

CO-INFECÇÃO HIV / TUBERCULOSE

Importante:
Páginas retiradas do documento:

**Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e
adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008**
Documento preliminar

Ministério da Saúde- Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e Aids

O documento completo pode ser conferido no site www.aids.gov.br ou
www.saude.rio.rj.gov.br/aids//media/dstaid_s_consenso_adulto_2008.pdf.

Co-infecção HIV/TB

Epidemiologia

A convergência das epidemias de tuberculose e HIV é um dos maiores desafios para a saúde pública no mundo. De acordo com as estimativas da OMS, o Brasil teria o maior número de casos na América Latina, com 110.000 casos a cada ano e o 16º número mais elevado de casos de TB entre todos os países do mundo. Em 2004, 91.855 casos de TB foram notificados no Brasil, com taxa de incidência de 49,4 casos/100.000 habitantes.

A quimioprofilaxia com isoniazida para pacientes com intradermorreação com PPD > ou igual a 5 mm, diminui a mortalidade relacionada à infecção pelo HIV e será discutida com detalhes no capítulo 12.

Diagnóstico

De maneira geral, o diagnóstico de tuberculose na co-infecção é semelhante ao diagnóstico na população geral.

A apresentação clínica da TB em pessoas infectadas pelo HIV se distingue da população geral devido à maior frequência de formas extrapulmonares e disseminadas. Portanto, a investigação adequada requer estrutura diagnóstica que envolve, muitas vezes, a realização de procedimentos invasivos para coleta de espécimes clínicos como líquido pleural, líquido, linfonodos ou biópsia de pleura, linfonodos e órgãos sólidos.

O diagnóstico bacteriológico é ainda mais importante na co-infecção para confirmar a presença de TB ativa, para realizar o diagnóstico diferencial com outros agravos (incluindo outras Micobacterioses Atípicas) e conhecer o perfil de sensibilidade aos tuberculostáticos.

A coleta de escarro para pesquisa de BAAR, cultura, identificação da espécie e realização de Teste de Sensibilidade Antimicrobiano (TSA) deve ser

insistentemente realizada como rotina de investigação de casos suspeitos de TB, utilizando, quando necessário, o escarro induzido e/ou broncoscopia.

As hemoculturas para micobactérias e fungos, bem como a punção aspirativa e a biópsia de medula óssea, devem ser realizadas como parte da rotina de investigação, principalmente nos casos de TB disseminada. Independente da hipótese diagnóstica, sempre que forem realizadas biópsias de tecido, devem ser feitos exame direto do fragmento, cultivo para bactérias, fungos e micobactérias, bem como exame histopatológico para estabelecer o diagnóstico de certeza. Não é incomum a presença concomitante de outra condição definidora de aids, o que justifica a insistência para identificar o *M. tuberculosis* e excluir outros diagnósticos.

Nas formas pulmonares em pacientes com TCD4+ > 350 células/mm³ a radiografia de tórax pode mostrar imagens sugestivas de TB, como a presença de cavitação ou derrame pleural, que pode ser mensurado pela ultra-sonografia de tórax.

Apresentação pulmonar atípica é freqüente na co-infecção e é um sinal sugestivo de imunodeficiência avançada, sendo comum a presença apenas de infiltrado em segmento(s) inferior(es) e/ou linfadenomegalias no hilo pulmonar. Nesse caso, as lesões podem ser melhor definidas pela tomografia computadorizada.

No caso das formas extrapulmonares os exames de imagem, tais como ultra-sonografia e tomografia computadorizada, podem contribuir para a identificação de hepatomegalia, esplenomegalia ou linfadenomegalias abdominais, orientando a coleta de materiais e fortalecendo a hipótese de TB disseminada.

É sempre necessário realizar o diagnóstico diferencial com outras doenças oportunistas, tais como linfomas, micobacterioses atípicas e micoses (como Histoplasmose e Criptococose).

Uso de anti-retrovirais na co-infecção HIV/TB

Freqüentemente, a descoberta da infecção do HIV durante o diagnóstico de tuberculose necessita terapia anti-retroviral. O momento para iniciá-la e o

esquema de tratamento na co-infecção permanece uma das decisões terapêuticas mais complexas.

A tuberculose, assim como outras infecções, incluindo as não-opportunistas e as imunizações, freqüentemente promove o fenômeno de transativação heteróloga do HIV, levando à elevação transitória da carga viral e diminuição da contagem de linfócitos T CD4+, diminuição essa que pode também ocorrer por ação direta do *M. tuberculosis*. Estas alterações dificultam a interpretação destes parâmetros para início e/ou seleção do esquema anti-retroviral. Estudos recentes sugerem que o tratamento da tuberculose em pacientes co-infectados reduz, por si só, a carga viral plasmática do HIV, mesmo nos pacientes que não estão recebendo TARV.

De modo geral, deve-se realizar a contagem de linfócitos T CD4+ antes do início de TARV independente da apresentação clínica da TB. Na forma extrapulmonar e pulmonar atípica, é indicado o início da TARV independente do resultado da contagem de linfócitos T CD4+.

Recomenda-se na Tuberculose Pulmonar Cavitária a realização da contagem de linfócitos T CD4 + após os primeiros 30 dias do início do tratamento para avaliar a indicação de TARV, seguindo os critérios de início de terapia, conforme discutido no capítulo 6.

Como os ARV e os tuberculostáticos são medicamentos com reconhecida toxicidade e exigências de adesão, o início concomitante dos dois esquemas aumenta o risco de intolerância medicamentosa e impõe dificuldades de identificar qual droga está associada a uma possível toxicidade.

Recomenda-se iniciar TARV em torno de 30 dias após o início do tratamento para tuberculose, pois se iniciado após este período está associado a maior letalidade.

O tratamento da tuberculose na co-infecção HIV/TB é o mesmo que na população geral, embora com taxa de falência terapêutica e recorrência da tuberculose maior nos co-infectados.

Com relação aos efeitos adversos, alguns estudos sugerem que a ocorrência de eventos graves seja igual nos co-infectados e nas pessoas com TB e sem infecção pelo HIV, contudo outros estudos encontraram diferenças significativamente mais elevadas no grupo de co-infectados.

Recomendações para o manejo da falência terapêutica, recorrência e TB multirresistente são similares para os dois grupos.

O esquema preconizado pelo Ministério da Saúde consiste na combinação de rifampicina, isoniazida e pirazinamida por dois meses, seguidos de quatro meses de rifampicina e isoniazida (RHZ), com seis meses de tempo total de tratamento.

A rifampicina é um potente indutor do citocromo P450. Por esse motivo, reduz dramaticamente as concentrações plasmáticas dos inibidores da protease (IP) e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN), uma vez que essas drogas utilizam a mesma via de metabolização (www.cdc.gov/tb/TB_HIV_default.htm).

Os inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos, administrados conjuntamente com a rifampicina, não interferem nas concentrações plasmáticas deste fármaco. Por outro lado, a rifabutina (não disponível no Brasil) pode ter oscilação em seus níveis séricos, determinados pelos IP e ITRNN, aumentando o risco de toxicidade ou subdosagem dependendo da droga anti-retroviral escolhida (C.D.C, 1998 MMWR 2004).

A rifampicina deve preferencialmente fazer parte do esquema de tratamento da TB, já que esquemas alternativos têm eficácia terapêutica reduzida, resultam em retardo na negativação da baciloscopia, prolongam a duração da terapia, e têm maiores taxas de falência e de letalidade, além de necessitar administração injetável.

A seleção de um esquema ARV potente com as drogas atualmente disponíveis implica em poucas opções reais frente à oscilação dos níveis séricos de ITRNN e IP provocada pelo uso de rifampicina. Estudos farmacocinéticos e clínicos com dados de resposta virológica, imunológica e clínica, sugerem que o efavirenz, pode ser usado com segurança na dosagem habitual de 600 mg.

Esquemas anti-retrovirais compostos por 2 ITRN + efavirenz constituem a opção de primeira escolha de TARV para pacientes em uso de rifampicina.

Nas situações em que o efavirenz for contra-indicado em pacientes virgens de TARV, por exemplo, na gravidez, pode-se optar por esquemas contendo nevirapina, ou pela associação de 3 ITRN (AZT + 3TC + ABACAVIR ou AZT + 3TC + TDF). Nas mulheres, especialmente naquelas com CD4 > 250 cels/mm³, pode ocorrer redução na metabolização da nevirapina, aumentando as concentrações plasmáticas da droga e o risco de hepatotoxicidade. A combinação de 3 ITRN tem capacidade de supressão viral menos duradoura, particularmente em pacientes com carga viral elevada, devendo ser modificada, no término do tratamento da tuberculose (conforme capítulo 7).

Manejo de pacientes experimentados em TARV

Nos pacientes previamente experimentados em terapia anti-retroviral e que apresentaram falência ou intolerância aos ITRNN, outras opções terapêuticas devem ser buscadas. Uma delas é o emprego de esquemas com inibidores da protease. A adição de ritonavir potencializando um outro IP é uma estratégia que vem sendo utilizada na prática clínica com bons resultados, uma vez que o ritonavir inibe o CYP3A4 e a glicoproteína P, o que resulta em um antagonismo parcial do efeito indutor da rifampicina.

O uso de ritonavir com e sem saquinavir (SQV) foi explorado em alguns estudos, e os melhores resultados foram observados nas doses de 400mg de RTV associados a 400 mg de SQV.

O esquema SQV/RTV 400/400mg foi recentemente avaliado no Brasil. Todavia, a intolerância gastrointestinal foi o maior limitante de adesão ao tratamento, pois os eventos adversos graus três e quatro foram relatados por 70% dos voluntários incluídos neste estudo (Rolla et al., 2006). Como a população estudada era composta de pacientes virgens de tratamento anti-retroviral, os resultados apresentados sugerem que a associação de dois IP não é a melhor opção para pacientes com tuberculose infectados pelo HIV virgens de TARV. Já nos pacientes previamente tratados, outro estudo brasileiro mostrou uma boa tolerância e eficácia, esta última não observada nos pacientes que utilizaram efavirenz.

Em 2005, o laboratório Roche, produtor do SQV, contraindicou a associação de rifampicina com saquinavir/ritonavir (1000/100mg), devido à hepatotoxicidade em voluntários saudáveis, porém foram utilizados comprimidos de 500 mg.

Outra alternativa, ainda com escassas evidências de seu real risco e benefício, é a associação lopinavir/ritonavir com dose adicional de ritonavir (300 mg a cada 12 horas adicionais de ritonavir), já explorada na formulação cápsulas, a qual faz parte das recomendações da OMS para países de poucos recursos (WHO 2006). Entretanto, a dose de lopinavir/r comprimidos não foi ainda avaliada e não está definida na literatura.

A utilização de IP na população co-infectada deve ser mais amplamente investigada, para definir sua segurança e efetividade de seu uso concomitante com rifampicina.

QUADRO I: RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA PACIENTES HIV+ COM TUBERCULOSE	
SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
Paciente virgem de tratamento para tuberculose e para HIV, com TAMBÉM cavitária	Tratar TB por seis meses com RHZ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde. Determinar a contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral para avaliar esquemas ^(4, 5) :necessidade de TARV ^(2, 3) . Caso indicada TARV, iniciar com um dos seguintes ? 2 ITRN + EFZ (preferencial) ? 3 NRTI (alternativo)
Paciente virgem de tratamento para tuberculose e para HIV, com TB pulmonar não cavitária ou formas extra-pulmonares	Iniciar tratamento para TB com RHZ e iniciar TARV entre 15 e 30 dias. Iniciar com um dos seguintes esquemas ^(4, 5) : ? 2 ITRN + EFZ (preferencial) ? NRTI (alternativo)
Pacientes experimentados em terapia anti-retroviral, virgem de tratamento para tuberculose	Tratar TB por seis meses com RHZ⁽¹⁾ recomendado pelo Ministério da Saúde. Caso necessário, adequar TARV, substituindo drogas incompatíveis com o uso de rifampicina e utilizando um dos seguintes esquemas ^(4, 5, 6) : ? 2 ITRN + EFZ ? 3 NRTI ? 2 ITRN + SQV/RTV
Meningoencefalite tuberculosa	Tratar TBC por nove meses com RHZ + corticoterapia recomendado pelo Ministério da Saúde. Iniciar ou substituir a TARV por esquemas compatíveis com uso concomitante de rifampicina ^(4, 5, 6) : ? 2 ITRN + EFZ ? 3 NRTI ? 2 ITRN + SQV/RTV
Retratamento para tuberculose	Tratar TBC por seis meses, com esquema I reforçado – IR (E-1R) , recomendado pelo Ministério da Saúde. Iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral por esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP ^(4, 5, 6) : ? 2 ITRN + EFZ ? 3 NRTI ? 2 ITRN + SQV/RTV

Falência ao tratamento para tuberculose	Tratar TBC por 12 meses, com esquema III (E-3) recomendado pelo Ministério da Saúde. Iniciar ou substituir TARV pelo esquema considerado mais adequado do ponto de vista imunológico e virológico. Iniciar ou substituir a terapia anti-retroviral por esquemas compatíveis com uso concomitante de RMP ^(4, 5, 6) : ? 2 ITRN + EFZ ? 3 NRTI 2 ITRN + SQV/RTV
Tuberculose multi-drogarresistente	Encaminhar aos serviços de referência em tuberculose, para avaliação de especialista e uso de esquemas especiais.

1. Dois meses iniciais com R+H+Z, seguidos de quatro meses com R+H (2RHZ/4RH). Ajustar a dose dos tuberculostáticos conforme o peso de cada paciente
2. A tuberculose freqüentemente promove elevação da carga viral e diminuição da contagem de células T-CD4+ em pacientes HIV+, portanto a recomendação de aguardar 30 dias para a avaliação imunológica e virológica.
3. Indicações de início de TARV é discutida no capítulo 6.
4. A dupla preferencial de ITRN é o AZT associado a 3TC
5. Em caso de necessidade absoluta de manutenção de droga anti-retroviral incompatível com uso concomitante de rifampicina, deve-se tratar a TB durante 12 meses com o esquema recomendado pelo Ministério da Saúde para casos de intolerância ou contra-indicação para uso de rifampicina
6. Recomenda-se monitorar rigorosamente a adesão (tratamento supervisionado) e coletar material para teste de sensibilidade aos tuberculostáticos.

A tabela abaixo resume os esquemas e doses recomendadas para o tratamento da tuberculose.

ESQUEMA I (Básico) – 2RHZ / 4RH

Indicado nos casos novos de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar.

Fases do tratamento	Drogas	Até 20 kg	Mais de 20 kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (2 meses - RHZ)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
2ª fase (4 meses - RH)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

Siglas: Rifampicina = R; Isoniazida = H; Pirazinamida = Z

ESQUEMA II - 2 RHZ/7RH

Forma meningoencefálica da tuberculose.

Fases do tratamento	Drogas	Doses para todas as idades mg/kg/dia	Peso do doente		
			Mais de 20 kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
			mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (2 meses) RHZ	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1.000	1.500	2.000
2ª fase (7 meses) RH	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

ESQUEMA IR - 2RHZE/4RHE

Casos de recidiva após cura ou retorno após abandono do esquema 1.

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		Até 20 kg	Mais de 20 kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (2 meses –RHZE)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1.000	1.500	2.000
	E	25	600	800	1.200
2ª fase (4 meses - RHE)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	E	25	600	800	1.200

**Siglas: Rifampicina = R; Isoniazida = H; Pirazinamida = Z;
Etambutol = E**

ESQUEMA III - 3SZEEt/9EEt

Casos de falência de tratamento do esquema I e esquema IR.

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		Até 20 kg	Mais de 20 kg e até 35 kg	Mais de 35 kg e até 45 kg	Mais de 45 kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
1ª fase (3 meses – SZEEt)	S	20	500	1000	1000
	Z	35	1000	1500	2000
	E	25	600	800	1200
	Et	12	250	500	750
2ª fase (9 meses - EEt)	E	25	600	800	1200
	Et	12	250	500	750

**Siglas: Estreptomicina = S; Pirazinamida = Z; Etambutol = E;
Etionamida = Et**

Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (IRIS) ou reação paradoxal

Embora já tenha sido descrita desde 1955 (Cloremis et al 1955) em pessoas soronegativas para o HIV, esse fenômeno tornou-se extremamente freqüente na era da terapia anti-retroviral altamente ativa. Estima-se sua prevalência entre 29 e 36% em pacientes co-infectados que recebem TARV.

Durante o início do tratamento da tuberculose a reconstituição do sistema imune pode levar a resposta TH1 exacerbada, que estimula a formação de granulomas, que resulta em agravamento de lesões pré-existentes ou aparecimento de novos sinais, sintomas ou achados radiológicos de novas lesões, tais como linfadenomegalias com sinais flogísticos que podem evoluir para fistulização e compressão de estruturas nobres ou levar a perfuração de órgãos (por exemplo, intestino). Esse fenômeno ocorre em resposta a antígenos micobacterianos e não caracteriza falha do tratamento da TB.

A reação paradoxal é um diagnóstico que pressupõe a exclusão de resistência aos tuberculostáticos, de baixa adesão ao tratamento e de outros diagnósticos. Ainda não foram realizados estudos randomizados para definir o melhor tratamento desta reação, incluindo tempo e dosagem das drogas. Bons resultados tem sido descritos com o uso de anti-inflamatórios não hormonais nas formas leves e moderadas e corticosteróides (prednisona) nas formas graves. A dose de prednisona mais freqüentemente utilizada é de 1 mg/kg dia, por um período de pelo menos 30 dias (5A); a retirada da prednisona deve ser lenta e após melhora significativa das lesões. Não existe indicação para interromper o TARV em função dessa síndrome.

Referências bibliográficas

Barnes PF, Lakely DL, Burman WJ 2002 Tuberculosis in patients with HIV infection *Inf Clin North Am* 16:107-26

Blumberg HM, Burman WJ Chaisson RE et al 2003. ATS CDC/Infectious Diseases Society of America. *Am J Resp Crit Care Med* 167:603-62)

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação da tuberculose, avanços e desafios. Brasília; 2005

Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA et al. Six months supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian with and without HIV infection. *Am J Resp Crit Care Med* 154:1034-38

Corbet EL, Watt CJ, Walker N et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interaction with HIV epidemic. *Arch. Intern. Med* 163: 1009-21, 2003

Edward P Acosta. Pharmacokinetics enhancement of protease inhibitors 2002. *JAIDS* 29:S11-S18)

EI-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP et al 1998. Evaluation of an intensive intermittent induction regimen and duration of short course treatment for HIV related pulmonary tuberculosis. *Clin Inf Dis* 26:1148-58

La Porte et al.2004. Pharmacokinetics of adjusted dose Lopinavir-Ritonavir combined with rifampicin in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemotherapy* 48:1553-1560

Lawn SD, Bekker LG, Miller RF: Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005 5(6):361-373.

Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Rattanasiri S, Prasithsirikul W, Sankote J, Mahanontharit A, Ruxrungtham K. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS*. 2005;19(14):1481-6.

Moreno et al 2001 *AIDS* 15(9):1185-1186

Murdoch DM et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS research and Therapy* 2007; 4:9;

Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):157-61.

Pedral-Sampaio et al. 2004. Efficacy and Safety of Efavirenz in HIV patients on rifampicin for tuberculosis *BJID* 8:211-215; López-Cortés et al 2002. Pharmacokinetics interactions between efavirenz and rifampicin in HIV infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 41(9)681-690

Pozinial, et al, The treatment of tuberculosis in HIV infected patients, *AIDS*, 1999, 13: 435-45; *MMWR*, 1998, 47: 1-58

Ribera et al *J Acquir Immune Def Synd* 2001. 28:450-53

Sanne et al 2005. *J Inf Dis* 191:825-9

Small PM, Schechter GF, Goodman PC et al. 1991 Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 324:289-94; Breen RAM, Miller RF, Gorsuch T et al. 2006. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 61:791-794)

WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2006. Geneva)