

O TRATAMENTO ATUAL DA TUBERCULOSE (PARA ADOLESCENTES E ADULTOS) COMENTADO

HELIO R. DE SIQUEIRA
TEREZINHA DA C. VARGAS
WALTER COSTA
ANAMELIA C. FARIA
AGNALDO JOSÉ LOPES
DOMENICO CAPONE
CLÁUDIA H. DA COSTA
ROGÉRIO RUFINO

RESUMO

Apesar de potencialmente curável, a tuberculose continua a ser uma proeminente questão de saúde pública, com índices de morbidade e mortalidade relevantes em todo o mundo. O Brasil ocupa o 18º lugar entre os 22 países em que se encontram os maiores números de casos dessa doença. A coinfeção com o HIV e o problema da multirresistência agravam ainda mais essa já precária conjuntura. Com o objetivo de eliminar o risco de falência e de recidiva nos pacientes com resistência primária isolada à H ou à R, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose resolveu acrescentar o etambutol ao esquema tríplice de curta duração (RIP). O esquema RHZE já é usado, praticamente, em todos os países há muitos anos com a mesma finalidade. Os quatro fármacos serão reunidos em um único comprimido com doses fixas (CDF), melhorando a adesão pela simplificação do regime terapêutico e evitando, desse modo, o surgimento de resistência adquirida por má observância da prescrição. A estratégia DOTS ainda será implementada em alguns segmentos específicos da população. Além desse esquema básico, haverá esquemas para meningoencefalite, multirresistência e ainda os chamados especiais.

O Ministério da Saúde está organizando uma rede assistencial para a TB a fim de atuar em três níveis: primário, secundário e terciário. O presente texto tem como objetivo multiplicar o conhecimento dessas mudanças no controle da tuberculose.

PALAVRAS-CHAVE: *Tuberculose; Tratamento; Novos esquemas.*

INTRODUÇÃO

Somos no mundo, aproximadamente, seis bilhões e quinhentos milhões de habitantes. Cerca de um terço desta população está infectado com o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Estima-se que nove milhões de pessoas adoecem a cada ano, com um milhão e setecentos mil óbitos, para uma doença potencialmente curável. Para agravar esse quadro, sabe-se que 500 mil casos de tuberculose (TB) são multirresistentes (MR) e 700 mil são coinfectados com o HIV. Noventa por cento dos casos de TB no mundo ocorrem em 22 países e o Brasil ocupa a 18ª posição, em

ordem decrescente, em relação ao número de casos¹. Tivemos, em 2008, 73 mil casos notificados. No Rio de Janeiro, em 2009, foram notificados 14.127 casos, com uma mortalidade de 4,9/100 mil habitantes. A coinfeção TB/HIV foi de 9,1%, conforme dados do SINANI.

O grande problema da TB é que, com exceção dos quinolônicos, que não são específicos para a TB, não surge uma nova droga potente para tratá-la, há mais de 30 anos, enquanto a multirresistência avança no mundo. No Brasil, o II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos anti-TB, realizado no período 2007-2008, mostrou, em relação ao primeiro Inquérito (1997), um aumento da taxa de resistência primária da isoniazida (H) de 3,5% para 6% e, para a rifampicina (R), de 0,2% para 1,5%. Estes fatos levaram o Programa Nacional de Controle da Tuberculose a acrescentar o etambutol (E) ao esquema inicial, RIP (rifampicina, isoniazida e pirazinamida), com o objetivo de eliminar o risco de falência e de recidiva nos pacientes com resistência primária isolada à H ou à R. Esse esquema não altera as taxas de falência ou recidiva de doentes que apresentem outros padrões de resistência. O esquema RHZE já é usado, praticamente, em todos os países há muitos anos com a mesma finalidade^{2,3}.

O presente texto tem como objetivo multiplicar os conhecimentos da nova mudança, auxiliando o Ministério da Saúde na sua divulgação. Os medicamentos continuam os mesmos; mas, para a H e Z, as doses são menores, o que diminuirá a possibilidade de efeitos colaterais. Crianças menores de 10 anos vão continuar recebendo o esquema RHZ, sem mudança de doses, por dificuldade em se diagnosticar alterações visuais devido ao uso de E. Os moradores de rua, os privados de liberdade e as pessoas de comunidades permanecem com a utilização do tratamento diretamente observado (DOTS). Os quatro fármacos serão reunidos em um único comprimido

com doses fixas (CDF) visando maior conforto do paciente, melhor adesão ao tratamento e, ainda, evitar o surgimento de resistência adquirida por tomada inadequada das drogas. As dosagens máximas dos medicamentos ocorrerão não mais com o peso acima de 45kg, mas a partir de 50kg, quando o paciente terá que ingerir apenas quatro comprimidos⁴. As antigas apresentações e dosagens dos medicamentos permanecerão disponíveis para casos de intolerância medicamentosa. O teste anti-HIV continua recomendado para os casos que iniciam o tratamento para a TB.

O Quadro 1 mostra os esquemas 1, 1R, 2 e 3, respectivamente tratamento inicial, tratamento em caso de abandono ou recidiva, tratamento de meningite tuberculosa e tratamento para resistência à R e H. Todos estes esquemas desaparecerão⁵.

O Quadro 2 exhibe as dosagens dos medicamentos existentes em um comprimido da nova formulação para o esquema básico de tratamento (EB) e as doses totais quando se usam dois, três ou quatro CDF, de acordo com o peso do paciente, na fase inicial de dois meses de tratamento. No Quadro 3, vemos as dosagens totais dos medicamentos para os quatro meses restantes de tratamento, conforme o peso do paciente². Os esquemas padronizados após o ano de 2009 são apresentados no Quadro 4. Como os CDF ainda não estão disponíveis para esta etapa (RH 300 + 150mg ou 150+75mg), usam-se comprimidos de RH com dosagens de 150+100mg ou 300+200mg para aproximar os valores acima, resultando em moderado aumento da dose de H. Uma das possibilidades é mostrada no Quadro 5.

Quadro 1. Esquemas de Tuberculose.

Esquema 1	Esquema 1R	Esquema 2	Esquema 3
1ª Fase (meses)			
2RHZ (600+400+2000)	2RHZE (600+400+2000+1200)	2RHZ (600+400+2000)	3 S ₅ ZEEt
2ª Fase (meses)			
4 RH (600+400)	4 RHE (600+400+1200)	7 RH (600+400)	9 EEt

Fase - número de meses de tratamento. Dosagens em mg. S5 – estreptomicina 1g/cinco vezes na semana. Et – etionamida 750mg/dia

Quadro 2. Dosagens dos medicamentos para os primeiros dois meses de tratamento, 2RHZE conforme o peso do paciente, quando se usa a formulação CDF.

Dosagens por CDF	2 CDF (20 a 35 kg)	3 CDF (36 a 50kg)	4 CDF (acima de 50kg)
R 150mg	R 300mg	450mg	600mg
H 75mg	H 150mg	225mg	300mg
Z 400mg	Z 800mg	1200mg	1600mg
E 275mg	E 550mg	825mg	1100mg

Quadro 3. Dosagens dos medicamentos para os quatro meses restantes de tratamento, 4RH conforme o peso do paciente.

(20 a 35 kg)	(36 a 50kg)	(acima de 50kg)
R 300mg	450mg	600mg
H 150mg	225mg	300mg

Quadro 4. Esquemas padronizados após o ano de 2009.

Esquema I	Esquema Básico (EB)
Esquema II	Esquema para Meningoencefalite (EM)
Esquema III	Esquema de Multirresistência (EMR)
Esquemas Especiais	Esquemas Especiais (EE)

Quadro 5. Esquema Básico (EB) para o tratamento da TB (adultos e adolescentes).

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidades/dose	Meses
2 RHZE (fase intensiva)	RHZE 150/75/400/27,5 mg comprimidos em dose 1xa combinada	20 a 35Kg 36 a 50 Kg > 50 Kg	2 comp. 3 comp. 4 comp.	2
4 RH (fase de manutenção)	RH 300/200 ou 150/100 mg comprimido ou cápsula	20 a 35 Kg 36 a 50 Kg > 50Kg	1 comp. ou cáps. 300/200 mg 1 comp. ou cáps. 300/200mg+1 comp. ou cáps. 150/100 mg 2 comp. ou cáps. 300/200 mg	4

Recomenda-se a tomada do medicamento duas horas após a primeira refeição, ingerindo, de uma única vez, a dose diária com o auxílio de um copo d'água. É possível, no caso de irritação gástrica, a ingestão junto com uma refeição. Este esquema tem a vantagem de usar doses menores de H e Z, diminuindo a possibilidade de efeitos colaterais ou interações medicamentosas.

Se houver persistência de baciloscopia positiva ao final do segundo mês de tratamento, ou em casos de retratamento, deve-se realizar cultura de escarro com identificação do bacilo e teste de sensibilidade. O mesmo esquema será mantido até a obtenção do resultado do teste de sensibilidade. Se o resultado mostrar multirresistência, o paciente será enviado para um centro especializado de tratamento (nível terciário) para início do esquema apropriado.

O tempo de tratamento para a TB é de seis meses. Mas, a critério médico, a segunda etapa poderá se estender por sete meses, em caso de associação de diabetes mellitus, tuberculose pulmonar avançada ou em outros órgãos. O Quadro 6 mostra o esquema para a meningoencefalite, quando a segunda etapa se mantém por sete

meses, sendo importante a associação de corticoide, por quatro a oito semanas, com a subsequente redução gradual da dose.

ESQUEMAS ESPECIAIS / INTOLE-RÂNCIA MEDICAMENTOSA

A rifampicina e a pirazinamida são os medicamentos responsáveis pela redução do tempo de tratamento da TB. Este tempo aumenta quando estas drogas não são utilizadas⁶. Em caso de intolerância aos fármacos, suspendem-se os CDFs e volta-se ao uso de medicamentos isolados, um a um, para identificar o causador dos sintomas. O Quadro 8 auxilia no cálculo das doses.

REDE DE ASSISTÊNCIA PARA O TRATAMENTO DA TB

O Ministério da Saúde está organizando a criação de uma rede assistencial para a TB em três níveis: primário, secundário e terciário. No primeiro, estariam os profissionais generalistas, capacitados para atendimento ao portador de TB e seus

Quadro 6. Esquema para Meningoencefalite por TB (EM) (adultos e adolescentes).

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidades/dose	Meses
2 RHZE Fase intensiva*	RHZE 150/75/400/275 mg comprimido em dose 1xa combinada	35 Kg 36 a 50 Kg > 50 Kg	2 comp. 3 comp. 4 comp	2
7 RH Fase de manutenção	RH 300/200 ou 150/100 mg comprimido ou cápsula	35 Kg 36 a 50 Kg > 50 Kg	1 comp. ou cáps. 300/200 mg 1 comp. ou cáps. 300/200mg+1 comp. ou cáps. 150/100 mg 2 comp. ou cáps. 300/200 mg	7

*Associar Prednisona oral por 4 semanas ou Dexametasona intravenosa nos casos graves, por 4-8 semanas , com redução da dose nas 4 semanas subsequentes.

Quadro 7. Esquemas especiais (EE) para intolerância medicamentosa grave.

Intolerância medicamentosa	Esquema
Rifampicina	2 HZES / 10 HE
Isoniazida	2 RZES / 4RE
Pirazinamida	2 RHE / 7 RH
Etambutol	2 RHZ / 4 RH

Quadro 8. Medicamentos e dosagens para a composição dos EE.

Fármaco	20-35 Kg	26-50 Kg	> 50 Kg
Rifampicina 300 mg	1 cápsula	1 a 2 cápsulas	2 cápsulas
Isoniazida 100 mg	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Rifampicina+Isoniazida 150/100 e 300/200 mg	1 comp. ou cápsula de 300/200 mg	1 comp. ou cáps. de 300/200 mg + 1 de 150/100 mg	2 comp. ou cáps. de 300/200 mg
Pirazinamida 500 mg	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Etambutol 400 mg	1 a 2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Estreptomina 1000 mg	1/2 ampola	1/2 a 1 ampola	1 ampola

contatos, assim como para realizar o tratamento diretamente observado. Aí seria administrado o Esquema Básico (EB) e controlados os efeitos menores dos medicamentos. No secundário, encontraríamos generalistas ou especialistas com experiência em TB, capacitados para lidar com efeitos maiores dos medicamentos, esquemas especiais e comorbidades. O nível terciário cuidaria dos casos de resistência de todos os tipos e controlaria o emprego de esquemas individualizados para quaisquer deles. (Quad. 9)

Denomina-se monorresistência a resistência à H ou R, e o esquema alternativo é mostrado no Quad. 10. Já a polirresistência compreende a resistência à R ou à H e mais outro(s) fármaco(s). Neste caso, o esquema tem que ser orientado pelo teste

de sensibilidade. A multirresistência compreende a resistência, pelo menos, à R e à H⁷. A resistência extensiva ou superresistência (TBXDR) ocorre quando a cepa do Mtb é resistente à R e H e a mais uma quinolona e a uma droga injetável – canamicina, amicacina ou capreomicina. O tratamento é crítico e depende da disponibilidade de fármacos de reserva, como PAS, etionamida, linezolida e moxifloxacina^{8,9}.

Quadro 9. Esquemas para resistência do Mtb. Esquemas Especiais (EE).

Referência Secundária	Referência Terciária
<p data-bbox="316 1111 577 1142"><u>Mudança de esquema</u></p> <p data-bbox="286 1181 607 1491"> por hepatotoxicidade por hepatopatia prévia por intolerância grave por alergia medicamentosa por alterações auditivas por alterações visuais por alterações mentais por alterações renais outras causas </p>	<p data-bbox="731 1111 1050 1142"><u>Monorresistência à R ou H</u></p> <p data-bbox="797 1181 985 1213"><u>Polirresistência</u></p> <p data-bbox="673 1217 1108 1315"> R ou H + outro(s) medicamento(s) Esquemas individualizados, de acordo com o teste de sensibilidade </p> <p data-bbox="717 1358 1064 1389"><u>Resistência extensiva (XDR)</u></p> <p data-bbox="691 1393 1090 1456"> RH + quinolona + injetável de 2^a. linha, </p> <p data-bbox="669 1460 1112 1558"> Esquemas individualizados com fármacos de reserva + avaliação do teste de sensibilidade </p>

Quadro 10. Quando for identificada durante a *fase intensiva* do tratamento, *recomeçar novo esquema* indicado.

Monorresistência	Esquema
Rifampicina	2 HZES / 10 HE
Isoniazida	2 RZES / 4 RE

ESQUEMA PARA MR

A MR ocorre, principalmente, pelo abandono do tratamento, que inclui a não adesão ao mesmo. Mais raramente, a causa é a resistência primária. O doente que inicia um tratamento para MR e seus familiares têm que saber que esta é a última oportunidade de cura e que o tratamento terá 18 meses de duração. Nos primeiros seis meses, tomará 10 comprimidos por dia e uma injeção, inicialmente, por cinco e depois três vezes na semana. O atendimento destes casos terá que ser feito em nível terciário, o que dificulta o emprego da estratégia DOT e haverá necessidade de vale-transporte para evitar o abandono por falta de dinheiro para a passagem. Na multirresistência, a supervisão é fundamental para evitar o abandono do tratamento. (Quad. 11)

Caso o paciente tenha usado anteriormente (não importa o tempo) a estreptomicina, esta deve ser substituída pela amicacina. Um artigo recente sobre a nova forma de se tratar a TB usa a ofloxacina (O) no esquema para MR e não a levofloxacina (L). Os resultados são os mesmos.

A levofloxacina foi escolhida por questões econômicas. As quinolonas apresentam diversos graus de atividade contra o Mtb. As mais efetivas são a moxifloxacina e gatifloxacina e, na sequência, levofloxacina, ofloxacina e ciprofloxacina. A levofloxacina e a moxifloxacina têm sido utilizadas mesmo em situações de resistência prévia do Mtb à ofloxacina. Isto é possível porque não apresentam resistência cruzada entre si, apesar de estudos *in vitro* indicarem esta reação entre os diferentes membros da classe^{10,11,12,13}.

Quadro 11. Esquema de Multirresistência (EMR) (adultos e adolescentes).

Regime	Fármaco	até 20Kg (mg/Kg/dia)	21 a 35Kg (mg/dia)	36 a 50 Kg (mg/dia)	> 50Kg (mg/dia)	Meses
2 S ₃ ELZT Fase intensiva 1ª. etapa	Estreptomicina	20	500	750 a 1000	1000	2
	Etambutol	25	400 a 500	800 a 1200	1200	
	Levofloxacina	10	250 a 500	500 a 750	750	
	Pirazinamida	35	1000	1500	1500	
	Terizidona	20	500	750	250 a 1000	
4 S ₃ ELZT Fase intensiva 2ª. etapa	Estreptomicina	20	500	750 a 1000	1000	4
	Etambutol	25	400 a 500	800 a 1200	1200	
	Levofloxacina	10	250 a 500	500 a 750	750	
	Pirazinamida	35	1000	1500	1500	
	Terizidona	20	500	750	250 a 1000	
12 ELT	Etambutol	25	400 a 800	800 a 1200	1200	12
	Levofloxacina	10	250 a 500	500 a 750	750	
	Terizidona	20	500	750	750 a 1000	

DOENÇA HEPÁTICA PREVIAMENTE EXISTENTE

O tratamento da TB na presença de doença hepática prévia exige prudência e é difícil de se generalizar. O Quad. 12 mostra uma possibilidade de conduta. A primeira dificuldade é saber se o doente tem cirrose ou não, se um diagnóstico prévio já não foi feito¹⁴. O esquema básico pode ser realizado se as transaminases (amino-transferases) estão abaixo de três vezes o LSN, mas sempre com controle laboratorial. A informação de TGO/TGP maior que três vezes é vaga, pois podem estar muito acima daquele valor, quando o uso de R ou H poderia piorar a função hepática. Nunca faríamos uma associação R+H, pela interação dos dois fármacos e maior hepatotoxicidade. Preferimos iniciar com o esquema SEO ou SEL e depois acrescentar, nos casos leves ou moderados, R (preferível, mas de obtenção mais difícil) ou H, mas sempre com controle das enzimas hepáticas. Os esquemas 2SRE/7RE ou 2SHE/10HE

podem ser empregados em casos leves ou moderados, mas com cuidado¹⁵.

HEPATITE MEDICAMENTOSA (SEM DOENÇA HEPÁTICA PRÉVIA)

As drogas R, H e Z são potencialmente hepatotóxicas, nesta ordem crescente de intensidade e esta ação aumenta quando administradas em conjunto. Cerca de 5% dos pacientes com TB e em uso do EB apresentam elevação das enzimas hepáticas entre três vezes e cinco vezes, sem manifestação clínica, com diminuição espontânea no decorrer do tratamento, por adaptação do fígado aos medicamentos¹⁶. As manifestações hepatotóxicas podem se manifestar de três formas:

1. Colestase, que se caracteriza apenas por icterícia e aumento de bilirrubinas e fosfatase alcalina. Não há sintomas e tem melhor prognóstico. A icterícia ocorre nas primeiras semanas de tratamento e desapa-

- rece com a suspensão ou não da droga;
2. Aumento acentuado de transaminases, sem icterícia. Manifesta-se por mal-estar e vômitos intensos no início do tratamento;
 3. Aumento de bilirrubinas e de transaminases.

Em todos estes casos, os fármacos devem ser suspensos até a normalização das enzimas hepáticas¹⁵. A reintrodução das drogas se inicia com E e R (se houver disponibilidade de uma cápsula apenas com este fármaco), ou com E e H. A seguir, a cada sete dias (os autores preferem este tempo), se não houver aumento de enzi-

mas, reintroduz-se a terceira droga e, por fim, a Z (Quad. 13). Um novo aumento de enzimas com a introdução de algum fármaco indica que este é o causador da reação e deve ser substituído de acordo com os Quadros 7 e 8. Em casos graves de TB, aumentos acentuados de transaminases ou queda lenta das mesmas, usa-se o esquema SEO (ou SEL) até a normalização das enzimas. Nestas situações, a reintrodução da Z pode levar a um maior risco de necrose hepática^{17,18}.

Quadro 12. Esquemas especiais para alterações hepáticas¹.

Com doença hepática prévia - Hepatite viral aguda - Hepatopatia crônica: viral, autoimune e criptogênica - Hepatopatia alcoólica: esteatose hepática hepatite alcoólica	Sem cirrose	TGO/TGP > 3X LSN*	2 SRE/ 7 RE 2 SHE/ 10 HE 3 SEO/9 EO**
	Com cirrose	TGO/TGP < 3X LSN	Esquema Básico
Sem doença hepática prévia (hepatotoxicidade após o início do tratamento)	TGO/TGP 5X LSN (ou 3X LSN com sintomas)	Reintrodução	Reintrodução de Esquema Básico ou substituto
	Icterícia	RE => H => Z	
	Persistência de LSN por 4 graves de TB	TGO/TGP 5X semanas ou casos	3 SEO / 9 EO

* LSN - limite superior da normalidade.

**A ofloxacina (O) pode ser substituída pela levofloxacina.

Quadro 13. Esquemas especiais para alterações hepáticas³.

Reintrodução dos medicamentos:

Primeiro RE, 3-7 dias depois solicitar exames; se não houver aumento das enzimas, reintroduzir H; uma semana após, se não houver aumento das enzimas, reiniciar Z.

A Ofloxacina pode ser substituída pela Levofloxacina.

Para pacientes acima de 50 Kg:

Ofloxacina 800 mg/dia - Levofloxacina 750 mg/dia

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization: Global tuberculosis control – surveillance, planning, financing. WHO REPORT 2006. Geneve.
2. Brasil. Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil – Versão 2. 2009.
3. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Comissão de Tuberculose da SBPT. Grupo de Trabalho das Diretrizes para Tuberculose da SBPT. J Bras Pneumol 2009; 35(10):1018-48.
4. Blomberg B, Fourie B. Fixed-dose combination drugs for tuberculosis: application in standardized treatment regimens. Drugs 2003; 63(6):535-53.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Helio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Controle da Tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5ª ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT, 2002
6. Treatment of Tuberculosis. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. MMWR June 2003 / 52 (RR11); 1-77.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de referência Professor Helio Fraga. Tuberculose Multirresistente. Guia de Vigilância Epidemiológica. Rio de Janeiro, 2006.
8. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update – World Health Organization 2008.
9. Centers for Disease Control and Prevention Emergency of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs worldwide, 2000-2004. MMWR 2006; 55(11):301-5.
10. Ginsburg AS, Woolwine SC, Hooper N, Benjamin WH Jr, Bishai WR, Dorman SE et al. The rapid development of fluoroquinolone resistance in M. tuberculosis. N Engl J Med 2003; 349(20):1977-8.
11. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance Lancet Infect Dis 2003; 3(7):432-42.
12. Yew WW, Chan CK, Leung CC, Chau CH, Tam CM, Wong PC, Lee J. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. Chest 2003; 124 (4):1476-81.

13. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402.
14. Review article: The use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(9):1021-41.
15. Salkkonen JJ, Chon DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM. An official ATS statement: hepatotoxicity of anti-tuberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(8):935-52.
16. Williams GM, Iatropoulos MJ. Alterations of the liver cell function and proliferation: differentiation between adaptation and toxicity. *Toxicol Pathol* 2002; 30(1):41-53.
17. Szklo A, Melo FC, Gurra RL, Dorman SE, Muzy-de-Souza, Conde MB. Alternative anti-tuberculosis regimen including ofloxacin for the treatment of patients with hepatic injury. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(7):775-80.
18. Harada Y, Kawakami K, Koyama K, Yamaryo T, Kimura Y. Case of fatal liver failure due to anti-tuberculous therapy. *Kekkaku* 2007; 82(9):705-9.

ABSTRACT

Although potentially curable, tuberculosis continues to be a major public health issue, with relevant morbidity and mortality, and Brazil ranks at 18th place among the 22 countries in which we find the greatest number of cases of this disease. The HIV co-infection and the problem of multiresistance aggravates even more this already precarious scenario. Aiming to eliminate the risk of failure and recidivism among the isolated primary resistance to H or R patients, National Tuberculosis Control Programme has decided to add Ethambutol to the short term triple scheme (RHZ). The RHZE scheme has already been employed in practically all countries for many years with the same goal. These four medicines will be presented in fixed doses combination pills (FDC), improving adherence to the treatment by reducing pill burden and thus avoiding drug resistance by poor prescription compliance. DOTS strategy will still be implemented in specific segments of the population. Besides the basic scheme, there will also be schemes for treatment of meningoencephalitis, multiresistance, and the so-called special ones. The Ministry of Health is organizing a tuberculosis care network to act in three levels: primary, secondary and tertiary. The present text intends to multiply the knowledge about all these changes in the management of tuberculosis.

KEYWORDS: Tuberculosis; Treatment; New schemes.

TITULAÇÃO DOS AUTORES

AGNALDO JOSÉ LOPES

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

ALESSANDRA AIRES DA COSTA

Doutoranda do Curso de Pós-Graduação da FCM/UERJ.

ANAMELIA COSTA FARIA

Médica do Serviço de Pneumologia do HUPE.
Professora Substituta da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

ARNALDO JOSÉ NORONHA

Professor Auxiliar da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

CLÁUDIA HENRIQUE DA COSTA

Professora Adjunta da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.
Mestre em Pneumologia pela UFF.
Doutora em Pneumologia pela UFRJ e *National Heart and Lung Institute*

DENIS MUNIZ FERRAZ

Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.
Responsável pelo Setor de Broncoscopia do HUPE.
Chefe do Serviço de Pneumologia do Hospital de Ipanema – Ministério da Saúde.

DOMENICO CAPONE

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.
Radiologista do HU Clementino Fraga Filho/UFRJ.
Mestre em Medicina pela UFRJ.
Doutor em Medicina pela UFRJ.

FABIANA R. FERRAZ

Professora Substituta da Disciplina de Otorrinolaringologia da FCM/UERJ.
Médica Otorrinolaringologista do Hospital Federal do Andaraí.

HELIO RIBEIRO DE SIQUEIRA

Professor Visitante da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.
Doutor em Pneumologia pela UERJ.

JOSÉ GUSTAVO PUGLIESE

Residente de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.
Médico do CTI da Casa de Saúde São José.

JOSÉ MANOEL JANSEN

Professor Titular da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.
Membro da Academia Nacional de Medicina.

KENNEDY KIRK

Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

PAULO CHAUVET

Médico do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do HUPE.

RAFAEL BARCELOS CAPONE

Acadêmico de Medicina da Universidade Gama Filho. Interno do HU Gaffrée e Guinle/ UNIRIO.

ROGÉRIO RUFINO

Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.
Mestre em Pneumologia pela UFF.
Doutor em Pneumologia pela UFRJ.
Pós-doutor em Pneumologia pelo *National Heart and Lung Institute*.

TERESINHA YOSHIKO MAEDA

Professora Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

TEREZINHA DA CUNHA VARGAS

Médica do Ambulatório de Tuberculose do HUPE/UERJ.

THIAGO PRUDENTE BARTHOLO

Residente de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

THIAGO THOMAZ MAFORT

Residente de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.

WALTER COSTA

Médico do Serviço de Pneumologia do HUPE.
Professor Substituto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da FCM/UERJ.