

Tuberculose em pacientes HIV-positivos, um grave problema de saúde pública mundial

TB in people living with AIDS/HIV, a worldwide problem

Marcus Vinícius Nora de Souza*

RESUMO – Atualmente, a tuberculose (TB) tornou-se um sério problema de saúde pública mundial, e de acordo com a WHO (Organização Mundial de Saúde), que declarou em 1993 TB como um problema de proporções globais, a cada ano no mundo, cerca de 8 milhões de pessoas desenvolvem essa doença e cerca de 3 milhões morrem. A TB é também a causa mais comum de morbidade e uma das principais causas de mortalidade em pessoas portadoras de SIDA/VIH. Neste contexto, o objetivo desse artigo é apresentar as terapias e problemas relacionados ao tratamento de pessoas portadoras de TB/HIV.

PALAVRAS-CHAVE – TB, SIDA, VIH, tratamento.

SUMMARY – SUMMARY - Nowadays, tuberculosis (TB) is becoming a worldwide problem and according to WHO (World Health Organization), which declared TB a global health emergency in 1993, each year, 8 millions people worldwide develop active TB and almost 3 millions die. TB is also one of the most common cause of morbidity and one of the leading cause of mortality in people living with AIDS/HIV. In this context, the aim of this article is to highlight the therapies and problems in the treatment in people living with TB/HIV.

KEYWORDS – TB, AIDS, HIV, treatment.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma antiga doença infecciosa, que nos dias atuais, tornou-se uma grande preocupação mundial. Essa doença, provocada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, foi isolada em 1882 pelo cientista alemão Robert Koch e é basicamente transmitida pelo ar, podendo atingir diferentes áreas do corpo; no entanto, como essa bactéria se reproduz rapidamente em áreas do organismo humano com muito oxigênio, o pulmão é o principal órgão atingido pela tuberculose.

Os sintomas da tuberculose normalmente são caracterizados por tosse crônica persistente, febre, suor noturno, dor no tórax e perda de peso devido à falta de apetite.

Infelizmente, a tuberculose voltou a ocupar um papel de destaque entre as principais doenças infecto-contagiosas, especialmente em países em desenvolvimento.

Isto se deve principalmente a dois fatores: o aparecimento cada vez freqüente de cepas de bacilos resistentes às drogas conhecidas e o surgimento, em 1980, da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou *Acquired Immuno Deficiency Syndrome* (AIDS), causado pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), um vírus da família dos retrovírus (composto de ARN), capaz de parasitar o sistema imunológico do homem.

No entanto, é importante mencionar outros fatores que são responsáveis para o aumento global da TB tais como aumento da pobreza, desordem social e moradias superlotadas em países em desenvolvimento, falta de informação, ausência de investimentos e a falta programas eficazes no controle da TB (Fiocruz, 2005).

Os números da tuberculose

Os números da tuberculose são alarmantes, matando aproximadamente entre 2-3 milhões de pessoas a cada ano e com estimativas de infecção, em cerca de 1,7 bilhões de pessoas em todo mundo, ou seja, cerca de 30% da população mundial.

O aparecimento dessa doença se concentra principalmente nos países em desenvolvimento, nos quais ocorrem 95% dos casos e estima-se que aproximadamente 70% da população esteja infectada (WHO, 2005).

Por exemplo, a Índia um importante país em desenvolvimento, estimativas mostram que existem cerca de 14 milhões de casos, dos quais são adicionados a cada ano 2 milhões de novos casos com cerca de 500.000 óbitos (WHO, 2005).

O Brasil faz parte do conjunto de 22 países que concentram 80% dos casos de tuberculose registrados no mundo, ocupando o 13º lugar.

De acordo com os informes da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), o país tem cerca de 50 milhões de pessoas infectadas e aproximadamente 6 mil pessoas morrem todos os anos vítimas da tuberculose. Um outro dado importante é que a cada ano 111 mil novos casos são registrados, e estima-se que em média um doente contagia 10 pessoas antes de ser medicado (OPAS, 2005).

Os estados do Rio de Janeiro e do Amazonas são os que apresentam maior incidência desta doença. No Rio, por exemplo, estima-se 19 mil novos casos em 2004.

Hoje no Brasil, 12% das pessoas diagnosticadas com tuberculose abandonam o tratamento.

Recebido em 26/12/2005

*Instituto de Tecnologia em Fármacos-Far-Manguinhos. Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, 21041-250 Rio de Janeiro-RJ

Devido a esses dados, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou o Brasil em 15º lugar na lista dos países que precisam intensificar as ações de diagnóstico e tratamento da doença.

É importante ressaltar que o Programa Nacional de Controle da Tuberculose possui atualmente o maior investimento dos últimos dez anos, e até 2007 serão aplicados R\$ 119,5 milhões (OPAS, 2005).

Atualmente, um grave problema de saúde mundial é a co-infecção HIV-tuberculose, já que os pacientes HIV positivos são mais propensos à infecção pelo *M. tuberculosis*, devido ao fato de que a infecção depende do estado do sistema imunológico que está completamente debilitado nesses pacientes. Por exemplo, uma pessoa que foi infectada pelo vírus HIV tem 10 vezes mais chances de desenvolver TB do que uma pessoa sadia.

A TB é a responsável mais comum pela morte de pacientes com AIDS, acelerando a doença e matando um em cada três pacientes, sendo responsável por 32% de todas as mortes relacionadas com o vírus HIV.

Segundo estatísticas da WHO (*World Health Organization*), cerca de 12 milhões de pessoas em todo o mundo são co-infectadas por essas duas doenças, sendo que 90% dos casos se encontram em países em desenvolvimento (WHO, 2005).

No Brasil, cerca de 8% dos pacientes com tuberculose também têm AIDS (OPAS, 2005).

Tratamento da tuberculose

O tratamento básico da tuberculose é baseado na prevenção com a vacina BCG, que é administrada em recém-nascidos em seus primeiros 30 dias de vida, protegendo assim, contra as formas mais graves da doença. Todavia, caso ocorra à infecção, o tratamento preferencial, inclusive padronizado no Brasil é baseado na combinação de 3 fármacos: isoniazida, pirazinamida e rifampicina, que são utilizados durante um período de 6 meses; no entanto, em casos especiais pode ser mais longo, podendo durar até 8 meses.

Nos primeiros dois meses, o esquema terapêutico inclui os três fármacos, seguidos da utilização da rifampicina e isoniazida nos últimos 4 meses (De Souza, 2005). Esse tratamento, quando utilizado da forma recomendada, é capaz de curar mais de 95% dos casos.

Apesar do tratamento da tuberculose ser eficaz e barato, custando entre US\$ 10 e 20 por um período de 6 meses, dependendo do país, a taxa de abandono ao tratamento é muito elevada. Isto se deve a duração do tratamento, efeitos colaterais como náuseas, vômitos, icterícia, perda de equilíbrio, asma, alterações visuais, diminuição da audição, neuropatia periférica e até cegueira e a falta de informação e de acompanhamento aos pacientes (De Souza, 2005).

Como consequência, tem-se o desenvolvimento de bactérias multiresistentes aos fármacos anteriormente mencionados, necessitando-se assim da utilização de outras drogas, das quais podemos destacar amikacina, capreomicina, ciprofloxacina, cicloserina, etionamida, kanamicida, ofloxacina, ácido *p*-aminosalicílico e protionamida (Tabela II).

No entanto, a utilização destes fármacos, de acordo com o quadro clínico do paciente, apresenta algumas desvantagens, como maiores efeitos colaterais, uma maior duração no tratamento, entre 18 e 24 meses e um alto custo em relação ao esquema rifampicina, isoniazida e pirazinamida que varia entre US\$ 1500 e 3000 (De Souza, 2006).

Tratamento de pacientes hiv-positivo

Atualmente, o tratamento de pacientes HIV positivo é baseado em 17 fármacos anti-retrovirais (Tabela III) utilizados no combate ao vírus HIV, divididos em três classes de drogas, classificadas de acordo com as enzimas virais que inibem (De Souza, 2003).

a) Inibidores da Transcriptase Reversa - Análogos de Nucleosídeos (IsTRN)

b) Inibidores da Transcriptase Reversa - Não-Análogos de Nucleosídeos (IsTRNN)

c) Inibidores da Protease (IsP)

É importante ressaltar que além dos 17 fármacos anti-retrovirais (Tabela I) existe também uma nova classe de compostos conhecidos como inibidores de entrada ou fusão, cujo representante é o peptídeo conhecido como fuzeon, T-20, pentafusida ou enfuvirtida que atualmente também é utilizado no combate à replicação viral (De Souza, 2004).

Tratamento de pacientes co-infectados pelo HIV e pela tuberculose

Um eficiente tratamento da tuberculose em pacientes co-infectados pelo vírus HIV faz-se extremamente necessário, já que a interação HIV-TB é capaz de acelerar a progressão de ambas as doenças, devido a uma maior diminuição da ativação do sistema imunológico (AIDS, 2005).

TABELA I
Fármacos utilizados no tratamento inicial da tuberculose

Fármacos	Dosagem diária recomendada em mg/Kg	Forma utilizada
Isoniazida (I)	5 (4-6)	tablete 100, 300mg
Rifampicina (R)	10 (8-12) 150, 300 mg	tablete ou cápsula
Pirazinamida (P)	25 (20-30)	tablete 400mg

WHO/CDS/TB/2003.313 - Tratamento da tuberculose: guia para Programa Nacional, 3ª edição revisada e aprovada pela STAG, Junho de 2004

TABELA II
Fármacos de segunda escolha no tratamento da tuberculose

Fármaco	Modo de ação	Dose diária recomendada		
		Quantidade (mg/Kg)	Mínima (mg)	Máxima (mg)
Amikacina (A)	bactericida	15	750	1000
Capreomicina (Cm)	bactericida	15	750	1000
Ciprofloxacina (Cx)	bactericida	10-20	1000	1500
Cicloserina (Cs)	bacteriostático	10-20	500	750
Etionamida (Et)	bactericida	10-20	500	750
Kanamicida (Km)	bactericida	15	750	1000
Ofloxacina (O)	bactericida	7.5-15	600	800
ácido <i>p</i> -aminosalicílico (PAS)	bacteriostático	150	8g	12g
Protionamida (Pt)	bactericida	10-20	500	750

WHO/CDS/TB/2003.313 - Tratamento da tuberculose: guia para Programa Nacional, 3ª edição revisada e aprovada pela STAG, Junho de 2004

TABELA III
Medicamentos disponíveis no mercado capazes de inibir a replicação do vírus HIV

IsTRN	IsTRNN	IsP
AZT (zidovudina)	nevirapina (viramune)	saquinavir (fortovase)
ABC (abacavir)	efavirenz (sustiva)	ritonavir (norvir)
3TC (lamivudina)	delavirdina (rescriptor)	lopinavir
ddl (didanosina)		indinavir (crivixan)
tenofovir diisopropil (viread)		nelfinavir (viracept)
d4T (estavudina)		amprenavir (prozei)
ddC (zalcitabina)		atazanavir

TABELA IV
Recomendações da WHO para tratamento de pacientes com HIV-TB

Situação dos linfócitos	Recomendações
TB pulmonar ou extrapulmonar com CD4 < 50/mm ³	Começar o tratamento da TB com as seguintes combinações de fármacos: AZT/3TC/Efavirenz; AZT/3TC/ABC; AZT/3TC/Saquinavir; AZT/3TC/Nevirapina;
TB pulmonar com CD4 entre 50-200/mm ³ ou com um número total de linfócitos < 1200 mm ³	Começar o tratamento da TB e iniciar uma destas combinações após dois meses do início do tratamento da TB AZT/3TC/Efavirenz; AZT/3TC/ABC; AZT/3TC/Saquinavir; AZT/3TC/Nevirapina;
TB pulmonar com CD4 > 200/mm ³ ou com um número total de linfócitos > 1200 mm ³	Tratamento da TB e monitoramento do CD4 e começar a terapia anti-retroviral após o tratamento da TB

Guidelines for management of TB in HIV infected

No entanto, o tratamento de pacientes com TB-HIV requer cuidados, devido os efeitos colaterais e as interações que podem ocorrer entre os medicamentos empregados no tratamento da tuberculose e AIDS.

Por exemplo, tioacetazona é um fármaco que não é contra-indicado para uso em pacientes portadores do vírus HIV, por causar como efeito colateral, fortes reações alérgicas na pele podendo inclusive ser fatal (WHO/CDS/TB/, 2003).

No que diz respeito às interações de medicamentos, um importante exemplo é o uso da rifampicina em conjunto com inibidores de protease e/ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, por causar interação farmacológica com estes anti-retrovirais (Gurumurthy, 2004).

Isto se deve ao fato de ser 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-retroviral (Gurumurthy, 2004).

Caso seja necessária a administração dos inibidores de protease e/ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, após o paciente ter utilizado rifampicina, faz-se necessário, pelo menos, um intervalo de duas semanas antes de iniciar a terapia anti-retroviral, já que este período é necessário para a redução da atividade das enzimas que foram induzidas a um aumento de sua atividade devido ao uso da rifampicina (WHO/CDS/TB/, 2003).

Apesar do uso da rifampicina ser contra-indicado no tratamento de pacientes com TB-HIV, estudos farmacocinéticos indicam que a rifampicina pode ser utilizada conjuntamente com determinados antiretrovirais, como por exemplo, o efavirenz (Pedral-Sampaio *et al.*, 2004) ou a associação do saquinavir + ritonavir (Losso *et al.*, 2004); no entanto, sua posologia necessita de alterações.

Um exemplo é a utilização do efavirenz que, ao ser administrado em dose usual de 600mg, em presença da rifampicina, apresenta diminuição de seu nível sérico, que retorna ao nível normal quando a dose é aumentada para 800mg.

No entanto, a isoniazida, etambutol, pirazinamida e estreptomina, podem ser utilizados em conjunto com inibidores de protease ou com inibidores da transcriptase reversa - não-análogos de nucleosídeos.

A recomendação da WHO para pacientes portadores de TB-HIV é que, caso seja possível, o tratamento no combate à tuberculose seja realizado antes de se iniciar a terapia anti-retroviral.

Contudo é importante ressaltar que esta estratégia

possui o risco de uma possível progressão da AIDS durante o tratamento da tuberculose, podendo inclusive levar o paciente à morte. Caso o paciente necessite simultaneamente de ambas as terapias os fármacos de primeira escolha são AZT /3TC ou d4T/3TC mais um IsTRNN ou abacavir (WHO/CDS/TB/, 2003) (Tabela IV).

Normalmente o IsTRNN de escolha é o efavirenz, já que em comparação com a nevirapina é capaz de apresentar um menor agravamento dos efeitos hepatotóxicos causados pelo uso dos fármacos no tratamento da tuberculose. No entanto, no caso de mulheres grávidas, o tratamento com efavirenz é contra-indicado, devido a sua teratogenicidade. No caso da utilização de um IsP, o fármaco de escolha é o saquinavir em combinação com AZT /3TC (WHO/CDS/TB/, 2003).

No caso do tratamento de crianças infectadas com TB, os mesmos fármacos que são utilizados em adultos podem ser empregados no tratamento pediátrico, com exceção do etambutol, já que as crianças não são capazes de relatar, caso ocorram problemas visuais, um efeito colateral algumas vezes causado pelo uso deste fármaco.

No caso de crianças infectadas com TB-HIV, a combinação AZT/3TC/ABC ou uma combinação de dois Is-TRN e o efavirenz são empregadas.

O efavirenz deve ser utilizado em crianças acima de três anos, já que os dados farmacocinéticos em crianças mais jovens não estão bem avaliados (WHO/CDS/TB/, 2003).

CONCLUSÃO

Atualmente, a co-infecção HIV-tuberculose é um grave problema de saúde mundial, sendo a TB a responsável mais comum de morte em pacientes com AIDS.

O tratamento de pacientes com TB-HIV requer cuidados e acompanhamentos especiais, devido aos efeitos colaterais e às interações que podem ocorrer entre os medicamentos empregados no tratamento.

Devido aos problemas anteriormente mencionados, faz-se necessária a implementação de novas estratégias, terapias, diagnósticos, informações e políticas públicas de saúde no combate as duas mais importantes doenças infecto-contagiosas de nosso século.

REFERÊNCIAS

1. <http://www.fiocruz.br/ccs/glossario/tuberculose.htm>
2. <http://www.who.int/tb/en/>
3. <http://www.opas.org.br/prevenção/site/uploadArq/apres JB 170305.ppt>
4. De Souza, M.V.N. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. Química Nova, 28, 678-682, 2005.
5. De Souza, M.V.N. Promising Drugs Against Tuberculosis. Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery, 1, 33-45, 2006.
6. De Souza, M.V.N. Almeida, M.V. Drogas anti-VIH: passado, presente e futuras perspectivas. Química Nova, 26, 366-373, 2003.
7. De Souza, M.V.N. Entry Inhibitors: A new class of AIDS drugs. Letters in Drugs and Discovery Design, 1, 184-193, 2004.
8. [http://www.aids.gov.br/final/assis/Folder%20HIV-Tuberculose%20\(2001\)%20-%20Final.doc](http://www.aids.gov.br/final/assis/Folder%20HIV-Tuberculose%20(2001)%20-%20Final.doc)
9. Treatment of Tuberculosis: Guidelines For National Programmes, Geneva, World Health Organization, 2003. WHO/CDS/TB/2003.313.
10. Gurumurthy P., Ramachandran G., Hemanth Kumar A.K., Rajasekaran S., Padmapriyadarsini C., Swaminathan S., Bhagavathy S., Venkatesan P., Sekar L., Mahilmaran A., Ravichandran N., Paramesh P. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. Antimicrob Agents Chemother., 48, 4473-5, 2004.
11. Pedral-Sampaio D.B., Alves C.R., Netto E.M., Brites C., Oliveira A.S., Badaro R. Efficacy and safety of Efavirenz in HIV patients on Rifampin for tuberculosis. Braz J Infect Dis., 8, 211-6, 2004.
12. Losso M.H., Lourttau L.D., Toibaro J.J., Saenz C., Gonzalez C. The use of saquinavir/ritonavir 1000/100 mg twice daily in patients with tuberculosis receiving rifampin. Antivir Ther., 9, 1031-3, 2004.

Endereço para correspondência

E-mail: marcos_souza@far.fiocruz.br