

Artigo original

## Tuberculose em Situações Especiais: HIV, Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal

Tuberculosis in Special Settings: HIV, Diabetes Mellitus, and Renal Failure

Marcia Seiscento<sup>1</sup>

### RESUMO

A apresentação e o tratamento da tuberculose em imunossuprimidos (infecção pelo HIV, diabetes e insuficiência renal) são considerados como situações especiais porque ocorrem formas atípicas da tuberculose, com semelhanças com outras patologias pulmonares. Essas situações se relacionam com alta morbidade e mortalidade. Em infectados pelo HIV, se observa, na fase inicial da infecção ou em pacientes com contagem de CD4 elevada, formas pulmonares e clássicas da tuberculose. Entretanto, com níveis de CD4 abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup>, são comuns as formas extrapulmonares e disseminadas da tuberculose.

Em diabéticos, são frequentes as formas atípicas da tuberculose pulmonar, com envolvimento dos lobos inferiores associado a cavidades. A conversão da cultura de escarro pode ser mais prolongada do que nos não diabéticos. Em relação aos pacientes com insuficiência renal crônica, a incidência da tuberculose é superior à da população em geral, principalmente em dialíticos e transplantados. A insuficiência renal também pode ser induzida por drogas utilizadas no tratamento da tuberculose. Entre essas drogas, a mais importante é a rifampicina, que pode induzir nefrite intersticial. O tratamento da tuberculose em situações especiais requer seu monitoramento devido aos efeitos colaterais das drogas antituberculose.

**Descritores:** Tuberculose; Diabetes mellitus; HIV; Insuficiência renal.

### ABSTRACT

The presentation and treatment of tuberculosis in immunocompromised patients (those with HIV infection, diabetes mellitus, or renal failure) are considered special settings because of the high frequency of atypical symptoms that mimic those seen in other lung diseases. These situations are associated with high morbidity and mortality. In HIV-infected individuals in the initial phase of infection or with high CD4 counts, the classical forms of pulmonary tuberculosis are common. However, in individuals with CD4 counts below 500 cells/mm<sup>3</sup>, extrapulmonary and disseminated tuberculosis are also common.

In diabetes patients, it is common to see atypical forms of pulmonary tuberculosis, including lower lobe involvement with cavitations, and the time to negative sputum culture may be more prolonged than in patients without diabetes. In patients with chronic renal failure, especially in those undergoing dialysis or transplant, the incidence of tuberculosis is higher than it is in the general population. In addition, kidney injury can be caused by the use of antituberculosis drugs, especially rifampin, which can induce interstitial nephritis. Therefore, the treatment of tuberculosis in these special settings should include monitoring for the side effects of antituberculosis drugs.

**Keywords:** Tuberculosis; Diabetes mellitus; HIV; Renal insufficiency.

1. Departamento de Cardiopneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.  
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

**Endereço para correspondência:** Marcia Seiscento. Rua Borges Lagoa, 564, cj 124. CEP: 04038-000, São Paulo, SP, Brasil. Tel/fax: 55 11 5571-8419. E-mail: 600@uol.com.br.

## COINFEÇÃO TUBERCULOSE/HIV

A coinfeção tuberculose/HIV alterou as perspectivas de controle da tuberculose no mundo, levando a um aumento na incidência da tuberculose e em sua morbidade e mortalidade. O risco de adoecimento por tuberculose é 20-37 vezes maior em infectados pelo HIV, destacando-se como uma das principais causas de morte entre esses. A tuberculose é responsável por mais de um quarto das mortes entre pessoas que vivem com o HIV, e a doença é um dos critérios de definição de AIDS. Destaca-se que, relativamente, mais mulheres apresentam a coinfeção tuberculose/HIV em países onde a taxa de infecção pelo HIV é maior que 1%.

As medidas propostas para o controle dessa epidemia incluem, principalmente, o diagnóstico precoce e a profilaxia da tuberculose, assim como a terapia antirretroviral para infectados pelo HIV (1). Estudos de meta-análise demonstraram que, em infectados pelo HIV, a profilaxia da tuberculose utilizando isoniazida reduz em 33% o risco de adoecimento em pacientes com resultados positivos ou negativos do teste tuberculínico. Entretanto, entre os que apresentam teste tuberculínico positivo, essa redução é mais considerável (64%). É importante destacar que a adesão aos programas de prevenção ainda são baixas em todo o mundo, e que é fundamental excluir a doença em atividade antes da indicação de quimioprofilaxia. O risco de seleção de bacilos resistentes parece não apresentar impacto em programas que incentivam a quimioprofilaxia (2).

Medidas de prevenção da transmissão da tuberculose devem ser incentivadas no ambiente domiciliar e nos serviços de saúde. Entre as medidas preventivas, são consideradas fundamentais aquelas administrativas, tais como a triagem dos casos, a separação de casos infectantes, a investigação dos pacientes com tosse e a redução do tempo de internação dos pacientes infectados pelo HIV. Os cuidados ambientais de ventilação e o uso de máscaras em pacientes bacilíferos são medidas simples e necessárias em ambientes de tratamento de saúde. Apesar de a utilização da terapia antirretroviral estar associada à redução dos casos de tuberculose, o risco de adoecimento ainda é elevado em relação à população não infectada pelo HIV.

A apresentação clínica da tuberculose na coinfeção tuberculose/HIV varia de acordo com o grau de supressão imunológica. Em fases iniciais da infecção pelo HIV ou em pacientes com contagem de CD4 elevada não ocorrem diferenças nas formas de apresentação clássicas da tuberculose, enquanto as formas extrapulmonares e disseminadas se relacionam mais com níveis de CD4 abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup>.

O diagnóstico de tuberculose em pacientes infectados com o vírus HIV requer a avaliação dos sintomas, exames de imagem, pesquisa e cultura do bacilo no escarro/lavado broncoalveolar e análise histológica. Exames de imagens são fundamentais para o diagnóstico precoce da doença. A radiografia de tórax pode não

demonstrar alterações parenquimatosas ou linfonodais nas fases iniciais da doença. No entanto, a TC permite o reconhecimento de padrões tomográficos sugestivos da doença, como a distribuição randômica dos micronódulos na forma miliar, nódulos centrolobulares de distribuição segmentar, aspecto de árvore em brotamento e linfonodos com baixa atenuação central com aumento da atenuação perinodal (correspondendo a focos de necrose caseosa central e hipervascularização periférica). A suspeita clínica e epidemiológica permite associar esses achados de imagem a evidências da tuberculose enquanto se aguarda a confirmação da presença de *Mycobacterium tuberculosis* (3,4).

A análise histológica tem um papel importante no diagnóstico da tuberculose em coinfectados por tuberculose/HIV em decorrência de outras causas de infecções e neoplasias, frequentes nesse grupo de pacientes. A presença de processo crônico granulomatoso em qualquer órgão pode sugerir a infecção por micobactérias ou fungos. No entanto, apenas a cultura desse material pode identificar *M. tuberculosis*. A acentuada imunossupressão pode ocasionar a formação incompleta do granuloma com ausência de necrose caseosa. Observam-se, em alguns casos, apenas esboços de granulomas e bacilos disseminados. A cultura de tecido de qualquer órgão é obrigatória para a adequada identificação da espécie da micobactéria.

O rendimento da baciloscopia direta de escarro pode ser inferior à apresentada por pacientes não infectados pelo HIV, principalmente em pacientes imunossuprimidos, nos quais a presença de cavidades pulmonares pode ser menos observada. Preconiza-se a realização de cultura e a identificação da micobactéria em pacientes infectados pelo HIV com o objetivo de aumentar a chance de confirmação do diagnóstico e a realização de testes de sensibilidade às drogas.

## DIABETES MELLITUS

A diabetes não controlada está associada a inúmeras complicações, como doenças vasculares, neuropatias e aumento da susceptibilidade a infecções. A hiperglicemia e a diminuição da insulina interferem com a resposta imunológica, agindo diretamente na função celular dos macrófagos e dos linfócitos e alterando a função quimiotática, a fagocitose e a apresentação de antígenos (5).

O aumento do número de pessoas com diabetes em todo o mundo, com 171 milhões de casos em 2000 e estimativas de 440 milhões em 2030, acrescenta mais um fator para dificultar o controle da tuberculose. Observa-se, ainda, que três quartos dos pacientes com diabetes vivem em países de baixa renda, onde a tuberculose e a infecção pelo HIV representam uma das cinco principais causas de óbito. Inúmeros estudos de caso-controle demonstram que o risco de um paciente diabético desenvolver tuberculose varia de 2,44 a 8,33, comparado com um paciente não diabético.

Em relação à gravidade da diabetes, pacientes insulino-dependentes apresentam um maior risco de apresentar tuberculose. Embora ainda sem explicação, foi observado que pacientes diabético desenvolvem mais frequentemente resistência a drogas no tratamento da tuberculose (6).

A apresentação clínica é semelhante à apresentação da tuberculose, porém com difícil controle da diabetes. A radiologia pode apresentar alterações consideradas típicas (predominância nos lobos superiores) até apresentações atípicas (predominância de acometimento dos lobos inferiores, geralmente associado a cavidades). As apresentações atípicas geram semelhanças com outras patologias pulmonares, o que causa o atraso e o difícil reconhecimento do diagnóstico de tuberculose (7,8).

Considerando-se que as cavidades são mais frequentes nesses pacientes, o que representa, portanto, uma maior carga bacilar, a conversão da cultura pode ser mais demorada. Essa demora na conversão aumenta o risco de recidivas, principalmente em tratamentos de seis meses de duração. A associação diabetes/tuberculose aumenta o risco de óbito nesses pacientes quando comparados àqueles sem diabetes.

### INSUFICIÊNCIA RENAL

A tuberculose apresenta-se na doença renal diretamente, através da infecção renal ou da infecção do trato urinário, e, secundariamente, com a deposição de tecido amiloide. Além disso, pode ocorrer nefrotoxicidade causada pelas drogas antituberculose e síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético devido ao envolvimento miliar da doença.

A manifestação clínica da tuberculose renal é insidiosa e raramente está associada à hipertensão e à insuficiência renal. A piúria e a hematúria estão presentes em 90% dos casos. A proteinúria é rara, e a concentração da creatinina geralmente é normal. A obstrução ureteral devido à fibrose pode levar a perda da função renal.

O diagnóstico pode ser sugerido pelos sintomas, exames de urina e teste tuberculínico. A confirmação requer a demonstração de bacilos na urina, embora a coloração desses bacilos pelo método de Ziehl-Neelsen não seja específica para *M. tuberculosis*. O trato urinário pode conter outras micobactérias saprófitas, principalmente as não tuberculosas. Apenas a cultura de urina ou de tecido pode ser considerada o padrão ouro de diagnóstico de tuberculose renal. A TC de abdome pode sugerir alguns sinais de atividade da doença, tais como cavidades renais, bexiga contraída, dilatação do sistema pielocalicial e estreitamento ureteral. A biópsia renal é utilizada em casos raros, sendo mais

frequente na bexiga. Biópsias de testículo, próstata e epidídimo podem revelar a tuberculose em casos assintomáticos. As manifestações clínicas da tuberculose renal são comumente unilaterais. O acometimento bilateral é considerado uma causa incomum de insuficiência renal crônica.

A amiloidose secundária pode ser suspeitada em pacientes com tuberculose que apresentam proteinúria. O diagnóstico é estabelecido com a demonstração de tecido amiloide na biópsia renal.

A incidência de tuberculose em pacientes com insuficiência renal crônica é superior à da população em geral, principalmente em dialíticos e transplantados. Pacientes submetidos a transplante renal, especialmente pelo uso de drogas imunossupressoras, são mais suscetíveis a infecções por *M. tuberculosis* tanto por reativação quanto por infecção primária (9). O atraso no diagnóstico pode ocorrer por manifestação atípica da tuberculose. O teste tuberculínico pode ser negativo devido à imunossupressão. A quimioprofilaxia diminui o risco de doença após o transplante. A utilização de isoniazida por um mínimo de 6 meses está indicada em pacientes candidatos a transplante que tenham história de contato com pacientes com tuberculose ou com teste tuberculínico com reação maior que 5 mm (10).

A insuficiência renal também pode ser induzida por drogas utilizadas no tratamento da tuberculose. A mais importante dessas é a rifampicina, que pode induzir lesão tubular e intersticial e, mais raramente, glomerulonefrite. Os pacientes afetados geralmente se apresentam com insuficiência renal aguda e nefrite intersticial (biópsia renal). A função tubular também é anormal, levando, em alguns casos, a glicosúria, hiperuricosúria e poliúria devido às diabetes insipidus nefrogênica (11).

O etambutol e a pirazinamida não são drogas nefrotóxicas, mas esses agentes podem causar uma diminuição seletiva na excreção de ácido úrico ou sua maior reabsorção. A hiperuricemia pode ser observada em 40-50% desses pacientes em tratamento de tuberculose. A gota pode ocorrer, mas não há risco de nefropatia aguda por ácido úrico, uma vez que a excreção de ácido úrico não é aumentada.

Há relatos de casos e estudos retrospectivos que sugerem que a tuberculose em si, independentemente da terapia medicamentosa, pode causar nefrite intersticial, com histologia revelando nefrite túbulo-intersticial crônica e granulomas caseosos. O sucesso do tratamento com agentes antituberculose tem sido associado com a estabilidade ou mesmo com a melhora da função renal.

### REFERÊNCIAS

1. WHO Library Cataloguing- Priority research questions for tuberculosis/human immunodeficiency virus (TB/HIV) in HIV-prevalent and resource-limited settings. WHO/HTM/TB/2010.8.
2. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev, 2010 Jan 20;(1):CD000171. Review.

3. Zhang YZ, Li HJ, Cheng JL, Wu H, Bao DY. Computed tomographic demonstrations of HIV seropositive pulmonary tuberculosis and their relationship with CD4+ T-lymphocyte count. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(5):693-98.
4. Seiscento M. Bombarda S, Sales RKB. Imagem em Tuberculose Pulmonar in *Pneumologia- Atualização e Reciclagem Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia ; organizadores Mauro Gomes, Sonia Maria Farezin- 7ed São Paulo – Roca, 2007. 172p*
5. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9(12):737-46.
6. Rawat J, Sindhwani G, Biswas D. Effect of age on presentation with diabetes: Comparison of nondiabetic patients with new smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Lung*. 2011; 28(3):187-90.
7. Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Salazar-Lezama MA, Vargas MH. Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5: 455-61.
8. Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Vargas MH. Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1738-40.
9. Matuck TA, Brasil P, Alvarenga Mde F, Morgado L, Rels MD, da Costa AC, Araújo M, Rodrigues ME, de Carvalho Dde B.. Tuberculosis in renal transplants in Rio de Janeiro. *Transplant Proc* 2004; 36(4): 905-906.
10. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation*. 2010 Oct 15;90 (7):695-04.
11. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and tubulointerstitial nephritis: an intriguing puzzle. *Kidney Int*. 2011 Mar;79(6):579-81.