

Tuberculose em gestantes: um importante problema de saúde pública mundial

Tuberculosis in pregnancy: an important problem of global public health

Marcus Vinícius Nora de Souza*

RESUMO – Tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa, transmitida pelo ar, cujo agente etiológico é o *Myobacterium tuberculosis* que atualmente se tornou um problema de saúde pública mundial, afetando todas as idades. De acordo com as estatísticas, a cada ano, cerca de 8,0 milhões de pessoas desenvolvem TB e aproximadamente 3,0 milhões de pessoas morrem vítimas desta doença. Estima-se que cerca de 900 milhões de mulheres em idade reprodutiva estão infectadas com o *Myobacterium tuberculosis* e que no mínimo cerca de 2,5 milhões destas mulheres contraem a doença, sendo que deste número, aproximadamente 500 mil perdem suas vidas devido a complicações durante a gestação e parto. O tratamento da TB em mulheres grávidas requer especial atenção, porque é necessária uma cuidadosa seleção dos medicamentos a serem empregados, evitando fármacos que possam causar problemas à saúde e à vida tanto da mulher como a do feto. Devido a especial importância no tratamento da TB em mulheres grávidas, o objetivo deste artigo é destacar importantes aspectos no tratamento desta classe de pacientes.

PALAVRAS-CHAVE – Tuberculose, gestantes, tratamento.

SUMMARY – Tuberculosis (TB) is a contagious infectious disease, transmitted through the air and caused by the bacteria *Myobacterium tuberculosis*, and nowadays becoming a worldwide health problem affecting all ages. According statistical dates each year, 8 million people worldwide develop active TB and almost 3.0 million die. It estimated that over 900 million women in the reproductive age are infected with *M. tuberculosis*, and at least 2.5 million develop active disease each year, among of then, more than 500.000 women lose their lives to preventable complications of pregnancy and childbirth. The treatment of pregnancy women requires special attention, because it is necessary a careful selection of drugs avoiding agents, which are unsafe during pregnancy, which it can affects the health and life of both mother and the fetus. Due to the special importance of TB treatment in pregnant women, the aim of this article is to highlights important aspects in this class of patients.

KEYWORDS – Tuberculosis, pregnant, treatment.

INTRODUÇÃO

A prescrição de medicamentos a gestantes deve ser criteriosa e cientificamente avaliada, já que apresenta riscos em potencial à formação do feto em desenvolvimento.

Esse fato foi tragicamente comprovado pela primeira vez no século XX, quando em 1956, o fármaco desenvolvido pela indústria farmacêutica alemã Chemie Grunenthal, denominado talidomida, foi lançado no mercado como sedativo-hipnótico não barbitúrico, e já, em 1957, era amplamente difundido e utilizado, devido a sua ausência de efeitos colaterais, sendo considerado seguro, inclusive, em crianças¹.

Devido ao seu sucesso, gestantes, durante os três primeiros meses de gravidez, começaram a fazer uso deste fármaco como anti-náuseas e contra o mal-estar. No entanto, no final dos anos 50 e início dos anos 60, cerca de 10 mil crianças deformadas foram identificadas em diferentes países, tendo em vista um ponto em comum: o uso da talidomida durante o período de gestação das respectivas mães.

Essa triste associação foi comprovada a partir de 1961 devido aos efeitos teratogênicos da talidomida, que interfere no processo de formação do feto, provocando um fenômeno raro até então, conhecido como focome-lia, que é caracterizado pelo encurtamento dos membros, tornando-os parecidos aos de uma foca, além de outras anomalias¹.

Devido a este trágico incidente, a talidomida foi imediatamente retirada do mercado mundial e por causa dos sérios problemas causados por este fármaco, em 1970, a Organização Mundial da Saúde (OMS) fundou o Centro Internacional de Monitorização de Medicamentos, que atualmente possui sua sede em Upsala na Suécia.

Outra importante medida foi adotada em 1980 pela agência dos Estados Unidos FDA (*Food and Drug Administration*), responsável pelo controle de alimentos e medicamentos neste país, que classifica os medicamentos com relação ao risco de ocasionar problemas ao feto durante a gestação, sendo enumerados em cinco categorias A, B, C, D e X (Federal Register, 1980; 44:37434-67)² (**Tabela I**).

Recebido em 20/9/2006

*Instituto de Tecnologia em Fármacos - Far-Manguinhos.

TABELA I
Classificação dos medicamentos segundo a FDA (Food and Drug Administration) com relação ao risco de ocasionar problemas ao feto durante a gestação

Categorias	Riscos
A	Estudos controlados demonstraram que os medicamentos dessa classe não apresentam riscos ao feto durante os primeiros três meses de gestação com probabilidades remotas de algum dano.
B	Não existem estudos controlados em humanos, sendo os estudos obtidos somente em animais, o que sugere que o fármaco em questão não apresenta riscos para o feto. Nesta classe estão incluídos também fármacos que apresentaram algum efeito sobre o feto, no entanto estudos em mulheres grávidas não demonstraram riscos ao feto. Devido aos dados limitados, sua prescrição deve ser recomendada com cautela.
C	Existem estudos em animais comprovando certa toxicidade e ou a teratogenicidade para o feto, porém existem ainda poucos estudos não conclusivos em mulheres grávidas, demonstrando que o risco humano não deve ser totalmente descartado, sendo sua prescrição classificada como de risco.
D	Nessa categoria existem comprovações de riscos em fetos humanos, no entanto caso não haja alternativa, como por exemplo, ausência de escolha terapêutica em doenças que ponham em risco a vida da gestante, o uso dos medicamentos classificados nessa categoria pode ser justificado, apesar dos riscos envolvidos.
X	Os medicamentos classificados nessa categoria apresentam estudos que claramente comprovam alterações no feto tanto em animais como em mulheres, sendo rigorosamente proibido a sua utilização tanto durante o período de gestação, quanto no de lactação.

Devido à crescente preocupação e cuidados na prescrição de medicamentos em mulheres grávidas, diversos estudos têm sido realizados em todo mundo, com o objetivo de se conhecer melhor e mais detalhadamente os efeitos causados pelos medicamentos utilizados no período da gestação, especialmente no período entre a 3^a e 8^a semana, conhecida como organogênese, período em que ocorrem os maiores riscos ao feto, tais como crescimento, desenvolvimento e malformação.

Neste contexto, existem atualmente diversas classes de medicamentos e fármacos que devem ser evitados como talidomida, isotretinoína e etretinato, vacinas com vírus, certos hormônios, quimioterápicos e determinados antibióticos, anticoagulantes, anticonvulsivantes e anti-diabéticos.

Entretanto, é importante destacar que a utilização de medicamentos por gestantes baseada em estudos científicos e acompanhada por especialista da área produz uma série de efeitos benéficos, inclusive evitando que a doença seja transmitida para ao feto.

Um bom exemplo a ser mencionado é o tratamento de gestantes portadoras do vírus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), que só no ano de 2004, no Brasil, somavam 12.000 gestantes.

O precoce diagnóstico, a utilização correta dos medicamentos anti-retrovirais, destacando-se o AZT, a cesariana programada, que consiste na administração do AZT como profilático durante o parto, bem como, a sua administração ao recém-nascido durante as primeiras 6 semanas de vida e a não amamentação pela mãe infectada, são capazes de reduzir drasticamente as chances de contaminação vertical, termo correntemente utilizado ao se referir à transmissão do vírus HIV da mãe para o seu filho³.

Devido a especial atenção requerida no tratamento de doenças em gestantes, sobretudo as infecciosas, o objetivo desse artigo é divulgar os tratamentos, riscos e alternativas no combate à tuberculose utilizados nesta classe de pacientes.

Aspectos gerais sobre a tuberculose

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa grave, podendo ocasionar a morte caso não seja tratada corretamente, sendo o agente etiológico responsável pela doença, a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, identificada pela primeira vez em 1892 pelo cientista alemão Heinrich Hermann Robert Koch (1843-1910), o que lhe valeu o prêmio Nobel em 1905⁴.

A TB pode atingir grande parte dos órgãos humanos; no entanto, essa bactéria se desenvolve com maior facilidade em presença de oxigênio; assim sendo, o pulmão é o principal órgão atingido.

A transmissão ocorre de uma pessoa infectada a outra através da tosse ou espirro e os sintomas mais comuns são normalmente, são caracterizados por tosse crônica persistente, febre, suor noturno, dor no tórax e perda de peso devido à falta de apetite.

Esta doença infecciosa esteve presente desde os primórdios da civilização humana e inclusive evidenciada em múmias do antigo Egito, além de estar mencionada em registros antigos de diferentes povos, como por exemplo, assírios, hebreus chineses, indianos, gregos e romanos, possuindo diferentes nomes, sendo o nome tuberculose somente adotado em 1839, por Johann Lucas Schonlein (1793-1864)⁴.

A cura e a causa da TB foi objeto de inúmeros estudos e teorias durante séculos e envolta em dúvidas e mistérios tornando a população humana totalmente indefesa a esta doença durante milênios, sendo responsável pela morte de bilhões de vidas.

Para se ter uma idéia do panorama trágico da TB, alguns acreditavam que a sociedade européia iria desaparecer até o final do século XIX, vítima dessa doença. Devido ao desenvolvimento científico do século XIX e XX, após a descoberta de Koch em 1892 sobre a causa da TB, inúmeras importantes descobertas foram responsáveis pelo controle e cura dessa doença, dentre elas, podemos mencionar a descoberta do Raio X em 1895, pelo físico alemão Wilhelm Conrad Roentgen (1845-1923), (Prêmio Nobel em 1901).

Um eficiente e simples teste para identificar pessoas infectadas foi desenvolvido pelos pesquisadores, o alemão Felix Mendel (1862-1925) e o francês Charles Mantoux (1877-1947) e ainda hoje utilizado e mais conhecido como DPP (Derivado Purificado da Proteína do bacilo da tuberculose); em 1921, a vacina BCG (*bacillus Calmette-Guérin*) foi desenvolvida e aplicada em humanos e até hoje é utilizada em crianças de 0 a 4 anos, sendo seu nome uma homenagem a seus inventores, os franceses Albert Calmette e Camille Guérin e a descoberta em 1943 do antibiótico estreptomomicina (**Figura 1**) pelo americano Selman Waksman (Prêmio Nobel em medicina em 1952), que foi um importante marco no combate à TB, sendo o primeiro fármaco a ser utilizado no tratamento dessa doença, abrindo assim novas perspectivas para a busca de novos fármacos⁵.

Após a descoberta de Waksman, vários compostos foram sintetizados e testados identificando assim, os compostos que até hoje são utilizados como fármacos de primeira escolha no tratamento da tuberculose, a saber: isoniazida (década de 1950), pirazinamida (déca-

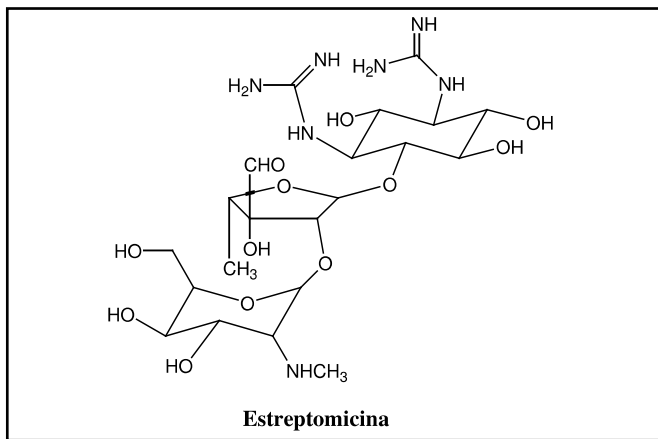


FIG. 1 - Estrutura do primeiro fármaco utilizado no combate à tuberculose.

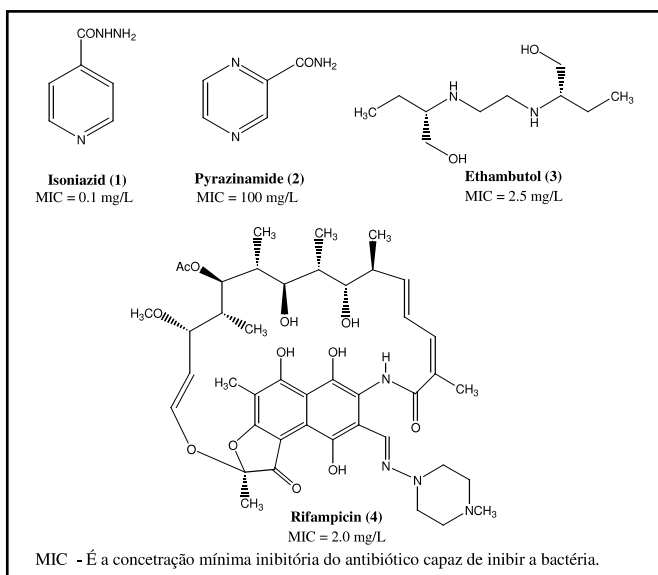


FIG. 2 - Estrutura dos fármacos de primeira escolha empregados no tratamento da tuberculose.

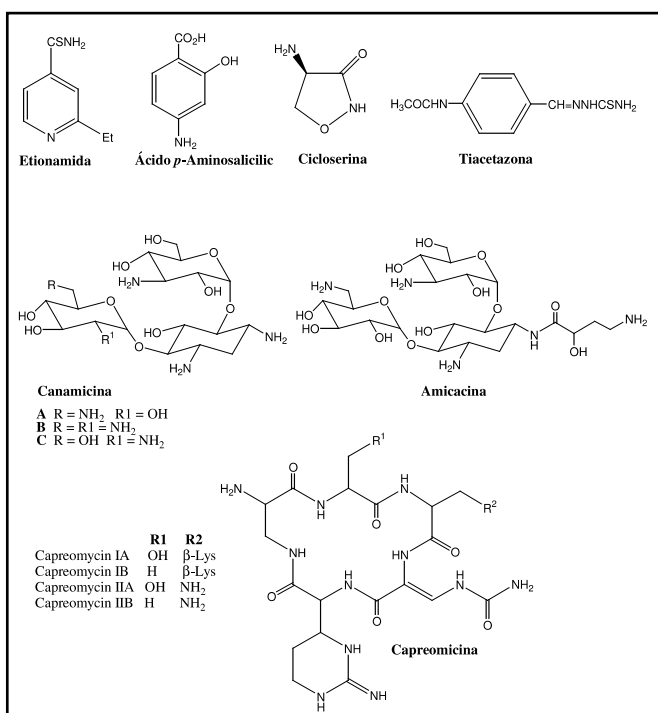


FIG. 3 - Estrutura dos fármacos de segunda escolha no tratamento da tuberculose.

da de 50), etambutol (década de 1960) e rifampicina (final da década de 60 e início da década de 1970) (Figura 2)⁵.

Com o advento dos fármacos anteriormente mencionados e de outros descobertos e incorporados como fármacos de segunda escolha como etionamida, ácido *p*-aminosalicílico, cicloserina, tiacetazona, canamicina e amicacina, a TB parecia estar com seus dias contados e, no final da década de 1970, previa-se a erradicação da doença (Figura 3).

No entanto, na década de 1980, foi identificada uma nova doença denominada Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou "Acquired Immuno Deficiency Syndrome" (AIDS) cujo agente etiológico da doença é o vírus da família dos retrovírus (composto de ARN), que é capaz de parasitar o sistema imunológico levando-o a uma falta total de coordenação e à sua progressiva inoperância, estabelecendo assim uma imunodeficiência responsável pela morte de milhões de pessoas⁶.

Depois do advento da AIDS, a tuberculose ressurgiu novamente como uma das principais doenças infecciosas, a ponto de ser declarada em 1993, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como um grave problema de saúde global.

Atualmente, estima-se que entre 1.7 a 2.0 bilhões de pessoas, ou seja, cerca de um terço da população mundial estejam infectadas com o bacilo de Koch, ocorrendo anualmente cerca de 2 a 3 milhões de mortes⁷.

A TB é a principal co-infecção em pacientes HIV positivos e a causa mais comum da morte de pacientes com AIDS sendo responsável por cerca de 32% de todas as mortes ocorridas por essa doença.

Estima-se ainda que cerca de 12 milhões de pessoas em todo o mundo são co-infectadas por essas duas doenças, devido ao comprometimento de seu sistema imunológico, fazendo com que o bacilo de Koch, que se encontra em estado de latência, possa ser ativado⁷.

Além da AIDS, outros fatores contribuíram para o triste ressurgimento da TB no mundo como o aparecimento cada vez mais freqüente de cepas de bacilos resistentes às drogas conhecidas, aumento da pobreza, envelhecimento da população, grandes movimentos migratórios, ausência de investimentos e a falta de programas eficazes no controle da TB.

Tratamento da tuberculose

Atualmente, o tratamento da TB, bem como a de outras doenças como AIDS, malária, câncer, dentre outras, é baseado na combinação de medicamentos denominada dose fixa combinada (DFC), que apresenta inúmeras vantagens em relação à monoterapia (Tabela II)^{7,8}.

A utilização e a padronização de diferentes fármacos no tratamento da TB começou efetivamente em 1964, com o esquema (estreptomina, isoniazida e ácido *p*-aminosalicílico), com duração no tratamento de 18 meses, que foi reduzida posteriormente para 12 meses em 1965⁸.

Em 1979, a rifampicina foi introduzida em esquemas terapêuticos e administrada conjuntamente com isoniazida e pirazinamida, que possibilitou a redução no tratamento de 12 para 6 meses, sendo também adotado pelo Ministério da Saúde brasileiro até os dias de hoje⁹.

O tratamento envolvendo esses três fármacos é comumente conhecido como esquema I e indicado para

TABELA II

Vantagens da utilização da Dose Fixa Combinada (DFC)

1) Reduzir o surgimento de organismos multi-resistentes a diferentes tipos de medicamentos, já que os fármacos empregados atuam sobre diferentes etapas do ciclo do agente etiológico.
2) Padronização da terapia, que facilita a prescrição.
3) O tratamento é mais fácil de ser seguido, com melhor adesão do paciente, já que o número de comprimidos é bem menor.
4) Redução no tempo e custo do tratamento.
5) Proporciona também facilidade no armazenamento, distribuição e transporte.

pacientes que ainda não usaram nenhum tipo de tratamento contra a TB e consiste na administração da rifampicina, isoniazida e pirazinamida nos dois primeiros meses, seguido pela utilização da rifampicina e isoniazida por mais 4 meses. A razão de se combinar esses fármacos é devido, primeiramente, por ser a isoniazida um fármaco com alta potência bactericida, sendo ativo contra toda a população bacteriana e capaz de eliminar cerca de mais de 90% da população total dos bacilos da TB durante os primeiros dias de tratamento⁷⁻⁹.

A rifampicina é também um fármaco de alta potência bacteriana com potente atividade esterilizante, capaz de destruir bacilos não eliminados pela isoniazida, como por exemplo, os bacilos persistentes, o que torna a combinação extremamente eficaz, possibilitando a redução do tempo de tratamento e a prevenção à resistência a outros tipos de fármacos anti-TB⁹.

A combinação da pirazinamida no esquema terapêutico é também importante, apesar de ser um fármaco de baixa potência bacteriana é também um bom fármaco esterilizante, já que é capaz de eliminar bacilos presentes no interior das células onde o pH do meio é ácido, como por exemplo, os macrófagos. A pirazinamida utilizada apenas nos primeiros dois meses do tratamento, pois é durante esse período de tempo que esse fármaco atinge seu máximo efeito esterilizante, existindo muito pouco benefício em seu uso prolongado.

A combinação desses três fármacos anteriormente mencionados é tão eficaz que, após duas semanas de tratamento, o paciente infeccioso deixa de propagar a TB, além de ser capaz de curar a TB por completo em mais de 95% dos casos.

A tuberculose em gestantes**Breve histórico**

A TB em gestantes foi um assunto muito controverso e debatido durante séculos. Por exemplo, desde a antiga Grécia até o início do século XIV acreditava-se que o aumento do abdômen era capaz de pressionar e consequentemente cicatrizar as cavidades tuberculosas, assim conhecidas na época, inclusive recomendando-se que mulheres que tivessem esta doença se casassem e engravidassem¹⁰⁻¹⁵.

Esta teoria foi mais ou menos aceita até o início do século XIX, quando as opiniões e estudos se direcionaram em sentido completamente oposto ao comumente aceito e conhecido, indicando que a gestação era responsável por uma maior progressão da TB, a ponto de mulheres com esta doença serem aconselhadas a não se casarem, e se forem casadas não engravidarem.

No entanto, caso as mulheres estivessem grávidas, existia na época um tratamento conhecido como "aborto terapêutico", que aconselhava o aborto em mulheres

em início de gestação, portadoras do bacilo¹⁰⁻¹⁵.

Neste contexto, em 1850, Grisolle¹⁶ publicou estudos em 24 mulheres grávidas, que demonstravam que os efeitos da TB eram mais pronunciados em gestantes, fato este também aceito, pelo famoso obstetra John Williams Whitridge, que durante o período de 1916 a 1930 fez cuidadosas observações em gestantes com TB, recomendando métodos contraceptivos para mulheres portadoras desta doença¹⁷.

Em 1936, Graveson¹⁸ tentou explicar os supostos efeitos adversos causados pela TB na gravidez, dividindo a gravidez em três trimestres observando que havia dois períodos críticos na gravidez associados com a TB pulmonar, o primeiro trimestre e durante o parto e pós-parto.

Segundo Graveson, no primeiro trimestre, os constantes enjôos, resultam em perda de peso e cálcio, fraqueza, aumento do metabolismo dentre outros fatores, resultando assim em uma maior progressão da doença¹⁸. Durante o parto e pós-parto, segundo Graveson, ocorriam um aumento das lesões no pulmão devido ao uso de anestesia, o trabalho de parto, perda de sangue, cálcio e nutrientes¹⁸.

Outros pesquisadores da área de saúde realizaram estudos defendendo também que os efeitos da TB eram mais pronunciados em gestantes, como por exemplo, Rist (1927), Pollak e Potter (1940), Cutler (1944) e Cromie (1954), dentre outros¹², sendo que até metade do século XX acreditava-se nestes estudos.

No entanto, é importante ressaltar que, no início do século XX, alguns pesquisadores não estavam de acordo com esta teoria, como por exemplo, Hill (1928) e Ornstein e Epstein (1939), que, inclusive, contestavam as estatísticas destes estudos¹¹.

Neste contexto, Burke (1940) e Wade (1942)¹² demonstraram experimentalmente que ratas prenhas infectadas com o bacilo não apresentavam um maior progresso da doença ou diferenças em relação a ratas não prenhas.

A partir da metade do século XX, apareciam cada vez mais estudos que comprovavam que a gravidez não era responsável por um maior efeito da TB na gestante como Turner (1950); Edge (1952) e Hedval (1953).

Por exemplo, um importante estudo neste sentido foi realizado por Cohen¹⁹ em 1952, que acompanhou durante cerca de 20 anos, 149 mães e 401 gestantes com TB, demonstrando que nem a gravidez nem o parto aumentam o efeito desta doença.

Em 1953, Hardwell²⁰ apresentou um estudo baseado em 250 gestantes com TB notando que 9% delas melhoraram, 7% pioraram e 84% permaneceram estáveis durante a gravidez. Após o parto, 9% destas mulheres apresentaram melhoras, 15% pioraram e 76% permaneceram estáveis, indicando que a gravidez não era responsável por um maior progresso da doença.

Estudos realizados por Schaefer e colaboradores²¹ durante o período de 1949 a 1975 demonstraram que o progresso da TB não era significativamente diferente de mulheres grávidas comparadas com as não grávidas, apresentando inclusive os mesmos sintomas clínicos, como febre, fadiga, tosse e perda de peso.

Estudos realizados por Pridie e Stradling na década de 1950 demonstraram que o aumento da TB era aproximadamente igual em mulheres grávidas e não grávidas¹².

Com o advento da quimioterapia (definida na épo-

ca como a cura das doenças utilizando-se compostos químicos), Soldenhoff e Thornberry em 1959, defendiam a posição de que não era necessário o emprego do aborto em mulheres grávidas com TB, já que esta doença se tornou perfeitamente sob controle tanto para mulheres gestantes ou não¹¹.

Devido ao avanço da quimioterapia no combate à TB, após a década de 60, poucos estudos foram realizados com o foco em mulheres grávidas e outros de uma maneira geral, fato este devido a uma forte previsão da erradicação da doença.

No entanto, na década de 1980, com o advento da doença conhecida como AIDS⁶ e de outros fatores já descritos, a TB ganhou destaque novamente, como uma das principais doenças infecciosas do nosso século e estudos e tratamentos de mulheres gestantes, especialmente aquelas portadoras de bacilos resistentes e co-infectadas com o vírus da AIDS, tiveram que ser definidos, estudados e avaliados. A influência da AIDS sob a TB em gestantes pode ser exemplificada pelas estatísticas que evidenciam um aumento de 0.1 para 1.9%.

Tratamento da TB em gestantes

Como qualquer outra medicação, especialmente no 1º trimestre, a principal preocupação no tratamento da TB em gestantes é o risco da teratogenicidade. O tratamento desta doença em gestantes apresenta certas divergências, e para uma melhor eficácia, cada caso deve ser analisado por especialistas e individualmente.

Por exemplo, o guia "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy" recomenda a utilização dos três fármacos isoniazida, rifampicina e etambutol durante o período de 9 meses em gestantes; já o livro americano *Red Book 2000 Report of the American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Disease* recomenda também o imediato início do tratamento com os mesmos fármacos anteriormente mencionados; no entanto, com um período variável de 6 a 9 meses.

O etambutol é substituído pela estreptomina na combinação com os fármacos isoniazida e rifampicina, já que ela, bem como outros aminoglicosídeos, como amikacina, canamicina e capreomicina podem causar surdez permanente ao recém-nascido.

A utilização do fármaco pirazinamida durante a gravidez é recomendada por organizações internacionais; no entanto, não é recomendada nos Estados Unidos devido a dados não consistentes de teratogenicidade.

Informações relacionadas aos diferentes fármacos no combate à TB em gestantes, bem como suas implicações estão descritas nas Tabelas III e IV²².

Um teste muito utilizado em gestantes na detecção do bacilo e que não envolve riscos é o teste de Mantoux, usualmente conhecido e denominado PPD (Derivado Purificado da Proteína do bacilo da tuberculose) e que é realizado através de uma injeção intradérmica na face anterior do braço esquerdo e que após 48 horas de sua aplicação é avaliado através do tamanho da área da reação.

Cuidados com o recém-nascido

É importante destacar que a vitamina B₆ (25mg/dia) deve ser administrada durante a gestação e a amamentação, com o objetivo de minimizar os efeitos colaterais da isoniazida, como deve ser administrada ao recém-nascido, já que, o leite materno contém baixos níveis de vitamina B₆.

TABELAS III
Cuidados na utilização dos fármacos no tratamento da tuberculose em gestantes

Fármaco	Efeitos colaterais na gestante	Efeitos no feto	A	B
Ácido p-amino salicílico	Hepatite, mixedema (hipotiroidismo), problemas gastrointestinais e aumento de sódio	Não existem estudos bem estabelecidos	Desconhecido	Sim
Capreomicina	Ototoxicidade, eosinofilia (situação na qual a porcentagem de eosinófilos, um tipo de célula, aumenta no sangue), nefrotoxicidade, proteinúria (excreção da albumina na urina)	Não existem estudos bem estabelecidos	Desconhecido	Evitar
Cicloserina	Distúrbios mentais, sonolência, convulsões, e psicose	Não existem estudos bem estabelecidos	Sim	Evitar
Estreptomina	Ototoxicidade, nefrotoxicidade	Ototoxicidade	Desconhecido	Evitar
Etambutol	Dificuldade na discriminação das cores vermelho e verde, inflamação do nervo óptico, problemas na visão e na retina e dificuldade na discriminação	Não existem estudos bem estabelecidos	Sim	Sim
Etionamida	Depressão, hipersensibilidade, problemas gastrointestinais, hepatotoxicidade e problemas de pressão.	Não existem estudos bem estabelecidos	Desconhecido	Evitar
Isoniazida	Hepatite, reações de hipersensibilidade, problemas gastro-intestinais, neuropatia periférica e convulsões	Pode causar toxicidade no sistema nervoso central caso a vitamina B ₆ não seja utilizada	Sim	Sim
Kanamicina	Ototoxicidade, nefrotoxicidade	Não existem estudos bem estabelecidos	Sim	Evitar
Pirazinamida	Erupções na pele, dores nas juntas, hepatite e hiperuricemia	Falta de dados	Desconhecido	Evitar
Rifampicina	Hepatite, febre, problemas gastrointestinais, aceleração do metabolismo de muitos medicamentos secreções com coloração laranja, problemas gastrointestinais	Não existem estudos bem estabelecidos	Sim	Sim

A = Compatível com a amamentação; B = Uso durante a gestação

TABELA IV
Classificação dos fármacos segundo a FDA (*Food and Drug Administration*) no tratamento da tuberculose em gestantes

Fármaco	Posologia	Interação Medicamentosa	Risco
Etionamida	250mg, 2x/dia, VO	Rifampicina, pirazinamida, isoniazida e cicloserina.	B
Estreptomina	1g, dose única/dia, IM	Bumetamida, carboplatina, ácido etacrínico, primetamina, cefalosporina, ciclosporina, vancomicina, furosemida, indometacina e succinilcolina	D
Etambutol	15mg/kg, dose única/dia, VO	Etionamida, rifampicina, pirazinamida e isoniazida.	B
Isoniazida	300mg, dose única/dia, VO	Acetaminofeno, carbamazepina, diazepam, fenitoína, meperidina, teofilina, ácido valprílico e itraconazol, cetoconazol	C
Pirazinamida	15-30mg/kg, dose única/dia, VO	Ciclosporina, zidovudina, fenitoína, etionamida e probenecida	C
Rifampicina	600mg, dose única/dia, VO	Amiodarona, amprenavir, amiodarona, betametasona, buspirona, carbamazepina, cloranfenicol, clofibrato, dapsona, delavirdina, diazepam, digoxina, enalapril, etionamida, fluconazol, indinavir.	C

VO = Via oral; IM = Intramuscular.

A vitamina K₁ deve ser administrada a gestante durante o trabalho de parto, uma vez que a combinação da isoniazida e rifampicina aumenta o risco de sangramento no recém-nascido²³⁻²⁶.

Todos os fármacos utilizados no combate à TB são compatíveis como a amamentação, podendo a mãe amamentar com segurança o recém-nascido, opinião esta balizada em estudos e por órgãos especializadas, como por exemplo, a American Academy of Pediatrics e organizações no combate a doenças respiratórias; no entanto, estes fármacos se apresentam no leite materno em diferentes e baixas concentrações.

Caso a mãe não esteja infectada com o bacilo, deve-se administrar a vacina BCG imediatamente; entretanto caso a mãe esteja infectada durante e após a gestação, existe um risco de cerca de 50% de seus filhos adquirirem a doença durante o primeiro ano de vida, e por isto é necessário que o recém-nascido seja separado de sua mãe, até que ela esteja bacteriologicamente negativa, sendo também administrada a isoniazida como quimioprofilaxia, utilizando-se diariamente 10mg/Kg do fármaco por um período mínimo de três meses. É importante ressaltar que a vacina BCG não deve administrada conjuntamente com a isoniazida, evitando-se assim complicações e efeitos colaterais²³⁻²⁶.

Caso o recém-nascido tenha contraído o bacilo de Koch, o tratamento utilizado é muito parecido com o administrado em adultos, sendo utilizado ao menos isoniazida e rifampicina por um período de 9 meses. Uma outra alternativa é a utilização da isoniazida e rifampicina por 6 meses, seguido da administração da pirazinamida conjuntamente com os dois fármacos anteriormente mencionados por mais 2 meses (**Tabela V**)²².

Co-infecção TB e HIV em gestantes

O tratamento de gestantes que estão infectadas com o vírus HIV e co-infectadas com o bacilo de Koch é complexo, devendo-se considerar diversos fatores, como por exemplo, mês da gestação, estágio das doenças em questão, resistência e a administração dos fármacos e ser avaliado por especialistas da área.

O início do tratamento, normalmente é feito tão logo se diagnostique as doenças.

Gestantes HIV-positivo que apresentam o teste PPD positivo, mas não apresentam nenhum dos sintomas da TB devem ser tratadas com isoniazida e vitamina B₆ como quimioprofilaxia durante um período de 12 meses, sendo o tratamento iniciado após o terceiro mês de gestação, meses em que os efeitos de teratogenicidade são mais pronunciados²⁷.

TABELA V
Formulação e dosagem dos fármacos no tratamento da tuberculose em crianças

Fármaco	Formulação	Dose Diária (mg/Kg/dia)	Duas vezes por semana (mg/Kg/dose)
Isoniazida	Comprimidos (100 e 300mg); elixir de 10mg/mL	10-15 (max 300)	20-30 (max 900)
Rifampicina	Capsulas (150 e 300mg) podendo ser administrado líquido através das cápsulas	10-20 (600)	10-20 (600)
Pirazinamida	Comprimidos (500mg)	20-40 (2g)	50 (2g)
Etambutol	Comprimidos (100 e 400mg)	15-25 (2,5g)	50 (2,5g)

O etambutol deve ser utilizado com cuidado em crianças menores de 7anos, já que os efeitos visuais adversos não podem ser corretamente avaliados

Com a manifestação da TB, o tratamento recomendado é isoniazida, rifampicina e etambutol durante um período de 9 a 12 meses. No entanto, é importante ressaltar que a paciente deve ser cuidadosamente monitorada, devido os efeitos colaterais e as interações que podem ocorrer entre os medicamentos empregados no tratamento da tuberculose e AIDS²⁷.

Por exemplo, a rifampicina um potente indutor do citocromo P-450 (CIP) do sistema enzimático hepático e intestinal, bem como da P-glicoprotéina (P-gp) do sistema de transporte. Como resultado tem-se a redução dos níveis séricos dos anti-HIV, aumentando assim de forma significativa o risco de desenvolvimento de resistência do HIV ao esquema anti-retroviral⁹.

Gestantes com TB multi-resistentes

Um grande problema também a ser enfrentado em nossos dias no tratamento da TB é o tratamento de pacientes portadores de bacilos resistentes que não são capazes de serem eliminados pelos fármacos de primeira escolha.

O problema da multi-resistência está associado ao uso inadequado dos medicamentos, seja por uma incorreta prescrição médica, uso irregular ou o abandono do tratamento pelo paciente, ou ainda, pela contaminação advinda de um portador de TB multi-resistente.

É também importante ressaltar que o risco do surgimento de TB multi-resistente é muito elevado em pacientes portadores do vírus HIV.

No caso de gestantes contaminadas com bacilo multi-resistentes, o problema é ainda mais grave, já que o tratamento de paciente com bacilos multi-resistentes faz-se necessária a utilização de fármacos de segunda escolha, que apresentam maiores efeitos colaterais e um maior tempo de administração, apresentando assim maiores riscos tanto à gestante quanto ao feto.

Por exemplo, fármacos de segunda escolha comumente utilizados como fluoroquinolonas, etionamida e protonamida são teratogênicas e devem ser evitados^{22,27}.

Um outro exemplo é o ácido *p*-amino salicílico, que apesar de não apresentar efeitos teratogênicos bem estudados é responsável por fortes dores gastrointestinais em gestantes, deve também ser evitado^{22,27}.

Um outro problema adicional é que infelizmente não existem guias especializados sobre o tema, devendo assim o tratamento de gestantes com TB multi-resistente ser cuidadosamente avaliado por especialistas que irão analisar os esquemas terapêuticos anteriores, bem como obter resultados de exames culturais e antibiograma e consultar casos já relatados.

Um bom exemplo para se ter uma noção da complexidade do tratamento de gestantes com TB multi-resistente foi o trabalho realizado por Lessnau e Qarah, em que foram utilizados diferentes fármacos de segunda linha²⁸.

TB e anticoncepcional

A utilização dos anticoncepcionais orais comumente utilizados por mulheres são baseados pela associação dos hormônios estrogênio e progesterona, que são capazes de inibirem a ovulação. No entanto, a sua utilização em presença do fármaco rifampicina não é aconselhada já que a rifampicina, por promover a aceleração do metabolismo hepático, diminui os níveis hormonais tornando-os ineficazes, sendo recomendado portanto, outras formas de contracepção²².

CONCLUSÃO

Como qualquer outra medicação, especialmente no primeiro trimestre, a principal preocupação no tratamento da TB em gestantes é o risco da teratogenicidade, devido aos efeitos colaterais e as interações que podem ocorrer entre os medicamentos empregados no tratamento trazendo assim, complicações tanto para a gestante quanto para o feto, devendo assim esta classe de pacientes requerer cuidados e acompanhamentos especiais.

Devido aos problemas já mencionados e ainda pela falta de informações no tratamento desta classe de pacientes, especialmente em gestantes com TB/HIV e TB multi-resistente, faz-se necessária a implementação de novas estratégias, terapias, diagnósticos, guias, informações e políticas públicas de saúde no combate a uma das mais importantes doenças infecto-contagiosas de nosso século.

REFERÊNCIAS

1. Grosbois B, Duguet C. Thalidomide: le nouveau. *Rev Méd Interne* 2001; 22: 5-7.
2. http://genesis.unisantos.com.br/servicos/cim/File/drogas_na_gravidez2.pdf: em junho de 2006: Manual de orientação drogas na gravidez.
3. www.aidsinfo.nih.gov/guidelines: Public Health Service Task Force Recommendations for use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-infected Women for Maternal Health and Interventions to reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States, August 2002.
4. De Souza MVN. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. *Química Nova* 2005; 28: 678-682.
5. De Souza MVN. Promising Drugs Against Tuberculosis. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 2006; 1: 33-45.
6. De Souza MVN, Almeida, MV. Drogas anti-VIH: passado, presente e futuras perspectivas. *Química Nova*, 2003; 26, 366-373.
7. <http://www.who.int/tb/en/>: WHO/CDS/TB/2003.313. Treatments of tuberculosis: guidelines for national programmes: third edition revision approved by STAG, June 2004 and TDR meeting on 4FDCs 15-17 Aug 2001.
8. De Souza MVN. Current Status and future prospect for new therapies for pulmonary tuberculosis *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006; 12: 167-171.
9. De Souza MVN. Rifampicina, um importante fármaco no combate à tuberculose. *Rev. Bras. Farm.* 2005; 86(30): 92-94.
10. Khilnani GC. Tuberculosis and Pregnancy. *The Indian Journal. Of Chest Diseases & Allied Sciences* 2004; 46: 105-111.
11. Deshmukh MD, Master TB, Kulkarni KG, Bahulkar HV. Pregnancy and tuberculosis. *Ind. J. Tub.* 1964; XI(2):71-81.
12. Sikand BK, Pamra SP, Mathur GP. Pregnancy and tuberculosis. *Ind. J. Tub.* 1964; XI(4):161-171.
13. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax* 2001; 56: 494-499.
14. Tripathy SN, Tripathy SN. Tuberculosis and pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2003; 80: 247-253.
15. Aroral VK, Rajnish G. Tuberculosis and pregnancy. *Ind J Tub*, 2003; 50: 13.
16. Grisolle A. De l' influence que la grossesse et la phthisie pulmonaire exercent réciproquement l' une sur l' autre. *Arch Gen Med* 1850; 22: 41.
17. William Whitridge, 1930, *Obstetrics*, D. Appleton and Co., N.Y., page 401 and 590.
18. Graveson J. *Brit. Med. Journ.* 1936; 2: 295-300.
19. Cohen JD, Patton EA, Badger TL. The tuberculous mother. *Am Rev Respir Dis* 1952; 65: 1-23.
20. Hedvall E. Pregnancy and tuberculosis. *Acta Med Scand* 1953; 147 (Suppl. 1286): 1-101.
21. Schaefer G, Zervoudakis I, Fuchs F, et al. Pregnancy and pulmonary tuberculosis. *Obstet Gynaecol* 1975; 45: 706-15.
22. Vo QT, Stettler W, Crowley K. Pulmonary Tuberculosis in Pregnancy. *Prim. Care Update Ob/Gyns* 2000; 7(6):244-249.
23. Mandalakas AM, Starke JR. Current Concepts of Childhood Tuberculosis. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2005; 16:93-104.
24. Walls T, Shingadia D. Global epidemiology of paediatric tuberculosis. *Journal of Infection* 2004; 48: 13-22.
25. Khan EA, Hassan M. Recognition and management of tuberculosis in children. *Current Pediatrics* 2002; 12: 545-550.
26. Albertini M. Traitement de la tuberculose. *Archives de pédiatrie* 2005; 12: s110-116.
27. Swaminathan S. Tuberculosis in HIV-infected children. *Paediatric Respiratory Reviews* 2004; 5:225-230.
28. www.ctca.org/publications/guidelines/Archives/SNF%20Guide%-204%2019%2002.pdf: CDHS/CTCA Joint Guidelines Guidelines for the Treatment of Active Tuberculosis Disease.
29. Lessnau KL, Qarah S. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Pregnancy. *Chest* 2003; 123:953-956.

Endereço para correspondência

Marcus Vinícius Nora de Souza
Instituto de Tecnologia em Fármacos-Far-Manguinhos
Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, 21041-250 Rio de Janeiro-RJ
marcos_souza@far.fiocruz.br