

**Artigo original**

## **Tratamento da Tuberculose em Situações Especiais**

### Treatment of Tuberculosis in Special Settings

*Silvana S. de Miranda<sup>1</sup>*

#### **RESUMO**

O objetivo deste artigo foi revisar o tratamento da tuberculose em situações especiais: pacientes com hepatopatias, nefropatias, diabetes, assim como em gestantes, nutrizes e soropositivos para o HIV.

Estão relacionadas às orientações de reintrodução dos fármacos em pacientes hepatopatas, as doses ajustadas para os nefropatas, o uso de hipoglicemiantes orais e insulina em diabéticos e o uso da rifabutina em pacientes com tuberculose/HIV, além do uso da piridoxina como prevenção e tratamento de efeitos adversos.

Com essas medidas, há uma melhora na qualidade de vida e no desfecho do tratamento dos pacientes com tuberculose em situações especiais.

**Descritores:** Tuberculose/terapia; Comorbidade; Toxicidade às drogas.

#### **ABSTRACT**

The objective of this paper was to review the treatment of tuberculosis in special settings: patients with liver disease, renal disease, or diabetes; pregnant or breastfeeding patients; and HIV-infected patients.

There are guidelines related to the reintroduction of antituberculosis drugs in patients with liver disease, doses adjusted for renal disease, use of oral hypoglycemics and insulin in diabetics, and the use of rifabutin in patients with tuberculosis/HIV co-infection, as well as the use of pyridoxine to prevent and treat adverse effects.

The use of the measures described can improve quality of life and treatment outcomes in patients with tuberculosis in special settings.

**Keywords:** Tuberculosis/therapy; Comorbidity; Drug toxicity.

---

1. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.  
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

**Endereço para correspondência:** Silvana Spíndola de Miranda. Faculdade de Medicina da UFMG, Avenida Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia. CEP: 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil. Tel. 55 31 3409-9599. E-mail: silvanaspindola@gmail.com.

## INTRODUÇÃO

O tratamento da tuberculose em pacientes portadores de comorbidades ou que desenvolvem toxicidade à medicação deve ser avaliado de maneira diferenciada; assim, é importante definir quando essa situação se apresenta para que haja uma condução adequada do tratamento. A dosagem dos medicamentos, o tempo de tratamento e a piora ou o surgimento de efeitos adversos devem ser levados em consideração para diminuir o desconforto do paciente. Dessa forma, uma adequada conduta reduz o risco de recidiva, abandono e resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos medicamentos utilizados. Em geral, os pacientes que desenvolvem efeitos adversos menores devem manter o tratamento antituberculose e usar medicação para o alívio dos sintomas, sem a necessidade de mudança no tratamento. Para aqueles pacientes que apresentam efeitos adversos maiores, a droga responsável deve ser interrompida e reiniciada quando possível. Esses pacientes devem ser acompanhados em locais de referência por profissionais experientes. Na presente revisão, iremos abordar o tratamento de pacientes com hepatopatias, nefropatias e diabetes, além de gestantes, nutrízes e soropositivos para o HIV.

## HEPATOPATIAS

Os medicamentos de primeira linha — rifampicina, isoniazida e pirazinamida — podem causar dano hepático em um paciente com ou sem doença hepática prévia. O etambutol raramente causa hepatotoxicidade. A rifampicina pode levar a icterícia assintomática, sem evidência de hepatite. Uma atenção especial deve ser dada a pacientes alcoolistas, com doença hepática atual ou prévia, aqueles com infecção pelo HIV ou aqueles que fazem uso de medicamentos que podem interagir com os medicamentos antituberculose e que aumentarão a toxicidade hepática. Os seguintes exames laboratoriais devem ser solicitados nesses casos citados acima: aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubinas, fosfatase alcalina e marcadores para hepatites virais (1-4).

A decisão de interromper, trocar ou reintroduzir os medicamentos antituberculose irá depender do fato de o paciente estar na fase intensiva ou na de manutenção, da gravidade da doença hepática e da gravidade da tuberculose (1-4).

Se o tratamento for interrompido e a tuberculose for grave, se a normalização de AST e ALT não ocorrer até a quarta semana no caso de tuberculose não grave e se a reintrodução dos medicamentos causarem o retorno dos sintomas maiores e novas alterações hepáticas, medicamentos não hepatotóxicos devem ser introduzidos, como a estreptomomicina e fluoroquinolonas — ofloxacina ou levofloxacina. Caso a opção seja pela reintrodução, a primeira medicação a ser introduzida

deve ser rifampicina mais etambutol, seguidas por isoniazida e, por último, pirazinamida (1-4).

Uma importante avaliação deve ser aventada em relação aos exames laboratoriais: se há aumento das bilirrubinas e da fosfatase alcalina com pouco aumento da ALT, isso indica colestase, mas se há um aumento somente da ALT, é provável o dano nos hepatócitos. O aumento da AST pode ser também causado por alteração de células dos músculos, coração e rim. Dentre os medicamentos do esquema básico, a pirazinamida é mais hepatotóxica; assim, em casos graves de dano hepático, a sua utilização deve ser evitada. Porém, a utilização da rifampicina e da isoniazida deve ser tentada pela sua eficácia no tratamento. O aumento das enzimas hepáticas pode ocorrer pela própria tuberculose e melhoram após o início do tratamento, sem indicação de mudança no tratamento. É importante descartar outras causas de hepatite antes de defini-la como hepatite pelo regime antituberculose (1-4).

As condutas a serem seguidas são as seguintes:

1) Caso de paciente com hepatopatia prévia (hepatite viral aguda, hepatite crônica ou hepatopatia alcoólica)

a) Sem cirrose

i) ALT/AST acima de 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN), deve ser utilizado um dos seguintes esquemas\*: 2SRE/7RE, 2SHE/10HE ou 3SEO/9EO

ii) ALT/AST < 3 vezes o LSN, deve ser utilizado o esquema básico

b) Com cirrose

i) Nesses casos, as normas do Ministério da Saúde orientam a utilização do esquema 3SEO/9EO

2) Caso de pacientes sem hepatopatia

a) Icterícia assintomático acima de 5 vezes o LSN das ALT/AST: aguarda-se até a dosagem das ALT/AST reduzir abaixo de 3 vezes o LSN e reintroduzir rifampicina e etambutol; após 3-7 dias, reintroduzir isoniazida; e após 3-7 dias, reintroduzir pirazinamida. Nos casos de tuberculose grave ou quando não houver a diminuição das ALT/AST em até 4 semanas, utilizar o esquema 3SEO/9SE. A toda reintrodução, deve ser realizada a dosagem de ALT/AST.

b) Com sintomas (dor abdominal ou vômitos incoercentes) ALT/AST acima de 3 vezes o LSN: aguarda-se até a normalização das ALT/AST e reintroduzir rifampicina e etambutol; após 3-7 dias, reintroduzir isoniazida; e após 3-7 dias, reintroduzir pirazinamida. Nos casos de tuberculose grave ou quando não houver a diminuição das ALT/AST em até 4 semanas, utilizar o esquema 3SEO/9SE.

O medicamento responsável pela alteração hepática deve ser suspenso, e a reintrodução deve seguir os esquemas abaixo:

- Se rifampicina: 2HZES/10HE
- Se isoniazida: 2RZES/4RE
- Se pirazinamida: 2RHE/7RH

\*Na descrição dos esquemas, utilizamos as seguintes abreviaturas: R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomomicina; e O: ofloxacina.

O uso da ofloxacina pode ser substituído pelo da levofloxacina, apesar de não haver evidência científica quanto à dosagem. O Ministério da Saúde indica, para pacientes acima de 50 kg, ofloxacina 800 mg/dia e levofloxacina 750 mg/dia em uma única tomada (2).

### NEFROPATIAS

O tratamento da tuberculose em nefropatas depende do *clearance* da creatinina para a redução da dose ou para o aumento do intervalo entre as doses. A rifampicina e a isoniazida são eliminadas quase que inteiramente por excreção biliar ou metabolizadas em compostos não tóxicos. Há uma excreção renal significativa com o etambutol e com os metabólitos da pirazinamida; assim, esses medicamentos devem ser ajustados. Um regime sem etambutol pode ser uma boa escolha para esses pacientes. Devido ao aumento do risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade da estreptomomicina, esse medicamento deve ser evitado; porém, se for necessário, o intervalo entre as doses deve ser aumentado. Se possível, o nível sanguíneo do fármaco deve ser monitorado (2,3,5).

Abaixo é descrito o cálculo do *clearance* da creatinina:

$$a - \text{Clearance da creatinina} = (140 - \text{idade}) \times (\text{peso em Kg}) \text{ dividido por } 72 \times \text{creatinina sérica (mg\%)} \text{ para homens.}$$

$$b - \text{Clearance da creatinina} = (140 - \text{idade}) \times (\text{peso em Kg} \times 0,85) \text{ dividido por } 72 \times \text{creatinina sérica (mg\%)} \text{ para mulheres.}$$

A dose deve ser dada por kg de peso corpóreo e ajustada segundo a Tabela 1.

Tabela 1 - Dosagem dos medicamentos para tuberculose em pacientes com nefropatias.

Medicamentos	Ajuste da medicação de acordo com o <i>clearance</i> da creatinina		
	> 50 ml/min	10-50 ml/min	< 10 ml/min
<b>Rifampicina</b>	Não	Não	Não
<b>Isoniazida (alterar a dosagem)</b>	Não	100% ou reduzir para 75 % da dose	Reduzir para 50% da dose
<b>Pirazinamida (alterar o intervalo entre as doses)</b>	Não	Não	Dose em 24h ou em 48h
<b>Estreptomomicina (alterar o intervalo entre as doses)</b>	Não	Dose em 24h ou em 72h	Dose em 72h ou em 96h
<b>Etambutol (alterar a dosagem)</b>	Não	100% da dose ou reduzir em 50%	Reduzir a dose em 50% ou 25%

### DIABETES

O tratamento da tuberculose de pacientes portadores de diabetes mellitus é o esquema básico. Porém, para aqueles que estão em uso de hipoglicemiantes

orais, deve-se aumentar a dose e realizar um controle rigoroso da glicemia, que deve ser mantida abaixo de 160 mg/dL. O Ministério da Saúde orienta a troca do hipoglicemiante por insulina para um melhor controle da glicemia, devido à interação com a rifampicina, que leva à diminuição da ação do hipoglicemiante. O tempo de tratamento dos pacientes com diabetes insulino-dependentes, quando do diagnóstico de tuberculose, pode ser prolongado — esquema 2RHZE/7HE (1-3).

### GESTANTES E NUTRIZES

O tratamento da tuberculose em nefropatas dependo tratamento para tuberculose nas gestantes e nutrizes é realizado com o esquema básico, porém com especial atenção aos efeitos adversos. A neurite periférica e a crise convulsiva após o nascimento e em crianças sendo amamentadas por mães com tuberculose sem o uso da piridoxina pode acontecer. Assim, o seu uso é recomendado para a mãe (40-50 mg/dia) e para o filho (5-10 mg/dia). Há contraindicação do uso da etionamida, aminoglicosídeos e quinolonas; porém, essas últimas podem ser usadas quando a paciente é portadora de cepas multirresistentes do *M. tuberculosis*, desde que o benefício seja maior que os riscos (2,3,6).

### PACIENTES PORTADORES DO HIV

O tratamento do paciente com tuberculose portador do HIV segue as mesmas recomendações dos pacientes que não são coinfetados. É importante, portanto, solicitar a todos os pacientes com tuberculose a sorologia anti-HIV para que se faça uma melhor conduta do tratamento da coinfeção, a fim de impedir a maior mortalidade desses pacientes. Além disso, esses indivíduos terão acesso mais rápido à terapia antirretroviral (ARV) quando necessário (2,7).

Sempre que possível, a rifampicina deve fazer parte do esquema antituberculose, pois esse medicamento tem maior eficácia, diminui a recidiva, a falência e a letalidade. Os ARVs que devem ser utilizados, quando indicados, são os inibidores de protease associados a dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRAN), ou três ITRAN, pois são compatíveis com a rifampicina. O uso da rifabutina em substituição à rifampicina deve ser individualizado e seguir a melhor opção da terapia ARV. O tratamento com ARVs deve ser iniciado em torno de 30 dias após o tratamento da tuberculose, quando indicado (forma cavitária de tuberculose e virgem de tratamento para tuberculose e HIV). É necessária uma especial atenção na conduta terapêutica desses pacientes devido à possibilidade de efeitos adversos e de interação medicamentosa, que aumentam ou diminuem os efeitos tanto dos medicamentos da tuberculose como dos ARVs (7-10).

Em pacientes portadores do HIV em uso de ARVs e que iniciam o tratamento da tuberculose, pode haver a síndrome da reconstituição imune, na qual o paciente apresenta febre, emagrecimento, linfadenite e, no radiograma de tórax, consolidação pulmonar, infiltrados e nódulos, devido a uma intensa reação inflamatória. Nesses casos, não há a necessidade da suspensão da medicação, mas deve-se incluir o uso de corticoides (7-11).

A piridoxina (vitamina B6) deve ser dada para pacientes alcoolistas atuais ou antigos, diabéticos, grávidas e pacientes portadores do HIV na dose de

40-50 mg/dia para evitar neurite periférica e convulsões, devido ao efeito adverso da isoniazida e do etambutol (1-3).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os pacientes que deverão utilizar esquemas especiais devem ser acompanhados em locais de referência, onde profissionais da saúde têm experiência para a condução adequada dos casos. Os pacientes devem ter um acompanhamento multiprofissional para que tenham uma melhor adesão e é sempre recomendado o tratamento supervisionado.

### REFERÊNCIAS

1. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-1048.
2. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de Controle da Tuberculose; 2010.
3. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
4. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167:603-62.
5. Saigal S, Agarwal SR, Nandeesh HP, Sarin SK. Safety of an ofloxacin-based antitubercular regimen for the treatment of tuberculosis in patients with underlying chronic liver disease: a preliminary report. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(9):1028-32.
6. Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122(1):65-79.
7. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkestian A, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Rattanasiri S, et al. 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.
8. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):935-52.
9. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention (Centers for Disease Control and Prevention). Division of Tuberculosis Elimination. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. Atlanta: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2007.
10. World Health Organization. TB/HIV: A Clinical Manual. Geneva: World Health Organization; 2004.
11. American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-11):1-77. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2005;53(51):1203. Dosage error in article text.