53 A TUBERCULOSE EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

Mauro Gomes

Prof. Instrutor da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Segundo assistente da Clínica de Pneumologia do Depto de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de S.P, Pós-graduando do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de S.P

Giselle Burlamaqui Klautau

Profª. da Disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa S.P, Médica da 2ª Unidade de Internação do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Pós-graduanda do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de S.P

Introdução

O amplo conhecimento sobre a tuberculose e seu tratamento bem definido, não nos impede de termos dificuldades no seu manejo quando ela se apresenta como co-morbidade, agravando o curso de uma doença pré-existente. Os idosos constituem-se num grupo especial por habitualmente apresentarem co-morbidades que levam a graus variáveis de imunodeficiência e, conseqüentemente, tuberculose. Por outro lado, os idosos geralmente usam fármacos que podem interagir com a medicação antituberculose e provocar ou agravar efeitos adversos.

Exemplificando esta intrincada rede, a tuberculose incide mais na insuficiência renal crônica associada ao diabetes mellittus que nos portadores de cada uma destas situações isoladamente. Por sua vez, a incidência de diabetes é maior em pacientes sob diálise e a tuberculose também parece ser mais freqüente nesta condição. Entre os diabéticos, a tuberculose é mais freqüente nos idosos. Nos hepatopatas, a incidência é maior nos cirróticos acima de 65 anos de idade.

As gestantes merecem atenção principalmente pelos riscos sobre o feto que algumas medicações contra a tuberculose podem causar, além dos cuidados a serem tomados durante o parto e o puerpério a fim de não se contaminar o recém-nato.

A situação nos transplantes é especial pelo fato da tuberculose incidir mais neste grupo de pacientes, os riscos de hepatotoxicidade e de rejeições decorrentes de interações medicamentosas serem grandes e de existir pouca literatura a respeito do tema.

É fundamental o conhecimento da inter-relação entre a tuberculose e a AIDS já que a infecção pelo *M. tuberculosis* é quase 500 vezes mais freqüente nos portadores desta síndrome quando comparados à população geral. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1995, a terça parte das pessoas infectadas pelo *Human Immunodeficency Virus (HIV)* no mundo apresentavam co-infecção tuberculosa. O desenvolvimento da terapia anti-retroviral potente (HAART- *Highly Active Anti-retroviral Therapy*) trouxe novas perspectivas aos pacientes com AIDS. Como suas interações com os tuberculostáticos merecem atenção, esta questão também será abordada.

TUBERCULOSE NO DIABÉTICO

As complicações infecciosas que acometem os diabéticos levam ao óbito em cerca de 10% das vezes. Destaca-se entre estas a tuberculose, cuja incidência nos diabéticos é cerca de 2 a 4 vezes maior que entre os não diabéticos. Apesar desta associação poder ocorrer em qualquer faixa etária, é encontrada com maior freqüência nos indivíduos entre os 50 e 59 anos de idade. Antes do surgimento da insulina e dos tuberculostáticos, a tuberculose foi importante causa de mortalidade neste grupo (1,2,3,4).

Refere-se o diabetes como co-morbidade pre-

sente entre 3,0 e 5% dos casos de tuberculose. No Ambulatório de Tuberculose da Clínica de Pneumologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, dentre 467 pacientes com tuberculose, 6,2% possuíam diabetes.

Propõe-se, para a suscetibilidade aumentada dos diabéticos às infecções, a diminuição das atividades quimiotáticas, fagocíticas e bactericidas dos leucócitos polimorfonucleares, mas o mecanismo destas disfunções não é totalmente explicado. O perfil alterado de secreção de citocinas também sugere que os mecanismos imunológicos envolvidos na gênese da tuberculose trabalhem diferentemente entre os diabéticos e os não diabéticos. Demonstrou-se que os níveis de interferon-gama (IFN-gama), interleucina-10 e interleucina-12 estão significativamente diminuídos entre os diabéticos com tuberculose em comparação com os indivíduos somente com tuberculose ou sem doenças. Aqueles com pior controle do diabetes também apresentam níveis menores de IFN-gama (5).

A tuberculose pulmonar cursa mais gravemente nos diabéticos com o fenótipo para haptoglobina Hp 2-2 e, menos freqüentemente, naqueles com Hp 1-1. Estes fenótipos expressam anormalidades nos níveis de hemoglobina glicosilada, 2.3-diphosphoglicerol fosfato, na atividade das enzimas lactato desidrogenase e glicose-6-fosfato e desequilíbrio no balanço ácido-básico (6).

Diagnóstico

Na maioria das vezes, o diagnóstico do diabetes precede o da tuberculose, embora, em até metade dos casos, ele possa ser concomitante ou mesmo posterior.

Questiona-se a apresentação oligossintomática da tuberculose neste grupo, assim como a localização das lesões pulmonares preferencialmente nos lobos inferiores e médio. Estas hipóteses ainda não foram demonstradas de modo consistente, apesar da afirmação de vários autores de que os aspectos radiológicos são multiformes e atípicos no diabetes. Por outro lado, as lesões cavitárias e nodulares parecem ser mais freqüentes nestes pacientes, embora alguns estudos não confirmem estes achados (1,4,7,8,9). Em nosso serviço, predominaram nos diabéticos as lesões do tipo infiltrado pulmonar, seguidas pelas cavitárias, nodulares e do derrame pleural.

Tratamento

O controle glicêmico é mais difícil nos diabéticos com tuberculose. É importante que se mantenha a glicemia de jejum abaixo de 160 mg/dia durante o tratamento para se favorecer os mecanismos imunológicos de defesa do organismo (10,11). O Consenso Brasileiro de Tuberculose recomenda que seja usado o Esquema 1 (E-1) para o diabético não insulino-dependente que possa ser controlado com dieta e/ou hipoglicemiante oral (11). Convém lembrar que a rifampicina pode causar hiperglicemia por alterar o metabolismo da gliconeogênese, além de interagir com as sulfoniluréias e diminuir os níveis séricos dos hipoglicemiantes orais, complicando o tratamento (12) (tabela 1). Por isso, indica-se a substituição da medicação oral pela insulina muitas vezes, particularmente nos casos de tuberculose recidivada.

Para os diabéticos insulino-dependentes, recomenda-se o E-1 prolongado por 9 meses, seguido de acompanhamento por no mínimo dois anos pois a freqüência de recidiva varia entre 12,5 e 17,5% nestes indivíduos. Nos pacientes cuja função respiratória deteriora-se e a cura é difícil, deve-se pensar na possibilidade de multi-droga resistência. O tratamento cirúrgico de lesões cavitárias mostrou-se eficaz para aproximadamente 84% dos diabéticos durante 15 anos de observação em uma série, inclusive com melhora do curso do diabetes na maioria dos casos (9).

Quimioprofilaxia é recomendada pelo Consenso Brasileiro para os diabéticos insulino-dependentes reatores à prova tuberculínica ou que sejam comunicantes de bacilíferos.

TUBERCULOSE NO NEFROPATA

Os portadores de insuficiência renal crônica (IRC) possuem alterações importantes na sua imunidade que os tornam suscetíveis a inúmeras doenças infecciosas, dentre estas a tuberculose. A existência concomitante à insuficiência renal de diabetes ou desnutrição agrava esta possibilidade.

No Brasil, a fração atribuível à uremia na população é de 1,13% (13), sendo que a incidência de tuberculose entre os urêmicos é referida entre 2,4% e 5,6%. Por estes números refletirem uma pequena importância em termos de saúde pública, cabe atenção redobrada do especialista para a possibilidade de tu-

Tabela 1 -Drogas antituberculose, suas interações medicamentosas e principais recomendações a serem tomadas com sua administração.

Droga	Medicamentos que alteram a ação da droga antituberculose	Medicamentos com ação alterada pela droga antituberculose	Recomendações especiais
Hidrazida	Antiácidos (–) Imidazóis (–) Corticóides (–)	Acetaminofen (+) Benzodiazepínicos (+) Carbamazepina (+) Sulfoniluréias (+)	•Maior hepatotoxicidade quando associada à rifampicina e difenil-hidantoínas. •Maior neurotoxicidade quando associada à cicloserina. •Maior neuropatia periférica quando associada ao DDI ou DDC.
Rifampicina		Anticoagulantes orais (–) Barbitúricos (–) Beta-Agonistas (–) Cetoconazol (–) Corticóides (–) Ciclosporina (–) Contraceptivos orais (–) Dapsona (–) Digitálicos (–) Enalapril (–) Hipoglicemiantes orais (–) Indinavir (–) Narcóticos e analgésicos (–) Propafenona (–) Quinidina (–) Ritonavir (–) Saquinavir (–) Teofilina (–) Zidovudina-AZT(–)	•Indução de trombocitopenia com dose intermitente. •Aumento da dose de ciclosporina é recomendado em até 5 vezes. •Maior hepatotoxicidade quando associado ao cetoconazol, fenil hidantoínas, etionamida, hidrazida, sulfas e inibidores de protease: ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir e amprenavir. •Maior excreção de ácido úrico quando associado à pirazinamida.
Pirazinamida			•Maior hepatotoxicidade quando associado à rifampicina, hidrazida e cetoconazol.
Estreptomicina		Curarizantes (+)	•Ototoxicidade dose-dependente, inclusive sobre o feto. •Maior nefrotoxicidade quando associada às cefalosporinas e polimixinas
Etambutol	Antiácidos (–)		•Neurite óptica •Maior neuropatia periférica quando associada ao DDI ou DDC.
Etionamida			•Teratogênica •Maior neuropatia periférica quando associada à difenil-hidantoína.

OBS.: (+)-ação aumentada; (-) ação diminuída

berculose nos urêmicos pois a mortalidade neste grupo costuma ser elevada, variando de 11% a 75%.

A maior suscetibilidade dos urêmicos ao *M. tuberculosis* deve-se a uma diminuição do número e da atividade das células T. O risco de tuberculose nos pacientes sob diálise é maior que o da população geral entre 14 e 25 vezes, sendo essa possibilidade maior nos primeiros 6 meses do tratamento dialítico. A estabilização do quadro renal e a conseqüente melhora da imunidade aproxima a incidência de tuberculose neste grupo à da população geral. No entanto, alguns autores referem que as alterações imunológicas da uremia pioram após um ano de diálise, o que traz controvérsia ao assunto (13,14,15,16).

Diagnóstico

Os sintomas da tuberculose freqüentemente superpõem-se ao quadro clínico da uremia, tornando o diagnóstico difícil. É importante ter alto índice de suspeição e esgotamento dos meios para diagnóstico. Febre em pacientes sob diálise deve trazer um alerta com relação à possibilidade de tuberculose (14). O teste tuberculínico não deve ser valorizado da mesma maneira que para o restante da população pois pode se apresentar negativo mesmo na doença ativa (15). A interpretação radiológica pode ser dificultada pela presença de edema pulmonar e da freqüência aumentada de formas atípicas da doença. A cavitação é rara e as formas extrapulmonares chegam a alcançar 40% (17).

Tratamento

Deve-se valorizar o metabolismo e as principais vias de eliminação das drogas anti-tuberculose a fim de não se aumentar o potencial de efeitos colaterais como hepatite medicamentosa e neuropatia periférica.

Estudos sobre a excreção da isoniazida na insuficiência renal concordam que a elevação dos níveis séricos desta droga depende mais da acetilação hepática que da função renal, e que deve-se usar piridoxina 50-100mg/dia para se prevenir a neuropatia.

O Consenso Brasileiro recomenda a utilização do E-1 nas doses adequadas à função renal do paciente (tabela 2), e quimioprofilaxia para os reatores tuberculínicos e para os comunicantes de bacilíferos. Como todas as drogas são dialisáveis, estas devem ser administradas após o procedimento dialítico. A estreptomicina e o etambutol, por serem nefrotóxicos, devem ser usados entre 6 e 8 horas antes da diálise. Deve-se monitorar as alterações na acuidade visual com o uso do etambutol devido ao risco do desenvolvimento de neurite óptica.

Nefropatia e hepatopatia

Não existe consenso quando ocorre a especial situação da insuficiência renal associada à hepatopatia grave ou à hepatite medicamentosa durante o tratamento da tuberculose. A conduta proposta é a introdução da associação de estreptomicina e etambutol. Quando houver melhora da função hepática, tentar o uso gradativo de hidrazida, com controle laboratorial,

Tabela 2 - Uso de drogas antituberculose na insuficiência renal segundo o clearence de creatinina (ml/min)

Droga	Clearence > 50	Clearence entre 50-10	Clearence < 10	IRC grave Hemodiálise/diálise peritoneal
Hidrazida	Sem ajuste	Sem ajuste	Dose a cada 66-100 h	Após o procedimento
Rifampicina	Sem ajuste	Sem ajuste	Sem ajuste	Após o procedimento
Pirazinamida	Sem ajuste	Sem ajuste	12 a 20 mg/kg/dia	Após o procedimento
Estreptomicina	Sem ajuste	Dose a cada 24-72 h	Dose a cada 72-96 h	Administrar 6-8 horas antes da diálise.
Etambutol	Sem ajuste	Dose a cada 24-36 h	Dose a cada 48 h	Administrar 6-8 horas antes da diálise

e prolongar-se o tratamento por 12 a 18 meses (16).

TUBERCULOSE NO HEPATOPATA

A maioria das drogas antituberculose possui hepatotoxicidade como efeito adverso mais temido. Portanto, na avaliação inicial de todo paciente tuberculoso, deve-se investigar a existência de alcoolismo e hepatopatias prévias.

Com o E-1, a incidência de hepatotoxicidade varia de 0,4% a 9,0%, com risco médio de 3,3%. A possibilidade de toxicidade é maior com o uso concomitante de drogas que interagem com a isoniazida ou a rifampicina, aumentando os níveis séricos das últimas (tabela 1). Pacientes sob tratamento imunossupressor correm maior risco devido aos efeitos deletérios ao fígado serem aditivos.

Por outro lado, cirrose hepática é fator de risco para tuberculose e os pacientes cirróticos que a adquirem possuem prognóstico sombrio. A incidência maior de tuberculose em portadores de cirrose é observada entre os homens acima de 65 anos de idade, sendo que a mortalidade em 30 dias pode chegar a 30% e, em um ano, alcançar 47% (12,16,18).

Tratamento

Indica-se a dosagem de transaminases quando o paciente é infectado pelo HIV, para os pacientes etilistas, quando há história de hepatite ou sinais clínicos sugestivos de insuficiência hepática. O Consenso Brasileiro recomenda a utilização do E-1 desde que a dosagem inicial de transaminases seja normal ou até duas vezes o valor normal. Nesta última situação, os controles deverão ser repetidos semanalmente por 1 mês. Com a manutenção dos níveis iniciais deve-se manter o tratamento por 6 meses.

Quando existirem alterações clínico-laboratoriais de insuficiência hepática ou níveis iniciais de transaminases acima de duas vezes o normal, há indicação de internação, as drogas devem ser suspensas e se introduzir esquema alternativo. Para estes casos, recomenda-se a associação de estreptomicina e etambutol nas doses habituais, além da ofloxacina dividida em duas doses (tabela 3). O tratamento deve se estender por 12 meses, mantendo-se a estreptomicina somente nos 3 meses iniciais. Se houver estabilização da hepatopatia, a hidrazida pode ser introduzida até no máximo 300 mg/dia, por 12 meses, mantendo-se a ofloxacina por 6 meses. Caso haja piora hepática deve-se suspender a hidrazida. Associa-se piridoxina para todo alcoolista na dose de 10 mg/dia para a prevenção da neurite periférica (10,11,16).

TUBERCULOSE NO IDOSO

Nos países desenvolvidos, o aumento da expectativa de vida da população repercutiu com o aumento da incidência e da prevalência da tuberculose entre os idosos. Através da análise das notificações, observou-se que o mesmo fenômeno não foi constatado no Brasil. No entanto, o prognóstico da doença na velhice costuma ser grave no nosso país pois é elevado o coeficiente de mortalidade pela tuberculose nesta faixa etária, que pode ultrapassar duas vezes o observado para a população geral (19,20,21,22).

Nos idosos, o problema se apresenta sob os aspectos individual e coletivo. Estudos que utilizaram técnicas de tipagem molecular mostraram que a tuberculose no idoso pode resultar tanto de reativação endógena como de infecção exógena. Do ponto de vista individual, a reativação de focos endógenos se daria por depressão imunológica, particularmente dos linfócitos T, própria da idade ou determinada por comorbidades presentes. Do ponto de vista coletivo, é entre os internados nos asilos que a questão se apresenta de modo peculiar. Nestes pacientes, a forma mais comum é a de uma infecção exógena recente seguida de adoecimento pois, nestas instituições, habitualmente não se seguem normas de biossegurança e os idosos podem ficar expostos a doentes com a forma pulmonar ativa (19,23).

Tabela 3 - Uso da ofloxacina na insuficiência hepática

Pacientes até 45 kg	Pacientes > 45 kg
200 mg/manhã 200 mg/noite	400 mg/manhã 200 mg/noite

Diagnóstico

Por algum tempo acreditou-se que a apresentação da tuberculose na senilidade não era a mesma dos

indivíduos mais jovens. Após estudos que avaliaram as diferenças entre os dois grupos do ponto de vista clínico, radiológico e laboratorial, esta antiga crença não se apresenta mais de modo tão evidente. Os resultados mostram que a tuberculose pulmonar tem uma apresentação parecida entre os idosos e os jovens, mas com algumas particularidades diferentes que se deve considerar no momento do diagnóstico.

Uma metanálise não revelou diferenças entre a população jovem e idosa com respeito à predominância no sexo masculino, tempo de evolução anterior ao diagnóstico, prevalência de tosse, produção de escarro, perda de peso, lesões em lobos superiores, positividade da baciloscopia do escarro, anemia e enzimas hepáticas. Entre os idosos houve uma menor prevalência de febre, sudorese, hemoptise, doença cavitária, positividade da prova tuberculínica e menores níveis de albumina sérica e leucócitos. As maiores dificuldades quanto ao diagnóstico ocorrem quando da existência de formas atípicas, já que nos velhos houve maior freqüência de lesões basais e multilobares, e quando estão presentes co-morbidades tais como doenças cardiovasculares, DPOC, diabetes, história de gastrectomia e de neoplasias, que foram as mais prevalentes. A forma extrapulmonar da tuberculose revela-se mais freqüente na velhice que nos mais jovens em vários estudos (21). No Ambulatório de Tuberculose da Santa Casa de São Paulo, entre 56 idosos com a doença, em 39,3% a apresentação foi extrapulmonar e as co-morbidades mais freqüentes foram as neoplasias, presentes em 16,9% dos pacientes.

Devido à disfunção do sistema imuno-celular, classicamente se estabeleceu que a reação à prova tuberculínica tende a diminuir nos idosos e até a desaparecer, voltando o organismo ao estado de anergia tal como se observa nos indivíduos virgens de infeção. Quando surge nova reatividade à tuberculina em um idoso não reator, supõe-se que tenha ocorrido uma reinfecção. Já os testes negativos podem ser observados nos tuberculosos muito debilitados, caquéticos ou naqueles em que a pele perdeu a capacidade de reagir.

Tratamento

Se o tratamento não varia, já que a quimioterapia associada obtém elevados índices de cura, os tuberculostáticos produzem mais reações adversas neste grupo que nos jovens. O idoso apresenta alterações metabólicas que favorecem o aparecimento de efeitos colaterais com maior freqüência que o observado em outras idades. A existência de co-morbidades e seus respectivos tratamentos obrigam ao estudo das possíveis interações entre todas as drogas que o paciente faz uso (tabela 1). O tratamento supervisionado é uma alternativa para os pacientes com déficit de memória, que pode ser um problema para se atingir uma terapêutica adequada da tuberculose.

Quimioprofilaxia com isoniazida é discutível entre os idosos. O Consenso Brasileiro recomenda seu uso para os reatores tuberculínicos gastrectomizados, para os que apresentam diabetes insulino-dependente, linfoma ou estão em tratamento prolongado com corticóide ou imunossupressor.

TUBERCULOSE NA GESTANTE

Antes do advento das drogas para o tratamento da tuberculose, discutia-se muito a respeito das relações entre esta e a gestação. Hoje se sabe que o prognóstico da tuberculose adequadamente tratada não é alterado durante a gravidez, assim como não há interferência da tuberculose sobre o ciclo gravídico-pueperal.

A tuberculose raramente é indicação para abortamento, constituindo-se em polêmica o caso da gestante com a forma multidroga-resistente. Nesta situação, o abortamento pode ser discutido pois a maioria das medicações utilizadas no tratamento pode causar anormalidades fetais.

Diagnóstico

Os procedimentos rotineiros para o diagnóstico da tuberculose devem ser utilizados nas gestantes. Radiografia de tórax possui um risco teratogênico mínimo e deve ser indicada para os casos suspeitos, inclusive durante o primeiro trimestre de gestação, devendo ser realizada sob uma proteção abdominal de chumbo. Com relação ao teste tuberculínico, estudos comparativos sugerem que a gestação não influencia a resposta ao PPD, apesar de existirem várias afirmações em contrário (24).

Tratamento

A isoniazida e o etambutol são drogas seguras para o uso na gravidez. Gestante utilizando isoniazida deve receber suplementação de vitamina B-6 na dose de 25-50 mg/dia para prevenção da neurite periférica e, mais raramente, de convulsões no recém nascido. A acuidade visual deve ser monitorizada mensalmente quando se usar o etambutol, sendo cada olho checado separadamente.

A rifampicina, em dose igual ou superior a 150 mg/kg/dia, relaciona-se com alterações teratogênicas no tubo neural como espinha bífida. Sua utilização freqüente no Brasil, nas doses preconizadas pelo E-1, permite seu uso na gestação com bastante segurança. Deve-se apenas evitar o uso intermitente da rifampicina pois, nesta circunstância, pode induzir à trombocitopenia pela formação de complexos antígeno-anticorpo. Isso aumenta os riscos de sangramentos durante o parto ou acidentes hemorrágicos no recém nascido.

O Consenso Brasileiro recomenda o uso do E-1 pois afirma que não há teratogenicidade comprovada com as drogas que o compõem. No entanto, nenhum estudo disponível estabeleceu a segurança do uso da pirazinamida durante o primeiro trimestre da gestação. Quando o tratamento é iniciado no primeiro trimestre, alguns autores preconizam que o mesmo deveria ser realizado com isoniazida, rifampicina e etambutol. Não introduzem a pirazinamida rotineiramente no tratamento da tuberculose suscetível à isoniazida e à rifampicina e quando não há suspeita de multidroga-resistência. Mas orientam o uso da pirazinamida na suspeita de resistência à isoniazida e à rifampicina e os resultados de sensibilidade são pendentes, quando o primeiro trimestre de gestação tenha passado, quando a mulher tenha infecção pelo HIV ou tenha comportamento de risco para AIDS e recusa-se a realizar o teste anti-HIV (10,11,12,24).

A estreptomicina deve ser evitada devido à sua ototoxicidade dose-dependente sobre o feto. Já a etionamida tem teratogenicidade comprovada e deve ter seu uso proscrito na gestação.

Procedimentos durante o parto e o puerpério

Não se justifica a internação de gestantes tuberculosas como ocorria no passado, a não ser que intercorrências graves impossibilitem o acompanhamento ambulatorial. O parto deve ser realizado sob as normas de biossegurança e a paciente bacilífera deve ser mantida em isolamento respiratório.

A transmissão da tuberculose da mãe para o filho pode se dar de forma congênita (disseminação hematogênica através da barreira placentária ou a forma oftálmica durante a passagem pelo canal do parto) ou de forma adquirida (inalação dos núcleos de Wells pela criança). O contágio é mais intenso quanto mais continuado for o contato e menor a idade do comunicante. Os recém-natos de mães bacilíferas devem ser mantidos em quarto separado, limitando-se sua relação com a mãe ao mínimo necessário. Nestas circunstâncias, a mãe deve usar máscara para diminuir o número de partículas passíveis de aerossolização e, assim, diminuir a possibilidade de transmissão (10,11,24).

As pequenas concentrações de tuberculostáticos no leite materno não contra-indicam a amamentação pois não produzem toxicidade no recém-nascido (24).

Cabe um aconselhamento às mulheres férteis com tuberculose com relação à contracepção. A rifampicina reduz os níveis séricos dos anticoncepcionais orais podendo, inclusive, anular seu efeito. Nesta situação, deve-se orientar o uso de outros métodos contraceptivos.

TUBERCULOSE NO TRANSPLANTADO

A pandemia da AIDS aumentou o interesse no estudo da tuberculose no imunocomprometido, mas, curiosamente, as informações sobre a tuberculose em outros pacientes imunossuprimidos, como os receptores de transplantes, são escassas. Encontramos na literatura muitos relatos sobre sua ocorrência em transplantados renais, mas há poucas séries com relação aos outros tipos de transplante. Como a presença de tuberculose retarda a realização do transplante, é fundamental que este diagnóstico seja afastado no pré-transplante.

A exata incidência de tuberculose na população transplantada não está definida, parecendo variar entre 0,2% e 15%, com uma média de 26 vezes a incidência geral da população. Os números variam de acordo com a região estudada. A maior ocorrência nestes pacientes provavelmente se deve ao uso de imunossupressores. Não parece haver diferenças na incidência entre os três tipos mais comuns de transplantes: rim, fígado e coração. A incidência em trans-

plantados de outros órgãos – pâncreas, medula óssea, coração-pulmão e pulmão –, é menos conhecida devido a poucos casos relatados na literatura. A mortalidade é aumentada quando comparada à da população geral e com transplantados sem a doença, sendo a tuberculose responsável direta pela morte em cerca de 15% dos transplantados (25,26,27, 28,29,30).

Diagnóstico

Não é claro se há diferenças entre as manifestações da tuberculose entre os receptores de transplante e outros hospedeiros imunocompetentes ou imunocomprometidos. O tempo de aparecimento dos sintomas após o transplante é variável, sendo que a maior freqüência da tuberculose ocorre no primeiro ano. Estudos recentes indicam que pacientes recebendo ciclosporina tendem a desenvolver tuberculose mais cedo que aqueles sob outro regime. Pacientes com história da doença ou seqüelas radiológicas possuem risco de reativação mais precoce, independentemente do tipo de imunossupressor recebido (25,27,31,32, 34).

Apesar dos sintomas como febre, sudorese noturna, perda de peso e adenomegalias serem os mais comuns, a doença pode se mostrar assintomática em 10% dos casos. Procedimentos diagnósticos invasivos, como broncoscopia ou biópsia pulmonar, habitualmente são necessários e não devem ter sua realização retardada. Nos transplantes renais, não raramente, a apresentação clínica costuma ser atípica, muitas vezes manifestando-se como febre de origem indeterminada. O PPD não apresenta reatividade na maioria das vezes (25,27,30,31,32).

A tuberculose que segue o transplante é mais limitada aos pulmões. Menos freqüentemente adquire a forma disseminada ou extrapulmonar, embora estas últimas ocorram mais comumente no grupo transplantado que na população geral. A doença miliar costuma se apresentar de maneira grave, lembrando sepse ou síndrome do desconforto respiratório do adulto (25,27,33).

Tratamento

As interações medicamentosas entre a terapia antimicobacteriana e imunossupressora jogam papel decisivo no prognóstico do paciente. A rifampicina aumenta o catabolismo dos corticosteróides e da ciclosporina, sendo quase impossível se manter os níveis terapêuticos desta última mesmo com o aumento das doses. Isso favorece o desenvolvimento de rejeição, que chega a alcançar 35% nestes casos, com a perda do órgão na maioria das vezes (25,32).

Preconiza-se o tratamento com 4 drogas, sem o uso da rifampicina, quando o paciente estiver sob uso de ciclosporina. O esquema que contenha rifampicina deve ser seguido por monitoramento diário dos níveis de ciclosporina, que pode ter sua dose aumentada em até 5 vezes e sua freqüência de administração elevada de 2 para 3 vezes ao dia. Os corticosteróides devem ter sua dose duplicada (25,27,30,32).

Não há consenso sobre o tempo que se deve manter o tratamento, parecendo ser eficaz o intervalo entre 6 e 9 meses ao menos para os pacientes com tuberculose localizada. Em geral, tratamentos mais prolongados parecem ser necessários pelo fato de serem administradas drogas alternativas, com menor atividade contra o *M. tuberculosis*, no lugar da rifampicina, que não pode ser utilizada na maioria das vezes.

Toxicidade devido às drogas antituberculose são mais comuns, sendo a hepatotoxicidade a mais freqüente. O risco de complicações hepáticas possivelmente se deve aos efeitos tóxicos aditivos com os imunossupressores, sendo necessária a parada do tratamento em 14% dos pacientes. Hepatotoxicidade é mais observada em transplantados de rim e fígado, e o diagnóstico é dificultado nestes últimos por ser difícil se diferençar de rejeição (25).

Quimioprofilaxia

É controversa a prevenção da tuberculose nos pacientes transplantados. Faltam estudos que definam com maior precisão a manutenção de quimioprofilaxia com hidrazida para aqueles que tiveram tuberculose no passado ou possuam alterações radiológicas sugestivas de seqüela. O uso do PPD no pré-transplante como triagem à prevenção é irrelevante pois a maioria dos pacientes é anérgica devido à doença de base. Muitos, incluindo a American Thoracic Society, entendem ser a quimioprofilaxia uma conduta segura, adequada e indicam seu uso por 6 a 12 meses nos casos acima. No entanto, vários autores não a recomendam rotineiramente, mesmo para países com alta incidência de tuberculose, devido ao risco aumentado

de hepatotoxicidade, principalmente nos transplantados de fígado.

TUBERCULOSE E AIDS

A infecção pelo *M. tuberculosis* é uma das três doenças mais comuns em pacientes com AIDS, sendo quase 500 vezes mais freqüente nesses indivíduos quando comparados à população geral. Setenta por cento dos pacientes que apresentam tuberculose e AIDS têm manifestações extrapulmonares. O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) é observado em 2 a 5% dos pacientes com tuberculose e em 10% dos pacientes com AIDS (35).

Os fatores que influenciam a evolução da infecção pelo HIV são amplamente estudados, sendo importantes os fatores relacionados ao vírus (fenótipo e mutação), a resposta imunológica do indivíduo com a capacidade de formação de sincício, apoptose, liberação de citocinas e as características genéticas como o complexo de histocompatibilidade (HLA).

A resposta imunológica tem importância na ocorrência de infecções oportunistas associadas ao HIV, principalmente as doenças relacionadas à incompetência das células T CD4+, como a tuberculose. A depleção progressiva do "pool" de linfócitos T CD4+, em conjunto com outras alterações do sistema imune, é responsável pela imunodeficiência. Atualmente, o HAART tem como objetivo principal retardar a progressão da imunodeficiência, aumentando o tempo e a qualidade de vida do infectado através da supressão da replicação viral e, conseqüentemente, diminuindo a destruição de linfócito T CD4+.

Uma questão atual é a relação entre a infecção pelo HIV e o risco de tuberculose multirresistente. Nos Estados Unidos, de 1984 a 1992, a prevalência de resistência primária a pelo menos uma das drogas tuberculostáticas passou de 10 para 23%. Em Nova Iorque, onde foram relatadas várias microepidemias em hospitais e prisões, a prevalência de multirresistência primária (resistência à isoniazida e à rifampicina) em pacientes com HIV-AIDS foi de 20%. Na Inglaterra, foi observada uma prevalência de multirresistência primária em HIV positivo de 7% e em HIV negativo de 1%. No Brasil, estudo do Ministério da Saúde mostrou prevalência de 1%. No Centro de Referência para Tratamento da AIDS a prevalência de tuberculose multi-droga resistente (MDR) foi de 11%.

Diagnóstico

As infeções oportunistas na AIDS ocorrem nas diversas fases da imunodeficiência. As manifestações clínicas da tuberculose são variadas e refletem as alterações imunológicas. Em uma fase precoce há predomínio das formas pulmonares, com apresentação clínica e radiológica típica, semelhante ao paciente não infectado pelo HIV. Em fase avançada, há maior ocorrência de formas extrapulmonares e disseminadas da tuberculose. Observa-se comprometimento pleural, ganglionar, cutâneo e do SNC geralmente em pacientes com linfócitos T CD4+ inferiores a 160 células/mm³. Na doença disseminada podemos encontrar febre por mais de 30 dias, adenopatia periférica e pancitopenia. Nesta situação, a contagem de linfócitos T CD4+ costuma estar abaixo de 50 células/mm³, sendo crucial o diagnóstico diferencial com infecções por micobactérias atípicas como o *M. avium*.

Tratamento

Os esquemas antituberculose que utilizam a rifampicina apresentam maior sucesso terapêutico, sendo esta droga sempre considerada de primeira linha. No entanto, o uso concomitante da rifampicina com a maioria dos inibidores de protease e/ou inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídios apresenta interação medicamentosa no sistema microssomal hepático, levando à redução dos níveis séricos desses anti-retrovirais e, conseqüentemente, ao risco aumentado de resistência do HIV à terapia. Dados farmacocinéticos recentes indicam que o efavirenz ou ritonavir, associado ao saquinavir, podem ser utilizados concomitantemente com a rifampicina (35,36, 37,38,39,40,41,42) (tabela 4, página 10).

Um grande desafio é a aderência aos esquemas anti-tuberculose e anti-retroviral, principalmente pela grande quantidade de comprimidos e pelos efeitos colaterais, especialmente nas primeiras semanas de tratamento. Deve-se considerar a possibilidade de se retardar o início do tratamento anti-retroviral, particularmente nos pacientes com imunodeficiência leve.

Tabela 4 - Drogas anti-retrovirais e tuberculose

Situação	Recomendação
Paciente HIV+, virgem de tratamento, com contagem de células T-CD4 + e carga viral não disponíveis.	Tratar tuberculose durante 6 meses com E-1. Aguardar estabilidade clínica para avaliar necessidade de terapia anti-retroviral.
Paciente HIV+, virgem de tratamento para tuberculose, com células T-CD4+ > 500 /mm³.	Tratar a tuberculose durante 6 meses, utilizando E-1. Não iniciar terapia anti-retroviral.
Paciente HIV+, com células T-CD4+ entre 350 e 500/mm³ e carga viral para HIV<100.000 cópias/ml.	Tratar a tuberculose durante 6 meses, com E-1. Iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral com drogas compatíveis com o uso concomitante de R: 2 ITRN **(1)**; AZT + 3TC + ABC **(3)**; 2ITRN + EFZ **(3)**; 2 ITRN + RTV + SQV.
Paciente HIV+, com células T-CD4 + entre 350 e 500/mm³ e carga viral ≥100.000 cópias/ml.	Tratar a tuberculose durante 6 meses, com E-1. Iniciar ou substituir o tratamento anti-retroviral com drogas compatíveis com o uso concomitante de R: 2ITRN + EFZ; 2ITRN + RTV + SQV.
Paciente HIV+ com meningoencefalite tuberculosa	Tratar a tuberculose durante 9 meses, utilizando o E – 2. Iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral, conforme avaliação imunológica.
Paciente HIV + em situação de retratamento para tuberculose.	Tratar a tuberculose utilizando o Esquema I reforçado (E-1R). Iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral, conforme avaliação imunológica
Paciente HIV+ em situação de falha a tratamento para tuberculose	Tratar a tuberculose por 12 meses, utilizando o E – 3: ·Três meses iniciais com S+ET+E+Z · Nove meses restantes: ET+E Iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral, conforme avaliação imunológica.

(1) Terapia dupla com 2 inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (2ITRN) pode ser usada como opção terapêutica para pacientes com células T-CD4+ entre 350 e 500 células/ mm³.
(2) Pacientes com indicação de uso do E-1 e que não possam utilizar os esquemas anti-retrovirais compatíveis com a rifampicina, deverão ser tratados por 12 meses com esquema para pacientes com intolerância ou contra-indicação para o uso de rifampicina: dois meses iniciais com H+Z+S+E, seguidos de 10 meses com H+E.
(3) Abacavir e Efavirenz são drogas contra-indicadas durante a gravidez.
(4) Pacientes com tuberculose multi-droga-resistentes (MDR) deverão ser encaminhados para os centros de referência, devendo ser tratados com esquemas especiais de acordo com o antibiograma.
OBS.: ITRNN: inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos; ITRN: inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos; AZT: zidovudina (ITRN); 3TC: lamivudina (ITRN); ABC: abacavir (ITRN); EFZ: efavirenz (ITRNN); RTV: ritonavir (inibidor de protease); SQV: saquinavir (inibidor de protease); E-1: esquema 1; E-2: esquema 2; E-3: esquema 3; R: rifampicina; H: hidrazida; S:estreptomicina; E: etambutol; ET: etionamida; Z: pirazinamida.

Referência bibliográfica

1.Araujo LMB, Costa MS, Barcia T, Pinheiro E, Cruz Filho A, Silva IS, Martins ACP. Tuberculose e diabete melito. J Pneumol; 16(4): 193-6, 1990.

2.Kim SJ; Hong YP; Lew WJ; Yang SC; Lee EG. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. Tuber Lung Dis; 76(6):529-33, 1995.

3.Martins ACP, Araujo LMB. Tuberculose e diabetes mellitus. J Pneumol; 19(2): 110-2, 1993.

4.Marvisi M; Marani G; Brianti M; Della Porta R. Pulmonary complications in diabetes mellitus. Recenti Prog Med; 87(12):623-7, 1996.

5.Tsukaguchi K, Okamura H, Ikuno M, Kobayashi A, Fukuoka A, Takenaka H, Yamamoto C, Tokuyama T, Okamoto Y, Fu A, Yoshikawa M, Yoneda T, Narita N. The relation between diabetes mellitus and IFN-gamma, IL-12 and IL-10 productions by CD4+ alpha beta T cells and monocytes in patients with pulmonary tuberculosis. Kekkaku; 72(11):617-22, 1997.

6.Uba idullaev AM, Kazakov KS, Parpieva NN. Manifestations of pulmonary tuberculosis concurrent with diabetes mellitus and various haptoglobin phenotypes. Probl Tuberk; (2):28-31, 2000.

7.al-Wabel AH; Teklu B; Mahfouz AA; al-Ghamdi AS; el-Amin OB; Khan AS. Symptomatology and chest roentgenographic changes of pulmonary tuberculosis among diabetics. East Afr Med J; 74(2):62-4, 1997.

8.Nakamoto A, Saito A. Diagnosis and management of tuberculosis in diabetics. Nippon Rinsho; 56(12):3205-8, 1998.

9.Voloshin IaM, Podgaevski i SG, Kovalenchenko VF, Lomteva LF. Fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis in diabetics. Lik Sprava; (8):102-6, 1998.

10.Kritski AL, Conde MB, Souza GRM. O Tratamento Clínico da Tuberculose. In: Tuberculose. Do Ambulatório à Enfermaria. 2ª edição. Rio de Janeiro. Editora Atheneu. 2000, pp 171-210.

11.Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária – CENEPI – FNS – MS – SBPT. I Consenso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia. J Pneumol 23(6): 281-342, 1997.

12.Moura CCG, Afiune JB, Melo FAF. Efeitos adversos dos tuberculostáticos: controle e procedimentos. In: Cukier A, Nakatani J, Morrone N Eds – Pneumologia – Atualização e Reciclagem, volume 2. São Paulo. Editora Atheneu. 1997, pp 550-5.

13.Lima AA, Manfro RC, Gonçalves LFS, Thomé FS. Tuberculose em pacientes mantidos em diálise crônica. J. bras. nefrol;8(4):117-24, 1986.

14.FitzGerald JM, Elwood RK, Chia S. Dialysis patients with tuberculosis. CMAJ; 161(5):489, 1999.

15.Shohaib SA, Scrimgeour EM; Shaerya F. Tuberculosis in active dialysis patients in Jeddah. Am J Nephrol; 19(1):34-7, 1999.

16.Valery MIBA. Tuberculose no hepatopata e no urêmico. J Pneumol; 19(2): 106-9, 1993.

17.Jha V, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, Minz M, Joshi K, Sakhuja V. Laryngeal tuberculosis in renal transplant recipients. Transplantation; 68(1):153-5, 1999.

18.Thulstrup AM, Molle I, Svendsen N, Sorensen HT. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study. Epidemiol Infect; 124(2): 221-5, 2000.

19.De Paula A, Oliveira MR.Tuberculose e velhice. Arq. bras. med; 62(2):113-7, 1988.

20.Duarte S, Nascimento AV, Marques JC, Sgaib NM. Tuberculose no idoso. J Pneumol; 19(2): 96-8, 1993.

21.Perez-Guzman C, Vargas MH; Torres-Cruz A; Villarreal-Velarde H. Does aging modify pulmonary tuberculosis?: A meta-analytical review. Chest; 116(4): 961-7, 1999.

22.Vilarreal-Velarde H, Vargas MH, Torres-Cruz A, Robledo JU, Perez-Guzmán C. Tuberculosis pleuropulmonar en el anciano: estudio comparativo com otras edades. Rev. Inst. Nac. Enfermedades Respir; 11(2):111-6, 1998.

23.Pilheu, Jorge A. Tuberculosis en la edad avanzada. Rev. argent. tuberc. enfermedades pulm. salud pública; 46(1):55-63, 1985.

24.Melo FAF, Lazarini SR, Cunha ALB. Tuberculose, gestação e puerpério. J Pneumol; 19(2): 103-5, 1993

25.Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufi G, Moreno A, Gurgui M, Hayek M, Lumbreras C, Cantarell C. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. Transplantation; 63(9):1278-86, 1997.

26.Antony SJ, Ynares C, Dummer JS. Clin Transplant; 11(1):34-7, 1997.

27.Lasmar EP, Tavora ER, Moreira JB. Tuberculose pos-transplante renal. J. bras. nefrol;4(1):2-4, 1982.

28.Sakhuja V, Jha V, Varma PP, Joshi K, Chugh KS. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. Transplantation; 61(2):211-5, 1996.

29.Sayiner A, Ece T, Duman S, Yildiz A, Ozkahya M, Kilicaslan Z, Tokat Y. Tuberculosis in renal transplant recipients. Transplantation; 68(9):1268-71, 1999.

30.Yildiz A, Sever MS, Turkmen A, Ecder T, Be si sik F, Tabak L, Ece T, Kilicarslan I, Ark E. Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish centre. Nephrol Dial Transplant; 13(7):1872-5, 1998.

31.Hall CM, Willcox PA, Swanepoel CR, Kahn D, Van Zyl Smit R. Mycobacterial infection in renal transplant recipients. Chest; 106(2):435-9, 1994.

32.Jha V, Sakhuja V, Gupta D, Krishna VS, Chakrabarti A, Joshi K, Sud K, Kohli HS, Gupta KL. Successful management of pulmonary tuberculosis in renal allograft recipients in a single center. Kidney Int; 56(5):1944-50, 1999.

33.Tato AM, Pascual J, Orofino L, Fernandez-Juarez G, Martinez-San-Millan J, Fogue L, Liano F, Ortuno J. Laryngeal tuberculosis in renal allograft patients. Am J Kidney Dis; 31(4):701-5, 1998.

34.Waiser J, Schotschel R, Budde K, Neumayer HH. Reactivation of tuberculosis after conversion from azathioprine to mycophenolate mofetil 16 years after renal transplantation. Am J Kidney Dis; 35(3):E12, 2000.

35.Centers For Disease Control And Prevention. Management of possible sexual injecting-drug-use, or other non occupational exposure to HIV, including considerations related to antiretroviral therapy. MMWR; 47(RR-17):1-15, 1998.
36.Centers For Disease Control And Prevention. Notice to Readers: Updated Guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inibitors or nonucleside reverse transcriptase inhibitors. MMWR:49(9): 185-9, 2000.
37.Hammer S, Katzenstein D, Hughes M. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic milimeter. N. Engl. J Med; 335: 1081-90, 1996.
38.Montaner J, Reiss P, Cooper D. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected Patients. JAMA; 279: 930-7, 1998.
39.Schechter M, Struchiner CJ, Harrison LH. Protease inhibitors as initial therapy for individuals with intermediate risk of HIV disease progression: is more necessarily better? AIDS;13(1): 97-102, 1999.
40.Shapiro D, Tuomola R, Samelson R. Antepartum antireyroviral therapy and pregnancy outcomes in 462 HIV-infected womwn in 1998-1999 (PACTG 367). In: 7th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Abstract 664, San Francisco, USA, 2000.
41.Tuset M, Miró JM, Codina C. Interacciones etre los antirretrovirales y los fármacos utilizados en tratamiento de la tuberculosis. Enfermidades Emergentes; 02(1): 16-32, 2000.
42.Veldkamp AI, Hoetelmans MW, Beinjinen JH. Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. Clin Inf Dis; 29: 1586, 1999.