

# **Diagnóstico e Tratamento da Infecção Tuberculosa Latente em pessoas vivendo com HIV**

**Leda Fátima Jamal  
Centro de Referência e Treinamento DST/Aids  
Programa Estadual DST/Aids - SP**

**Curitiba, julho/2012**

## Exposição ao bacilo da TB:

- Três resultados:
  - O sistema imune pode “limpar” a infecção imediatamente, e não fica vestígios de exposição à TB;
  - *M. tb* pode começar a proliferar, causando a TB primária;
  - Ou a multiplicação dos bacilos pode ser controlada ou contida, mas não interrompida pela resposta imune do paciente – Tb Latente
    - *Bacilos viáveis intracelulares e nos granulomas*

Risco ligeiramente aumentado para o desenvolvimento de TB ativa em pessoas infectadas com o *M. tuberculosis* (testagem e tratamento recomendado para Infecção Tuberculosa Latente, se idade <50 anos): \*

<b>Fator de risco</b>	<b>Risco estimado para TB, relativo a pessoas sem risco conhecido</b>
Abaixo do peso (<90% do peso ideal)	2 – 3
Fumante (1 maço/dia)	2 – 3
RX anormal (granuloma)	2

\*Lobue, P and Menzies, D. Treatment of latent tuberculosis infection: An Update. *Respirology* (2010) 15, 603-622

Risco Moderado para o desenvolvimento de TB ativa em pessoas infectadas com o *M. tuberculosis* (testagem e tratamento recomendado para Infecção Tuberculosa Latente, se idade <65 anos): \*

<b>Fator de risco</b>	<b>Risco estimado para TB, relativo a pessoas sem risco conhecido</b>
Tratamento com corticóides	4,9
Diabetes mellitus (todos os tipos)	2 - 3,6
Infectado na infância (0-4anos)	2,2 - 5

\*Lobue, P and Menzies, D. Treatment of latent tuberculosis infection: An Update. *Respirology* (2010) 15, 603-622

Alto Risco para o desenvolvimento de TB ativa em pessoas infectadas com o *M. tuberculosis* (recomendado testagem e tratamento para Infecção Tuberculosa Latente, para todas as idades): \*

<b>Fator de risco</b>	<b>Risco estimado para TB, relativo a pessoas sem risco conhecido</b>
Aids	110-170
HIV	50-110
Transplantados	20-74
Silicose	30
Insuf Renal cronica (hemodiálise)	10-25
Ca cabeça e pescoço	16
Infecção recente M.tb (<2a)	15
RX anormal (cicatriz em LS)	6-19
Inibidores de alfa-TNF	1,7-9

\*Lobue, P and Menzies, D. Treatment of latent tuberculosis infection: An Update. *Respirology* (2010) 15, 603-622

# Risco de desenvolvimento de TB em HIV+, na era pré- HAART

- Aproximadamente 40% após exposição recente ao M. tb
  - Daley CL NEJM 1992;326:231-5
  
- Aprox. 10% de risco anual, se infecção latente.
  - Selwyn PA NEJM 1989;320:545-50

# TB em HIV positivo

- maior probabilidade de se infectar
- maior probabilidade de desenvolver tuberculose-doença
  - taxa de progressão para doença: estimado em 8% ao ano
  - risco de desenvolver TB durante a vida: 50%
  - Infecção oportunista mais frequente
  - Uma das principais causas de morte

## TB/HIV: dados e estimativas mundiais (OMS, 2011):

### Ao menos uma em cada 3 pessoas no mundo têm Infecção Tuberculosa Latente (ITBL):

- Ao menos 1/3 das 34 milhões de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) estão infectadas pelo bacilo da tuberculose.
- Pessoas co-infectadas com TB e HIV são 21-34 vezes mais suscetíveis a desenvolver TB-doença que pessoas sem HIV.
- TB é a causa de morte para 13% das pessoas com aids.
- Doença mais comum entre PVHIV, inclusive entre aqueles em uso de ARV.

# Estratégias para reduzir a incidência de TB

- Apesar de todos os esforços para diagnosticar e tratar tuberculose, a sua incidência não parece se modificar significativamente.
- Estratégias mais impactantes:
  - uso de HAART em PVHIV
  - tratamento da infecção latente

## Intervenções para Prevenir a TB em PVH:

<b>Intervenção</b>	<b>Benefício Individual</b>	<b>Benefício para a comunidade</b>
-Terapia antirretroviral (TARV)	Diminui risco de infecção pelo M.TB e doença ativa, diminui risco TBMDR e TBXDR	Prevenção de transmissão HIV para parceiros e crianças; diminuição da incidência e da prevalência da infecção pelo HIV e da TB (inclusive TBMDR/XDR)
-Busca ativa de TB	diagnóstico e tratamento precoces da TB, com redução na mortalidade e na morbidade; detecção e tratamento precoce da TB latente	Diminuição da transmissão do M. TB para profissionais saúde, família e comunidade; diminuição da incidência e da prevalência de TB
- Controle de infecção (TB)	Diminuição do risco de infecção e de reinfecção com o M.TB	Diminuição transmissão M. TB para profissionais saúde, família e comunidade; diminuição da incidência e da prevalência de TB
- Tratamento Preventivo com INH	Redução do risco de TB ativa	Diminuição transmissão M. TB para profissionais saúde, família e comunidade; diminuição da incidência e da prevalência de TB
-Prevenção Combinada com o HIV	HIV: diminui risco infecção; diagn e tratamento precoces da infecção e doenças relacionadas; TB: diminui risco infec e doença	HIV: diminui incidência, prevalência e transmissão TB: diminui transmiss infecção, incid e prevalencia

Stop TB Strategy

## TB/HIV: TB Latente (OMS, 2011)

O número de pessoas vivendo com HIV que foram rastreados para a tuberculose (um elemento da “busca ativa de casos”) quase quadruplicou, de 2007 paa 2010:passando de

2007: 600 mil

2010: 2,3 milhões

No entanto, isto representa menos de 7% dos 34 milhões de PVH.

Medidas de controle de infecção para TB ainda não estão implementadas em muitos serviços de HIV

## Procedimentos para diagnóstico de TB Latente, visando instauração de tratamento preventivo:

### A. Testes para detecção da infecção:

- *Intradermoreação `a tuberculina (teste tuberculínico-PPD)*
- *teste de liberação de interferon-gama (IGRA)*

### B. Afastar TB em atividade

# Testes diagnósticos para TB latente:

## 1. Intradermoreação `a tuberculina (teste tuberculínico-PPD)

- desenvolvido por Charles Mantoux em 1908, e pouco modificado até hoje.
- Avalia a imunidade celular (memória)
- Resposta inflamatória caracterizada por secreção local de várias citocinas (mais importante é o interferon-gama) e sua endureção característica.
- Teste tuberculínico positivo: é um exemplo de uma reação de hipersensibilidade retardada tipo 4

# Testes diagnósticos para TB latente:...

## 1. Intradermoreação à tuberculina (teste tuberculínico-PPD)

### Limitações operacionais:

- Aplicação intradérmica deve ser feita corretamente
- Paciente deve retornar para leitura
- Medida da endureação deve ser feita corretamente

### Limitações biológicas:

- falso-positivos nos vacinados com BCG
- sensibilização com micobactéria não-tuberculosa

## Testes diagnósticos para TB latente:...

### 2. Testes de liberacao de interferon-gama (Interferon-Gamma Release Assays - IGRA):

- *QuantiFERON (QTF)-TB Gold: usa ELISA para medir a produção antígeno-específico de interferon-gama.*
- *T-SPOT.TB – usa a técnica Elispot para medir células mononucleares sanguíneas que produzem interferon-gama.*
  - *Versões atuais desse dois testes usam antígenos *M.tuberculosis* mais específicos (ESAT-6, CFP-10 e TB7.7). Os genes que codificam esses antígenos são encontrados em uma região do genoma do *M.tb*, a qual é deletada do genoma do *M. bovis* BCG e de certas micobactérias não-tuberculosas, como *M. avium*.*

# Testes diagnósticos para TB latente: IGRA...

## Impacto da Imunossupressão no resultado do teste: Poucos estudos

- Em 2 deles, resposta ao IGRA estava ligeiramente reduzida em pacientes imunocomprometidos, comparado com os não-imunodeprimidos.
- Em 3 estudos, resultados positivos do Elispot foi mais alta que a de resultados positivos no teste tuberculínico, principalmente em pessoas com maior imunossupressão.
- QTF (1 estudo): baixa prevalência de resultados positivos em HIV+ assintomáticos e os resultados indeterminados foram mais comuns se  $CD4 < 100$  cels.

# Testes diagnósticos para TB latente: IGRA...

## Vantagens:

- requer somente 1 visita do paciente
- São testes *ex vivo*, o que reduz o risco de eventos adversos e elimina possível booster quando o teste é repetido.

## Desvantagens:

- Alto custo
- Necessidade de laboratório equipado
- Coleta de sangue, com cuidado no manejo para manter a viabilidade de linfócitos.
- Maior desvantagem: falta de dados prospectivos em relação a futuros riscos para TB ativa em pessoas com resultado positivo no IGRA.

# Estudos comparativos dos testes para diagnóstico da ITBL: IGRA X TT

## Síntese dos dados de 59 estudos

- *Nenhum teste distingue entre TB ativa e TB latente.*
- *Nenhum teste teve alta sensibilidade*
- *IGRA teve maior especificidade que o teste tuberculínico, em populações vacinadas com BCG*
- *Resultados dos IGRA e TT foram frequentemente discordantes.*
- *Sensibilidade do teste tuberculínico e IGRA foi similar em pessoas classificadas em gradientes clínicos de exposição.*

# Revisão Sistemática e meta-análise do uso de testes para identificação de tuberculose latente em HIV+:

- Evidências atuais sugerem que IGRA é similar ao teste tuberculínico na identificação de infecção tuberculosa latente em indivíduos infectados pelo HIV.
- Dado que ambos os testes têm valor preditivo modesto e sensibilidade abaixo do ideal, a decisão em usar qualquer um dos testes deve ser baseada nas diretrizes do país e em considerações de recursos e de logística.

## Procedimentos para diagnóstico de TB Latente, visando instauração de tratamento preventivo:

### *B. Como afastar TB em atividade, em uma PVHIV?*

- se assintomática, realizar RX tórax.
- se sintomática, direcionar os procedimentos diagnósticos:
  - anamnese e exame físico cuidadoso
  - exames laboratoriais (baciloscopia e cultura para micobacterias)
  - diagnostico por imagem
- aguardar resultado de culturas para micobactérias

# Tratamento da Infecção Tuberculosa Latente (quimioprofilaxia / tratamento preventivo da TB)

- A profilaxia reduz a incidência de TB e a mortalidade nos pacientes soropositivos para o HIV\*.
- Pouco realizada no Brasil:
  - desconhecimento das indicações
  - desarticulação entre serviços de TB e de HIV
  - desvalorização pelo profissional de sua importância.



*“Em primeiro lugar, não causar dano”:*

- O tratamento da TB latente, apesar de importante, não é uma urgência.
- Assim, é necessário afastar TB em atividade, para somente então entrar com o tratamento preventivo.
- Se isso não for feito, incorrer-se-á no erro de uma monoterapia com INH, com sério risco de desenvolvimento de resistência até que a TB ativa seja diagnosticada.

# Avaliação dos diferentes esquemas para tratamento da ITBL:

- HIV+ com teste tuberculínico positivo e não tomando ARV, randomizados nos grupos:
  - Rifapentina (900mg) + INH (900mg), semanal (12 semanas)
  - Rifampicina (600mg) + INH (900mg), 2xsemana (12 semanas)
  - INH (300mg) diária por até 6 anos (INH contínua)
  - INH (300mg) diária, por 6 meses (*grupo controle*).
  
  - Resultado: eventos adversos mais comuns no grupo com INH contínua.
  
  - Conclusão: *Todos os regimes profiláticos secundários foram efetivos, porem nenhum foi superior ao regime de 6 meses de INH.*

# Esquemas para Tratamento da ITBL:

## ■ INH 6 meses:

- UICT: ensaio clínico na Europa do leste, randomizado, com cerca de 28 mil pessoas com teste tuberculínico positivo e lesões fibróticas:
  - 7000 em cada grupo: placebo, 3, 6 ou 12 meses:
  - comparado com placebo:
    - 31% redução na TB em pacientes que completaram 3 meses de INH - efeito perdurou pelos 5 anos de seguimento
    - 69% redução para os que completaram 6 meses
    - 93% redução para os que completaram 12 meses

## Conclusões:

- A eficácia dos 6INH e 12INH diminui durante os 5 anos de seguimento, mas sempre ficou melhor que o placebo.
- A adesão ao regime de 12 meses foi muito menor que o regime de 6meses.

## Esquemas para Tratamento da ITBL:.....

- Baseado nesses resultados, e assumindo que sob condições de programa a conclusão de esquemas mais longos seria igualmente ruim ou pior, muitos têm recomendado 6INH como alternativa aceitável aos 12INH (e também pode ser mais custo-efetivo)
- No entanto, em pacientes aderentes à terapia, 12INH é significativamente mais eficaz que 6INH.

## Esquemas para Tratamento da ITBL:.....

### ■ 9INH:

- Eficácia de 90% e sem ganho significativo com a extensão para 12meses
- Conclusão do tratamento é pobre, alguns programas relatando menos de 50%
- Risco de hepatotoxicidade

## 6 meses X 36 meses de INH no tratamento da ITBL:

Botswana, HIV+.

- Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado (placebo).
- 2 grupos:
  - INH diária por 6 meses (aberto) + 30 meses fechado (placebo ou INH).
- Resultados: 34 casos de TB no grupo controle (989 participantes) e 20 casos no grupo com INH (INH contínua, n=1006). Pessoas com TT positivo na inclusão tiveram maior benefício na continuação do tratamento, enquanto os que eram TT negativo não tiveram.
- Redução de até 50% na incidência de TB naqueles recebendo até 360 dias de TARV, quando comparado com aqueles que não receberam TARV.
- Eventos adversos e óbito foram os mesmos no grupo controle no grupo com INH contínua.
- Conclusão: em locais endêmicos para TB, 36 meses de profilaxia para INH foi mais efetiva para prevenção da TB que 6 meses, e os maiores benefícios foram para aqueles com teste tuberculínico positivo (diferente de zero).

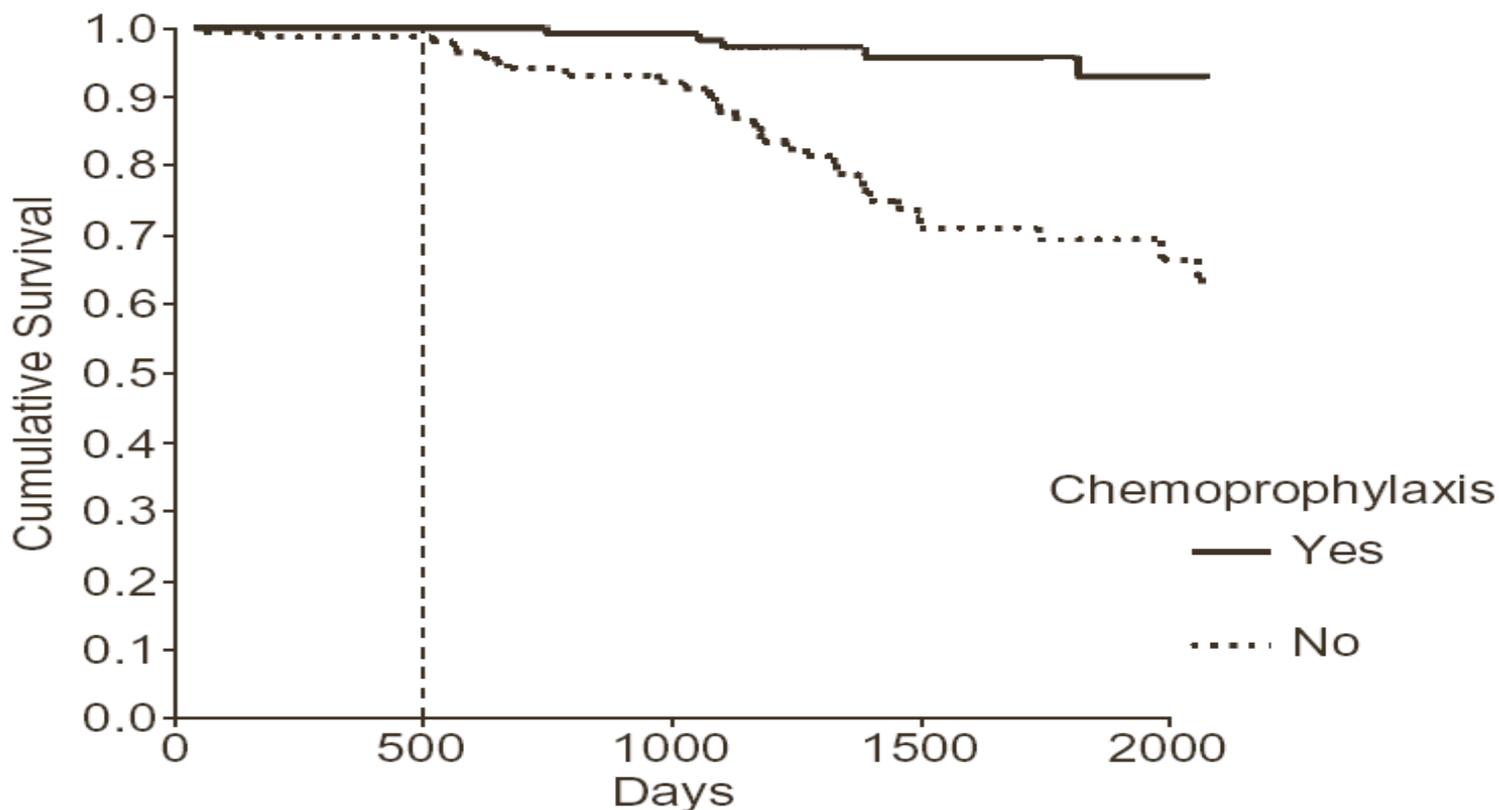
## Risco de hepatotoxicidade no tratamento da ITBL (revisão sistemática)

- Sete estudos relevantes (18.610 participantes e 115 casos de hepatotoxicidade)
- Taxa média de hepatotoxicidade foi 1,8%, Em média, as taxas foram maiores entre aqueles com 35 anos ou mais de idade
- Conclusão: as taxas de hepatotoxicidade são baixas. O uso da INH para tratamento da ITBL é seguro em pacientes mais velhos com monitoramento clínico ou bioquímico.

## ITBL droga-resistente:

- Contatos de INH resistente: rifampicina por 4meses
- Contatos de TBMDR: 6 meses de PZA+quinolona (alta taxa de toxicidade e pobre adesão devido à intolerância).
- Alternativa: moxiflacina ou levofloxacina, por 6 meses (rationale: moxiflox pode substituir a INH no tratamento da TB ativa).

# Tratamento de TB latente em HIV+ e sobrevida



**Fig. 1.** Kaplan–Meier curves comparing survival according to the use of anti-tuberculosis chemoprophylaxis. The dashed vertical line indicates the median interval to the start of chemoprophylaxis.

# Tratamento da ITBL: oportunidades perdidas

- Serviço de referência em HIV/aids, em São Paulo :
  - Casos de TB notificados entre jan/2008-12/2009:
  - Excluídos pac com matrícula no serviço até 90 dias antes do diag de TB
  - Cruzamento com banco de PPD (dados desde 1994)
    - 62 / 116 pac (53%) não realizaram PPD na instituição
  
- Estudo conduzido no Tennessee (EUA), entre 1998-2005\*:
  - 3601 pac HIV+
    - Em 20 dos 29 pacientes com TB ativa, o PPD não havia sido realizado

\*Petit et al. Potentially preventable tuberculosis among HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral treatment. Int J Tuberc Lung Dis. 2009 March; 13(3):355-59.

# Tratamento Preventivo Da Infecção Tuberculosa Latente:

## PNCT -Brasil

### Indicações:

- Indivíduo sem sinais/sintomas sugestivos de TB:
  - RX tórax normal e:
    - PPD maior ou igual a 5mm ou
    - contactantes intra domiciliares ou institucionais de TB bacilífera ou
    - PPD não reator, com registro documental de ter sido reator e não submetido à quimioprofilaxia na ocasião.
  - RX tórax anormal:
    - presença de cicatriz radiológica de TB sem tratamento anterior, independentemente de teste tuberculínico (afastada possibilidade de TB ativa por meio de exames de escarro e de comparação com radiografias anteriores).

# Tratamento Preventivo – PNCT:.....

- **Esquema:**

- INH: dose máxima: 300mg/dia
- duração: 6 meses

- **Contactantes de TB INH-resistente :**

- Indivíduos HIV + contatos de pacientes bacilíferos com tuberculose resistente devem ser monitorados durante o uso da isoniazida, devido ao maior risco de falha dessa profilaxia. Não está recomendado esquema alternativo de profilaxia com rifampicina + pirazinamida.

## Abordagem do paciente HIV+, em relação à TB Latente:

- A abordagem inicial de um paciente infectado pelo HIV deve incluir a intradermorreação com tuberculina (PPD).
- Quando não reator, deve ser repetido anualmente.
- As pessoas com contagem de linfócitos T-CD4+ menor que 200 na avaliação anterior deverão repeti-lo tão logo seja evidenciada reconstituição imune.

## Tratamento Preventivo – PNCT:....

- 1- A quimioprofilaxia com isoniazida (INH) reduz o risco de adoecimento a partir da reativação endógena do bacilo, mas não protege contra infecção exógena após a sua suspensão. Portanto, em situações de possível reexposição ao bacilo da tuberculose, o paciente deverá ser reavaliado quanto à necessidade de prolongamento da quimioprofilaxia (caso esteja em uso de INH) ou de instauração de nova quimioprofilaxia (caso esta já tenha sido suspensa).
- 2- Recomenda-se investigar cuidadosamente tuberculose ativa (pulmonar ou extrapulmonar), antes de se indicar a quimioprofilaxia.
- 3- Indivíduos HIV + contatos de pacientes bacilíferos com tuberculose resistente devem ser monitorados durante o uso da isoniazida, devido ao maior risco de falha dessa profilaxia. Não está recomendado esquema alternativo de profilaxia com rifampicina + pirazinamida.

## ITBL - Quem tratar: C.D.C.

- HIV+, sem TB ativa, e com:
  - Teste positivo para ITBL e sem história prévia de tratamento para TB ativa ou latente;
  - Teste negativo para ITBL mas contato de pessoas com TB pulmonar bacilífera;
  - História de TB não tratada ou TB curada mas tratada inadequadamente (cicatriz radiológica), independentemente do teste diagnóstico para ITBL.

# Dificuldades atuais em Assistência

- Prevenção:
  - Dificuldade de incorporação, na prática clínica, de realização de teste tuberculínico e tratamento da infecção tuberculosa latente
  - Poucos estudos sobre adesão ao tratamento preventivo
  - Indefinição/desconhecimento sobre momento apropriado de introdução do tratamento preventivo e tempo de proteção conferido

## Avanços recentes no conhecimento da epidemiologia, manejo e controle da Tb em PVHIV

1. Dois ensaios clínicos em HIV+ com diagnóstico recente de TB mostraram que o início precoce da TARV reduz significativamente a mortalidade.
2. Há evidências sobre a eficácia da prevenção com INH a longo termo, em locais com alta prevalência de HIV e onde a reinfecção por TB é frequente.
3. Resultados promissores sobre pesquisa por testes diagnósticos de TB (baratos, rápidos, sensíveis e específicos) que possam substituir o exame de escarro e a cultura.

## CONCLUSÃO: O QUE PRECISAMOS IMPLEMENTAR

- Diagnóstico da situação (tratamento da IT Latente entre HIV+)
- Inclusão do tema em todos os treinamentos das duas áreas
- Definir terapia preventiva como indicador de qualidade do atendimento ao HIV+/Aids
- Monitoramento do tratamento (sistema de informação)