhamento e suporte nutricional

- Avaliação do estado nutricional, oferta do aconselhamento sobre a importância e impacto da nutrição adequada na TB-R e oferta do apoio nutricional aos pacientes malnutridos.
- Avaliação do estado nutricional de todos os pacientes com TB-R em todas as consultas consiste em:
 - Medir o peso em quilogramas e a altura em metros para avaliar o índice de massa corporal mensalente ($IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (metros)}$)
 - Se o peso não pode ser medido por algum motivo (paciente acamado, grávidas ou edemas) mede-se o perímetro braquial;
 - Depois compara-se o IMC e o perímetro braquial com as normas nacionais de avaliação/classificação do estado nutricional.

Tratamento cirúrgico para TB-Resistente

Nos pacientes com tuberculose resistente à Rifampicina ou resistente a múltiplos fármacos, a ressecção pulmonar parcial electiva (lobectomia ou ressecção em cunha) pode ser feita.

- A cirurgia como adjuvante da terapia medicamentosa para pacientes com doença localizada pode melhorar significativamente os resultados onde os cuidados pré e pós-operatórios estão disponíveis.
- As instalações cirúrgicas especializadas devem ter um controlo rigoroso das medidas de controlo de infecções porque, uma grande quantidade de aerossóis infecciosos são produzidos durante a cirurgia, ventilação mecânica, assim como durante a higiene pulmonar no pós-operatório.
- Os pacientes considerados para cirurgia devem estar plenamente informados dos riscos da cirurgia e anestesia;
- Avaliação pré-operatória completa deve ser feita.

Indicações para a cirurgia como adjuvante do tratamento medicamentoso:

- Falência terapêutica demonstrada por resposta clínica ou bacteriológica após três a seis meses de tratamento;
- Recorrência de culturas positivas durante o tratamento com medicamentos de segunda linha;
- Recaída após a conclusão do tratamento de TB-MR;
- Alta probabilidade de falha ou recaída, devido a um alto grau de resistência ou envolvimento extenso do parênquima pulmonar, independentemente dos resultados de baciloscopia e cultura.
- Lesões localizadas;

→ Suficiente reserva respiratória para suportar a cirurgia e pós-operatório.

A cirurgia também pode ser indicada para tratamento de complicações de TB ou TB-Resistente como:

- Complicações da doença parenquimatosa com risco de vida, incluindo hemoptise, bronquiectasia, pneumotórax, fístula bronco-pleural ou empiema;
- Tratamento da pericardite constrictiva, abscessos superficiais e acessíveis nos casos TB de osteo-articular.

Momento da cirurgia

A cirurgia recessiva deve ocorrer idealmente no início do tratamento, normalmente dentro dos primeiros meses de tratamento após o esfregaço ou conversão de cultura. Se a conversão não é possível, pelo menos três meses de tratamento é recomendado antes da cirurgia.

Duração do tratamento após a cirurgia:

- Nos pacientes que apresentam resultados positivos no exame ou na cultura no momento da cirurgia, o tratamento é continuado por um período mínimo de 18 meses após conversão da cultura, e, geralmente, inclui um período prolongado de injectáveis (discutir com o comité terapêutico de TB);
- Nos pacientes que apresentarem resultados negativos no momento da cirurgia, o tratamento deve ser continuado por um período mínimo de 18 meses após a conversão da cultura e não menos de seis meses após a cirurgia;
- Se o exame patológico revelar bacilos viáveis na cultura, é razoável continuar o tratamento por 18 a 24 meses após a cirurgia, ao invés de 18 meses após a conversão da cultura.

11.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

11.1 Gravidez

A gravidez não é uma contra-indicação para o tratamento da TB-MR, uma vez que a doença activa põe em risco a vida da mãe e do feto. As pacientes grávidas devem ser cuidadosamente avaliadas, tendo em consideração a idade gestacional e a severidade da doença.

- A gravidez deve ser evitada enquanto a mulher estiver a fazer o tratamento para TB-MR porque alguns medicamentos podem causar efeitos teratogénicos ao feto. Deve ser encorajado o planeamento familiar nas mulheres em tratamento para TB. Deve ser escolhido um método como a medroxiprogesterona (Depo-provera) ou o DIU junto com o preservativo;
- O risco de defeitos congénitos no tratamento da TB-MR é mais elevado no primeiro trimestre da gravidez;
- TB-MR não tratada na grávida carrega os mesmos riscos de morbilidade e mortalidade quando comparado com a mulher não grávida;
- O feto pode desenvolver TB congénita ou ser infectado no período pós natal que progride rapidamente para doença.

A segurança de muitos fármacos anti-TB de segunda linha é incerta. Abaixo a tabela de segurança dos medicamentos anti-TB:

Tabela 10. Segurança dos medicamentos anti-TB durante a gravidez.

Medicação	Comentários
Etambutol	Experiência em pacientes grávidas sugere que o seu uso é seguro.
Pirazinamida	A maioria das referências sugere que o seu uso é seguro.
Isoniazida	Experiência em pacientes grávidas sugere que o seu uso é seguro.
Rifampicina	Experiência em pacientes grávidas sugere que o seu uso é seguro.
Ofloxacina Levofloxacina Moxifloxacina	Experiência limitada de uso prolongado em grávidas, mas devido à actividade bactericida, os benefícios superam os riscos em pacientes com TB resistente
Etionamida Protionamida	Evite o seu uso. Efeitos teratogénicos observados em estudos animais, agrava significativamente as náuseas associadas à gravidez.
Cicloserina Terizidona	Sem evidência significativa de toxicidade em pacientes grávidas: estudos animais sem toxicidade documentada.
Kanamicina Amikacina Capreomicina	Evite o seu uso. O toxicidade fetal documentada. Os riscos e benefícios devem ser cuidadosamente considerados. Evite o seu uso sempre que possível.
Linezolida	Estes 3 fármacos podem ser usados durante a gravidez
Bedaquilina	
Delamanida	

Conduta

- A idade gestacional do feto deve ser determinada através do cálculo baseado no último período menstrual e/ou por ecografia.
- Na maioria das circunstâncias o benefício do tratamento da TB-MR na gravidez supera os riscos.
- Todas as pacientes grávidas devem começar o tratamento assim que o diagnóstico for feito.
- As mulheres grávidas podem receber o regime padrão de tratamento para TB-MR;
- Todos os casos de TB-Resistente em mulheres grávidas devem ser submetidos para avaliação pelo Comité Terapêutico, que deverá ajustar a medicação ou dar recomendações sobre seguimento.
- A duração total do tratamento é a mesma que em pacientes não grávidas.

11.2 Aleitamento

- A mulher que está a amamentar e tem doença activa, deve receber o tratamento completo para evitar a transmissão do bacilo ao bebé;
- Os medicamentos de segunda linha não estão contra-indicados nas mães que amamentam;
- As reacções adversas aos medicamentos da TB-MR na criança que é amamentada, ainda não foram completamente estudados. O aleitamento artificial é uma forma de se evitar qualquer reacção adversa desconhecida;
- Aleitamento artificial dependerá de múltiplos factores, incluindo os recursos da paciente, acesso a água potável e outros. Se as condições não forem apropriadas para o aleitamento artificial, o aleitamento materno deve ser considerado, tentando apenas minimizar o contacto próximo mãe e criança. Durante este contacto, normas de controlo de infecção devem ser implementadas;
- A mãe e o seu bebé não devem ser separados mas, se esta tiver baciloscopia positiva, deve evitar um contacto prolongado. Sempre que possível a criança deve ser cuidada por um membro da família até que esta tenha baciloscopia negativa e, a mãe deve usar máscara cirúrgica durante a amamentação ou sentar em locais bem ventilados, para proteger o seu bebé.

11.3 Diabetes mellitus

O resultado de tratamento da TB-MR no diabético poderá ser desfavorável se a glicémia não for bem controlada. A responsabilidade está, muitas vezes, com o médico que trata o paciente com TB-MR, garantindo um tratamento adequado da diabetes. Por outro lado, a diabetes pode potencializar as reacções adversas, especialmente a insuficiência renal e neuropatia periférica.

Na assistência ao diabético com TB-MR, sugerem-se as seguintes recomendações:

- Controlo rigoroso da glicémia durante o tratamento da TB-MR.
- Os pacientes devem ser educados acerca da dieta, controlo de peso, exercício físico, cuidados dos pés e sintomas de hipo e hiperglicémia.
- Para os pacientes que se encontrem numa dose de insulina estável, a sua glicémia pode ser monitorada quatro vezes por semana.
- Se o paciente estiver a tomar antidiabéticos orais a sua glicémia deve ser monitorada duas vezes por semana e, ajustada se necessário.
- A creatinina e o potássio devem ser monitorados semanalmente no primeiro mês e depois pelo menos mensalmente.
- Despiste e tratamento da hipertensão: Medição mensal da tensão arterial;
- Os pacientes com hipertensão e diabetes devem iniciar um Inibidor da Enzima de Conversão de Angiotensina (IECA).

11.4 Insuficiência renal

A insuficiência renal devido à TB prolongada não é rara. Os medicamentos da TB-MR que dependem da depuração renal para a sua eliminação são: os aminoglicósidos, Etambutol e Cicloserina. Os metabólitos da Pirazinamida são também primariamente eliminados pelos rins. Assim, um grande cuidado deve ser tomado na administração de medicamentos de 2ª linha nestes pacientes e, em particular, àqueles com insuficiência renal.

A dosagem e/ou intervalo entre as doses devem ser ajustados de acordo com a tabela abaixo. Lembrar que, nestes pacientes, a ingestão frequente de água é importante para a depuração renal.

Uma vez que a depuração da creatinina aproxima-se à taxa de filtração glomerular (TFG), o conhecimento das concentrações da ureia e creatinina plasmáticas permitem a estimativa da função renal residual.

A fórmula para o cálculo da depuração da creatinina ou TFG é a seguinte:

$$TFG = \frac{(140 - \text{Idade em anos}) \times (\text{peso em kg})}{72 \times (\text{creatinina plasmática, mg/dl})}$$

É recomendada uma correcção nas mulheres (0.85 vezes o resultado da fórmula).
Valores normais para a depuração de creatinina:

Homem: 97 a 137ml/min

Mulher: 88 a 128ml/min

Tabela 11. Dosagem dos medicamentos para TB-(M)R em adultos com insuficiência renal.

Medicamento	Mudança na frequência da toma de medicamentos	Mudança na dosagem	Dose recomendada e frequência em pacientes com depuração da Creatinina <30ml/min ou para pacientes em hemodiálise
Pirazinamida	Sim	Sim	25-35 mg /kg/dose 3 vezes por semana
Isoniazida	Não	Não	150-300 mg/dose diária
Rifampicina	Não	Não	300 - 600mg/dose diária
Etambutol	Sim	Sim	15-25 mg/kg/dose, 3 vezes por semana
Levofloxacina	Sim	Sim	750 - 1000 mg/dose,3 vezes por semana
Moxifloxacina	Não	Não	400 mg/ dose diária
Etionamida	Não	Não	250-500 mg/dose diária
Protionamida	Não	Não	250-500 mg/dose diaria
Kanamicina/ Capreomicina	Sim	Sim	12-15 mg/kg/dose 2 ou 3 vezes por semana
Cicloserina	Sim	Sim	250 mg diária, ou 500 mg/dose 3 por semana
Ácido para-Aminosalicílico	Não	Não	4000 mg/dose, 2 vezes por dia
Bedaquilina (Bdq)	Não (nas alterações leves a moderadas)	Não	Ajuste não estabelecido em casos de insuficiência renal severa (usar com precaução)
Delamanida	Não (nas alterações leves a moderadas)	Não	Ajuste não estabelecido em casos de insuficiência renal severa (usar com precaução)
Linezolid (Lzd)	Não		
Clofazimina (Cfz)	Não		

Fonte: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO 2014)

Abaixo um exemplo de como ajustar a dose de um medicamento na insuficiência renal:

Um paciente do sexo masculino tem uma creatinina plasmática = 2.4 mg/dl; idade = 59 anos; peso = 53 kg. Qual deverá ser a dosagem da Cicloserina?

Passo 1

$$\text{Calcule a TFG} = \frac{(140 - \text{Idade}) \times (\text{peso em kg})}{72 \times (\text{creatinina plasmática, mg/dl})} = \frac{(140 - 59) \times (53)}{72 \times 2.4} = 24.8 \text{ ml/min}$$

Passo 2

Verifique a tabela dosagem dos medicamentos de TB-MR na insuficiência renal e faça o ajuste apropriado da dose. Neste caso 24.8 ml/min está abaixo 30 ml/min. A dose de Cicloserina dada na tabela é de 250 mg/dia ou de 500 mg/ 3 vezes por semana.

Passo 3

Verifique a creatinina periodicamente (semanalmente ou mais frequentemente em pacientes com insuficiência renal grave) e reajuste a medicação, caso haja alteração.

Nota:

Neste paciente, todos os medicamentos do regime devem ser examinados e reajustados, se necessário.

No caso das mulheres deve-se multiplicar o resultado por 0,85. No caso do nosso exemplo TFG = 24.8 x 0.85 = 21.1 ml/min.

11.5 Insuficiência hepática

Os medicamentos de primeira linha: Isoniazida, Rifampicina e Pirazinamida são hepatotóxicos. De todos, a Rifampicina é a que menos causa alterações hepatocelulares, contudo, esta pode causar icterícia colestática.

A Pirazinamida é a mais hepatotóxica, dos três medicamentos da primeira linha. De entre os medicamentos de segunda linha, a Etionamida, Proteonamida, Linezolid, Clofazimina, Bedaquilina e o PAS podem causar hepatotoxicidade mas, em menor escala, quando comparados com os medicamentos de primeira linha. A hepatite raramente ocorre quando são usadas fluoroquinolonas.

Pacientes com história de doença hepática, podem ser medicados com os regimes normalmente utilizados para a TB-MR, desde que não haja evidência clínica de doença severa, não tenham história recente de hepatite aguda ou consumo excessivo de álcool.

Todos outros medicamentos podem ser utilizados mas, recomenda-se uma monitoria frequente e rigorosa das enzimas hepáticas. Se, entretanto, ocorrer agravamento significativo da inflamação hepática, deve-se suspender o medicamento em causa.

Menos frequentemente, o paciente com TB pode ter uma hepatite não relacionada à TB ou ao tratamento antituberculose. Neste caso, é necessária avaliação clínica. Em alguns casos é possível adiar o tratamento antituberculose, até se resolver a situação de hepatite aguda.

11.6 Condições com convulsões

Alguns pacientes que necessitam de tratamento para TB-R podem desenvolver ou ter recorrência de distúrbios convulsivos. Nestes casos, o primeiro passo na avaliação do paciente é determinar se o distúrbio está controlado quando está sob efeito de medicamentos anticonvulsivante.

Se as convulsões não estiverem controladas, será necessário iniciar ou ajustar a medicação anticonvulsivante antes do início da terapia para TB-MR. Adicionalmente, qualquer outra condição ou causa de convulsão deve ser corrigida.

A Cicloserina deve ser evitada em pacientes com distúrbios convulsivantes activos, que não estejam devidamente controlados com a medicação. Contudo, caso a Cicloserina seja componente crucial do regime de tratamento, esta pode ser administrada e, a medicação anticonvulsivante deve ser ajustada de acordo com a necessidade, para controlar as convulsões.

Os riscos e benefícios do uso da Cicloserina devem ser discutidos com o paciente e a decisão de quando usá-la deve ser tomada em conjunto.

Convulsões que se apresentem pela primeira vez durante o tratamento para Tuberculose, são comumente resultantes de um efeito adverso a um dos medicamentos antituberculosos (Cicloserina, Isoniazida, Quinolonas, Imipemen).

11.7 Doenças psiquiátricas

A história anterior de doença psiquiátrica não é uma contra-indicação ao uso dos medicamentos da TB-MR, embora as reacções adversas psiquiátricas sejam mais prováveis. Alguns pacientes podem precisar de medicamento psiquiátrico durante o tratamento da TB-MR. As reacções adversas geralmente são reversíveis, com a suspensão do medicamento em causa.

Pacientes que recebem tratamento de TB-MR estão sujeitos a uma variedade de factores (doença prolongada, separação de família, condições de vida difíceis, etc.) e não devem ser subestimados.

Esses factores, como consequência do tratamento, devem ser entendidos como contribuintes para o desenvolvimento da depressão.

História anterior de depressão pode aumentar o risco de desenvolvimento da doença durante o tratamento mas, a depressão não é contra-indicação para a utilização dos medicamentos.

Para os pacientes que desenvolvem depressão deve ser oferecido, por parte da equipa médica e paramédica (psicólogo, educadores de saúde, assistentes sociais, conselheiros) aconselhamento, apoio psicológico intensivo e emocional para o paciente e família, terapia de grupo, grupos de apoio e, sempre que possível, apoio socioeconómico.

O médico que trata a TB deve ser envolvido em todas as modalidades de manejo. A Terapia de Grupo tem sido muito útil para o apoio ao paciente com TB-MR e, pode ser útil aos pacientes com ou sem problemas psiquiátricos.

A gestão do paciente com toxicod dependência é um desafio. O tratamento para a dependência deve ser oferecido sempre que possível mas, deve ser encorajada a completa abstinência ao álcool ou às drogas. Contudo, o uso de álcool ou drogas não é uma contra-indicação absoluta para o tratamento. Se o tratamento for repetidamente interrompido devido ao vício do paciente, o tratamento da TB-MR deve ser suspenso até que o tratamento do vício seja bem-sucedido.

A Cicloserina tem uma maior incidência de reacções adversas, quer no paciente psiquiátrico, quer no paciente dependente de álcool ou drogas. Contudo, se no regime a Cicloserina for necessária, deve ser usada e o paciente deve ser cuidadosamente monitorado para a vigilância de reacções adversas.

Todos os médicos que tratam a TB-MR devem trabalhar em estreita colaboração com um psiquiatra e, um sistema de comunicação e referência deve ser criado para o manejo das urgências psiquiátricas (psicose, tendência suicida) e qualquer situação que envolva risco para o paciente ou para os outros.

11.8 TB-Resistente e HIV

O HIV é um factor de risco importante para desenvolver tuberculose activa, contudo, não é um factor de risco para a TB-Resistente. Porém, a TB-Resistente está associada a uma taxa de mortalidade muito alta em pacientes HIV positivos.

Uma integração dos serviços de TB e de HIV é importante para o manejo adequado dos pacientes co-infectados em todas as unidades sanitárias onde o tratamento da Tuberculose é oferecido. Medidas de controlo de infecção devem ser implementadas tanto nas US como nas residências dos pacientes com Tuberculose.

As actividades colaborativas implementadas em pacientes com tuberculose sensível devem ser igualmente implementadas em pacientes com tuberculose resistente tais como:

- Aconselhamento e testagem para HIV em todos os pacientes suspeitos e com Tuberculose resistente incluído em inquéritos de vigilância;
- Uso de Xpert MTB/Rif em todos os pacientes HIV positivos suspeitos de Tuberculose;
- Oferecer TARV a todos os pacientes co-infectados;
- Para pacientes já em TARV na altura do diagnóstico de TB, monitorar CD4 e CV (diagnóstico atempado de falência terapêutica e mudança de linha se for necessário);
- Oferecer Cotrimoxazol para prevenção de infecções oportunistas;
- Oferecer apoio psicossocial e nutricional a todos os pacientes co-infectados;
- Assegurar a implementação das medidas de controlo de infecção em todos os pacientes;
- Envolver os parceiros na implementação das actividades colaborativas.

Esquema do Tratamento Anti-retroviral no Adulto Com TB-Resistente

- Em geral, medicamentos para TB-R como Fluoroquinolonas, Cicloserina, Protionamida, Etionamida, PAS, Clofazimina, injectáveis e Delamanida, podem ser administrados com a maior parte dos regimes TARV disponíveis.
- A Bedaquilina também pode ser usada em PVHS, tendo em consideração o seguinte:
 - Evitar a combinação com EFV (EFV reduz os níveis de Bedaquilina)
 - Evitar se possível a combinação com LPV/r ou ATV/r (os inibidores da protease aumentam os níveis de Bedaquilina, com risco aumentado de toxicidade cardíaca e hepática)
 - Ainda que a Bedaquilina possa ser usada em combinação com NPV (sem interação significativa) é preferível evitar esta combinação pelo risco elevado de hepatotoxicidade.

Em resumo, sempre que for usada Bedaquilina, é preferível a combinação com um esquema de TARV contendo Dolutegravir.

- TDF e injectáveis: se possível, evitar essa combinação pelo risco de nefrotoxicidade.
- AZT e Linezolid: evitar essa combinação pelo risco de toxicidade medular (anemia, neutropenia, trombopenia)
- O esquema de TARV de primeira linha recomendado para doentes com Tuberculose é TDF+3TC+Dolutegravir (DTG). Este passa a ser o esquema preferencial para pacientes adultos com co-infecção TB/HIV.

Para a escolha do regime de TARV ou TAT para a criança com co-infecção TB resistente/HIV, é necessário considerar os seguintes aspectos:

Tabela 12: Regimes de TAT para crianças e adolescentes com co-infecção TB resistente/HIV

Peso e idade	Regime Preferencial de TAT para TB Resistente	Comentários
< 10kg	Regimes individualizados	Consultar sempre o comité terapêutico de TB para definição do regime
10 – 19,9Kg	Dlm-LFX-LZD-CS-CFZ*	Priorizar este regime excepto se houver contra-indicação clínica a Delamanide
≥ 20kg e ≥ 6anos	Bdq-LFX-LZD-CS-CFZ	Priorizar este regime porque não há interação entre o DTG e a Bdq.

NOTA: *Deverá ser priorizado o uso de Dlm nas crianças com a faixa de peso entre 10-19,9 kg com co-infecção TB-MR/HIV para evitar interações com o TARV.

b) Tabela 13: Regimes de TARV recomendados para crianças com co-infecção TB-resistente/HIV

Criança já em TARV na altura em que foi diagnosticado TB resistente			
Idade/Peso	Regime TARV em uso	Regime preferencial para TAT-TB MR	Regime TARV durante o Tratamento da TB
< 9,9 kg	ABC/3TC ou AZT/3TC+ LPV/r	Regime individualizado	Manter regime TARV
	AZT/3TC/NVP		
10 – 19,9 Kg	ABC/3TC ou AZT/3TC+ LPV/r	Dlm-LFX-LZD-CS-CFZ* (usar preferencialmente regimes com Delamanide)	
	AZT/3TC/NVP		
	ABC/3TC + EFV		
20-29,9 kg	ABC/3TC ou AZT/3TC+ LPV/r	Bdq-LFX-LZD-CS-CFZ*	
≥30kg	TDF/3TC/DTG	Bdq-LFX-LZD-CS-CFZ*	TDF/3TC/DTG

*Todos casos de crianças com TB resistente devem ser enviados ao comitê terapêutico. Para crianças com uma ou mais contra-indicações para o regime padronizado, o regime de TAT será desenhado pelo comitê terapêutico. Para os casos novos de diagnóstico de HIV, assim como na co-infecção TB sensível/HIV, o TARV deve ser iniciado entre 2-8 semanas depois do início do tratamento da TB resistente, sendo o esquema ajustado de modo a evitar interações medicamentosas entre os ARVs e os MATs.

b) Caso a condição clínica indique o uso de Bedaquilina em crianças dos 15 - 19,9 kg			
Idade/Peso	Regime TARV em uso	Regime preferencial para TAT-TB MR	Regime TARV durante o Tratamento da TB
15-19,9 kg	ABC/3TC ou AZT/3TC+ LPV/r	Bdq-LFX-LZD-CS-CFZ	Manter
	AZT/3TC/NVP		Manter
	ABC/3TC + EFV		Trocar para AZT/3TC/NVP ou ABC/3TC +LPV/r ou AZT/3TC+ LPV/r
≥ 20kg	ABC/3TC+DTG ou TDF/3TC/DTG	Bdq-LFX-LZD-CS-CFZ	Manter regime TARV

NOTA: Para crianças com TB resistente/HIV e em TARV com regime contendo DTG, se o regime de TAT não contém Rinfampicina, não é necessária a duplicação da dose do DTG.

12. TUBERCULOSE RESISTENTE NAS CRIANÇAS

A criança raramente desenvolve a forma cavitária da tuberculose. Por isso, elas são geralmente paucibacilares, o que torna a confirmação bacteriológica difícil, pelo que, a cultura pode ser negativa em mais de 50% das crianças com TB-MR activa, mas esse facto não exclui a doença.

Geralmente, a TB-Resistente nas crianças é primária, ou seja, transmitida através de um adulto ou adolescente infecciosos que partilha o mesmo espaço de convivência. A criança desenvolve a doença activa frequentemente nos primeiros dois anos após a infecção. O seguimento da criança exposta a TB resistente é uma intervenção prioritária para a identificação precoce de crianças sintomáticas para o início do tratamento, bem como de crianças assintomáticas para a oferta de tratamento preventivo com Levofloxacina para permitir a prevenção da doença (TB-MR).

12.1 Busca de casos nas crianças

A estratégia de busca de TB-MR nas crianças envolve o rastreio sistemático e activo em todas as portas de entrada de pediatria para identificação de crianças presuntivas de TB com uma história de contacto com casos de TB resistente, bem como no rastreio de contactos de pacientes notificados com TB resistente (caso índice). Esta intervenção é muito importante para se encontrar os casos de TB-MR nas crianças.

Factores de risco a considerar nas crianças suspeitas de TB-MR:

i) Quando existe um caso-índice com um ou vários dos seguintes:

- Se o caso-índice permanece BK positivo após 4 meses de tratamento (BK positivo no 5º mês);
- História de interrupção do tratamento;
- Caso de retratamento;
- O caso-índice morreu durante o tratamento.
- Caso índice com evidência de resistência a Rifampicina e/ou outros fármacos

ii) Criança sem história de contacto com caso TB-MR, que:

- Não responde ao tratamento anti-TB de 1ª linha, ou seja não há melhoria clínica e/ou laboratorial nos primeiros 3 meses de tratamento, apesar da adesão comprovada ao tratamento (falência clínica, BK positivo no 2º e 5º mês-suspeitar TB MR)
- Tem história de tratamento prévio para tuberculose;
- Tem história de interrupção do tratamento.

12.2 Diagnóstico da TB-MR nas crianças

A forma mais frequente de TB em crianças é a forma pulmonar, porém em comparação com os adultos, a TB extrapulmonar em crianças é mais frequente. A maioria são paucibacilares pois, não desenvolvem cavidades e aliado a isso, as menores de 5 anos não conseguem expectorar. Esses factores contribuem para que o diagnóstico bacteriológico (Cultura e TSA) seja difícil.

Neste contexto, a maioria das crianças terão diagnóstico baseados em sinais e sintomas. A presença de 2 ou mais dos sinais/sintomas que se seguem aliada a **uma história de contacto de TB resistente** nos últimos 2 anos devem sugerir fortemente o diagnóstico de TB-MR:

- Tosse (qualquer duração);
- Febre por pelo menos 14 dias, depois de excluir outras causas de febre, como malária e pneumonias;
- Perda de peso ou falência de crescimento (sempre que possível consulte o cartão de saúde da criança);
- Adenomegalias sugestivas de TB;
- Fadiga (criança sem vontade de brincar);

Sempre que possível, deve-se colher amostras de expectoração (espontânea ou induzida), aspirado gástrico ou amostras extrapulmonares (de acordo com a localização da doença), e testar com Xpert MTB/RIF, LPA, cultura e TSA.

A radiografia do tórax é útil para o diagnóstico da TB nas crianças, contudo as imagens radiológicas na maior parte dos casos não são específicas. As apresentações radiológicas mais frequentes de TB em crianças são:

- Aumento da densidade na região hilar e/ou alargamento de mediastino, devido a presença de linfonodos aumentados no mediastino;
- Compressão de vias aéreas devido ao acometimento de linfonodos hilares. A oclusão parcial pode causar uma hiperinsuflação lobar ou segmentar, oclusão completa pode causar colapso do lobo pulmonar;
- Envolvimento do parênquima como complicação do comprometimento das vias aéreas ou devido a disseminação e doença miliar;
- Derrame pleural que geralmente acontece em crianças com idade superior a 5 anos.

Considere tratamento empírico nos seguintes grupos:

1. Para contactos domiciliares de paciente TB-MR presuntivo ou confirmado:

- a) Crianças muito graves e que não podem esperar pelo resultados de laboratório;
- b) Crianças com TB extrapulmonar;
- c) Cultura negativa mas evidências clínicas de TB;
- d) Quando não for possível colher a amostra;

2. Crianças aderentes ao tratamento de TB Sensível, mas:

- a) Que não mostram melhoria clínica após o 2º mês de tratamento (fase intensiva);
- b) Falência de tratamento de 1ª linha para aquelas crianças que o TSA não está disponível.

12.3 Tratamento da TB-MR na criança

O princípio de tratamento da TB-MR na criança é o mesmo que é usado nos adultos. O tratamento empírico é o mais usado porém deve-se sempre que possível colher amostra para confirmação bacteriológica, sem no entanto condicionar o início de tratamento a presença de resultados laboratoriais.

Princípios de tratamento da TB-MR na criança:

- Na criança diagnosticada clinicamente com base no caso índice, o regime de tratamento é baseado no padrão de resistência do caso fonte;
- Todas doses devem ser calculadas de acordo com o peso e reajustadas a medida que o peso aumenta, por isso, em todas visitas deve-se medir o peso e altura e, registrar nos instrumentos de registro do PNCT e no cartão de saúde da criança (se for menor de 5 anos);
- A administração dos medicamentos deve ser feita em toma única diária sob DOT;
- Nenhum medicamento anti-TB é absolutamente contraindicado nas crianças;
- As Fluoroquinolonas, Etionamida, PAS e Cicloserina são melhor toleradas pelas crianças em relação aos adultos;
- A monitoria do tratamento nas crianças é feita clinicamente, para aquelas que tiveram diagnóstico empírico, devendo ser verificada se há ou não persistência dos sintomas, aumento do peso. Para os casos bacteriologicamente confirmados, deve-se colher amostra para BK e cultura de acordo com o calendário de monitoria
- Apoio psicossocial e aconselhamento para adesão ao tratamento devem ser direcionados para o cuidador e para a criança de acordo com a idade
- É necessário envolver a criança e o cuidador no tratamento;
- A ocorrência de reações adversas nas crianças é menos frequente, por isso a investigação dos sinais e sintomas de RAMs e monitoria laboratorial são essenciais para identificação precoce

12.4 Falência de tratamento nas crianças

Nas crianças que apresentam cultura positiva no início do tratamento, a falência de tratamento será definida com base na evolução clínica e bacteriológica. Nas que não apresentam cultura no início do tratamento, a falência será definida com base na sua evolução clínica como: persistência de perda ou a dificuldade em ganhar peso, persistência ou agravamento de sintomas. As crianças que não ganham peso e apresentam persistência dos sinais e sintomas de TB, devem ser avaliadas pelo comitê provincial para melhor decisão.

Se a falência for confirmada, deverão ser usados os mesmos princípios de manejo de falências terapêuticas usados nos adultos.

Os casos de suspeita de falência de tratamento devem ser discutidos nos comités provinciais para melhor manejo.

13.

EFEITOS ADVERSOS AOS MEDICAMENTOS ANTI-TB DE 2ª LINHA E SUA ABORDAGEM

Os medicamentos anti-TB de 2ª linha são mais tóxicos que os de 1ª linha.

A maioria dos efeitos adversos aos medicamentos são fáceis de detectar e, os pacientes muitas vezes referem-nos voluntariamente, contudo, é importante que o clínico questione sistematicamente a sua ocorrência pois, alguns pacientes podem não informar.

O manejo correcto dos efeitos adversos começa pela informação e educação do paciente. Antes do início do tratamento, o paciente deve ser detalhadamente instruído, sobre os potenciais efeitos adversos aos medicamentos prescritos e a necessidade de informar a sua ocorrência ao técnico de saúde.

Todas reacções adversas depois de identificadas devem ser notificadas usando a ficha de notificação de reacções adversas aos medicamentos e vacinas (anexo 19). Uma copia é arquivada no processo e a original deve ser enviada a direcção nacional de farmácia.

Efeito Adverso	Medicamento responsável
Erupção cutânea, reacção de hipersensibilidade	Todos os medicamentos
Prolongamento do intervalo QT	Bedaquilina Clofazimina Moxifloxacina/Levofloxacina Delamanida
Mielosupressão	Linezolida
Neuropatia periférica	Linezolida Isoniazida Cicloseria Fluorquinolonas Etionamida/protionamida Etambutol Injectáveis
Alterações visuais (neurite óptica)	Linezolid Etambutol
Hepatotoxicidade	Bedaquilina Linezolida Clofazimina Etionamida/protionamida Moxifloxacina/Levofloxacina Isoniazida, pirazinamida
Náuseas, vomitos	Etionamida/protionamida PAS Bedaquilina
Dor abdominal	Etionamida/protionamida Clofazimina Linezolida

Efeito Adverso	Medicamento responsável
Gastrite	Etionamida/protionamida PAS Clofazimina Moxifloxacina/Levofloxacina H, E, Z
Diarreia	PAS Etionamida/protionamida
Sintomas psiquiátricos (confusão, depressão, alterações de comportamento, psicose)	Cicloserina, Etionamida Protionamida Quinolonas (em idosos) Isoniazida
Ototoxicidade (perda de audição)	Amikacina, Kanamicina, Capreomicina
Sintomas psiquiátricos (confusão, depressão, alterações de comportamento, psicose)	Cicloserina, Etionamida Protionamida Quinolonas (em idosos) Isoniazida
Acidose láctica	Linezolid
Pancreatite	Linezolid

Conduta para os efeitos adversos mais frequentes

Geralmente, o tratamento dos efeitos adversos é sintomático e, deve ter em conta o fármaco mais provável de desenvolver a reacção adversa em causa.

Todos efeitos adversos devem ser avaliados usando a tabela de severidade.

Tabela 14. Escala de graus de severidade para parâmetros laboratoriais mais relevantes

	Hb (g/dl)	Plaquetas (/mm ³)	Neutrófilos (/mm ³)	AST (UI/l)	ALT (UI/l)	Depuração Cr Cl (ml/min)	K ⁺ (mEq/l) (mmol)
Normal	>12	>150.000	>1.500	< 40 UI/l*	< 40 UI/l*	M: 90-137 F: 88-128	35-5.0
Grau 1	10-11.9	100.000 - 149.999	1.000 - 1.500	1.5 < 2.5 x ALN	1.5 < 2.5 x ALN	> 90	3.2-3.4
Grau 2	8 - 9.9	50.000 - 99.999	750-999	2.6-5.0 x ALN	2.6-5.0 x ALN	60 - 89	2.8 - 3.1
Grau 3	6 - 8	20.000 - 49.999	500-749	5.1-10 x ALN	5.1-10 x ALN	30 - 59	2.5 - 2.7
Grau 4	< 6	< 20.000	<500	>10 x ALN	>10 x ALN	15 - 29	<2.5

Manejo dos efeitos adversos

- Quase todos pacientes em tratamento para TB-MR e XR irão reportar algum tipo de efeito adverso aos medicamentos de 2^a linha;
- As interações entre os fármacos também podem produzir efeitos adversos;
- Uma vez que os pacientes recebem vários tratamentos, muitas vezes também TARV (pode ser complicado identificar o fármaco responsável por um determinado efeito adverso);
- A monitoria rigorosa é necessária para garantir que os efeitos adversos sejam detectados e manejados.

Tabela 15. Prolongamento do intervalo QT

Prolongamento do intervalo QT				
Fármacos possivelmente envolvidos: Bedaquilina, Delamanida, Clofazimina, Moxifloxacina e Levofloxacina.				
Outras causas: Hipokaliemia, hipotireoidismo, outros fármacos (Eritromicina, Claritromicina, Quinidina, Ketoconazol, Fluconazol, Furosemida, Antipsicóticos, incluído o Haloperidol, Clorpromazina, Risperidona, Antieméticos como domperidona, ondansetron)				
Valores normais	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Homem ≤450	QTcF 450 - 480ms	QTcF 481 - 500ms	> 500ms em pelo menos 2 ECGs (15-30min de diferença)	> 500ms Junto com consequências que ameaçam a vida (Torsades de Pointes, taquicardia ventricular polimórfica, ou sinais/sintomas de arritmia severa.
Mulher ≤470				
Conduta	Monitorar ECG semanalmente	Avaliar electrólitos e repôr potássio se for necessário.	Internar e repôr electrólitos se for necessário.	Internar e repôr e se for necessário
		Monitorar ECG semanalmente até que o intervalo QT tenha retornado a Grau 1 ou menos	Suspender o fármaco responsável de forma faseada	Suspender todos os possíveis fármacos responsáveis
<p>Sugestões e precauções</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Monitoria rigorosa do ECG em pacientes que recebem vários fármacos com efeito de prolongamento do QT ● As alterações hidroelectrolíticas são uma causa frequente do prolongamento do QT e devem ser corrigidas. A avaliação mensal dos níveis de potássio é importante. Os pacientes com K⁺ basal <4mmol/L devem receber suplementação com K⁺ oral (Cloro de Potássio 1 comp 500mg 12/12 horas). <p>Notas: Os suplementos de potássio devem ser administrados 2 horas antes ou 4-6 horas depois do quinolona (levo/moxifloxacina), uma vez que interferem com a absorção destes medicamentos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Precaução em casos de diarreia, vômitos ou uso de diuréticos ou consumo de álcool. ● Pensar na possibilidade de arritmia nos casos do paciente apresentar vertigens, síncope ou palpitações. <p>Manejo dos casos com prolongamento do intervalo QT</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Avaliar potássio no soro (K⁺), e se disponível, Magnésio (Mg⁺⁺) e Cálcio (Ca⁺⁺) ● Se for detectada hipokaliemia (potássio baixo): manejo urgente com repleção. repetir avaliação de potássio (vide a seguir). Avalie Magnésio e Cálcio. Se não for possível avaliar, administre de forma empírica Cálcio e Manésio oral. <p>Se o intervalo QT tiver prolongamento > 500 ms (confirmado em 2 ECG separados por 30 minutos):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Internar. Monitorar ECG com frequência ● Avaliar electrólitos e gerir segundo o resultado. Avaliar TSH e tratar sempre que for encontrado hipotireoidismo (elevação de TSH) ● Suspender os fármacos com efeito de prolongamento do QT, começando por aqueles com semi-vida mais curta (Moxifloxacina); Continuar com Clofazimina após 7-14 dias, e avaliar outras possíveis causas (p ex, alterações de electrólitos, outros medicamentos). Se o intervalo QT continuar > 500, considerar suspender Bedaquilina e Delamanida. Geralmente o TARV não é suspenso a menos que o paciente esteja crítico. <p>Uma vez estável (QTcF < 450 e electrólitos normais) os fármacos essenciais com efeito de prolongamento de QT poderão se reintroduzido de novo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Se o paciente recebia Mx, considera substituir po Lx ● Se o paciente recebia Clofazina, considerar suspender definitivamente a menos que este fármaco seja essencial no esquema de tratamento ● Se o paciente recebia Bdq (ou Dm), e estes fármacos forem essenciais para o regime de tratamento, voltar a adicioná-los e suspender os outros fármacos com este efeito (sem contar o TARV) 				

Tabela 16. Hipocaliémia

Hipocaliémia (diminuição de níveis de potássio)				
Fármacos possivelmente envolvidos: Am, Km, Cm, S				
Outras possíveis causas: Diarreia importante, vômitos persistentes				
Valores normais	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
3.5 - 5.0mmol/L (ou mEq/L)	3.4 - 3.2mmol/L (ou mEq/L)	3.1 mmol/L (ou mEq/L)	2.7 - 2.5 mmol/L (ou mEq/L)	< 2.5 mmol/L (ou mEq/L)
Conduta	Continuar com o injectável	Continuar com o injectável	Continuar com o injectável	Suspender injectável e internar
	Iniciar suplementação com Potássio (K ⁺)			Iniciar suplementação oral e EV com Potássio
	Administre Cloreto de potássio 8 mEq = 600mg (1 comp 12/12 horas)	Administre Cloreto de potássio 8 mEq = 600mg (2 comp 12/12 horas)	Administre Cloreto de potássio 8 mEq = 600mg (2 comp 8/8 horas)	Repór Magnésio e outros electrólitos
		Adicione Magnésio oral: 1000mg 12/12 horas	Adicione Magnésio oral: 1000mg 12/12 horas	
Monitore o K ⁺ mensalmente	Monitore o K ⁺ a cada 2 semanas e ajuste segundo o resultado	Monitore o K ⁺ a cada 1-2 semanas e ajuste segundo o resultado	Monitore o K ⁺ 1 hora após reposição e repita até K ⁺ > 2.8mmol/L	

Nota: o Potássio oral deve ser administrado 2 horas antes ou 4-6 horas depois da quinolona, uma vez que pode interferir com a absorção de este medicamento.

Reposição de Potássio.
A reposição de 40 mEq de Potássio incremento o K⁺ sérico em 1 mEq/L

- Reposição oral: varia entre 40 a 80mEq/dia. Geralmente os pacientes não toleram doses muito elevadas devido às náuseas e diarreia. A dose total deve ser dividida em 2 ou 3 tomas (máximo 20mEq em cada toma);
- A hipocaliémia pode ser refractária se a hipomagnesemia concorrente não for corrigida;
- Na impossibilidade de avaliar o magnésio sérico, deve ser administrado Magnésio de forma empírico em todos os casos de hipocaliémia, com Magnésio oral, 1000 mg 12/12 horas;
- Em casos refractários pode ser administrada Espironolactona 25 mg/ dia ou Amilorido 5-10mg/dia VO (diminuição da perda de Potássio e Magnésio).

Hipocaliémia severa (K<2.5 mmol/L - 4): INTERNAR O PACIENTE, suspender injectável e repor o potássio e magnésio com precaução

Reposição de Potássio:

- Administrar Potássio oral e endovenoso em simultâneo
- Dose: 10-15mEq/h EV + 80 meq VO/dia (divididos em 3 ou 4 tomas). avaliar o Potássio sérico 1 hora após a infusão

Reposição de Magnésio:

- Dose: 2000 mg/dia. Se o Magnésio sérico pode ser menor de 1.0, aumentar a dose para 3000-6000mg por via EV (quantidades superiores a 2000mg geralmente são administradas por via EV).
- A preparação de Sulfato de Magnésio é de 2g em 100ml ou 4g em 250ml de Soro dextrose 5% ou Soro salino 0.9%. Não ultrapassa a infusão de 150mg/min (2g em 100ml administrados ao longo de 1-2 horas, 4g em 250 ml administrados ao longo de 2-4 horas). Repetir até atingir um potássio sérico = 2.8mmol/L.

Outras considerações:

- Avaliar ECG em pacientes com alterações hidro-electrolíticas importantes
- A hipocaliémia favorece o prolongamento do intervalo QT. Os fármacos que prolongam o intervalo QT (Moxifloxacina, Levofloxacina, Clafazimina, Bedaquilina, Delamanida) devem ser suspensos em pacientes com hipocaliémia, sempre que for observado prolongamento do intervalo QT.
- As alterações electrolíticas são reversíveis ao suspender os medicamentos injectáveis. Após a suspensão do injectável pode levar entre várias semanas a meses a recuperação completa, pelo que a reposição de electrólitos deve continuar até vários meses depois do fim do tratamento com injectável.

Tabela 17. Nefrotoxicidade

Nefrotoxicidade				
Fármacos possivelmente envolvidos: Am, Km, Cm, S				
Outras causas de insuficiência renal: Diarreia importante, vômitos persistentes.				
Valores normais	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Depuração da Creatinina* Valores normais	>90ml/min	60-89ml/min	30-59ml/min	15-29ml/min
Masc: 97-137ml/min				Nota: <15ml/min é grau 5 e requer de diálise
Fem: 88-128ml/min				
Conduta	Continuar a monitorar	Administrar injectável 3 vezes/semana na dose de 12-15mg/kg	Administrar injectável 2 vezes/semana na dose de 12mg/kg ou considerar interrupção	Suspender injectável. Monitorar a creatinina e electrólitos semanalmente até à normalização Ajustar os outros fármacos
Suspender o injectável de forma permanente se a função renal deteriora apesar da diminuição da frequência das doses. Adicionar um MAT para reforçar o regime de tratamento (Bendaquilina ou Delamanida)				
Considerar outras causas de insuficiência renal (pré-renal, renal e pós-renal). Quando a Cr Cl < 30ml/min, suspender o injectável e monitorar a creatinina e electrólitos semanalmente até normalizar.				
Na insuficiência renal outros fármacos podem ser afectados, e neste caso consulte a tabela 12 para o ajuste. $TFG = \frac{(140 - \text{Idade em anos}) \times (\text{peso em kg})}{72 \times (\text{creatinina plasmática, mg/dl})}$ Em caso de nefrotoxicidade de grau 3 a 4 consultar o comité. Constante: 1.23 para homem e 1.04 para mulher Se a creatinina é reportada em mg/dl multiplicar por 88.4 para converter a mol/L				

Tabela 18. Ototoxicidade

Ototoxicidade (perda de audição)				
Fármacos possivelmente envolvidos: Am, Km, Cm, S				
AUDIOMETRIA Descartar em primeiro lugar outras causas de perda de audição: rolha de cera, otite média, perfuração; Realizar audiometria de base para avaliar a situação da audição do paciente antes de iniciar o tratamento; Realizar uma audiometria mensal para frequências entre 500-4000 Hz e até atingir 8000 Hz. 1. Avaliar a perda de audição em cada ouvido: leve, moderada, moderada-severa, severa ou com perda de audição profunda (em frequências altas, médias e baixas) 2. Calcular a perda da audição média ponderada Somar a perda em decibéis (Db) para cada frequências de 500, 1000 e 2000 Hz (se uma frequências não for ouvida, considere a perda de audição de 120 dB) e dividir em 3 para obter a média de audição máxima e mínima. 3. Avaliar as mudanças entre a primeira audiometria e as de seguimento: Comparar para cada ouvido e determinar se tem havido ototoxicidade <ul style="list-style-type: none"> ● Decréscimo no limiar em >20 dB para qualquer frequências ● Decréscimo no limiar em >10 dB em 2 frequências consecutivas ● Falta de resposta em 3 frequências que previamente eram percebidas pelo paciente no limiar em >10 dB em 2 frequências consecutivas 				
Valores normais	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
0-25 dB	26-40 dB	Moderado: 41-55 dB Moderado-severo: 56-70 dB	71-90 dB	>90 dB
Conduta: Suspender o injectável se houver qualquer perda de audição (>26 db). Substituir por Bedaquilina ou Delamanida. 2 se sintomas vestibulares (vertigens, tonturas, perda de equilíbrio, náuseas, alterações visuais) o injectável deve ser suspenso. Nota: Confirmar resultados dos testes na mesma visita antes da alteração do esquema de tratamento.				
Comentários: 5% da população mundial tem deficiências auditivas (>40 dB em adultos e > 30 dB em crianças). A prevalência de perdas de audição na população varia com a idade, afectando até 25% dos pacientes acima de 50 anos. É muito importante realizar uma audiometria de base antes de iniciar o tratamento com medicamentos injectáveis.				
Pacientes com risco acrescido de ototoxicidade: idosos, uso prévio de aminoglicósidos, insuficiência renal, problemas auditivos de base, outros medicamentos ototóxicos associados. <ul style="list-style-type: none"> ● A toxicidade do VIII para crânio afecta ao vestibulo (tonturas, vertigem) e cóclea (perda de audição) e são irreversíveis; ● As frequências entre 500Hz e 400Hz são aquelas de uma conversa normal. As frequências superiores (4000-8000Hz) são as primeiras a serem afectadas; ● A perda de audição é perceptível para os pacientes a partir de frequências <4000Hz, ao alcançar 25-30 dB. na altura em que os pacientes referem perda de audição já há uma perda severa da mesma; ● Crianças: acima dos 4 anos de idade é possível realizar audiometria às crianças com os parâmetros dos adultos. Abaixo dos 4 anos outros testes devem ser realizados e as crianças devem ser referidas para um especialista. Sempre que possível, evite os injectáveis nas crianças (substitua por Delamanida). 				

Tabela 19. Hepatotoxicidade

Hepatotoxicidade				
Fármacos possíveis envolvidos: Z, H, Eto, Pto, Lzd, Cfz, Bdq, Mfx				
Outras possíveis causas: viral (hepatite B ou C), HIV, álcool, medicamento tradicional, TARV, outros medicamentos				
Valores normais	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
ALT (SGPT) / AST (SGOT)	1,25 - 2,5 X ALT	2,6 - 5,0 X ALT	5,1 - 10,0 X ALN	> 10,0 X ALN
Conduta NB: ALN = Acima do Limite Normal	Continue com o tratamento, o paciente deve ser seguido até à resolução (retorno aos valores de base) ou estabilização dos valores de ALT e AST.	Continue com o tratamento, o paciente deve ser seguido até à resolução (retorno aos valores de base). Se houver icterícia: pare toda a medicação anti-TB até resolução.	Pare todos os medicamentos incluindo os anti-TB. Faça a medicação da função hepática semanalmente, o tratamento pode ser re-introduzido após a resolução da toxicidade.	Pare todos os medicamentos incluindo os anti-TB. Faça a medicação da função hepática semanalmente, o tratamento pode ser re-introduzido após a resolução da toxicidade.
SE ICTERÍCIA: PÁRE TODOS OS MAT ATÉ À SUA RESOLUÇÃO				
<ul style="list-style-type: none"> ● Considere outras possíveis causas de hepatite: viral (hepatite B ou C), HIV, álcool, medicamento tradicional, TARV, outros medicamentos. evite fármacos hepatotóxicos além dos MAT. <p>Reintrodução dos MAT</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Avaliar ALT/AST semanalmente. Reintroduzir os MAT após as enzimas hepáticas terem voltado pelo menos ao grau 2 ● Os MAT devem ser reintroduzidos de forma faseada. Os menos hepatotóxicos devem ser introduzidos em primeiro lugar e todos juntos: Cfz, Lzd, Mfx, Lfx, Dlm, E. A seguir, introduzir os mais hepatotóxicos: Eto, Pto, Bdq (1 semana depois). Não reintroduzir Z ou H. ● Se ao reintroduzir os MAT aparecerem de novo sinais de hepatotoxicidade, suspender o MAT envolvido e substituir por outro se este for essencial (não é necessário substituir a H nem a Z). ● Monitorar ALT/AST mensalmente. 				

Tabela 20. Neuropatia periférica

Neuropatia periférica				
Fármacos possivelmente envolvidos: Lzd, H, Cs, Injectáveis, FQ, Pto/Eto, E				
Outras possíveis causas: Diabetes Mellitus, álcool, infecção por HIV, deficiência de vitamina B, hipotireoidismo e outros fármacos				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Alteração neurosensorial (incluindo parestesia e neuropatia dolorosa)	Assintomático com alteração sensorial ao exame ou parestesia sem/com mínima interferência nas suas actividades sociais e funcionais normais.	Alteração sensorial ou parestesia que não causa interferência maior actividades sociais e funcionais normais.	Alteração sensorial ou parestesia causando incapacidade na realização das suas actividades sociais e funcionais normais.	Incapacidade sensorial, alteração ou parestesia causando incapacidade na realização dos seus cuidados pessoais normais.
Conduta	Suspender o medicamento envolvido (Lzd, altas doses de H). Se os sintomas melhorarem após algumas semanas, considerar a reintrodução da Lzd em doses baixas (300mg/dia)	Suspender a Lzd e não reintroduzir		
<p>Sugestão de abordagem do caso</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Todos os pacientes recebendo Isoniazida em doses altas, Linezolid ou Cicloserina devem receber piridoxina (vit B6) 100mg/dia. ● A neuropatia associada a Lzd é comum após tratamento prolongado e muitas vezes é extremamente dolorosa e irreversível. Por este motivo, Lzd deve ser suspenso imediatamente e nunca reintroduzido no caso de neuropatia sintomática (grau 2 ou acima). ● Nas crianças pequenas é muito complicado monitorar a ocorrência da neuropatia periférica. Por este motivo, alguns especialistas aconselham encurtar a duração do tratamento com Lzd nestas crianças. ● Tratamento sintomático: <ul style="list-style-type: none"> - Aumentar a dose de piridoxina até no máximo 150mg/dia - AINEs ou Aspirina podem aliviar os sintomas - Os antidepressivos tricíclicos (amitriplina) podem ser usados, mas evitados em pacientes em uso de Bedaquilina ou Delamanida. - A carbamazepina pode ser eficaz no alívio da dor neuropática, contudo, é um potente indutor da CYP3A4 e de ser evitado em pacientes em uso de Bedaquilina e Delamanida. 				

Tabela 21. Mielossupressão

Mielossupressão (anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia)				
Fármacos possivelmente envolvidos: Lzd				
Outras possíveis causas: AZT, Cotrimoxazol, infecção por HIV, quimioterapia				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Contagem absoluta de neutrófilos	1000 - 1300/mm ³	750 - 999/mm ³	500 - 749/mm ³	< 500/mm ³
Hemoglobina	8,5 - 10g/dl	7,5 - 8,4g/dl	6,5 - 7,4g/dl	<6,5 d/dl
contagem de plaquetas	100.000 - 124.999/mm ³	50.000 - 99.999/mm ³	25.000 - 49.999/mm ³	<25.000/mm ³
Contagem de leucócitos	2.000 - 2.500/mm ³	1.500 - 1.999/mm ³	1.000 - 1.499/mm ³	<1.000/mm ³
Conduta	Monitoria cuidadosa, considerar redução da dose de Lzd para 300mg/dia	Pare a Lzd imediatamente. Recomece em doses reduzidas quando a toxicidade tiver reduzido para grau 1	Pare a Lzd imediatamente. Recomece em doses reduzidas quando a toxicidade tiver reduzido para grau 1	Pare a Lzd imediatamente. Considere transfusão de concentrado de glóbulos vermelhos ou eritropoetina. Recomece em doses reduzidas depois que a toxicidade tenha reduzido para grau 1
<p>Sugestão de abordagem do caso</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Avalie hemograma em todos os pacientes antes de introdução de Linezolid (Hgb, leucócitos, neutrófilos e plaquetas). Não inicie Lzd em pacientes com Hb<8g/dl, neutrófilos <750, plaquetas <50.000. Consulte o Comitê Terapêutico para substituição. 2. Todos os pacientes em uso de linezolid devem receber uma dose mínima de Piridoxina (vit B6) 100mg/dia, por forma a prevenir a mielossupressão, assim como a neuropatia periférica 3. Suspenda o fármaco responsável imediatamente 4. Monitore com hemograma regularmente 5. Internar o paciente e considerar transfusão em casos de anemia severa descompensada. Se disponível considerar uso de Eritropoietina 6. O Linezolid pode ser reintroduzido na dose reduzida (300mg/dia) uma vez recuperado até grau 1 ou normalizado. 				

Tabela 22. Neurite Óptica

Neurite óptica				
Fármacos possivelmente envolvidos: Lzd, E				
Outras possíveis causas: Esclerose múltipla, quinina, herpes, sífilis, sarcoidose, retinite por CMV (PVHS)				
O primeiro sinal de neurite óptica é geralmente a perda da capacidade de distinguir as cores verdes e vermelha. Esta habilidade pode ser facilmente testada usando o teste de Ishihara. Outros sintomas incluem escotoma central (perda de visão).				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Neurite óptica é a inflamação do nervo óptico resultando em perda permanente da visão	Alteração da visão, sem/ com interferência com as actividades sociais e funcionais	Alteração da visão causando grande interferência com as actividades sociais e funcionais habituais	Alteração da visão causando incapacidade na realização das actividades sociais e funcionais	Perda de visão (cegueira)
Conduta	Interromper Lzd ou E imediatamente se houver alguma suspeita de neurite ótica. Não reintroduza Lzd nem E de novo			
<p>Sugestão de abordagem do caso</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Refira o paciente para uma avaliação especializada ● A neurite óptica geralmente melhora após a interrupção do fármaco responsável, sempre que este seja suspenso atempadamente ● Os pacientes diabéticos têm risco aumentado de neurite óptica. Neles a glicémia deve ser monitorada rigorosamente por forma a prevenir o problema. Os paciente com insuficiência renal avançada também tem risco aumentado de neurite ótica. 				

Tabela 23. Acidose láctica

Acidose láctea				
Fármacos possivelmente envolvidos: Lzd				
Outros possíveis fármacos envolvidos: AZT, 3TC, ABC				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
pH e lactato no sangue	< 2.0 x ALN sem acidose	> 2.0 x ALN sem acidose	Aumento do lactato com pH > 7.3 sem risco de vida	Aumento do lactato em pH ≤ 7.3 com risco de vida
Conduta	Continuar o regime de tratamento. Monitoria até normalizar os valores.	Suspender Lzd e não voltar a reintroduzir		
<p>Os sintomas/sinais iniciais incluem náuseas, vômitos, dor abdominal, ansiedade, aumento da frequência respiratória e cardíaca. Os sintomas avançados incluem letargia, hipotensão e shock hipovolémico. A detecção atempada da acidose láctea é importante uma vez que os casos avançados são geralmente fatais.</p> <p>Diagnóstico: colheita de amostra de sangue arterial para medição do pH e lactato: aumento do anião gap, acidose metabólica, lactato > 5 mmol/L</p>				
<p>Sugestão de abordagem do caso</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender Linezolida e INTR em caso de acidose láctica. Pode levar vários meses até à resolução completa da acidose láctica mesmo após a suspensão dos fármacos. 2. Internar o paciente e monitorar electrólitos, função renal, pH e lactato 3. Monitorar constantes vitais frequentemente e dar tratamento de suporte. A administração de bicarbonato de sódio não tem demonstrado eficácia na correcção da acidose láctica 4. Após a resolução da acidose láctica não voltar a reintroduzir o fármaco responsável. 				

Tabela 24. Pancreatite

Pancreatite				
Fármacos possivelmente envolvidos: Lzd Bdq				
Outras causas: litíase biliar, crónico de álcool, hipertrigliceridemia				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
	Não aplicável	Sintomático, internamento não indicado	Sintomático, internamento não indicado	Consequência com risco de vida: falha circulatória, hemorragia, sepsis
Lipase, Amilase	1. 1-1.5 x ALN	1. 6 - 3.0 x ALN	3.1 - 5.0 x ALN	> 5.0 x ALN
Conduta	Continuar com o regime de tratamento. Seguimento até à resolução (normalização dos parâmetros)	Suspender imediatamente Lzd e não voltar a reintroduzir		
<p>Os sintomas/sinais mais comuns incluem dor epigástrica severa (metade superior do abdómen) que irradia para o dorso em 50% dos casos, náuseas e vômitos.</p>				
<p>Sugestão de abordagem do caso</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Monitorar a função hepática, amilase, lipase, função renal e hemograma 2. Dar tratamento de suporte analgésicos, hidratação e referir para consulta de cirurgia 3. Suspender permanentemente Linezolida (ou Bedaquilina se for o caso) 				

Tabela 25. Efeitos adversos gastrointestinais

Efeitos adversos gastrointestinais (Náuseas e vômitos)			
Fármacos possivelmente envolvidos: Eto/Pto, PAS, Bdq Menos frequente: H, E, Z, Cfz, Dlm			
Outras causas: litíase biliar, abuso de álcool crônico, hipertrigliceridemia			
Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
1 episódio em 24 horas	2-5 episódios em 24 horas	> 6 episódios em 24 horas ou necessidade de fluidos IV	Consequências fisiológicas necessitando hospitalização ou nutrição
<p>Conduta e comentários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Náuseas e vômitos são muito comuns nas primeiras semanas do tratamento e geralmente melhoram após algumas semanas e com tratamento sintomático Avaliar sinais de perigo incluindo desidratação electrolíticas e hepatite Iniciar rehidratação se indicado e corrigir alterações electrolíticas 			
<p>Sugestões de abordagem do caso</p> <p>Fase 1: Administrar uma refeição leve (bolachas, pão, arroz, chá) antes dos medicamentos. Administrar PAS com sumo de fruta ou iogurte Ajustar os medicamentos sem diminuir a dose total diária:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dividir Eto ou PAS em 2 tomas diárias Administrar PAS 2 horas após a toma dos outros MAT <p>Outras estratégia é suspender o medicamento responsável por 2-3 dias e depois reintroduzir gradualmente (com dose crescente ao longo de vários dias, para tentar melhorar a tolerância)</p> <p>Fase 2: Iniciar tratamento antiemético</p> <ul style="list-style-type: none"> Metoclopramida 10mg, 30min antes dos MAT Omeprazol ou Ranitidina poderão também aliviar os sintomas (a redução na produção de ácido gástrico pode ajudar no manejo das náuseas) <p>Fase 3: Diminuir a dose diária do fármaco responsável até à dose do intervalo de peso inferior, sempre que isto não comprometa a eficácia do regime. Geralmente não será necessário suspender o fármaco completamente</p> <p>Nota: para os pacientes com náuseas e nos quais este transtorno lhes cria problemas de ansiedade (náuseas ou vômitos antes da toma dos MAT) uma dose pequena de ansiolíticos (Diazepam 5mg) pode ajudar e deverá ser administrada 30 minutos antes dos MAT. Não administrar por mais de 2 semanas</p>			

Tabela 26. Gastrite

Gastrite
Fármacos possivelmente envolvidos: Eto, Pto, PAS, Cfz, Fqs, H, E and Z
<p>Se o quadro clínico for compatível com gastrite (dor epigástrica de tipo ardor, mau hálito e refluxo) iniciar tratamento para gastrite e prolongar por vários meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ranitidina 150mg 12/12 horas ou 300mg 1 vez por dia Omeprazol 20mg 1 vez por dia ou Evite o uso de antibióticos como hidróxido de alumínio ou de magnésio, pois esses medicamentos diminuem a absorção de Moxifloxacina/levofloxacina Diagnostique e trate a infecção por Helicobacter pylori Evite AINEs e Aspirina que podem causar gastrite

Tabela 27. Dor abdominal

Dor abdominal
Fármacos possivelmente envolvidos: Eto, Pto, Cfz, Lzd
<p>A dor abdominal é muitas vezes uma manifestação clínica de gastrite. Contudo, pode estar associada a outras situações como pancreatite, hepatite, acidose láctica. Se qualquer destes efeitos adversos é suspeito deverão ser solicitados testes de laboratório e suspenso o fármaco responsável</p> <p>Em caso de dor abdominal severa, suspender o medicamento/os suspeitos por alguns dias (1-7 dias) enquanto são feitos os testes correspondentes (incluída ecografia abdominal)</p> <p>Tem sido reportada dor abdominal severa com o uso de Clofazimina (atribuído à deposição de cristais de (Cfz). Ainda que este quadro é raro, neste caso a Cfz deverá ser suspenso</p>

Tabela 28. Diarreia

Diarreia			
Fármacos possivelmente envolvidos: PAS, Eto/Pto			
Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Transitória: 3-4 episódios ou duração <1 semana	Persistente: 5-7 episódios ou duração > 1 semana	> 7 dejeções, requerendo perfusão, fezes com sangue, hipotensão ortostática ou desequilíbrio electrolítico ou necessidade de > 2 litros de líquido intravenosos	Choque hipovolémico ou consequências fisiológicas exigindo hospitalização
<p>Conduta</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Convencer o paciente para que tolere um certo grau de flatulências e/ou diarreia no período inicial 2. Oriente o paciente para que aumente a ingestão de líquidos 3. Avalie outras possíveis causas de diarreia. A diarreia com febre e/ou sangue nas fezes indica causa bacteriana (enterite bacteriana ou colite pseudomembranosa por <i>C. difficile</i>, esta última em relação com o uso de quinolonas). Se o paciente for HIV+ avalie CD4 e considere outros patógenos oportunistas (CMV, Isospora, Microsporidium) 4. Avalie electrólitos (particularmente potássio) e desidratação se a diarreia for severa 5. Trate a diarreia não complicada /e só nos casos sem febre e sangue nas fezes) com Loperamida 4 mg (dose inicial) seguido de 2 mg com cada deposição, até um máximo de 10 mg/dia 			

Tabela 29. Toxicidade cutânea

Erupção cutânea, reações alérgicas e anafilaxia				
Fármacos possivelmente envolvidos: qualquer fármaco				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Sintomatologia	Leve eritema, prurido moderado	Erupção maculopapular extensa (com ou sem prurido)	Erupção papulovesicular, púrpura palpável, extensa (com ou sem prurido) mistura de descamação ou ulceração	Dermatite exfoliativa, envolvimento da membrana mucosa ou eritema multiforme ou suspeita de Steven Johnson ou necrose cutânea requerendo cirurgia
conduta	Manter TAT e administrar tratamento sintomático	Manter TAT e associar tratamento sintomático. Monitor de perto. Suspende se agravamento do quadro	Suspender todo o tratamento até a melhoria	Suspender todo o tratamento até a melhoria
			Não reintroduzir o medicamento suspeito	Internar
				Não reintroduzir o medicamento suspeito de novo

Conduta

- Nos casos de reação alérgica grave (grau 3-4), suspender todo o tratamento até a melhoria. Em caso de anafilaxia, tratar segundo os protocolos habituais (incluindo o uso de Adrenalina quando necessário). Em caso de Sd Stevens-Johnson, tratar com fluidoterapia endovenosa, medidas locais e antibioterapia de largo espectro em caso de suspeita de infecção
- Suspender de forma permanente o fármaco suspeito de causar a reação e nunca mais reintroduzir
- Avaliar e tratar outras possíveis causas de sintomas cutâneos (sama p ex)
- Uma vez a toxicidade cutânea leve/moderada for resolvida, reintroduza os fármacos, de forma sequencial (adicione um fármaco a cada 2 dias)

Tratamento Sintomático

Em caso de reações leves a moderadas, os seguintes tratamentos podem ser usados para alívio dos sintomas:

- Antihistamínicos
- Hidrocortisona creme para lesões não muito extensas ou localizadas
- A secura cutânea pode ser causa de prurido. Aconselhe para usar creme hidratante neutro. A secura cutânea e a hiperpigmentação são frequentemente referidos pelos pacientes em uso de Clofazimina. Tranquelize o paciente e explique que o quadro é reversível após finalizar o tratamento.

Tabela 30. Artralgia/artrite

Artralgia/artrite				
Fármacos possivelmente envolvidos: Z (menos frequente FQ, Bdq)				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Artralgia (dores articulares)	Dor articular leve não interferindo com a função	Dor articular moderada, e/ou dor interferindo com a função mas não com as atividades diárias	Dor severa, interferindo com as atividades diárias	Dor incapacitante
Artrite (inflamação da articulação)	Dor leve, com inflamação, eritema ou inchaço mas, não interferindo com a função	Dor moderada, com inflamação, eritema ou edema da articulação interferindo com a função mas não com as atividades diárias	Dor severa, com inflamação, eritema ou edema da articulação interferindo com as atividades diárias	Incapacidade permanente e ou desnutrição da articulação

Conduta

- Associe AINEs: Ibuprofeno 200mg 3 vezes/dia ou Indometacina 50mg 2 vezes/dia
- Repouso/imobilização da articulação
- Reduza a dose do fármaco (geralmente Pirazinamida) caso não comprometa a eficácia do regime
- Os níveis séricos de ácido úrico podem estar elevados nos pacientes em tratamento com Pirazinamida. Não há evidências que suportem o uso de Alopurinol para o tratamento das artralgias, ainda que em caso de crise de gota, este medicamento deva ser usado
- Se tumefacção aguda, eritema e calor estiverem presentes na articulação, deverá ser avaliada a possibilidade de punção aspirativa para o diagnóstico de gota, artrite infecciosas, TB articular etc

Tabela 31. Psicose

Psicose			
Fármacos possivelmente envolvidos: Cs, H, FQ, Eto/Pto			
Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Sintomas psicóticos leves	Sintomas psicóticos modernos (ex. Discurso incoerente, desorientação)	Sintomas psicóticos graves (ex. paranóide, desorganização extrema) mas sem indicação de hospitalização	Psicose aguda (ideia suicidas, status maniaco, alucinações). Atitudes que põem em risco a vida do paciente ou outrém. Está indicada hospitalização
<p>Conduta</p> <p>O fármaco com maior probabilidade é a cicloserina, seguida da Isoniazida em doses elevadas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender o fármaco suspeito por um período de 1 a 4 semanas, até a regressão dos sintomas psicóticos 2. Avaliar níveis de creatinina em todos os pacientes com quadro psicótico agudo, pois a deterioração da função renal poderá ter como consequência a elevação dos níveis de cicloserina e a psicose secundária 3. Se os sintomas moderados ou severos persistem apesar da suspensão, associar terapia com antipsicóticos (haloperidol) 4. Internar na Psiquiatria se houver risco de vida para o paciente ou para outros 5. Associar ou acrescentar a dose de Piridoxina até um máximo de 200mg/dia 6. Suspender definitivamente o medicamento se puder ser feito sem comprometer o esquema de tratamento (não reintroduzir) 7. Uma vez estabilizado o paciente, e se for necessário para garantir a eficácia do regime, reintroduzir o fármaco em doses reduzidas (Cicloserina, 500mg/dia). Se o quadro psicótico recorre, deverá suspender o medicamento definitivamente 8. Uma vez os sintomas psicóticos tenham resolvido e o paciente não esteja a receber cicloserina, os medicamentos antipsicóticos poderão ser retirados de forma progressiva. Se a cicloserina tiver sido mantida numa dose menor, o tratamento antipsicótico poderá ser mantido, ou o mesmo retirado pós avaliação /supervisão de um especialista (psiquiatra). Alguns pacientes terão que continuar recebendo tratamento antipsicótico ao longo de todo o tratamento para TB-MR (e suspenso depois do fim do tratamento, de forma gradual) <p>Nota: A história prévia de psicose não é uma contraindicação absoluta para o uso de Cicloserina, contudo pode aumentar o risco de psicose durante o tratamento. Nestes casos, evitar sempre que houver uma alternativa</p>			

Tabela 32. Depressão

Depressão			
Fármacos possivelmente envolvidos: Cs, FQ, H, Eto/Pto			
Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Sintomas depressivos leve/ou escala PHQ9 de depressão entre 1-9	Sintomas depressivos moderados, limitando actividades do dia a dia e/ou escala PHQ9 de depressão entre 10-14	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas depressivos severos, limitando os cuidados pessoais do dia-a-dia e/ou escala PHQ9 de depressão entre 15-19 • Não está indicada a hospitalização 	<ul style="list-style-type: none"> • Atitudes que colocam em risco a vida do paciente ou de outros • Escala PHQ9 de depressão entre 20-27 • está indicada a hospitalização
<p>Conduta</p> <ul style="list-style-type: none"> • O tratamento anti-TB pode contribuir para a depressão. Os sintomas depressivos poderão flutuar durante o tratamento • Avalie aspectos emocionais e socio-económicos de base. Aplique o formulário PHQ9 para avaliação de depressão antes de iniciar tratamento (anexo 13). Volte a aplicar o formulário sempre que suspeitar de depressão ao longo do tratamento • Forneça apoio psicossocial (ao paciente e família) • Se a depressão for marcada, inicie tratamento antidepressivo: amitriptilina, Fluoxetina. Os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) podem ser usados, mas devem ser evitados em pacientes em uso de Bedaquilina ou Delamanida. • Evite o uso de Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina e Anti-Depressivos Tricíclicos se o paciente recebe Linezolida (risco de síndrome serotoninérgica) • Diminua a dose do fármaco suspeito de causar depressão sempre que isso não comprometa a potência do regime. (reduzir a dose de Cicloserina e etionamida para 500mg/dia) • Suspenda o medicamento suspeito se puder ser feito sem comprometer a eficácia do regime 			

Tabela 33 Crises convulsivas

Crises convulsivas	
Fármacos possivelmente envolvidos: Cs, H, FQ, Imp	
<p>Conduta</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inicie por avaliar/tratar outras possíveis causas das crises convulsivas: infecção, epilepsia, meningite, encefalite, abstinência de álcool, hipoglicemia, AVC, tumores malignos, encefalite por toxoplasma em PVHS 2. Suspenda cicloserina, fluoroquinolonas e isoniazida até à resolução das crises 3. Inicie terapia para as convulsões (Carbamazepina, Fenitoína ou ácido valproico) 4. Aumente a dose de piridoxina até uma dose máxima de 200mg/dia 5. Avalie electrólitos séricos incluindo potássio, sódio, bicarbonato, cálcio, manganésio e cloro 6. Avalie a creatinina. A alteração da função renal pode resultar em níveis elevados de cicloserina, que podem ser a causa das convulsões. O ajuste da dose de cicloserina na presença de insuficiência renal poderá ser suficiente para controlar as convulsões 7. Uma vez resolvidas as convulsões, reinicie os medicamentos suspensos, um por um. A cicloserina não deverá ser reiniciada a menos que seja absolutamente necessária para garantir a eficácia do regime. Se tiver que usar cicloserina, prescreva a dose correspondente a um intervalo de peso inferior <p>Notas: Os medicamentos anticonvulsivantes geralmente deverão ser mantidos até o fim do tratamento ou até a suspensão do medicamento suspeito. O antecedente de convulsões não é uma contraindicação para nenhum dos medicamentos do esquema de TB-MR. Se um paciente tem crises epilépticas controladas e/ou recebe terapia anticonvulsivamente, evite usar cicloserina se tiver alternativa</p>	

Tabela 34. Hipotiroidismo

Hipotiroidismo			
Fármacos possivelmente envolvidos: Eto/Pto/PAS			
Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Leve	Moderado	Severo	Com risco potencial de vida
Sub-clínico. Hipotiroidismo (TSH 6-10mU/l, T4 livre normal)	Simples. Hipotiroidismo sem complicações, requer tratamento (TSH > 10mU/l)	Hipotiroidismo severo, com sintomas clínicos. Tratamento urgente.	Coma mixedematoso
<ul style="list-style-type: none"> • Muitos adultos irão precisar 100-150 mcg de levotiroxina por dia. Comece com o tratamento da forma seguinte: <ul style="list-style-type: none"> - Adultos jovens e saudáveis podem começar com 75-100mcg/dia - Os pacientes idosos devem começar com 50mcg/dia - Os pacientes com doença cardiovascular devem começar com dose de 25mcg/dia • Monitore os valores de TSH mensalmente aumente a dose de levotiroxina em 25mcg até que a TSH normalize (TSH < 5mU/l). • Ajuste a dose de forma mais lenta em pacientes idosos ou com patologia cardiovascular • As crianças eliminam a Tiroxina mais rápido que os adultos, pelo que a dose de reposição poderá ser maior nelas. • Crianças (4-15 anos): 4mcg/kg/dia (dose máx 200mcg). Crianças (1-3 anos): 10-15mcg/kg/dia (dose máx 200mcg) • O hipotiroidismo pode provocar prolongamento do intervalo QT. Em caso de prolongamento do intervalo QT deve ser avaliada a função tiroidea. <p>Nota: Pode-se considerar inicio de terapia em pacientes com TSH > 6 mU/L com doses menores de levotiroxina (25-50mcg). As alterações da função tiroidea resolvem após a suspensão dos medicamentos. O tratamento de substituição com Levotiroxina deverá continuar por 2-3 meses após ter finalizado o tratamento para TB-MR.</p>			

14.

MANEJO DOS CONTACTOS

Segundo a OMS, em média, 3,5-5,5% dos contactos próximos dos pacientes com TB pulmonar, tem no momento do rastreio TB activa. O rastreio de contactos é mandatório, para diagnosticar todos esses casos e colocá-los em tratamento.

Vários estudos indicam que se até 60-80% dos contatos próximos de casos-índice com TB-Resistente que desenvolvem TB activa, são também casos de TB-R.

14.1 Vantagens da investigação de contacto

- O tratamento precoce da TB-MR é mais eficaz comparado com a dos pacientes detectados tardiamente;
- Os contactos de pacientes com TB-MR podem ser tratados imediatamente com o regime padrão do caso-índice, evitando que inicie um regime ineficaz;
- A investigação de contacto da TB-MR previne a transmissão desta estirpe para outras pessoas dentro ou fora de casa;
- É uma excelente oportunidade para educar os membros da família sobre o risco de desenvolver TB, TB-MR e outras co-morbidades como o HIV.

14.2 Identificação e manejo de contactos de casos com TB-Resistente

Investigação de contacto deve ser integrada no manejo programático de rotina de TB-MR, e deve começar com a educação do paciente com TB-MR. O paciente deve ser educado sobre a infecciosidade de sua doença e o alto risco de transmissão para as pessoas que compartilham a mesma habitação com ele.

A equipa clínica responsável pelo paciente com TB-MR deve iniciar uma investigação de contactos listando todos os membros da família do doente e, também, será responsável por solicitar os exames complementares de diagnóstico necessários.

Os clínicos e/ou os Agentes comunitários devem visitar, entrevistar e rastrear os contactos imediatamente após o início do tratamento do caso índice, uma vez que podem desenvolver TB activa logo após a infecção. Devem assegurar que os contactos sintomáticos são pronta e correctamente investigados.

Os clínicos são responsáveis por garantir que os contatos próximos dos casos com TB-MR não recebam tratamento empírico para TB sensível.

14.3 Avaliação clínica e investigação de contatos de TB

O rastreio de rotina de todos os contatos domiciliares deve incluir:

- Perguntas sobre os sinais e sintomas da TB (tosse, febre, perda de peso, anorexia, astenia e etc).
- Uma história clínica detalhada sobre os factores de risco adicionais, pergunte o paciente sobre o seu estado serológico para HIV ou aconselhe-o a fazer o teste, caso desconheça o seu serostado.
- Exame físico minucioso.

Um contacto com quaisquer sintomas sugestivos de TB activa deve receber todas as seguintes intervenções:

- Avaliação por um médico, incluindo história clínica e exame físico.
- Radiografia de tórax para procurar sinais de TB activa (infiltrados, cavidades) ou inactivada (cicatrizes, granulomas). A radiografia de tórax deve ser mantida no processo clínico do paciente para ser comparada com as radiografias subsequentes caso o contacto continue apresentando sintomas ou desenvolver um novo sintoma no futuro. A radiografia de tórax deve ser feita mesmo quando se suspeita de tuberculose extrapulmonar uma vez que o contacto pode ter uma TB pulmonar assintomática ao mesmo tempo.
- Investigações bacteriológicas da expectoração:
 - Xpert MTB/RIF é o teste de diagnóstico inicial recomendado porque fornece rapidamente diagnóstico de TB e TB-R.
 - As amostras para a cultura e TSA/LPA devem ser enviadas para confirmação diagnóstica para todos os pacientes com Xpert MTB/RIF positivo e/ou negativo se houver forte suspeita de TB activa.

14.4 Manejo dos contactos sintomáticos

- Deve ser solicitado um teste que permita determinar rapidamente a existência de TB-Resistente (Xpert MTB/RIF, LPA), além de cultura e TSA;
- Iniciar tratamento TB-MR (empírico) com o mesmo esquema que o paciente-índice, independentemente do resultado de Xpert MTB, e enquanto se aguarda pelos resultados de LPA/Cultura+TSA. Entretanto, quando se recebe o LPA e/ou TSA convencional recomenda-se ajustar o tratamento, com base nos resultados destes testes.
- A cultura e TSA na tuberculose extrapulmonar é muitas vezes negativa. Esses contactos devem iniciar um regime TB-MR baseado no padrão de resistência do caso-índice.
- Sempre que possível, deve-se colher amostras para a Xpert, Cultura + TSA, LPA de aspirados pleurais, peritoneais ou líquido cefalorraquidiano, entre outros.

14.5 Manejo dos contactos assintomáticos

À medida que aumenta o risco de desenvolvimento de TB activa após a exposição com casos infecciosos, todos os contactos sem TB activa no momento da avaliação devem continuar a receber cuidados, acompanhamento clínico trimestral por um período de pelo menos dois anos.

Se houver suspeita de TB activa, deve ser feita uma avaliação clínica completa, conforme acima recomendado.

Todos os contactos e casos-índice devem ser educados / informados sobre:

- Motivo do aumento do risco de contacto;
- Manifestações clínicas que poderiam indicar TB;
- O período de risco após a exposição do caso índice;
- O maior risco de desenvolver TB em crianças e PVHS;
- Medidas de controlo de infecção a nível doméstico e outras situações de risco;
- A necessidade de triagem trimestral regular e acompanhamento clínico;

14.6 Tratamento preventivo de contactos de casos índice TB-MR

Aos contactos próximos (intra-domiciliares) de doentes com TB-MR/RR, após cuidadosa observação clínica e excluída a TB activa, poderão ser administrados o tratamento preventivo. Nas crianças, a exclusão da TB activa deve ser feita pelo clínico mais diferenciado da unidade sanitária, (de preferência pelo médico).

O tratamento preventivo será administrado a contactos de doente com TB-MR/RR que sejam crianças (menores de 15 anos), HIV positivos, Diabéticos, Malnutridos, doentes em quimioterapia ou em

tratamento com imunossuppressores.

O tratamento preventivo consistirá na administração de Levofloxacina 15 mg/kg durante 6 meses. São excluídos da profilaxia todos contatos de caso índice com resistência suspeita ou confirmada as fluorquinolonas.

O seguimento durante a profilaxia é mensal e após o termino o contacto passa a ser seguido de 3 em 3 meses durante 18 meses.

15. APOIO PSICOSSOCIAL E DIRECTA OBSERVAÇÃO DO TRATAMENTO

15.1 Apoio psicossocial

O programa Nacional de Controlo da Tuberculose introduziu um novo pacote para cuidados e tratamento de tuberculose que inclui o apoio psicossocial, com vista a melhorar a adesão e redução das perdas de seguimento.

15.1.2 Factores que favorecem a adesão:

- Boa relação entre o provedor de saúde e o paciente;
- Ter informação correcta sobre a doença;
- Fácil acesso aos serviços de saúde;
- Tempo de espera curto, para atendimento;
- Disponibilidade de medicamento sem custos para o paciente, incluindo para tratamento das reacções adversas;
- A existência de intervenções de suporte familiar e social.

15.1.3 Intervenções para melhorar a adesão

Implementação de uma estratégia diferenciada centrada no paciente tendo em conta a fase do tratamento e, considerando que as vivências do paciente são dinâmicas. As intervenções devem ter o seu foco nas necessidades actuais.

O pacote de suporte ao tratamento deve incluir:

- Aconselhamento sobre:
 - A doença;
 - O resultado do xpert MTB/RIF e/ou TSA;
 - A necessidade de iniciar e aderir ao tratamento para cortar a cadeia de transmissão;
 - As consequências da interrupção do tratamento;
 - Reacções adversas ao medicamento;
 - Envolvimento da família e outros membros da comunidade;
 - Planeamento familiar para todas as mulheres em idade fértil.
- Busca activa de pacientes faltosos e perdidos em seguimento;
- Visitas domiciliárias aos pacientes acamados;
- Suporte nutricional e/ou financeiro para todos pacientes com TB resistente.

Psicoeducação ao paciente, sua família e padrinho

Com o objectivo de obter o compromisso em relação ao plano de tratamento, as intervenções educacionais devem começar no início e continuar ao longo de todo o tratamento. Todos os profissionais de saúde incluindo os actores comunitários têm o dever de educar o paciente.

O material educativo deve ser elaborado de forma a que todos os profissionais de saúde transmitam a informação da mesma maneira e, deve ser ajustado tendo em consideração às questões sociais e culturais da população geral.

Informação a constar no material educativo:

- Causas da TB-Resistente, via de transmissão e aspectos ligados ao controlo de infecção no domicílio;
- Regimes de tratamento, a frequência da toma e duração do tratamento;
- Necessidade de realizar os exames de controlo, assim como outros testes laboratoriais para monitoria dos efeitos adversos;
- Importância da adesão ao tratamento e os riscos da interrupção do mesmo;
- Frequência com que o paciente deve ir à US;
- Rastreio dos membros do agregado familiar e outros contactos próximos;
- Estilo de vida saudável (redução e, se possível, interrupção do consumo de álcool, cigarros e outras drogas, cuidados nutricionais, exercício físico, etc).

15.1.4 Indicadores para avaliar a adesão ao tratamento.

Os pacientes aderentes normalmente apresentam as seguintes características:

- Conversão da cultura e baciloscopia para negativa;
- Melhoria clínica: redução dos sintomas, ganho de peso, etc;
- Ida diária à US, comprovada pelo cartão de tratamento.

15.2 Apoio social e económico

Muitas vezes o estado de saúde dos pacientes com TB-MR levam a baixa produtividade e desemprego, o que concorre para aumentar o sofrimento das famílias afectadas, contribuindo assim para que o paciente não seja aderente ao tratamento.

O tratamento longo aliado aos efeitos adversos dos medicamentos e alterações nas rotinas diárias, podem contribuir para o surgimento de perturbações mentais como a depressão e a ansiedade, que, poderão influenciar negativamente na adesão ao tratamento. O apoio emocional aos pacientes com TB-MR pode ajudar a melhorar a adesão e, conseqüentemente, levar à cura.

Nota: O suporte psicológico institucional deverá ser oferecido a todos os pacientes TB-MR durante todo o tratamento de acordo com o calendário pré-estabelecido. Em casos especiais, o paciente deve ser encaminhado ao psicólogo e/ou técnico de psiquiatria para uma avaliação especializada de acordo com a sua necessidade.

O técnico de apoio psicossocial e o padrinho, devem trabalhar juntos para monitorar o tratamento e, aconselhar em caso de sinais de má adesão. São aconselhados que se façam grupos de apoio com ex-pacientes ou na fase final de tratamento, para partilhar a sua experiência e encorajar aos novos pacientes a aderirem o tratamento.

Pacotes de apoio

A motivação do paciente geralmente diminui quando este começa a sentir-se melhor e isso pode comprometer o plano de tratamento.

O uso de pacotes de apoio ao paciente é uma estratégia eficaz no auxílio a adesão ao tratamento. Estes pacotes incluem alguns subsídios disponibilizados aos pacientes para apoiá-los nos custos inerentes aos cuidados e tratamento.

Os pacotes de apoio disponíveis são:

1. Cuidados de saúde gratuitos;
2. Atenção legal (Atestado de doença ou junta médica de saúde, etc);
3. Subsídio de transporte e/ou cesta básica de alimentos (deve conter vários itens alimentares para complementar a dieta e facilitar a recuperação rápida do paciente.

No início do tratamento deverá ser feita uma avaliação psicossocial ao paciente, de modo a identificar os factores de risco que poderão condicionar a adesão e avaliar as necessidades.

Grupos de apoio

Os grupos de apoio permitem que os pacientes TB-MR se socializem e dêem apoio moral uns aos outros:

- A periodicidade dos encontros deve ser mensal;
- Um profissional de saúde deve facilitar os grupos de apoio;
- Os actores comunitários das áreas com casos de TB-MR devem fazer parte do grupo;
- A participação é aberta a todos os pacientes em tratamento;
- Pacientes que terminaram o tratamento podem também ser convidados para transmitir suas experiências durante o curso do seu tratamento;
- No final de cada reunião, o facilitador e co-facilitador deve discutir e desenhar estratégia para colmatar os problemas auscultados durante a sessão.

15.3 Directa observação do tratamento (DOT)

O DOT é um dos principais componentes da gestão da TB-MR e, a sua implementação ajudará a evitar a amplificação de resistência. Todas as tomas devem ser rigorosamente observadas, independentemente deste ser institucional ou comunitário.

O DOT não deve colocar uma carga sobre os pacientes e suas famílias, portanto, deve ser conduzido no local onde é mais conveniente para o paciente. O provedor pode ser um profissional de saúde ou um membro da comunidade treinado para o efeito (padrinho).

O Padrinho deve ser escolhido pelo paciente, para melhores resultados, e aconselha-se que este não seja membro da sua família. O membro da família pode ser padrinho de DOT se nenhuma outra pessoa for identificada.

O Padrinho é responsável por supervisionar a ingestão oral em casa ou em qualquer local apropriado para o paciente. Deverá informar o provedor de saúde no prazo de 24 horas após uma dose esquecida.

Quando o DOT é totalmente baseado na comunidade:

- O paciente deve comparecer às consultas médicas de acordo com o calendário estabelecido. Durante a consulta deverá ser feito o aconselhamento de seguimento da adesão;
- Todas as doses orais são observadas pelo padrinho no domicílio do doente;
- Durante a fase intensiva, se indicado, um enfermeiro deve administrar a injeção num local adequado e conveniente para o paciente.

Quando o DOT é combinado instituição/comunidade:

- A US deve ser a mais próxima possível da casa do doente;
- Durante a fase intensiva o medicamento deve ser administrado nas manhãs. Caso o paciente tenha intolerância a mais de dois medicamentos, o outro será administrado na comunidade sob supervisão do agente comunitário;
- O padrinho supervisionará também as tomas durante os fins-de-semana e feriados.

As duas estratégias podem ser adoptadas, dependendo da situação do paciente.

Alguns pacientes têm limitação para visitar a US, quer seja por terem uma situação clínica delicada, horários de trabalho complicados, sofrerem de doença mental, por se tratar de crianças ou terem idade avançada.

Em algumas comunidades onde não houver US próximas, o paciente terá acesso ao tratamento através do DOT comunitário após avaliação clínica e de adesão na US de notificação.

O padrinho geralmente observa as doses tomadas em casa do paciente, e, em casos excepcionais, o doente pode ir à casa do padrinho, para assegurar confidencialidade por exemplo.

Ocasionalmente pode ser administrado o DOT em outros lugares, como o local de trabalho do paciente. Se o local de trabalho tiver uma sala de consultas, a mesma pode ser usada. Nesses casos, os empregadores desempenham um papel importante no apoio à adesão e, devem ser envolvidos como parte da equipa.

Nota:

Nenhum paciente com TB-Resistente deve fazer o tratamento sozinho e sem supervisão. Sempre que for diagnosticado um paciente, o supervisor deve identificar um activista comunitário/padrinho de preferência da mesma área de residência do paciente para observar a toma dos medicamentos desde o início até ao fim.

Caso o paciente não se sinta confortável, o supervisor deve solicitar que o paciente indique alguém que lhe possa ajudar/supervisar o tratamento.

15.4 Princípios gerais do DOT

- Os medicamentos prescritos são administrados em toma única diária, sob directa observação do tratamento, a menos que haja algum impedimento clínico;
- Os injectáveis devem ser administrados 5 dias por semana (de segunda a sexta);
- O tratamento deve ser administrado no local escolhido pelo paciente;
- O provedor de saúde deve verificar a dose e, em seguida, administrar para evitar erro de dosagem;
- Antes de oferecer os medicamentos, deve perguntar o nome do paciente e confirmar na ficha de tratamento;
- A injeção deve ser administrada por um profissional de saúde;
- A injeção deve ser administrada após os medicamentos orais;
- Depois de tomar os medicamentos o paciente bebe água, em seguida deve mostrar a boca, o copo as palmas das mãos;
- O paciente seguinte só é atendido quando o provedor confirma que o paciente anterior tomou todos os medicamentos;
- Se o paciente estiver ausente e/ou não toma os medicamentos o provedor de DOT da US de seguimento deve informar à US de notificação diariamente;
- Se houver ocorrência de efeitos adversos, o provedor deve notificar, tratar e/ou referir o paciente para a US de notificação;
- Depois de administrar toda a medicação, o provedor marca com "X" a confirmação da toma no cartão de tratamento de TB-MR.

16.

MANEJO DAS FALTAS E PERDAS DE SEGUIMENTO

Todos os esforços devem ser envidados para evitar que o paciente com TB-MR/XR interrompa o tratamento ou abandone. Acções devem ser levadas a cabo quando o paciente não aparece na unidade sanitária dois dias consecutivos, para evitar que este abandone definitivamente o tratamento.

Acções a serem implementadas:

A visita de reintegração aos pacientes faltosos e perdidos em seguimento (coordenada pelo supervisor de TB).

No 1º e 2º dia da falta

→ **Paciente com telefone:**

- Deve ser efectuada uma chamada no mesmo dia ou no dia imediatamente a seguir;
- Se o paciente não retornar ao terceiro dia, coordena-se com o activista responsável pela zona e efectua-se a busca ao domicílio.

→ **Paciente sem telefone:**

- No terceiro dia da falta, faz-se a visita de reintegração ao domicílio.

Paciente recusa-se a retornar à US

- Explorar com o paciente as alternativas do DOT;
- Avaliar a necessidade de envolvimento dos líderes comunitários e de outras entidades locais.

Em caso de pacientes retornados após perdas de seguimento, antes de reiniciar o tratamento:

- Discutir o caso clínico com o comité de gestão clínica da US de notificação;
- Discutir com o paciente e o actor comunitário que lhe segue no tratamento a melhor estratégia para melhorar a adesão;
- O doente deve passar pelo menos uma sessão de aconselhamento para reforço da adesão (sempre que possível, esta sessão deverá acontecer com a presença de uma pessoa de apoio identificada pelo paciente). A depender dos factores de risco identificados, poderá ser necessário realizar mais sessões de aconselhamento.

Nota: Reiniciar o tratamento tendo em consideração os problemas que levaram a sua interrupção para evitar a ocorrência de episódios recorrentes de abandono ou fraca adesão.

16.1 Manejo clínico das interrupções ao tratamento

A. Pacientes na fase intensiva ou de manutenção que não tomam algumas doses:

Todas doses perdidas devem ser completadas antes de passar o doente para a fase de manutenção, assim como todas doses devem ser completadas durante a fase de manutenção antes de terminar o tratamento.

B. Pacientes que interrompam o tratamento por menos de 1 mês:

Deve continuar com o tratamento depois de ser feita a avaliação da adesão, completar as doses em falta e, em paralelo, solicitar o teste de resistência de segunda linha (LPA/ TSA) e tomar decisões de acordo com ao resultado destes testes. As análises de rotina (BK, cultura e outras) devem ser remarcadas de acordo com o calendário revisto.

16.2 Manejo clínico dos pacientes perdidos do seguimento

Denomina-se perda de seguimento aos pacientes que interrompem o tratamento por pelo menos 30 dias;

Princípios gerais:

1. Sessão de aconselhamento para reinício do tratamento;
2. Colher amostra para Baciloscopia, cultura, LPA e TSA de 2ª linha;
3. Realizar Rx do tórax;
4. Solicitar audiômetro e ECG;
5. Enquanto aguarda-se pelos resultados laboratoriais, o paciente reinicia o tratamento com o regime que esteve a fazer anteriormente e regista-se como Pós-perda de seguimento;
6. O tratamento deve ser ajustado com base nos resultados laboratoriais caso seja necessário.

17. MANEJO DAS FALÊNCIAS DE TRATAMENTO

17.1 Avaliação dos pacientes em risco de falência

Embora a falência não seja aceite antes dos 6 meses de tratamento, a conversão bacteriológica pode não ter sido alcançada, por isso, os pacientes que não mostram sinais de melhoria após quatro meses de tratamento têm maior risco de falência.

Todos os pacientes que apresentam evidências clínicas, radiológicas de doença activa, ou reaparecimento de baciloscopia e/ou cultura positiva depois de 4 meses de tratamento devem ser avaliados os seguintes aspectos:

1. Confirmação da adesão ao tratamento:
 - Verificar a ficha de tratamento e discutir com o paciente, o padrinho e o voluntário de DOT;
 - Avaliar a situação socioeconómica do paciente, pois pode interferir na adesão ao tratamento;
 - Avaliar a presença de efeitos adversos durante o tratamento, que podem levar à administração inadequada de medicamentos;
 - Confirmar que a administração dos medicamentos é sob DOT.
2. Avaliar a presença de patologias concomitantes e interacções medicamentosas que diminuam a concentração/absorção dos medicamentos;
3. Presença de infecção por micobactérias não-tuberculosas podem imitar falência terapêutica, então essa condição também deve ser excluída;
4. Revisão dos testes de rotina, normalmente as baciloscopias e culturas são usados como marcadores de adesão ao tratamento:
 - Uma única cultura positiva na presença de boa evolução clínica pode ser devida a erro laboratorial ou contaminação da amostra. Neste caso, as culturas negativas subsequentes ajudam a provar que não se tratava de falência terapêutica;
 - Baciloscopias positivas com culturas negativas pode ser causada por bacilos mortos e, sendo assim, não se trata de falência terapêutica;
 - Baciloscopias e culturas negativas repetidas, na presença de situação clínica e radiológica deteriorada podem indicar presença de bronquectasias, doenças pulmonares obstrutivas crónicas ou abscesso pulmonar, e não de Tuberculose Resistente.

17.2 Conduta em caso de falência terapêutica

- Solicitar os testes laboratoriais de segunda linha (LPA e TSA) para avaliar a resistência a outros medicamentos;
- Submeter o caso clínico para revisão no comitê Provincial de TB-MR para apoiar na revisão do regime de tratamento com base dos resultados laboratoriais;
- Se for confirmada a falência, esse paciente deve ser classificado como falência de tratamento na coluna da avaliação de tratamento;
- Deve ter um novo registo e ser notificado como tratamento pós-falência e reclassificado como TB-XR;

18.

CONTROLO DE INFECÇÃO NO CONTEXTO DA TB-MR

O Controlo de Infecção em TB, faz parte das componentes cruciais no pacote de medidas de prevenção e controlo de TB-Resistente. Estas medidas visam reduzir a disseminação da doença em locais onde há maior susceptibilidade de transmissão, principalmente onde são atendidos pacientes HIV positivos e as condições de infraestruturas não são adequadas, ou onde temos pacientes com TB-Resistente activa como é o caso da maioria das unidades sanitárias do país.

Em termos de transmissibilidade não difere da TB sensível. Porém, a TB-MR acarreta muitos mais riscos para saúde do paciente, é difícil de tratar, o tratamento é longo, e isso resulta em resultados de tratamento desfavoráveis.

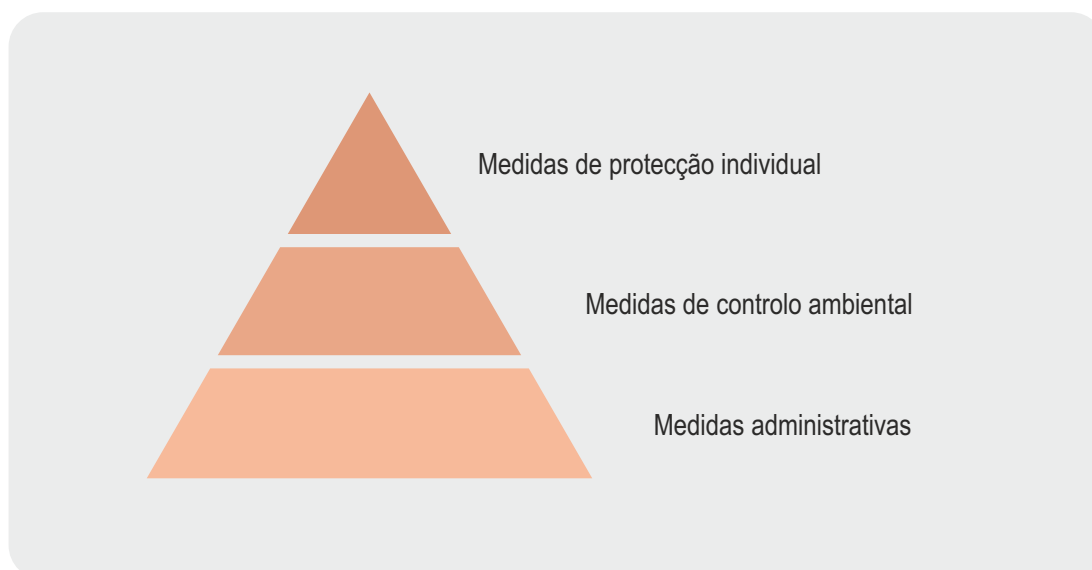
Esta actividade é da obrigação de todos os intervenientes sem excepção, desde o paciente, sua família, comunidade em que está inserido, todos os profissionais de saúde, dentre clínicos e pessoal de apoio até ao chefe máximo da US.

Existem três níveis de medidas de controlo de infecção que incluem:

1º nível: Medidas administrativas;

2º nível: Medidas de controlo ambiental;

3º nível: Medidas de protecção respiratória individual



18.1 Medidas administrativas

As medidas administrativas devem ser sempre o primeiro recurso, pois, são menos dispendiosas, bastante preventivas, especialmente em países com poucos recursos como Moçambique, e estas cobrem uma variedade de actividades de saúde pública, tais como:

- Identificação dos pacientes com tosse;
- Avaliação dos casos suspeitos, em ambulatório;
- Separação de todos os casos potencialmente infecciosos;
- Diagnóstico e tratamento precoce de casos de TB infecciosa;
- Educação dos pacientes (Etiqueta da Tosse);
- Priorização do doente com tosse em todos os serviços;
- Redução da exposição no laboratório;
- Minimizar o tempo de permanência nas unidades sanitárias;
- Elaborar um plano de controlo de infecção ao nível da US, incluindo formação dos trabalhadores de saúde.

Medidas administrativas no internamento

- Recomenda-se que os pacientes com TB sejam tratados em regime ambulatório, e a hospitalização só para os casos complicados. Entretanto, os pacientes com TB-XR devem ser internados até à conversão da baciloscopia;
- Internar os pacientes com TB numa enfermaria separados dos pacientes com outras patologias;
- A enfermaria deve, idealmente, estar localizada num edifício separado e em quartos individualizados. Se não for possível, estes devem estar numa área separada e as medidas de controlo de infecção devem ser reforçadas e rigidamente seguidas;
- A circulação dos visitantes e pacientes deve ser limitada e estritamente controlada:
 - Deve haver informação na porta do quarto que veda o acesso à pessoas não autorizadas;
 - Os pacientes são aconselhados a passar maior parte do seu tempo em áreas ventiladas;
 - Antes de cada visita, os familiares devem ser informados em relação ao risco de transmissão;
 - Encoraja-se que as visitas aconteçam em locais abertos e ventilados;
 - A visita deve ser limitada e de curto tempo;
 - Ajustar o fluxo de movimentação dos pacientes evitando a passagem desnecessária em locais onde estejam pessoas sem TB e vice-versa.
- Durante as visitas os pacientes devem usar máscaras cirúrgicas, para evitar a contaminação dos seus familiares, separados numa distância entre duas camas de 1,8m em diante e os visitantes devem usar o respirador N95.

Protocolo de Isolamento de pacientes com TB-MR/XR:

Todo o paciente com necessidade de internamento (que apresente co-mobilidade, complicações ou que resida muito distante da US e que justifique internamento) sempre que possível devem ser separados de acordo com os princípios de controlo de infecção para TB. Ou seja:

- Separe os BK positivos dos negativos e extrapulmonares;
- Os pacientes com TB-MR confirmada ou suspeita dos com TB sensível;
- Os pacientes com TB-XR dos TB-MR;
- Os pacientes com TB-MR internados devem ficar isolados em quartos separados e até que haja conversão das baciloscopias;
- Pacientes com TB-MR devem estar separados dos pacientes HIV positivos ou com outro tipo de imunodepressão;
- Trabalhadores de saúde imunodeprimidos por qualquer causa não devem assistir pacientes com TB-MR ou trabalhar em áreas onde os mesmos estejam internados ou são atendidos.
- Os trabalhadores de saúde devem instruir os pacientes de TB-MR quanto à etiqueta da tosse, importância do uso da máscara;
- O comité de Prevenção e Controlo de Infecção hospitalar (PCI) deve ser notificado sobre a admissão dos pacientes com TB-MR para manter a vigilância, orientar nas medidas de controlo, acom-

panhar e orientar os trabalhadores de saúde que trabalham na área. O grupo do PCI deve também orientar quanto à suspensão do isolamento destes pacientes.

18.2 Medidas de controlo ambiental

Estas têm como objectivo reduzir a concentração de partículas infecciosas em locais que tenham pacientes suspeitos ou confirmados com TB. Fazem parte das principais medidas de controlo ambiental as seguintes:

- A remodelação das salas para permitir que haja ventilação natural adequada;
- Instalação de lâmpadas ultravioletas nas salas de espera ou enfermarias de TB ou salas com alto risco de transmissão;
- Instalação de extractores de ar, pressão negativa, filtro Hepa entre outros;
- A disponibilidade de ventoinhas nos gabinetes de consulta com o objectivo de direccionar o ar.

Ventilação

A ventilação natural pode ser muito efectiva principalmente quando for cruzada (janelas/portas em lados opostos).

Se a ventilação natural sozinha não for suficiente, outros dispositivos mecânicos podem ser usados para aumentá-la:

- Ventiladores de hélice simples. Os ventiladores de hélice misturam o ar em uma sala, diluindo partículas infecciosas espalhando-as por toda a sala. Este efeito de diluição deve ser combinado com um mecanismo que permita continuamente que o ar novo entre na sala e o ar velho saia.
- Turbinas de telhado movidas a vento, o ar quente sobe e é removido pelas turbinas, a vantagem é que não necessita de energia.

Radiação Ultravioleta

O *M. tuberculosis* é sensível à radiação UV-C presente nas lâmpadas ultravioleta, a radiação solar é ultravioleta mas, não tem efeito sobre o bacilo, contrariamente ao que se pensava antes.

A lâmpada ultravioleta (UV) germicida é uma lâmpada fluorescente, sem a deposição de pó de vidro como cobertura interna, que é responsável por transformar a radiação ultravioleta gerada pela lâmpada em luz visível sem a cobertura, a lâmpada emite apenas a radiação ultravioleta capaz de matar microrganismos a ela expostos. Esta emite raios no comprimento de onda de 253,7 nm, que é o comprimento com efeito bactericida. Os microrganismos atingidos pela radiação UV sofrem modificação no ADN ou ARN, pela formação de dímeros de pirimidina, que formados entre moléculas adjacentes, podem interromper a replicação ou a transcrição levando à morte da bactéria.

As lâmpadas de radiação UV são reservadas para as áreas de risco (sala de colheita de expectoração, indução de expectoração, áreas pouco ventiladas, áreas de espera e enfermarias).

18.3 Medidas de protecção respiratória individual

A protecção respiratória individual é a última linha de defesa contra a infecção nosocomial por MTB e, deve sempre ser usada em combinação com as medidas de controlo administrativo e ambiental. As medidas de protecção respiratória individual servem para reduzir a inalação de aerossóis já produzidos e, os respiradores são um complemento valioso para as medidas administrativas e ambientais de controlo de infecção.

Os trabalhadores de saúde devem usar os respiradores nas seguintes situações:

- Salas de isolamento para pacientes com TB ou TB-M(X)R;

- Durante a indução da expectoração ou outros procedimentos que produzam tosse;
- Salas de broncoscopia;
- Áreas de autópsias;
- Áreas de espirometria;
- Durante a cirurgia de emergência em pacientes suspeitos ou com TB confirmada.

Os doentes nas unidades sanitárias devem usar máscaras cirúrgicas para diminuir o risco de transmissão da TB.

É extremamente importante a educação dos trabalhadores de saúde e pacientes de como usar/conservar os equipamentos de protecção individual.

18.4 Controlo de infecção na comunidade e a nível da residência do paciente

Intensificar acções para a redução da transmissão de TB-MR na comunidade através da identificação atempada dos casos presuntivos de TB-MR e referir para que seja feito o diagnóstico precoce e início de tratamento.

Educar os pacientes, seus familiares e a comunidade sobre os sinais e sintomas de TB e, necessidade de apoiar o paciente no seu tratamento de modo que ele possa terminar e reduzir a transmissão da doença.

Medidas administrativas

- Visita à residência do paciente, verificar o nº do agregado familiar, nº de quartos, disponibilidade de janelas, etc;
- Testar os familiares para HIV e rastrear para TB, lembrando que, idealmente, as pessoas portadoras de HIV não podem cuidar de pacientes com TB-MR;
- Aconselhar o paciente em relação à etiqueta da tosse, uso de máscara cirúrgica e outras medidas;
- As mães com TB-MR e BK positivo que estejam a amamentar devem deixar o bebé sob o cuidado de outra pessoa e, sempre que estiver com o bebé, deve sentar em lugares bem ventilados ou ao ar livre, e usar sempre uma máscara cirúrgica até que a baciloscopia e/ou cultura sejam negativas;
- Aconselhar os pacientes a minimizar o contacto com crianças durante os primeiros meses de tratamento;
- Investigação regular dos contactos, a cada 3 meses, com particular atenção para as crianças menores de 5 anos, familiares imunocomprometidos (HIV positivos, diabéticos, portadores de cancro).

Medidas ambientais:

- Melhorar a ventilação natural e entrada de sol para dentro da residência;
- Aconselhar o paciente a dormir em quartos separados, bem ventilado, durante os primeiros meses de tratamento;
- Os espaços comuns devem estar bem ventilados, mantendo portas e janelas abertas;

Medidas de protecção respiratória individual

- O paciente com TB-MR ou bacteriológicamente confirmado deve usar uma máscara cirúrgica sempre que estiver em contacto com outros familiares até que a baciloscopia e/ou cultura sejam negativas;
- Qualquer pessoa saudável que tenha que estar próxima do paciente deverá usar um respirador N95, principalmente quando estiver em espaços fechados. As medidas de control ambiental e de protecção respiratória individual devem continuar até que a baciloscopia/cultura sejam negativas;

18.5 Controlo de infecção durante o transporte dos pacientes:

- Usar veículos com compartimentos separados, entre o paciente e o motorista;
- As janelas devem ser mantidas abertas;
- O paciente deve usar máscara cirúrgica;
- O pessoal de saúde incluindo o motorista devem usar respirador N95;
- O paciente deve ser educado em relação à etiqueta da tosse;
- Se o paciente tiver que dormir num hotel durante o tratamento, assegure que durma sozinho, num quarto que não tem comunicação com os quartos adjacentes;

18.6 Cuidados para os profissionais de saúde

- Devem ser educados em relação à TB e TB-MR;
- Devem ser rastreados para TB aquando da sua contratação e, fazer rastreio semestralmente, aconselhamento e testagem para HIV;
- Os planos de controlo de infecção, algoritmos e outro material de apoio devem estar disponíveis para os profissionais que trabalham no sector de TB e enfermarias de pacientes com TB e TB-MR;
- Os profissionais que apresentarem sintomas de TB devem ser examinados sem demora. O primeiro teste de diagnóstico deve ser o Xpert MTB/RIF, seguido de cultura, LPA, TSA e Rx do tórax;
- Os profissionais diagnosticados devem iniciar tratamento de acordo com as normas nacionais e, participar das sessões para adesão ao tratamento;
- Todos profissionais de saúde que trabalham no sector de TB ou enfermarias de TB devem usar respiradores N95;
- Os profissionais de saúde imunodeprimidos por qualquer causa (HIV, Diabetes) não devem trabalhar em contacto com pacientes com TB.

19.

DESAFIOS RELACIONADOS COM OS PACIENTES COM TB-MR/XR

Uma série de factores precisam de ser considerados e abordados ao manejar pacientes com TB-MR.

a) Preocupações da Comunidade

Alguns pacientes infecciosos ou que tenham falência de tratamento precisam de regressar às suas comunidades e famílias. A divulgação da condição dos pacientes à família, ao empregador e aos contactos próximos precisam de ser discutidos com todas as partes afectadas de modo a evitar que haja discriminação dos pacientes.

É necessário que, as medidas de controlo de infecção estejam a ser implementadas na comunidade e na residência do paciente, para assegurar a protecção das populações vulneráveis (crianças, HIV positivos, etc), assim como acções para melhorar a literacia e redução de estigma.

b) Trabalho

A TB bem como a TB-R muitas vezes afecta pacientes em idade produtiva. Esses homens e mulheres contribuem para o sustento da família. A necessidade de sustentar a família fazem com que ele continue trabalhando mesmo que o seu estado de saúde seja muito deteriorado, resultando em atraso a ida às US.

É importante aconselhar o paciente a interromper as suas actividades durante pelo menos a fase intensiva do tratamento, para reduzir o risco de exposição da doença para os seus colegas de trabalho e, para que ele tenha mais tempo para cuidar de si.

O profissional de saúde deve assegurar que todos os pacientes tenham um atestado ou junta médica;

- ➔ O paciente pode voltar ao trabalho quando apresentar cultura negativa e tiver aptidão física;
- ➔ Encoraja-se ao paciente para regressar ao trabalho assim que tiver culturas negativas, de forma que haja reintegração social e melhoria do sustento da sua família.

Alguns pacientes podem não querer regressar ao trabalho com receio de voltar a ficar doente e, para esses casos, há necessidade de se reforçar o aconselhamento.

Para os pacientes desempregados, devem ser implementadas estratégias de apoio económico.



ANEXOS



Formulário de submissão de casos clínicos de TB para discussão

(Todos dos campos são de preenchimento Obrigatório)

Identificação do paciente:		
Nome:	Telefone:	Profissão:
NIT		Idade:
Provincia _____, Distrito _____, US _____		
Peso:	Sexo: F () M ()	Grávida: S () N ()

Motivos para envio do caso: (por favor assinale)

- XR (Rif, INH, Injectável e fluoroquinolona)
- Pré-XR (Rif, INH, mais resistência a uma injetável ou fluoroquinolona).
- Doente MR para substituição dos medicamentos (por causa dos efeitos adversos)
- MR com ambas mutações *inhA* e *KatG*
- Mulher grávida
- Menores de 18 anos
- Informação mensal sobre o paciente com TB-XR, pré-XR ou TB-MR que esteja em tratamento com novos medicamentos (Bedaquilina e ou Delamanide)
- Outro

Resumo da História Clínica: (Incluindo a história da doença actual, resistência a medicamentos, comorbilidade cardiovasculares, renais, hepáticas, história de neoplasias, etc)

História do TARV

Data		Regime	Comentários	
Início	Fim			
Data de início de tratamento de tuberculose:				
História de tratamento anterior (escrever a categoria do doente, ex: caso novo)	Data do início	Data do fim	Linha de tratamento (escrever as siglas de cada medicamento, ex: 4DFC)	Resultado de tratamento

Exames complementares

Data								
Xpert MTB/RIF								
Culturas								
BK								
Hgb								
Na ⁺								
K ⁺								
Ureia								
Creatinina								
AST (GOT)								
ALT (GPT)								
HIV								
Cd4 (se HIV+)								
Carga Viral (se HIV +)								
Peso (Kg)								
Altura (cm)								

Resultados do TSA e LPA (R= resistente; S=sensível)

Data	Método*	H	R	E	S	Z	km	Cm	Ofx	Lfx	Mfx	Pto	Cs	PAS	Lzd	Bdq	Dlm

***Escrever se o teste de resistência foi LPA ou TSA**

<p>Descrição ou foto do RX, se disponível:</p> <p>Descrição do ECG (não esqueça do Intervalo QTc) se disponível:</p> <p>Resultado da Audiometria se disponível:</p> <p>OBSERVAÇÕES:</p>
<p>Nome e contacto (telefone e e-mail) do profissional que solicita:</p> <p>Data:</p>
<p>Comentários do Comité Nacional:</p> <p>Decisão do Comité Nacional:</p> <p>Data:</p>
<p>Assinatura dos Membros do Comité:</p> <p>1 .</p> <p>2 .</p> <p>3 .</p> <p>4 .</p> <p>5 .</p> <p>Versão 2.2 Maio 2018</p>

Anexo 2: Posologia Regime padronizado com medicamentos orais (adultos e crianças ≥ 15kg)

MEDICAMENTO		30-35 KG	36-45 KG	46-55 KG	56-70 KG	>70 KG	Comentário
Bedaquilina (Bdq) Comprimidos 100 mg		400mg (4 comp) por 14 dias; depois diminuir para 200mg (2 comp) nas Segundas, Quartas e Sextas feiras					1 vez/dia; Dose de indução durante as 2 primeiras semanas
	Dose diária	<35Kg: 300 mg 1 vez ao dia; >35Kg: 600 mg 1 vez ao dia					1 vez/dia
Linezolid (Lzd) Comprimidos 600 mg	Nº comprimidos	1/2 comp	1	1	1	1	No regime padronizado LNZ é administrado apenas durante a fase intensiva
	Dose diária	750 mg	750 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1 vez/dia
Levofloxacina (Lfx) Comprimidos 250 mg	Nº Comprimidos	3	3	4	4	4	1 vez/dia
	Dose diária	100 mg					1 vez/dia
Clofazimina (Cfz) Cápsulas 100 mg	Nº Cápsulas	1	1	1	1	1	1 vez/dia
	Dose diária	500 mg	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg	1 vez/dia. Se intolerância, dividir a dose em 2 tomas diárias
Cicloserina (Cs) Cápsulas 250 mg	Nº Cápsulas	2	2	2	3	3	1 vez/dia. Se intolerância, dividir a dose em 2 tomas diárias

Anexo 3: Posologia de outros MAT para regimes individualizados em pacientes com TB-MR/XR ou intolerância aos medicamentos do regime padronizado (adultos)

MEDICAMENTO		30-35 KG	36-45 KG	46-55 KG	56-70 KG	>70 KG
Delamanida (Dlm)	Dose diária: 200mg	100 mg duas vezes por dia				
Comprimidos 50 mg	nº comprimidos	2 +2	2 +2	2 +2	2 +2	2 +2
Etionamida (Eto)/ Protionamida (Pto)	Dose diária: 500-750 mg	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg	1000 mg
Comprimidos 250 mg	nº comprimidos	2	2	3	3	4
Acido p-aminosalicilico (PAS)	Dose diária: 8 g (dividir em 2 tomas)	8 g	8 g	8 g	8 g	8-12 g
Saquetas de 4 g	nº saquetas	1+1	1+1	1+1	1+1	2+1
Isoniazida em altas doses(H^{HD})	Dose diária: 10mg/kg, max 600mg	300mg	400mg	500mg	600 mg	600mg
Comprimidos 300 mg e 100 mg	nº comprimidos	1 comp 300 mg	1 comp 300 + 1 comp 100 mg	1 comp 300 + 2 comp 100	2 comp 300 mg	2 comp 300 mg
Pirazinamida	Dose diária 20-30 mg/kg	800 mg	1000 mg	1200 mg	1600 mg	2000 mg
Comprimidos de 400 mg	nº comprimidos	2	2.5	3	4	5
Imipenem/cilastatina (Imp/cln)	1000 mg de Imipenem/1000 mg Cilastatina duas vezes por dia					
pó para solução injectável	(Diluição em solução salina e infusão lenta 40-60 min)					
Meropenem (Mpm)	1000 mg tres vezes por dia					
pó para solução injectável	(Diluição em solução salina e infusão lenta 40-60 min)					
Moxifloxacina (Mfx)	Dose diária	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Comprimidos 400 mg	Nº Comprimidos 400 mg	1	1	1	1	1

Dosagem de Capreomicina/Kanamicina injectável ¹				
15mg/kg/dia (max1g!) 5 vezes/semana ²				
Atenção: Diluir uma ampola (1 gr) em 2 ml de água destilada para obter uma concentração de 500mg/ml				
<33kg	34-40kg	41-50kg	51-60kg	≥ 61kg
1ml (500mg)	1.25ml (625mg)	1.5ml (750mg)	1.75ml (825mg)	2ml (1000mg)

Anexo 4: Posologia Regime padronizado com medicamentos orais para TB-MR em crianças

Grupo A		Grupo B			Grupo C			
mg/kg	Formulação disponível	Bedaquina	Linezolid	Levofloxacina (lfx)	Cicloserina (Cs)	Clofazimina (Ctz)	Delamanida	
			10-12 mg/kg/dia > 16kg; 15mg/kg/dia < 16 kg	15-20 mg/kg	15-20 mg/kg	2-3 mg/kg	3-4mg/kg/dia dividido em 2 tomas diárias	
		Comp	Comp	Comp	Capsula	Capsula	Comp	
		100 mg	150 mg	100 mg (dispersível) ****	250 mg (diluir 1 caps em 10 ml de água ^{***})	50 mg	50 mg	
		1 vez/dia	1 vez/dia	1 vez/dia	De preferência 1 vez/dia (dividir em 2 tomas se intolerância)	1 vez/dia (para pesos baixos dar a cada 2 ou 3 dias)	12/12 horas	
< 4.9		Consultar com especialista em TB-MR pediátrica para crianças com peso inferior a 6 kg e para recém-nascidos < 28dias						< 4.9
5-5.9			0.5	1	5 ml (0.5)	1 (a cada 3 dias)	5-5.9	
6-6.9			0.5	1.5	5 ml (0.5)	1 (a cada 3 dias)	6-6.9	
7-7.9			0.5	1.5	5 ml (0.5)	1 (a cada 3 dias)	7-7.9	
8-8.9			1	1.5	5 ml (0.5)	1 (a cada 3 dias)	8-8.9	
9-9.9			1	2	7.5 ml (0.75)	1 (a cada 3 dias)	9-9.9	
10-10.9			1	2	7.5 ml (0.75)	1 (dias alternados)	10-10.9	
11-11.9			1	2.5	7.5 ml (0.75)	1/dia	11-11.9	
12-12.9			1.5	2	1	1/dia	12-12.9	
13-13.9			1.5	3	1	1/dia	13-13.9	
14-14.9			1.5	3	1	1/dia	14-14.9	
15-15.9			1.5	3	1	1/dia	15-15.9	

Anexo 4: Continuação

Grupo A		Grupo B			Grupo C		
mg/Kg	Bedaquilina	Linezolide	Levofloxacina (lrx)	Cicloserina (Cs)	Clofazimina (Ctz)	Delamanida	
Formulação disponível	Comp	Comp	Comp	Capsula	Capsula	Comp	
	100 mg	150 mg / 600 mg	100 mg (dispersível)*** / 250 mg	125 mg / 250 mg (diluir 1 caps em 10 ml de água****)	50 mg / 100 mg	3-4mg/Kg/dia dividido em 2 tomas diárias	
	1 vez/dia	1 vez/dia	1 vez/dia	De preferência 1 vez/dia (dividir em 2 tomas se intolerância)	1 vez/dia (para pesos baixos dar a cada 2 ou 3 dias)	12/12 horas	
16-16.9	2 comp/1 vez x dia x 14 dias; depois 1 comp/dia Segunda, Quarta e Sexta	1.5	3.5	1	1/dia	0.5 - 0.5	16-16.9
17-17.9		1.5	3.5	1.5 (1.5)	1/dia	0.5 - 0.5	17-17.9
18-18.9		2	3.5	1.5 (1.5)	1/dia	0.5 - 0.5	18-18.9
19-19.9		2	4	1.5 (1.5)	1/dia	0.5 - 0.5	19-19.9
20-20.9		2	4	1.5 (1.5)	1/dia	0.5 - 0.5	20-20.9
21-21.9		2	4	1.5 (1.5)	1/dia	0.5 - 0.5	21-21.9
22-22.9		2	4.5	1.5 (1.5)	1/dia	0.5 - 0.5	22-22.9
23-23.9		2	4.5	1.5 (1.5)	1/dia	1 - 1	23-23.9
24-24.9		2	5	1.5 (1.5)	1/dia	1 - 1	24-24.9
25-25.9		2	5	2	1/dia	1 - 1	25-25.9
26-26.9			5	2	1/dia	1 - 1	26-26.9
27-27.9			5	2	1/dia	1 - 1	27-27.9
28-28.9			5	2	1/dia	1 - 1	28-28.9
29-29.9			5	2	1/dia	1 - 1	29-29.9

*Os comprimidos dispersíveis devem ser dissolvidos em água antes de serem administrados

**As cápsulas de Cicloserina 250 mg devem ser abertas e o conteúdo diluído em 10 ml de água. Deverá ser administrada a parte correspondente de solução segundo o peso # O ajuste de alguns MAT nesta faixa de peso é complexo. Estes casos deverão ser consultados com um especialista em TB-MR pediátrica.


Anexo 5: Posologia de outros MAT para regimes individualizados em pacientes com TB-MR/XR ou intolerância aos medicamentos do regime padronizado (crianças)


mg/kg	Etambutol (E)	Pirazinamida (Z)	Isoniazida (Ihd)	Amikacina (Am)	Moxifloxacina (Mfx)	"Protonamida (Pto)/ Etonamida (Eto)"	PAS	mg/kg
Formulação disponível	15-25mg/kg	30-40mg/kg	15-20mg/kg	15-20mg/kg	7.5-10mg/kg	15-20mg/kg	150-200mg/kg	Formulação disponível
	Comp	Comp	Comp	Ampola com 1 g diluída em 4 ml de água destilada	Comp	Comp	Saquetas 4 gramas	
	100mg [†]	150mg (dispersível)**	100mg	250mg/ml	100mg (dispersível)**	Etonamida 12.5mg (dispersível)**	Administrar a dose correspondente usando o copo graduado (em mg)	
	400mg	400mg	300mg	1 vez/dia	400mg	Protonamida/ Etonamida 250mg	a cada 12 horas	
	1 vez/dia	1 vez/dia	1 vez/dia	1 vez/dia	1 vez/dia	De preferência 1 vez/dia (dividir em 2 tomas se intolerância)		
< 4.9			Consultar com especialista em TB-MR Pediátrica para crianças com peso inferior a 5 Kg e para neonatos < 28 dias					< 4.9
5-5.9	1	1	1	0.3ml (75mg)	0.5	1	500mg	5-5.9
6-6.9	1.5	1.5	1	0.4ml (100mg)	1	1	750mg	6-6.9
7-7.9	1.5	1.5	1	0.4ml (100mg)	1	1	1000mg	7-7.9
8-8.9	1.5	2	1	0.5ml (125mg)	1	1.5	1000mg	8-8.9
9-9.9	2	2	2	0.6ml (150mg)	1	1.5	1000mg	9-9.9
10-10.9	2	2	2	0.6ml (150 mg)	1	1.5	1000mg	10-10.9
11-11.9	2.5	2.5	2	0.7ml (175mg)	1	2	1500mg	11-11.9
12-12.9	2.5	2.5	2	0.8ml (200mg)	1	2	1500mg	12-12.9
13-13.9	3	3	3	0.8ml (200mg)	1	2	1500mg	13-13.9
14-14.9	3	3	3	0.9ml (225mg)	1.5	2.5	1500mg	14-14.9
15-15.9	3	4	3	0.9ml (225mg)	1.5	2.5	2000mg	15-15.9
16-16.9	3.5	3.5	3	1ml (250mg)	2	2.5	2000mg	16-16.9
17-17.9	3.5	3.5	3	1.1 ml (275mg)	2	3	2000mg	17-17.9
18-18.9	3.5	4	3	1.1ml (275mg)	2	3	2000mg	18-18.9
19-19.9	4	4	3	1.2 ml (300 mg)	2	3	2500mg	19-19.9
20-20.9	4	4	3	1.2ml (300mg)	2.5	3	2500mg	20-20.9
21-21.9	4.5	4.5	4	1.3ml (325mg)	2.5	3.5	2500mg	21-21.9
22-22.9	4.5	4.5	4	1.4ml (350mg)	2.5	3.5	2500mg	22-22.9
23-23.9	4.5	4.5	4	1.4ml (350mg)	2.5	3.5	3000mg	23-23.9
24-24.9	5	5	4	1.5ml (375mg)	2.5	3.5	3000mg	24-24.9
25-25.9	5	5	4	1.5ml (375mg)	2.5	4	3000mg	25-25.9
26-26.9	5	6	5	1.6ml (400mg)	2.5	4	3000mg	26-26.9
27-27.9	5	6	5	1.7ml (425mg)	2.5	4	3500mg	27-27.9
28-28.9	5	6	5	1.7ml (42 mg)	2.5	4	3500mg	28-28.9
29-29.9	5	6	5	1.8ml (450mg)	2.5	4	3500mg	29-29.9

* Etambutol 100 mg existe em formulação dispersível e em formulação normal

**Todos os comprimidos dispersíveis devem ser dissolvidos em água antes de administrar

Anexo 11: Resumo trimestral de avaliação de tratamento

 REPÚBLICA FEDERAL DO BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE	PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE PNCT	Mod. SIS-PNCT-R-05				
		UF: _____ Município: _____ Província: _____ Número: _____ / 20____ Telefone (município): _____ / 20____				
RESUMO TRIMESTRAL DE RESULTADOS INTERMEDIÁRIOS DE TRATAMENTO DE TUBERCULOSE RESISTENTE (6 MESES)						
Tipo de Paciente	1 Sit. de Risco: não convertida à cultura	Resultados de Conversão* da Cultura ao 6º mês				
		2 Cultura Negativa	3 Cultura Positiva	4 Outros	5 Perda de Seguimento	6 Sem Possibilidade de Cultura
1) Casos TB MDR e Resistentes (TR-RDR)						
2) Casos TB Polirresistentes (TR-PR)						
3) Casos TB MDR e Polirresistentes						
* Para os pacientes em risco de conversão da cultura ao 6º mês, os resultados devem ser avaliados no final do 6º trimestre de tratamento.						
Nome do(a) Coordenador(a) do Programa: _____ Cargo: _____ Data: ____/____/20____						
* Pacientes em risco de conversão da cultura ao 6º mês de tratamento.			Pacientes em Risco de conversão da cultura ao 6º mês de tratamento.			
** Pacientes em risco de conversão da cultura ao 6º mês de tratamento.			Pacientes em Risco de conversão da cultura ao 6º mês de tratamento.			
*** Pacientes em risco de conversão da cultura ao 6º mês de tratamento.			Pacientes em Risco de conversão da cultura ao 6º mês de tratamento.			

 REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE MINISTÉRIO DA SAÚDE	PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLO DA TUBERCULOSE PNCT	Mod. SIS-PNCT: 05 US: _____ Distrito: _____ Província: _____ Serviço: _____ Data: ____/____/____																																
REQUISIÇÃO PARA ANÁLISE DE MICOBACTERIOLOGIA																																		
(A) 1. Nome: _____ Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Idade: _____ Telefone: _____ NIT: ____/____/____ NID: ____/____/____ Profissão: _____ Residência: _____ Quarteirão: _____ Casa N.º _____ Ponto de referência: _____ Nome de pessoa de contacto: _____ Contacto: _____ Província: 1.US pública 1.1. Cons. TARV 1.2 SMI 2. Clínica Privada 3. Agente Comunitário 4. APE 5. PMT 6. Outro																																		
2. LEPROSA		TUBERCULOSE																																
Baciloscopia <input type="checkbox"/>	Baciloscopia <input type="checkbox"/>	Cultura <input type="checkbox"/>																																
TSA <input type="checkbox"/>	Xpert MTB/RIF <input type="checkbox"/>	LPA <input type="checkbox"/>																																
		Identificação da Microbactéria <input type="checkbox"/>																																
		TSA 1ª Linha <input type="checkbox"/>																																
		TSA 2ª Linha <input type="checkbox"/>																																
		LPA 2ª Linha <input type="checkbox"/>																																
		Outro <input type="checkbox"/>																																
		Outro <input type="checkbox"/>																																
CONTEXTO DO EXAME																																		
3 Condições do paciente		4 Motivo do pedido																																
<input type="checkbox"/> Imunodepressão Outra _____ ATS <input type="checkbox"/>		Diagnóstico <input type="checkbox"/> Controlo <input type="checkbox"/> Mês _____																																
5 Tipo de Paciente	6 Contexto de resistência	7 Grupo de risco																																
<input type="checkbox"/> Caso Novo <input type="checkbox"/> Previamente Tratado <input type="checkbox"/> Desconhecido	<input type="checkbox"/> Suspeita TB-MR <input type="checkbox"/> Suspeita TB-XR <input type="checkbox"/> TB-MR confirmada <input type="checkbox"/> TB-XR confirmada <input type="checkbox"/> Outro (especifique) _____	<input type="checkbox"/> Retratamento <input type="checkbox"/> Não converteu <input type="checkbox"/> Trab. Saúde <input type="checkbox"/> Outro (especifique) _____																																
		<input type="checkbox"/> Contacto com TB-R <input type="checkbox"/> Mineiros <input type="checkbox"/> Prisioneiro Genótipo 1/MTB/RIF Res stbrt & Rifampicina																																
		8 Amostra																																
		<input type="checkbox"/> Expectoração <input type="checkbox"/> Outro (Especifique) _____																																
9 Nome legível do clínico: _____ Contacto: _____ e-mail: _____ Data: ____/____/20____																																		
Aspecto da amostra *	Amostra 1: _____	Amostra 2: _____																																
Data e hora de colheita	____/____/20____ ____:____:____H	____/____/20____ ____:____:____H																																
Data e hora de entrega	____/____/20____ ____:____:____H	____/____/20____ ____:____:____H																																
(B) Resultado de microscopia Tipo de coloração: ZN <input type="checkbox"/> AUR <input type="checkbox"/>																																		
		<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4">Resultado</th> <th rowspan="2">Data</th> </tr> <tr> <th>N.º Lab</th> <th>Neg</th> <th colspan="2">Carga Bacilar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td>____/____/____</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td>____/____/____</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="3"> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Cantagem exacta</th> <th>+</th> <th>++</th> <th>+++</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ZN: (1-8 bacilos/100 campos. AUR: 1-19 BAAR/40 campos)</td> <td>ZN: (10-99 bacilos/100 campos. AUR: 20-199 BAAR/40 campos)</td> <td>ZN: (1-10 bacilos/100 campos. AUR: 200-499 BAAR/40 campos)</td> <td>ZN (> 10 bacilos/100 campos. AUR: > 500 BAAR/40 campos)</td> </tr> </tbody> </table> </td> </tr> </tbody> </table>	Resultado				Data	N.º Lab	Neg	Carga Bacilar						____/____/____					____/____/____			<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Cantagem exacta</th> <th>+</th> <th>++</th> <th>+++</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ZN: (1-8 bacilos/100 campos. AUR: 1-19 BAAR/40 campos)</td> <td>ZN: (10-99 bacilos/100 campos. AUR: 20-199 BAAR/40 campos)</td> <td>ZN: (1-10 bacilos/100 campos. AUR: 200-499 BAAR/40 campos)</td> <td>ZN (> 10 bacilos/100 campos. AUR: > 500 BAAR/40 campos)</td> </tr> </tbody> </table>			Cantagem exacta	+	++	+++	ZN: (1-8 bacilos/100 campos. AUR: 1-19 BAAR/40 campos)	ZN: (10-99 bacilos/100 campos. AUR: 20-199 BAAR/40 campos)	ZN: (1-10 bacilos/100 campos. AUR: 200-499 BAAR/40 campos)	ZN (> 10 bacilos/100 campos. AUR: > 500 BAAR/40 campos)
Resultado				Data																														
N.º Lab	Neg	Carga Bacilar																																
				____/____/____																														
				____/____/____																														
		<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Cantagem exacta</th> <th>+</th> <th>++</th> <th>+++</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ZN: (1-8 bacilos/100 campos. AUR: 1-19 BAAR/40 campos)</td> <td>ZN: (10-99 bacilos/100 campos. AUR: 20-199 BAAR/40 campos)</td> <td>ZN: (1-10 bacilos/100 campos. AUR: 200-499 BAAR/40 campos)</td> <td>ZN (> 10 bacilos/100 campos. AUR: > 500 BAAR/40 campos)</td> </tr> </tbody> </table>			Cantagem exacta	+	++	+++	ZN: (1-8 bacilos/100 campos. AUR: 1-19 BAAR/40 campos)	ZN: (10-99 bacilos/100 campos. AUR: 20-199 BAAR/40 campos)	ZN: (1-10 bacilos/100 campos. AUR: 200-499 BAAR/40 campos)	ZN (> 10 bacilos/100 campos. AUR: > 500 BAAR/40 campos)																						
Cantagem exacta	+	++	+++																															
ZN: (1-8 bacilos/100 campos. AUR: 1-19 BAAR/40 campos)	ZN: (10-99 bacilos/100 campos. AUR: 20-199 BAAR/40 campos)	ZN: (1-10 bacilos/100 campos. AUR: 200-499 BAAR/40 campos)	ZN (> 10 bacilos/100 campos. AUR: > 500 BAAR/40 campos)																															
Nome legível do técnico de laboratório: _____ Data: ____/____/20____																																		
Resultado de Xpert MTB/RIF																																		
		<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="7">Resultado</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">N.º Lab</th> <th colspan="3">Complexo Mycobacterium tuberculosis</th> <th colspan="3">Resistência a rifampicina</th> </tr> <tr> <th>Detectado</th> <th>Não Detectado</th> <th>Inválido</th> <th>Rif +</th> <th>Rif -</th> <th>Indeterminado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Resultado							N.º Lab	Complexo Mycobacterium tuberculosis			Resistência a rifampicina			Detectado	Não Detectado	Inválido	Rif +	Rif -	Indeterminado												
Resultado																																		
N.º Lab	Complexo Mycobacterium tuberculosis			Resistência a rifampicina																														
	Detectado	Não Detectado	Inválido	Rif +	Rif -	Indeterminado																												
Nome legível do técnico de laboratório: _____ Data: ____/____/20____																																		

Anexo 13: Instrumento de rastreio de sintomatologia psicopatológica (PHQ-9)

Durante as últimas 2 semanas, com que frequência você se sentiu incomodado(a) por qualquer um dos problemas abaixo?				
Perguntas	Nenhuma vez	Vários dias	Mais de metade dos dias	Quase todos os dias
1. Teve pouco interesse ou prazer em fazer as coisas?				
2. Sentiu-se "em baixo", triste ou sem esperança?				
3. Teve dificuldade para apanhar sono ou continuar a dormir, ou dormiu mais do que o normal?				
4. Sentiu-se cansaço ou com falta de energia?				
5. Teve falta de apetite ou comeu demais?				
6. Sentiu que não gosta de si mesmo ou que é um(a) fracassado(a) ou decepcionou a si ou à sua família?				
7. Teve dificuldade em concentrar-se ou prestar atenção nas coisas, como ler o jornal, escutar rádio ou ver televisão?				
8. Movimentou-se ou falou tão lentamente que outras pessoas poderão ter notado. Ou o oposto: esteve agitado(a) a ponto de andar de um lado para o outro muito mais do que é normal?				
9. Pensou que seria melhor estar morto(a), ou em magoar-se de alguma forma?				
PONTUAÇÃO				
TOTAL				

Anexo 14: Instruções para o uso de respiradores N95.

Os respiradores N95 devem ser correctamente usados, seguindo todos os passos ilustrados nas figuras que se seguem:

1. Pegar o respirador por fora e adaptar ao nariz e queixo.
2. Passar primeiro a fita superior para a nuca .
3. Depois passar a fita inferior para o meio da cabeça .
4. Por fim, ajustar delicadamente o respirador ao nariz usando as duas mãos (com dedo indicador e dedo médio).

Nota:

Existem muitos tipos de respiradores N95, a demonstração acima é um exemplo de um dos modelos. Leia sempre as instruções de uso do respirador do fornecedor.

Os mesmos podem ser reutilizáveis, desde que sejam conservados em locais limpos e secos.



Este comitê terá encontros trimestrais para discussão de casos e, será liderado pelo ponto focal TB-MR do PNCT. Em casos de necessidade os encontros podem ter uma regularidade mais curta ou terão seções extraordinárias para resolver questões pontuais.

Composição

- Ponto focal TB-MR no PNCT
- Médico (Pneumologista, pediatra ou outro especialista) com experiência na gestão de TB-Resistente
- Pontos focais de TB/HIV do PNCT e do Programa de HIV/SIDA
- Representante do Laboratório Nacional de Referência
- Representante do departamento de farmácia
- Um representante dos parceiros (numa base rotativa)
- Clínicos dos centros de excelência da Tuberculose

Função e papel:

Acompanhar e avaliar a implementação da gestão programática de TB-Resistente aos medicamentos, aconselhar o MISAU sobre como melhorar a PMDT, e sobre como melhorar as práticas e políticas de controlo da infecção.

Actividades

1. Estabelecer e gerir o quadro para a gestão da Tuberculose-Resistente aos medicamentos no país;
2. Fornecer orientação e contributos para o desenvolvimento/ actualização de directrizes para o diagnóstico e tratamento da TB-Resistente aos medicamentos e controlo de infecção;
3. Decidir de forma consensual, o processo de inscrição de pacientes para tratamento;
4. Decidir sobre o regime de tratamento padrão e outras orientações a serem adoptadas;
5. Realizar análises regulares sobre o regime de tratamento a seguir aos resultados de TSA;
6. Estabelecer um sistema de vigilância para TB-Resistente baseado nas orientações da OMS para a gestão da TB-Resistente e utilizar os dados para avaliação do programa;
7. Em conjunto com o INS, garantir que o LNR forneça diagnósticos com garantia de qualidade de TB-Resistente;
8. Garantir a ligação do LNR com o SLNR para a EQA e segunda linha de TSA;
9. Garantir que a política nacional de controlo da infecção da TB inclui a componente TB-MR e, é regularmente actualizada com base nas directrizes internacionais;
10. Garantir que uma boa gestão dos medicamentos para a implementação da PMDT;
11. Estabelecer um plano de capacitação no manejo da TB-Resistente e controle de infecção em todos os níveis;
12. Fazer advocacia para recursos adequados para implementação da PMDT, particularmente para medicamentos, produtos de laboratório e medidas de controlo de infecção;
13. Considerar pesquisa operacional para melhorar a implementação da TB-MR, particularmente o novo estudo de prevalência da TB-MR em 2014.

Este comitê realizará encontros mensais para monitoria dos casos existentes na província e, será liderado pelo ponto focal provincial de TB-MR de cada província.

Composição

- Ponto focal provincial de TB-MR
- Supervisor Provincial de TB
- Chefe do laboratório provincial
- Supervisor Provincial de HIV/SIDA
- Chefe do depósito provincial de medicamentos
- Assistente social
- Médico internista
- Médico pediatra
- 2 médicos generalistas

Função:

Acompanhar e avaliar a gestão clínica dos pacientes de TB-Resistente a drogas, para aconselhar sobre o manejo clínico de pacientes individuais de TB-MR, e, aconselhar a DPS sobre como melhorar a PMDT.

Actividades

- Acompanhar e avaliar o processo de diagnóstico de todos os casos de TB-MR na província;
- Monitorar e avaliar os resultados do tratamento de segunda linha de todos os pacientes com TB-MR na província;
- Realizar revisões regulares de todos os pacientes a nível dos centros de tratamento;
- Aconselhar e capacitar médicos e enfermeiros sobre os problemas e dilemas na gestão de pacientes individuais de TB-MR, efeitos secundários e reacções adversas aos medicamentos;
- Aconselhar e capacitar médicos e enfermeiros sobre a gestão de casos de TB mono e poli-resistente a drogas;
- Aconselhar a DPS sobre os diferentes aspectos relacionados com a TB-MR;
- Criar uma unidade de tratamento de TB-MR dirigida pelo ponto focal provincial de TB-MR ou outro clínico qualificado, para fornecer apoio técnico e orientação para o início do tratamento e acompanhamento de casos complicados;
- Identificar uma unidade de internamento para todos os casos complicados e críticos de TB-MR;
- Garantir uma unidade de internamento para os casos de TB-MR para garantir a adesão, gestão dos principais efeitos colaterais e apoio aos pacientes;
- Garantir que os serviços de DOT estão disponíveis para todos os pacientes em tratamento;
- Garantir o fluxo de informação sobre os paciente a todos os níveis.

<p>Ponto Focal de TB-MR</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Criar a nível provincial um grupo técnico multidisciplinar, para discutir casos complicados ou a necessidade de iniciar o tratamento de novos casos de TB-XR; • Coordenar a realização de reuniões periódicas (mensais) para discussão de casos de TB-MR e; discutir a situação epidemiológica na província; • Semanalmente deve entrar no Gxalert e coordenar/monitorar com os pontos focais distritais o início de tratamento dos pacientes diagnosticados e, à 6ª feira reportar ao Ponto focal Nacional o ponto de situação dos pacientes diagnosticados; • Monitorar o sistema de envio de amostras e a recepção dos resultados a nível provincial: <ul style="list-style-type: none"> ○ Compilar as listas de pedidos de cultura, TSA/LPA, e enviar para o ponto focal nacional; ○ Garantir que as amostras cheguem ao LNRT com qualidade e correctamente embaladas e transportadas; ○ Contactar o LNRT para saber do ponto de situação da recepção das amostras; ○ Encaminhar os resultados para os distritos de proveniência dos pacientes; • Monitorar a prescrição de tratamento de casos diagnosticados de TB-XR a nível provincial; • Organizar os processos de casos a apresentar e discutir com o Comité provincial; • Enviar ao comité nacional os casos clínicos complicados de TB-MR e os de TB-XR para definição da linha de tratamento e pedidos de medicamentos; • Fazer relatórios mensais (clínico) de todos pacientes tratados com Bedaquilina/Delamanida e enviar para o comité nacional; • Garantir que todos os pacientes TB-MR/XR tenham acesso aos testes auxiliares (audiologia, ECG, outros testes laboratoriais) como recomendado nas normas nacionais; • Preencher e enviar a base de dados nominal para o nível central de acordo com o calendário estatístico; • Realizar na província a formação em serviço e seminários sobre TB-MR e controlo de infecção para profissionais de saúde; • Controlar a requisição e distribuição de medicamentos na província; • Coordenar com o supervisor provincial o reporte de dados actualizados para o nível central; • Semanalmente monitorar a introdução de informação no SIS-TB; • Em coordenação com o supervisor provincial realizar visitas de supervisão e elaborar os respectivos relatórios; • Advocar para a disponibilização de um quarto ou enfermaria para o internamento de pacientes com TB-Resistente caso haja necessidade; • Coordenar as sessões TB-MR ECHO.
<p>Médico/ Técnico de medicina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fazer acompanhamento mensal dos pacientes. • Preparar plano de tratamento individual para cada paciente. • Assegurar acesso universal ao tratamento anti-retroviral para todos os pacientes co-infectados. • Admissão de todos os pacientes elegíveis para garantir adesão ao tratamento e, monitorar as reações às drogas, alternativamente iniciar tratamento numa unidade sanitária, próximo da residência do paciente, dadas as condições para DOT. • Fornecer ao Comité provincial os processos clínicos e possíveis alterações de regime de cada paciente. • Preencher o formulário de notificação de efeitos colaterais e reportar ao Comité os medicamentos prescritos. • Supervisar as actividades dos enfermeiros nas unidades periféricas. • Acompanhamento de pacientes em tratamento nas unidades sanitárias periféricas. • Preparar a alta e os planos de acompanhamento de pacientes admitidos até à conclusão do tratamento. • Assegurar a educação dos pacientes, suas famílias e todos os trabalhadores de saúde sobre TB-MR.
<p>Supervisor Provincial de TB</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Coordenar com o laboratório provincial o transporte das amostras. • Receber os resultados, enviá-los para os distritos e monitorar o início do tratamento. • Coordenar actividades colaborativas de TB/HIV com a secção de HIV na província. • Coordenar com a equipe do depósito de medicamentos provincial sobre a quantificação e a requisição de medicamentos, e reportar para o nível central. • Coordenar a distribuição de medicamentos a nível provincial. • Monitorar as actividades do programa a nível de distrito, manter registos actualizados, produzir e enviar relatórios periódicos.

Responsável Provincial do Laboratório	<ul style="list-style-type: none"> • Garantir a disponibilidade de consumíveis e reagentes, incluindo novos testes de diagnóstico. • Garantir o envio atempado das amostras para o laboratório de referência regional/ nacional TB. • Receber, registar e encaminhar os resultados para o supervisor provincial/ distrital e técnicos de laboratório a nível distrital.
Responsável do depósito provincial de medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Quantificar e requisitar medicamentos a nível central em coordenação com o supervisor provincial de TB. • Receber e distribuir as drogas para o nível de distrito. • Reportar também sobre os efeitos secundários aos medicamentos notificados para o sector de vigilância farmacêutica. • Controlar o stock de drogas a nível distrital e provincial. • Assegurar a disponibilidade de consumíveis de laboratório na província.
Otorrinolaringologista	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar e providenciar acompanhamento de todos os casos de TB, referidos para atenção. • Recomendar gestão de casos de acordo com a grau de audição do paciente.
Psicólogo clínico / Psiquiatra	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar, aconselhar e apoiar os pacientes a fim de garantir a adesão ao tratamento.
Assistente Social / Conselheiro	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar visitas domiciliárias, educar pacientes e familiares. • Identificar e referir contactos para diagnóstico. • Conduzir acompanhamento activo dos abandonos e acompanhá-los às unidades sanitárias.

Anexo 17: Comité Distrital de Gestão de TB-MR

Este comité será liderado pelo médico chefe distrital.

Composição:

- ➔ Médico chefe distrital
- ➔ Supervisor distrital do PNCT
- ➔ Ponto focal do distrito para HIV/SIDA
- ➔ Clínicos treinados para tratar TB-MR
- ➔ Supervisor Distrital de laboratório distrital
- ➔ Chefe distrital do depósito de medicamentos / farmácia
- ➔ Psicólogo / técnico de psiquiatria
- ➔ Assistente social

Actividades

- ➔ Identificar um quarto isolado com condições de internamento, numa enfermaria para admitir pacientes com TB-MR, dirigido por um médico qualificado para iniciar o tratamento e fazer o acompanhamento.
- ➔ Garantir DOT institucional.
- ➔ Garantir que todos os pacientes são internados pelo menos por 2 meses até a adesão e a tolerância às drogas seja assegurada. (Em outras situações, os pacientes podem iniciar o tratamento em casa, se as condições de DOT forem respeitadas)
- ➔ Enviar resumo de informações sobre os pacientes para o Comité provincial de gestão de TB-MR.
- ➔ Fazer o registo dos pacientes, elaborar e apresentar relatórios trimestrais à DPS.
- ➔ Providenciar apoio social e educação para o paciente e família.
- ➔ Preparar plano de alta para os pacientes internados e fazer acompanhamento após o término do tratamento.
- ➔ Realizar visitas regulares aos pacientes para acompanhamento

Função e responsabilidades da equipa distrital

Médico/técnico de medicina	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticar, prescrever tratamento, e fazer acompanhamento mensal. • Desenhar plano individual de tratamento para cada paciente. • Iniciar o tratamento de todos os casos de TB-R após cuidadosa avaliação clínica. • Realizar consulta clínica durante o acompanhamento mensal. • Enviar um resumo do processo clínico e das alterações ao comité distrital. • Registrar e reportar ao distrito todos os efeitos colaterais das drogas. • Transferir para o nível provincial todos os casos graves e complicados. • Educar a todos os funcionários em TB-Resistente
Supervisor	<ul style="list-style-type: none"> • Coordenar com o laboratório distrital o envio das amostras. • Receber resultados, enviar ao médico e monitorar o início do tratamento. • Garantir o DOT institucional. • Comunicar o início do tratamento a nível provincial. • Coordenar com o depósito de medicamentos do distrito, o processo de quantificação e requisição de medicamentos, e enviar para o nível provincial. • Coordenar a distribuição de medicamentos a nível do distrito. • Monitorar as actividades do programa a nível de distrito • Manter os registos actualizados, elaborar e apresentar relatórios regularmente. • Coordenar actividades colaborativas de TB/HIV com programa de HIV a nível de distrito. • Realizar visitas domiciliárias para avaliar e recomendar medidas de controlo de infecção. • Avaliar os contactos.
Pessoa responsável pelo laboratório distrital	<ul style="list-style-type: none"> • Garantir o transporte adequado das amostras para o laboratório provincial • Receber, registar e enviar os resultados de volta para o supervisor do distrito
Chefe do depósito de medicamentos do distrito	<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer medicamentos para o tratamento dos pacientes. • Monitorar os stocks a todos os níveis, em conjunto com o clínico responsável pela gestão dos casos de TB-MR.
Técnico de psiquiatria	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar, fazer aconselhamento para garantir a adesão ao tratamento. • Atender pacientes com distúrbios psicológicos e ajudar a avaliar a imputabilidade dos sintomas dos medicamentos de segunda linha.
Assistente social /Conselheiro	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar visitas domiciliárias, educação do paciente e dos outros membros do agregado familiar e, iniciar investigação dos contactos. • Conduzir a procura dos abandonos e encaminhá-los à unidade de tratamento. • Prestar apoio não-clínico (acesso à alimentação, luta contra o estigma, referir para apoio social...)



Ministério da Saúde
Programa Nacional de
Controlo da Tuberculose



INSTRUÇÕES PARA COLHEITA DE AMOSTRA DE EXPECTORAÇÃO

1ª AMOSTRA NO DIA DA CONSULTA

 <p>1 Certifique-se que no seu frasco está escrito o seu nome e a data da colheita.</p>	 <p>6 Expire e inspire por mais duas vezes. A 3ª vez, force a tosse até a retirada da expectoração, do peito para a boca.</p>
 <p>2 Lave a boca bochechando apenas com água (se tiver prótese dentária remova-a).</p>	 <p>7 O volume da amostra deverá ser de pelo menos 5ml (veja a marca na figura ao lado). Se não conseguir os 5 mL, repita os passos 5 e 6 para garantir boa qualidade de amostra. <i>Nota: Evite pôr saliva.</i> Feche o frasco, apertando bem a tampa.</p>
 <p>3 Relaxe e leve o tempo necessário para colher a sua expectoração.</p>	 <p>8 Embrulhe o frasco com papel.</p>
 <p>4 Num local ao ar livre, certifique-se de que ninguém esteja por perto, especialmente crianças, inspire profundamente e suspenda a respiração por alguns segundos e expire.</p>	 <p>9 Coloque o frasco embrulhado no papel com a tampa virada para cima num saco plástico e faça um nó e vá directo ao laboratório.</p>
 <p>5 1ª inspire depois expire: inspire e expire por mais duas vezes. A 3ª vez, force a tosse até a retirada da expectoração, do peito para a boca.</p>	

2ª AMOSTRA – EM CASA

1º PASSO


Antes de dormir, beba um copo de água e durma sem almofada.

2º PASSO

Ao acordar, não coma, não beba, não fume e nem escove os dentes antes de colher a amostra.

3º PASSO

Siga os passos de 1 à 10 da orientação da colheita de expectoração no dia da consulta.

		DEPARTAMENTO FARMACÊUTICO SECTOR DE FARMACOVIGILÂNCIA					
República de Moçambique MINISTÉRIO DA SAÚDE		FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE REACÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS E VACINAS					
<input type="checkbox"/> Informação inicial		<input type="checkbox"/> Informação complementar					
<input type="checkbox"/> Unidade Sanitária	<input type="checkbox"/> Farmácia	<input type="checkbox"/> Público	Localidade: _____				
Nome: _____		<input type="checkbox"/> Privado	Distrito: _____				
Serviço: _____		Peso (kg): _____		Gestante? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Iniciais do doente	Idade _____ (anos/meses/dias)	Sexo: <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M		Idade gestacional (meses) _____			
Breve descrição da reacção adversa							
Data de início da reacção/...../.....		Duração da reacção:..... dias/horas		Data de aplicação da vacina/...../.....			
Insira o(s) medicamento(s) / vacina(s) por ordem de suspeita:							
Nome Genérico (DCI) e comercial / Vacina	Forma Farmacêutica e dosagem	Dose (única, diária, 1ª, 2ª, 3ª)	Via de Administração / local de aplicação	Duração do tratamento (concluído/em curso)		Indicação para uso	Nº de lote / validade
				Início	Término		
Resultado da reacção Adversa			Tratamento da reacção				
<input type="checkbox"/> Risco de vida <input type="checkbox"/> Motivou hospitalização <input type="checkbox"/> Prolongou hospitalização <input type="checkbox"/> Evento médico importante <input type="checkbox"/> Malformação congénita			<input type="checkbox"/> Recuperou sem sequelas <input type="checkbox"/> Recuperou com sequelas <input type="checkbox"/> Não recuperou ainda <input type="checkbox"/> Morte <input type="checkbox"/> Desconhecido		<input type="checkbox"/> Suspendeu o medicamento <input type="checkbox"/> Reduziu a dose <input type="checkbox"/> Tratou a reacção com: _____		
Substituição terapêutica (Nome, dosagem, forma farmacêutica)			A reacção adversa desapareceu ou diminuiu após a suspensão ou redução da dose do medicamento?		A reacção adversa reapareceu após a reintrodução do medicamento?		
_____			<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se aplica		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se aplica		
Comentários (dados relevantes de anamnese, laboratório, alergias ou outro)							
Nome do Notificador		Categoria profissional		Telefone/Fax		Data da notificação	
_____		_____		_____		_____	
Email: _____							

Obrigado por ter notificado. A segurança do nosso doente é a nossa maior prioridade!
ESTA INFORMAÇÃO É CONFIDENCIAL

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.04) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2016. Available from: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 Update. (WHO/HTM/TB/2011.6) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2011. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf
3. Global tuberculosis report 2016 (WHO/HTM/TB/2015.22) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2016.
4. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (WHO/HTM/TB/2014.11) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf
5. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):684-92.
6. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Oct;18(10):1188-94.
7. Aung K, van Deun A, Declercq E, Sarker M, Das P, Hossain M, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(10):1180-7.
8. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trébuçq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 May;19(5):517-24.
9. Global Drug-resistant TB Initiative (GDI). The evaluation of effectiveness and safety of a shorter standardized treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis [Internet]. Geneva, Stop TB Partnership; 2015. Available from: http://www.stoptb.org/wg/mdrtb/assets/documents/Generic%20protocol%20shorter%20treatment_%202015.pdf
10. Study protocol for the evaluation of the tolerance and effectiveness of a short 9 months treatment for multi-drug resistant tuberculosis patients. 2012.
11. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PPJ, Chiang C-Y, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:353.
12. GRADE home [Internet]. [cited 2016 May 24]. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
13. WHO handbook for guideline development [Internet]. 2nd ed. Geneva, World Health Organization; 2014. Available from: http://www.who.int/kms/handbook_2nd_ed.pdf
14. Implementing tuberculosis diagnostics: A policy framework (WHO/HTM/TB/2015.11) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf
15. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2016. Available from: http://www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/policy_statements/en/
16. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2013. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf

17. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2014. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf
18. TB CARE 1. International standards for tuberculosis care [Internet]. 3rd ed. The Hague, The Netherlands; 2014. Available from: http://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf
19. WHO | Active TB drug-safety monitoring and management (aDSM) [Internet]. WHO. [cited 2016 Jan 27]. Available from: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/pharmacovigilance/en/>
20. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control (WHO/HTM/TB/2011.22) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2012. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564465_eng.pdf
21. Stop TB Partnership | Global Drug Facility (GDF) - GDF Products List [Internet]. [cited 2016 Apr 26]. Available from: http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp
22. WHO | Planning and Budgeting for TB control activities [Internet]. [cited 2015 Jul 2]. Available from: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/monitoring-evaluation/financing/planning-tool/en/>
23. Framework for the engagement of all health care providers in the management of drug resistant tuberculosis [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176152/1/9789241508919_eng.pdf
24. WHO Global TB Programme. Factsheet. The shorter MDR-TB regimen [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2016. Available from: http://www.who.int/tb/Short_MDR_regimen_factsheet.pdf
25. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. (WHO/HTM/TB/2015.28) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf
26. Research Protocol - Effectiveness of a simplified short regimen for Multidrug Resistant Tuberculosis treatment in Karakalpakstan, Uzbekistan - MSF Field Research [Internet]. Available from: <http://fieldresearch.msf.org/msf/handle/10144/322296>
27. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision (WHO/HTM/TB/2013.2) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2013. Available from: www.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf
28. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
29. Relatório anual do PNCT - 2017, Marco de 2018
30. Directriz para implementação de genexpert MTB/RIF em Moçambique, 2014
31. Systematic Screening for active TB, principles and recommendations, WHO 2013
32. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision (updated December 2014)
33. Line probe assays for drugresistant tuberculosis detection Interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians [INTERNET]. Global Laboratory Initiative. 2018. Available from: <file:///C:/Users/user88/Downloads/20181024%20GLI%20rec%20Interpreation%20for%20LPA.pdf>

