

## HIV/aids e tuberculose: os desafios da co-infecção

A co-infecção entre tuberculose (TB) e HIV/aids representa um dos maiores desafios para a saúde pública mundial. No Brasil este quadro não é diferente. Das doenças oportunistas, TB é a primeira causa de óbito entre os soropositivos do país. Representa ainda segunda condição associada à aids, com 26% de prevalência, entre 1982 a 2006, atrás apenas dos casos de candidíase (59%).

O Brasil tem registrado cerca de 32.000 notificações da infecção pelo HIV a cada ano, acumulando aproximadamente 475.000 casos entre 1980 e 2007, segundo dados do Programa Nacional de DST/Aids do Ministério da Saúde. No entanto, a estimativa de infectados no país era de 630.000 soropositivos em 2006. Dados preliminares de 2005 apontam para uma taxa de incidência de 19,5/100.000 habitantes e coeficiente de mortalidade de 6,0/100.000 habitantes. O número de óbitos acumulados entre 1980 e 2006 atingiu aproximadamente 193.000, com média anual de 11.000.

Segundo dados do Programa Nacional de Controle de Tuberculose (PNCT), do Ministério da Saúde, cerca de 60 milhões de pessoas estão infectadas pelo bacilo da tuberculose no Brasil, com uma média de 5.000 óbitos a cada ano. O país ocupa o primeiro lugar em incidência da doença na América Latina e o 16º lugar entre os 22 países com mais casos no mundo, que respondem por 80% dos doentes. Estimativas da OMS apontam para a ocorrência de 96.000 novos casos da doença no Brasil em 2007.

**Um dos graves problemas da saúde pública mundial também é preocupante no país, onde a tuberculose é a principal causa de óbito entre soropositivos. As terapias disponíveis, a forma multirresistente e as interações medicamentosas são temas deste boletim.**

### Doença negligenciada

A tuberculose integra o rol das “doenças negligenciadas” e as estimativas apontam 2 bilhões de pessoas infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*, aproximadamente um terço da população mundial. São cerca de 100 milhões de casos registrados por ano em todo mundo. Estimativas da OMS apontam que 9,2 milhões desenvolvem a doença, sendo que 700 mil são co-infectados com o HIV/aids. O número de óbitos é calculado em 1,7 milhões, sendo cerca de 200 mil são também soropositivos.

Ainda segundo dados do PNCT, cerca de 78 mil casos foram notificados no país em 2006, o que representa uma taxa de incidência de 41,8 casos/100.000 habitantes. Mas esse número tem diminuído cerca de 2,8% a cada ano. Eram 51,44 casos/100.000 hab em 1999, o que representa uma redução de cerca de 23% até 2006, apontam dados do SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação, do MS.

Ainda segundo o PNCT, 70% casos concentram-se em 315 dos 5.570 municípios brasileiros. No país, entre as doenças infecciosas, TB é a 9ª causa de internações, a 7ª em gastos com internações no SUS e a 4ª causadora de mortes. Os estados do Amazonas e do Rio de

Janeiro concentram as maiores taxas de incidência, com 73,5 e 73,2 casos/100.000 habitantes, respectivamente. A seguir vem Mato Grosso, com 56,14/100.000 hab, Acre, com 52,57/100.000 hab e Ceará, com 50,78/100.000 hab.

### Desafios da co-infecção

A elevação das taxas de co-infecção determina desafios que dificultam a redução da incidência de ambas as doenças. O crescente aumento da prevalência do HIV trouxe sérias implicações ao controle da TB. Enquanto a possibilidade de um indivíduo imunocompetente infectado pelo bacilo da TB desenvolver a doença é de cerca de 10% ao longo da vida, no paciente soropositivo sem tratamento essa probabilidade sobe para cerca de 10% ao ano.

A estimativa do PN DST/Aids é que a cobertura de testagem para HIV em pessoas que desenvolvem TB foi de aproximadamente 53% em 2006, com prevalência de positividade de 15%. Já a taxa de óbito na co-infecção foi de 20%, em 2004.

O Ministério da Saúde lançou uma campanha de combate à TB para incentivar o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, visando obter a cura em 85% dos casos. Dentre os objetivos, está oferecer teste anti-HIV para 100% dos adultos com TB.

# As opções terapêuticas para a tuberculose e forma multirresistente

Por Margareth Pretti Dalcolmo (\*)

Por se tratar a tuberculose de uma doença que, comprovadamente, acompanha o homem há milênios, como revelam espécimes de ADN encontrados em diversos locais e momentos da história recente, deve-se reconhecer o momento especial em que a Medicina se encontra no que se refere ao tratamento dessa enfermidade. Pela primeira vez, após o advento da rifampicina há quase 40 anos, existem em pesquisa, em diversos estágios, desde moléculas em estudos pré-clínicos, de atividade bactericida precoce, até estudos em fases II e III, cerca de 20 fármacos, entre os quais, sete em condições de serem testados em ensaios clínicos controlados (derivados da quinolona, diarilquinolina, nitroimidazólicos).

Os últimos 20 anos se caracterizaram pelo aprofundamento das desigualdades sociais, o que na área das doenças endêmicas, como a tuberculose, se traduzem, especialmente nos países pobres e nos ditos em desenvolvimento, na piora das condições de pobreza e de acesso a serviços, crescimento populacional entre os menos favorecidos e concentração urbana,

todos associados, ainda, à pandemia de infecção pelo vírus da aids.

Esse cenário se associa, em muitos locais, à deterioração dos programas de controle da tuberculose, resultando num dos maiores desafios já enfrentados pelo ser humano no terreno das doenças infecciosas: o aumento expressivo de resistência aos fármacos existentes para tratamento da doença e a emergência das formas chamadas multirresistentes (MDRTB na literatura internacional e TBMR na brasileira); e mais recentemente a forma denominada extensivamente multirresistente, da sigla em inglês XDR-TB (extensively drug resistant tuberculosis), segundo designação pela Organização Mundial da Saúde, de 2006.

No Brasil, desde a adoção do tratamento de curta duração, no início da década de 80, o tratamento da tuberculose obedece não a um regime único e menos ainda a regimes terapêuticos individualizados, mas sim a um sistema de tratamento. Ele é composto por um esquema para todos os casos novos (chamado esquema RHZ ou EI), um esquema para as falências a este pri-

meiro (chamado esquema SEEtZ), esquemas especiais para casos de meningoencefalite, com ajuste de doses dos fármacos, para hepatopatias e intolerâncias severa, e para as formas multirresistentes.

Entre 1996-97 foi desenvolvido o I Inquérito Nacional de Resistência, cujos resultados foram publicados em 1998, revelando taxas de multirresistência primária muito baixas (rifampicina + isoniazida), de cerca de 1%. Ações relevantes se seguiram, como: um protocolo para validação de um regime terapêutico padronizado para tratamento de casos de tuberculose multirresistente, a recomendação pelas Diretrizes Nacionais para a Tuberculose, em publicação conjunta pelo Ministério da Saúde e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, em 2004, de se fazer cultura e teste de sensibilidade em todos os casos de retratamento da doença, a implementação de um sistema de vigilância epidemiológica, que implica na notificação de todos os casos de resistência, e acompanhamento durante e após o tratamento.

Neste momento se desenvolve o

**Quadro 1: Sistema de tratamento da tuberculose no Brasil**

Situação	Medicamentos (esquema)	Duração
Para todas as formas e idades	rifampicina / isoniazida / pirazinamida (esquema EI-RHZ)	6 meses
Para falência bacteriológica ao EI-RHZ	streptomomicina / etionamida / etambutol / pirazinamida (esquema III)	12 meses
<b>Para situações especiais</b>		
Hepatopatia	OFX / EMB / SM ou SM / INH / BEM ou SM / RMP / EMB	12 meses 12 meses 6 meses
TBMR	amicacina 12 / ofloxacino / terizidon / EMB / PZA	18 a 24 meses
Insuficiência renal	aplicar tabela de ajuste de doses e de intervalos de cada medicamento	

II Inquérito Nacional de Resistência, cujos objetivos são através de amostra representativa para o país, revelar o atual padrão de resistência aos medicamentos de primeira e segunda linhas, em casos ambulatoriais e hospitalares e atualizar as taxas de resistência individual a cada fármaco padronizado, bem como de resistência associada (rifampicina + isoniazida), e assim fornecer subsídios para a revisão dos esquemas ora vigentes no Brasil.

Esse processo está em discussão no âmbito do Ministério da Saúde e está prevista a publicação das novas recomendações e revisão dos esquemas terapêuticos até o final do corrente ano.

### Fundamentos da quimioterapia múltipla

O advento da quimioterapia da tuberculose trouxe um progressivo conhecimento da farmacodinâmica do seu agente etiológico, o *Mycobacterium tuberculosis*. No gênero das micobactérias patogênicas ele é o que representa desafio na saúde pública, implicando em uma complexa articulação entre diagnóstico precoce e quimioterapia eficiente, para interceptar sua cadeia de transmissão. Por isso que a quimioterapia é a poderosa arma sanitária no tratamento da tuberculose, porque é a única capaz de interferir diretamente no que foi definido por Canetti, ainda em 1959, como o “reservatório principal de bacilos”, ou seja, os casos bacilíferos.

O uso isolado de apenas um medicamento revela a alta proporção de mutantes resistentes e esclarece o fenômeno da resistência natural, primária e adquirida, e a conseqüente necessidade da associação de fármacos, em qualquer esquema terapêutico. Compreende-se bem hoje, com base nos modelos *in vitro* e *in vivo*, as particularidades que guarda a multiplicação diferenciada do *M. tuberculosis*, conforme a menor ou maior oferta de oxigênio, isto é, as distintas velocidades de crescimento nos meios *intra* e *extra*-celular, nas lesões caseosas fechadas e nas paredes das

lesões cavitárias. Com isso se diferenciam populações de multiplicação geométrica, mais sensíveis à ação dos medicamentos, daquelas persistentes, com multiplicação lenta ou intermitente, que exigem um tempo prolongado de uso dos medicamentos para sua eliminação. Desta forma se fundamentam as bases terapêuticas da associação medicamentosa para neutralizar os bacilos naturalmente resistentes, e do longo tempo de tratamento, para eliminação dos persistentes, como ocorre nas formas resistentes.

A observação da proporcionalidade direta de populações bacilares persistentes aliada à morbidade da doença com a população bacilar total, deram origem ao princípio do tratamento bifásico, com uma fase chamada inicial ou de ataque e uma de manutenção, a primeira objetivando a rápida redução da carga bacteriana, evitando a resistência, e a segunda, impedindo a reativação da doença ou recidivas, com a esterilização dos resistentes. Este princípio se aplica sobretudo às formas sensíveis de tuberculose, porém, de modo racional, também às formas resistentes, a despeito da longa duração dos tratamentos, como se observa pela maioria dos estudos publicados para tratamento de TBMR, nos quais há a presença de número máximo de fármacos associados nos primeiros 12 meses de tratamento.

Há muito se sabe que o maior indicador clínico de desenvolvimento de multirresistência é o contato prévio com fármacos. Assim, a multirresistência é considerada um fenômeno biológico iatrogênico, ou seja, decorrente da aplicação ina-

dequada dos regimes de tratamento de curta duração – especialmente os compostos pela associação de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol.

Portanto, como estratégia de prevenção da multirresistência é fundamental a correta aplicação dos tratamentos chamados de primeira linha e de curta duração, aí implicados os componentes da chamada estratégia DOTS (directly observed treatment short course). Esta foi lançada pela Organização Mundial da Saúde na metade da década de 90, e contempla as seguintes medidas: a) compromisso político e suporte financeiro por parte dos países e regiões, b) provimento adequado e regular de medicamentos, com controle de qualidade dos fármacos, c) detecção precoce de casos com bacteriologia de boa qualidade, d) esquemas de tratamento padronizados e aplicados sob observação direta aos pacientes, com o objetivo de assegurar a regularidade na ingestão dos medicamentos, e e) monitoramento e avaliação do sistema de informação e impacto das medidas adotadas.

Em níveis de implementação distintos, a estratégia DOTS está adotada em 155 países, inclusive no Brasil, na presente década. Por determinação do Ministério da Saúde, essas medidas foram adotadas como prioridade há mais de cinco anos, observando-se no país boas experiências de implementação e resultados de efetividade promissores, como na região centro-oeste e no Paraná, em áreas do Município do Rio de Janeiro, como a comunidade da Rocinha, e outras em São Paulo.

### Quadro 2: Uso racional dos fármacos anti-TB na composição dos regimes de tratamento

<b>Grupo 1:</b>	de primeira linha, oral - INH, RMP, EMB, PZA
<b>Grupo 2:</b>	injetáveis - SM, KM, AM, CM (na MR sempre devem ser usados na fase inicial)
<b>Grupo 3:</b>	quinolonas - OFLX, LVX, MOX, GAT (são na TBMR os de primeira escolha)
<b>Grupo 4:</b>	outras de segunda linha - ETH, PTH, CS / TRZ, PAS
<b>Grupo 5:</b>	fármacos de “reforço” (ação modesta) - amoxicilina/clavulanato, clofazimine, tiosemicarbazona, altas doses de INH

Fonte: Caminero Luna JA. *Guia de la Tuberculosis para Médicos Especialistas*, 2003.

# A complexidade da tuberculose resistente

Patógeno aeróbio estrito, de multiplicação lenta e alta proporção de mutantes resistentes, o *Mycobacterium tuberculosis*, dos quatro mecanismos conhecidos pelos quais se dá resistência bacteriana, isto é, conjugação, transformação, transdução e mutação, por sorte para a espécie humana, adquire resistência aos fármacos apenas por este último. A mutação mais frequentemente observada e com expressão fenotípica é a resistência da isoniazida, relacionada à presença de um gene (*katG*) que codifica atividade enzimática da catalase e da peroxidase, enzimas chave para a sobrevivência e virulência do bacilo.

Essa seria uma das razões a explicar porque a transmissão primária de cepas multirresistentes na comunidade tende a se tornar mais importante entre os indivíduos imunodeprimidos, especialmente os infectados pelo HIV, porque, os imunocompetentes, ao contrário, tendem a manter uma proporção de casos isolados, e provavelmente relacionados a outras alterações genômicas que condicionam resistência à isoniazida, tal como ocorreu nas décadas passadas entre contatos de casos chamados crônicos de tuberculose.

No Brasil uma das razões operacionais pelas quais se pode prevenir a emergência de casos de resistência, a despeito da deterioração flagrante de muitos serviços e programas locais de controle da tuberculose, foi a utilização regular, desde a instituição do regime de curta duração, da isoniazida e da rifampicina, na mesma cápsula.

A forma clínica de TB com bacilos resistentes à rifampicina (RMP) e à isoniazida (INH) foi

conceitualmente denominada tuberculose multi-droga resistente (MDRTB) nos Estados Unidos no final da década de 80. Entre 1982 e 1986, houve um aumento significativo de formas multirresistentes revelando-se como um problema como de saúde pública, além do impacto da epidemia de aids, naquele momento, associado à desorganização dos serviços de saúde, inclusive em Nova York. No início dos anos 90 foram relatados surtos de transmissão nosocomial de TBMR em hospitais de Nova York, todos marcados por diagnóstico tardio, uso de esquemas terapêuticos inadequados, altas mortalidade e taxa de transmissão, especialmente por se tratar de população hospitalizada e imunodeprimida pela aids.

Os tipos de resistência do *M. tuberculosis* podem ser resumidos em: a) **Natural**, a que decorre de mutação espontânea, independentemente de exposição prévia a fármacos, e é diretamente proporcional ao número de bacilos; b) **Inicial**, observada no momento em que o paciente se apresenta para ser tratado, com resistência a um ou mais fármacos, e inclui os pacientes com resistência primária, ou adquirida, sobre os quais não se conhece sobre tratamentos anteriores; c) **Primária**, observada em pacientes sabidamente não tratados antes; infectados por uma fonte doente, com forma resistente; e d) **Adquirida ou Secundária**, resultante de uso prévio de medicação de forma inadequada.

A resistência cruzada é fenômeno conhecido e já bem descrito na literatura, e se dá entre os grupos farmacológicos mais importantes no tratamento. Somada à adesão,

é hoje, reconhecidamente o grande problema no manejo do retardo, sobretudo, na tuberculose. Ocorre: 1) entre os derivados ansamicínicos, na prática resultando que um caso de TB resistente à rifampicina tem uma chance de sê-lo também à rifabutina, superior à 80%. Fenômeno semelhante é esperado com a rifapentina, um derivado da ansamicina recentemente testado para casos sensíveis de tuberculose, com resultados promissores, quanto à possibilidade de uso intermitente, em regimes de tratamento, e até de uma vez por semana em regimes de quimioprofilaxia, por sua meia vida cinco vezes superior à rifampicina; 2) Entre os aminoglicosídeos, na seqüência: estreptomina, canamicina, ampicacina, e o polipeptídeo capreomicina; 3) Entre os derivados da quinolona, como recentemente demonstrado em estudos de farmacocinética; e 4) Entre INH e ETH, questionando-se hoje, o papel comum da presença do Gen Kat G em ambos.

Vários autores sugerem que para o tratamento efetivo da TBMR é necessário a associação de pelo menos quatro medicamentos com sensibilidade comprovada *in vitro*, dos quais dois nunca utilizados no passado, e um injetável, como aminoglicosídeos ou polipeptídeo, acrescidos de uma quinolona oral, por período não inferior a 24 meses. Aplicando-se essa recomendação à metodologia dos estudos publicados, se observa uma relação direta entre o maior número de fármacos não utilizados previamente e o achado de melhores resultados.

Em resumo, são considerados componentes importantes para o

---

**No Brasil, uma das razões pelas quais se pode prevenir a emergência de casos de resistência foi a utilização regular da isoniazida e da rifampicina, na mesma cápsula, desde a instituição do regime de curta duração.**

---

## **Em 2005, um estudo de controle de qualidade de todos os fármacos de primeira e segunda linhas utilizados na tuberculose no país, incluindo os da TBMR, revelou resultados satisfatórios quanto à eficácia dos mesmos.**

tratamento da TB e da TBMR: a associação de fármacos, pelo menos quatro, dos quais dois bactericidas, para prevenir a resistência por evitar a seleção de mais mutantes resistentes; o uso do máximo de medicamentos nunca usados; considerar a pressão seletiva dos fármacos para prevenir a seleção de mutantes resistentes – conceito clássico de Fall and raise, ou ação farmacológica e tempo, dos medicamentos, descrito por Mitchison; tratamento prolongado, assegurando ação bactericida e esterilizante para diferentes populações bacilares; e considerar na decisão do regime, além do padrão de resistência revelado pelos testes *in vitro*, a história terapêutica do paciente e a irregularidade relatada nos tratamentos anteriores.

É importante ter em conta o conceito de atividade bactericida precoce, para o qual a INH é melhor de todos os medicamentos. Há que se considerar as taxas de resistência a ela não desprezíveis em muitos países da América Latina, nos quais praticamente pacientes são tratados com monoterapia com RMP, porque atua na população bacilar de multiplicação intermitente; e a administração conjunta de medicamentos, nos sensíveis através das chamadas FDCs (fixed dose combination) ou formulação conjunta, para assegurar os melhores picos séricos, além de facilitar a supervisão; e nos resistentes, a ingestão no mesmo horário de todos os medicamentos.

### **Histórico da resistência aos fármacos no Brasil**

Nos anos de 1958-59, dos pacientes em tratamento no Estado da Guanabara 66,6% haviam se tornado crônicos, resistentes a dois ou três fármacos do esquema standard. O mesmo fenômeno foi verificado a seguir em várias capitais brasileiras, revelando o problema generalizado no país. No Rio

Grande do Sul, em 1960, a taxa de cura era muito baixa, de apenas 12,9%, correspondendo a uma mortalidade de 92,0 casos/100.000 habitantes. Um estudo realizado entre 1962 e 1966 para documentar a sensibilidade aos fármacos à época padronizados (SM, INH e PZA) demonstrou 20,5% (186/906) casos de resistência primária a pelo menos dois deles. Um segundo estudo, entre 1972 e 1978, relata uma resistência primária de 8,5% (86/1017) entre os pacientes estudados.

No estudo que compara a evolução de três décadas do século passado nas taxas de resistência do Instituto Clemente Ferreira em São Paulo, observou-se uma queda da década de 60 para a de 80, sendo esta menos acentuada da década de 70 para a de 80 (9,6% para 7,4%). É provável que essa redução tenha ocorrido principalmente pela melhor organização do Programa de Tuberculose vigente na década de 70, e igualmente pela introdução dos fármacos de maior potência no tratamento, em particular pela administração conjunta da RMP + INH, na década de 80.

Em 2000, o Ministério da Saúde considera o regime testado em estudo, como validado, e se inicia a Vigilância Epidemiológica com a Notificação de casos “em tratamento” naquele ano. Segue-se em 2004 com a implementação do Sistema de Vigilância Epidemiológica da TBMR, através de convênio de cooperação técnica entre o Ministério da Saúde e o Projeto MSH (Management Sciences of Health). Em 2005, um estudo de controle de qualidade de todos os fármacos de primeira e segunda linhas utilizados na tuberculose, incluindo os da TBMR, revelou resultados satisfatórios quanto à eficácia dos mesmos. Tem início, em 2006, o II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Anti-tuberculose.

### **Situação atual da resistência no Brasil**

Um estudo nacional sobre a resistência primária aos fármacos, realizado entre 1986 a 1989, mostrou um percentual de resistência à INH de 6,1 a 6,8% e à RMP de 0,4 a 0,6%. A resistência a dois, três ou mais fármacos alcançou quase 3%. O total de resistência primária, considerando-se todos os resistentes a pelo menos um fármaco, foi de 15,2% em 1986 e de 11,5% em 1989. Estes dados se assemelham àqueles obtidos nos estudos de diferentes séries, na década de 70.

Detectou-se maior taxa de resistência primária na região norte do que na sul-sudeste, e uma elevada taxa de resistência primária à estreptomicina (SM), na ordem de 7,2%, o que indicava, provavelmente, infecção anterior aos anos 80, portanto casos de reinfecção endógena, posto que não é preconizado o uso da SM no tratamento de casos novos de tuberculose, a não ser em situações especiais.

No inquérito mundial da resistência, coordenado pela OMS e IUATLD (*Union*), entre 1995 e 1996, o Brasil participou com uma amostra de 2888 cepas, originárias de pacientes atendidos ambulatorialmente, tratados (n=793) e não tratados previamente (n=2095). Demonstrou-se uma taxa de resistência a um fármaco, sem tratamento anterior, de 6,4%, à INH de 3,8%, à SM de 2,4%, ao etambutol (EMB) 0,1%, à RMP 0,2% e à associação RMP/INH (TBMR) de 0,9%. Em pacientes tratados, por outro lado, a mono resistência encontrada foi de 7,3%, à INH de 4,2%, à RMP de 0,6%, à SM de 2,4%, ao EMB de 0,1% e de MR (R+H) de 3,9%. Chama a atenção a diferença entre a taxa global de multiresistência (INH+RMP e/ou EMB, SM, SM+EMB) entre pacientes não tratados previamente (0,9%) e já tratados (5,4%)

reiterando a importância do uso prévio de medicamentos como indicador clínico de resistência.

O Ministério da Saúde anunciou recentemente os dados preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência, cujos resultados definitivos estão esperados para divulgação à comunidade científica até o final do corrente ano.

### Conclusão

Evitar a seleção de cepas resistentes é sabidamente a mais importante premissa no tratamento da tuberculose. Além da complexidade da doença per se, da dificuldade no manejo do paciente, com tratamentos longos e de eficácia variável, do custo alto dos fármacos nos casos de resistência, e da propedêutica necessária ao acompanhamento do tratamento, observa-se um dramático sofrimento humano, pela gravidade das seqüelas que resultam dessa forma de tuberculose, muitas vezes excluindo o paciente, por incapacidade funcional, do mercado de trabalho, na sua idade mais produtiva.

Pode se considerar, num cenário prospectivo para o tratamento da tuberculose, linhas de investimento e de pesquisa, além das prioridades nos campos da prevenção, do diagnóstico, pesados investimentos em pesquisa para novos fármacos. Para o controle da transmissão seriam prioritários investimentos na implementação da estra-

tégia DOTS; na melhor efetividade dos esquemas de curta duração, prevenindo a emergência de formas resistentes; e o uso cada vez maior da epidemiologia molecular na descrição de micro epidemias e na detecção de clusters.

Para o diagnóstico seria estratégico a melhora da confiabilidade dos testes de sensibilidade ora disponíveis, com rígido controle de qualidade dos resultados fornecidos; a implementação de métodos rápidos; estudos com marcadores moleculares e imunológicos; a padronização de MICs individuais de fármacos, para determinação de resistência; além de estudos para validação de marcadores clínicos de resistência, com base na história terapêutica.

Para o tratamento, as prioridades seriam: a validação dos testes de sensibilidade para os fármacos mais novos, e o monitoramento de MIC de cada um deles, visando o aumento de eficácia dos regimes; a descoberta de fármacos que possam propiciar a composição de novos regimes terapêuticos, com menos doses e duração menor; redução dos preços de mercado, em particular dos medicamentos de segunda e terceira linhas, através da ação de instituições governamentais e supranacionais como o Fundo Global para aids, malária, e tuberculose (GDF) e a Global Alliance for TB Drug Development.

### Referências bibliográficas

Extensively drug-resistant tuberculosis – United States, 1993-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* mar 23; 56(11):250-3.

Braga JU, Werneck Barreto A, Hijjar MA. *Nationalwide survey of tuberculosis drug resistance in Brazil*. *Int J Tuberc Lung Dis* 3:S121, 1999.

Dalcolmo MP, Fortes A, Fiúza de Melo FA et al. *Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil*. *J Bras Pneumol* 25(2):70-77, 1999.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia / Ministério da Saúde. *II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose – 2004*. *J Bras Pneumol* 30:S70-S77, 2004.

Picon PD, Rizzon CFC, Freitas TM, Azevedo SNB, Gutierrez RS. *Resultados do tratamento*. In: Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. ED. *Tuberculose: Epidemiologia, Diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública*. Rio de Janeiro, MEDSI: 506-523, 1993.

Bates J. *The need for new antituberculosis drug is urgent*. *Am J Respir Crit Care Med* 151:942-3, 1995.

Chan ED et al. *Treatment and outcome analysis of 205 patients with MDR TB*. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 1103, 200

Fiúza de Melo FA, Ide Neto J, Seiscento M et al. *Tuberculose Multirresistente*. *J Bras Pneumol* 22: 1996.

Luna JAC. *Guía de la tuberculosis para Médicos Especialistas*. Publicado por Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), 2003.

Mitchison DA, Nunn AJ. *Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 133:423-30, 1986.

Mitchison DA. *Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 4(9):796-806, 2000.

Shah NS, Wright A, Bai GH et al. *Worldwide emergence of extensively drug resistant tuberculosis*. *Emerg Infect Dis* Mar 13(3):380-7, 2007.

World Health Organization. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. WHO/HTM/TB/2006.361.

(\*) Margareth Pretti Dalcolmo é Doutora em Medicina pela Unifesp – EPM; Coordenadora do Ambulatório do Centro de Referência Hélio Fraga/Fiocruz, RJ e Professora Adjunta da PUC-RJ. Integra o Comitê Científico de Tuberculose e Micobacterioses da SBI.

# Interações medicamentosas no tratamento da co-infecção HIV/TB

Por Nanci Ferreira Silva (\*)

Desde o advento da terapia anti-retroviral altamente ativa, o tratamento concomitante da tuberculose (TB) tem sido um desafio. É importante salientar que o tratamento da tuberculose é prioridade e o uso da rifampicina é essencial. Os dois problemas principais são as interações farmacocinéticas entre rifampicina, droga essencial no tratamento da TB, e inibidores de protease e da transcriptase reversa não-nucleosídeos, componentes da terapia anti-retroviral (TARV), como também qual é o melhor momento para iniciar a TARV em pacientes co-infectados. Um atraso de dois meses no início da TARV parece ser seguro na maioria dos pacientes.

A rifampicina revolucionou o tratamento de tuberculose reduzindo a duração do tratamento de 18 para 6 meses, aumentando a taxa de cura aos 6 meses para 90% e reduzindo a recaída para < 5%.

## Interações medicamentosas

Tuberculose é a infecção oportunista mais comum no mundo entre pessoas com infecção por HIV. O uso concomitante de drogas para o tratamento de tuberculose e terapia anti-retroviral é complicado pela aderência em decorrência do número de comprimidos, sobreposição de efeitos colaterais de drogas antiretrovirais e tuberculostáticos, síndrome inflamatória da reconstituição imune e interações droga a droga.

A rifampicina, droga considerada essencial no tratamento da tuberculose, é um potente indutor do citocromo P450 e glicoproteína P e desta forma interage com os inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos e inibidores da pro-

tease, drogas que compõem o esquema terapêutico anti-retroviral.

A rifampicina é um medicamento que deve ser priorizado, visto que em ensaios randomizados onde rifampicina não foi utilizada ou foi apenas administrada nos dois primeiros meses, houve maiores taxas de falha terapêutica e recaída. Desta forma, pacientes co-infectados deverão fazer uso de rifampicina durante todo o tratamento para tuberculose, exceto se houver resistência ou um efeito adverso grave associado à rifampicina.

A rifampicina induz a síntese de várias classes de enzimas transportadoras e metabolizadoras de drogas. Com o aumento da síntese existe um aumento da atividade das enzimas (ou sistema enzimático), e desta forma há uma diminuição da meia-vida sérica e concentração das drogas que são metabolizadas por este sistema. O local mais comum de interação das rifamicinas é o citocromo P450, particularmente a isoenzima CYP3A4 e CYP2C8/9. As rifamicinas variam em seu potencial como indutoras do citocromo P450, sendo a rifampicina a mais potente, rifapentina intermediária e rifabutina a menos indutora. Rifampicina também induz a síntese de enzimas que metabolizam drogas citosólicas, como a glucuronosil transferase, uma enzima envolvida no metabolismo da zidovudina e raltegravir.

## Rifampicina e terapia anti-retroviral

A mais importante interação droga-droga no tratamento de tuberculose no paciente soropositivo é entre rifampicina e os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, efavirenz e nevirapina.

## RIFAMPICINA E EFAVIRENZ

A rifampicina causa uma diminuição modesta na concentração de efavirenz - redução dos níveis séricos em torno de 13%. Estudos de farmacocinética revelam que a interação de drogas passa a ser significativa quando ocorre em torno de 30%. Aumento da dose de efavirenz de 600mg para 800mg compensa o efeito da rifampicina; contudo, este aumento de dose não parece ser necessário para alcançar excelente resultado virológico. Níveis séricos de efavirenz no "Nadir", melhor preditor de sua atividade virológica, permanece bem acima da concentração necessária para suprimir o HIV *in vitro* em pacientes em uso concomitante de rifampicina.

Em vários estudos de coorte, a TARV padrão (2 análogos nucleosídeos + efavirenz) foi bem tolerada e altamente eficaz em alcançar completa supressão viral, em pacientes recebendo rifampicina para o tratamento de TB. Em um ensaio randomizado, não houve nenhum benefício em aumentar a dose de efavirenz para 800mg e um pequeno estudo observacional documentou altas concentrações séricas e neurotoxicidade entre 7 de 9 pacientes recebendo 800mg de efavirenz e rifampicina. Baseado nestes estudos, a combinação de efavirenz e rifampicina para o tratamento de tuberculose em suas doses padrão é o tratamento de escolha para pacientes soropositivos com tuberculose.

## ALTERNATIVAS AO EFAVIRENZ

O efavirenz não pode ser administrado durante a gravidez, alguns pacientes são intolerantes ou infectados com cepa de HIV resistentes aos ITRNN.

### ■ Rifampicina e nevirapina

A rifampicina reduz os níveis séricos de nevirapina em torno de 20-55%. Os principais efeitos adversos da nevirapina são *rash* cutâneo e hepatite, toxicidade comum das drogas antituberculose. A nevirapina não é recomendada para homens com  $CD4 > 350$  e mulheres com  $CD4 > 250$  cels/mm<sup>3</sup> por causa do risco aumentado de reações de hipersensibilidade grave. Níveis séricos de nevirapina no “Nadir” em pacientes usando rifampicina geralmente excedem a concentração necessária para supressão viral *in vitro*. Vários estudos de coorte têm mostrado altas taxas de supressão viral em pacientes fazendo uso de nevirapina e rifampicina. Apesar da interação com rifampicina, TARV com nevirapina é efetiva e bem tolerada nos pacientes em tratamento para TB.

Os estudos não são adequados para responder as questões sobre a eficácia e segurança de nevirapina durante o tratamento para tuberculose, contudo, a experiência clínica acumulada é suficiente para colocar nevirapina como alternativa ao efavirenz e nos pacientes que não tem acesso a rifabutina.

A dose padrão de nevirapina deverá ser usada em pacientes usando rifampicina. Alguns investigadores têm sugerido aumentar a dose de nevirapina em pacientes fazendo uso de rifampicina. Contudo, um recente ensaio randomizado comparando dose padrão de nevirapina (400mg/dia) com a dose maior (300mg 2x dia) em pacientes fazendo uso de rifampicina demonstrou um maior risco de hipersensibilidade entre os pacientes randomizados para receber uma maior dose de nevirapina.

### ■ Rifampicina e inibidores de protease (IPs)

A rifampicina diminui mais de 90% os níveis séricos dos IPs. A maioria dos IPs são dados com doses pequenas de ritonavir (100 a 200mg), contudo, esta dosagem não supera os efeitos da rifampicina; concentrações séricas de lopinavir, indinavir, atazanavir foram diminuídas em mais de 90% quando administrada com a dose *boosting* padrão de ritonavir (100mg) na presença de rifampicina.

Os efeitos dramáticos de rifampicina na concentração sérica dos IPs podem ser superados com doses maiores de ritonavir (400mg 2x dia), contudo, altas taxas de hepatotoxicidade ocorreram entre voluntários sadios tratados com rifampicina e saquinavir com *booster* de ritonavir (1000mg de saquinavir + ritonavir 100mg 2 x dia) ou rifampicina com lopinavir/ritonavir (lopinavir 400mg + ritonavir 400mg 2 x dia ou lopinavir 800mg + ritonavir 200mg 2x dia).

### ■ Rifampicina e outras drogas

A rifampicina tem interação substancial com o antagonista do receptor CCR5, maraviroque. Uma dose maior de maraviroque tem sido recomendada com o uso concomitante de rifampicina, mas ainda não existe experiência clínica com esta combinação. A rifampicina diminui a concentração sérica de raltegravir em torno de 60%, não sendo entretanto, recomendado aumentar a dose nos pacientes em

uso concomitante de rifampicina.

A rifabutina é tão efetiva quanto rifampicina para tratamento de tuberculose, e tem muitos menos efeitos nas drogas metabolizadas através do sistema CYP3A, contudo não é disponível no Brasil.

### Populações especiais

**GESTANTES:** Um número de questões complica o tratamento da gestante HIV+ com tuberculose; efavirenz é contraindicado durante pelo menos o 1° e 2° trimestres. Gestantes têm o maior risco de toxicidade com didanosina e estavudina e mulheres com  $CD4 > 250$  têm um maior risco de toxicidade hepática com nevirapina. A nevirapina pode ser usada na gestante com tuberculose com monitoração clínica e laboratorial de hepatite. O efavirenz pode ser uma opção no último trimestre da gestação.

**CRIANÇAS:** Existem dados de farmacocinética e experiência clínica com o uso de IPs e rifampicina em crianças menores de 5 anos de idade. Um estudo coorte evidenciou resposta imunológica e virológica similar de TARV entre crianças tratadas com lopinavir (maiores doses) e em uso de rifampicina comparadas com crianças tratadas com dose padrão de lopinavir/ritonavir. Desta forma, maiores doses de lopinavir associado a análogos nucleosídeos constituem o regime anti-retroviral de escolha entre crianças com tuberculose em uso de rifampicina.

(\* Nanci Ferreira Silva fez residência médica em Infectologia no HSPE/SP, tem doutorado em Medicina Interna pela UFBA e é docente da Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública, de Salvador/BA. Integra o Comitê Científico de Tuberculose e Micobacterioses da SBI.

**INFECTOLOGIA HOJE** Boletim trimestral de atualização técnico-científica da SBI, financiado pelo Programa Nacional de DST e Aids / Ministério da Saúde e UNODC. **Consultora técnica:** Dra. Thaís Guimarães **Editor:** Fernando Fulanetti (MTb 21.186/SP) **Coordenação:** Givalda Guanás **Arte e diagramação:** José Humberto de S. Santos. É permitida a reprodução do conteúdo desta publicação desde que citada a fonte.  
**DIRETORIA DA SBI (2008/10)** **Presidente:** Juvencio José Duailibe Furtado **Vice-Presidente:** Marcelo Simão Ferreira **1° Secretário:** Mauro José Costa Salles **2° Secretária:** Beatriz Grinsztejn **1° Tesoureiro:** Francisco Bonasser Filho **2° Tesoureiro:** Carlos Roberto Brites Alves.  
**Coordenadores:** João Silva de Mendonça (*Científico*), Thaís Guimarães (*Divulgação*) e Hamilton Antonio Bonilha de Moraes (*Informática*).  
**Sede da SBI:** Rua Domingos de Moraes, nº1061 - cj. 114 - CEP 04009-002 - Vila Mariana - São Paulo/SP. Tel/fax: (11) 5572-8958 / 5575-5647.  
 Website na internet: www.infectologia.org.br. E-mail institucional: sbi@infectologia.org.br

