

Avanços Perspectivas e Desafios
Valeria Rolla- IPEC (Fiocruz), REDE-TB,

TB-HIV

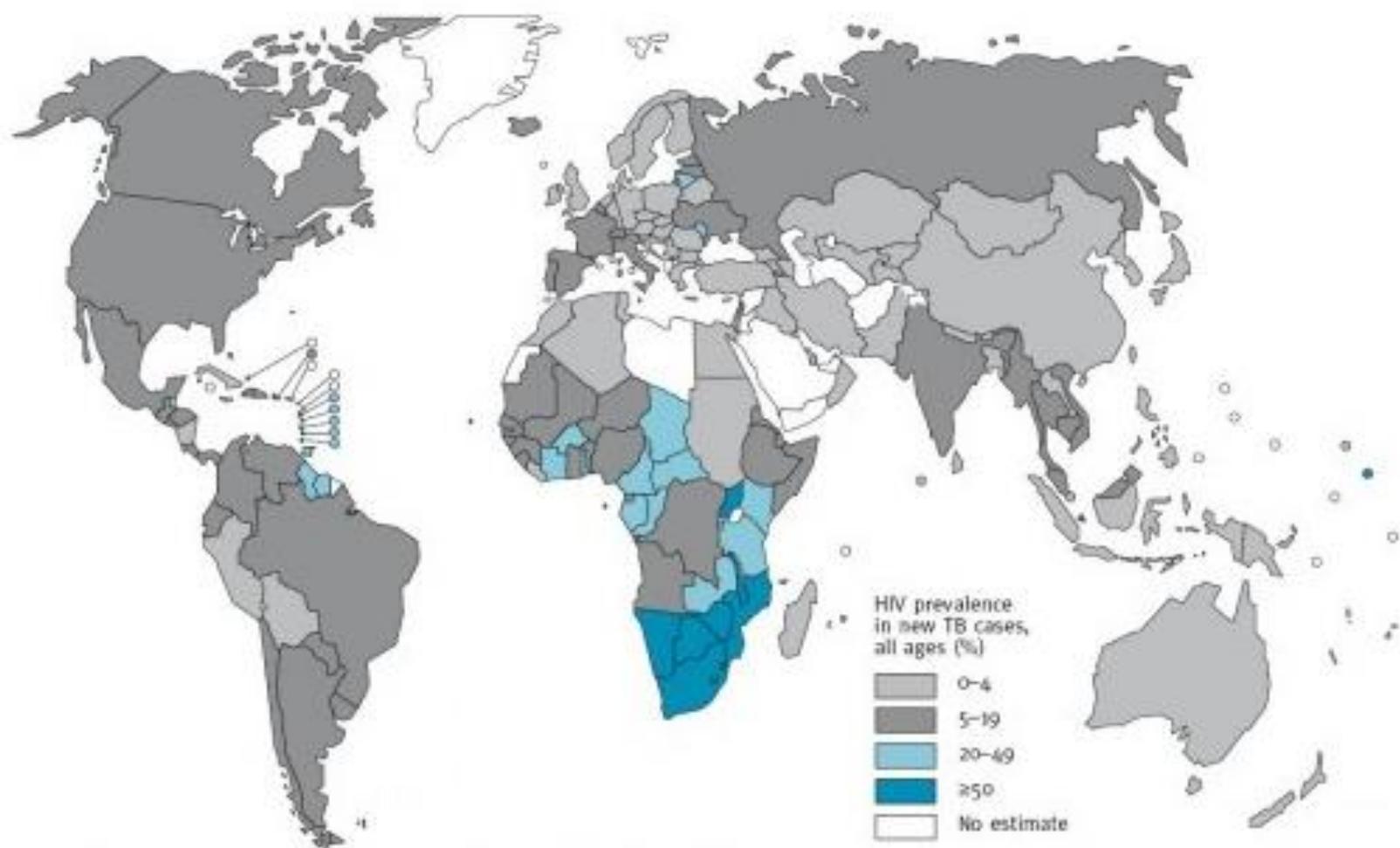


Figure 1: HIV prevalence (%) in new TB cases (WHO 2010)

Introdução

- **Tuberculose** – doença infecto contagiosa de transmissão aérea, diagnóstico fácil na sua forma pulmonar cavitária, tratamento longo e sem uma vacina de grande eficácia disponível. A prevenção através do tratamento da infecção latente é pouco utilizada apesar de seus efeitos favoráveis
- **HIV/AIDS** – doença infecto contagiosa de transmissão sexual e sanguínea, de fácil diagnóstico, tratamento por tempo indefinido, e sem nenhuma vacina eficaz disponível. Prevenção difícil dependente de mudanças comportamentais. Novas estratégias de tratamento profilático sendo avaliadas

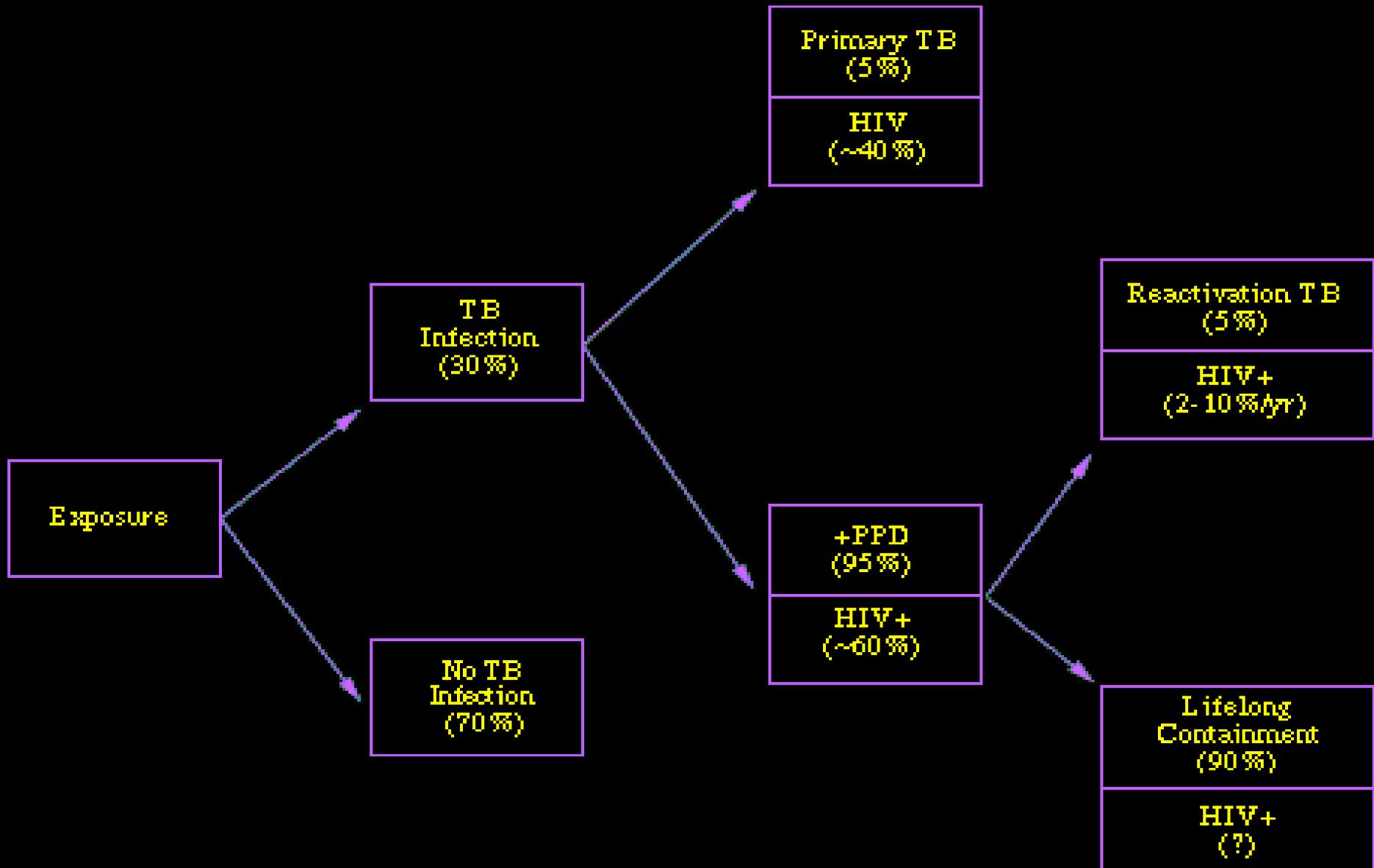
TB e HIV características clínicas

- Maior risco de adoecimento nos infectados pelo *M.tb* (Daley NEJM 1992; Selwyn NEJM 1989)
- Forma clínicas mais graves associadas a alta mortalidade (MMWR1998, Shafer AIDS 1996)
- Maior risco de re-infecção exógena (Van Rie N Engl J Med 1999)
- Maior risco de resistência a RH que os HIV negativo (Smaltz et al JAIDS 2009; OMS 2011)

Infecção latente - diagnóstico

- Teste tuberculínico freqüentemente negativo devido a imunodeficiência em HIV+ dificultando o diagnóstico de TB latente
- Dificuldades operacionais de implementação do teste tuberculínico
- Afastar do diagnóstico de TB ativa é imperativo e requer uma infraestrutura que nem sempre está disponível de forma ágil
- Baixa adesão a esta estratégia ou desconhecimento dos efeitos benéficos pelos profissionais de saúde de países em desenvolvimento

Natural History of Tuberculosis Infection



Diagnóstico da tuberculose

- Baciloscopias frequentemente negativas devido à formas paucibacilares
- Incapacidade de formar granuloma levando a formas clínicas disseminadas com micobacteremia (Grinsztejn 1997, Smaltz JAIDS 2009).
- Manifestações radiológicas atípicas (Pitchenick Am Rev Resp Dis 1985)
- Formação de granulômas prejudicada pela imunodeficiência resultando em um quadro clínico pouco exuberante

Tratamento da tuberculose e HIV

- Grande numero de medicamentos concomitantes TB e HIV
- Tratamento da TB é longo (adesão baixa e mortalidade alta)
- Interação dos ARV com a rifampicina principalmente NNRTI e IP
- Tratamentos alternativos (sem RMP) têm duração de 12 meses (MMWR 2007)
- Efeitos colaterais aos medicamentos mais freqüentes principalmente em fase avançada de imunodeficiência (Breen thorax 2006; Smaltz JAIDS2009)
- Ocorrência de Reações Paradoxais (Kumarasamy AIDS 2004; Robertson CID2006)

Síndrome de Reconstituição Imune (IRIS)

- Melhora da imunossupressão causada pelo HIV através do TARV pode ocasionar a eclosão de infecções sub-clínicas que se exteriorizam quando o sistema imune passa a responder a antígenos micobacterianos vivos ou mortos (Shelburne et al, 2005).



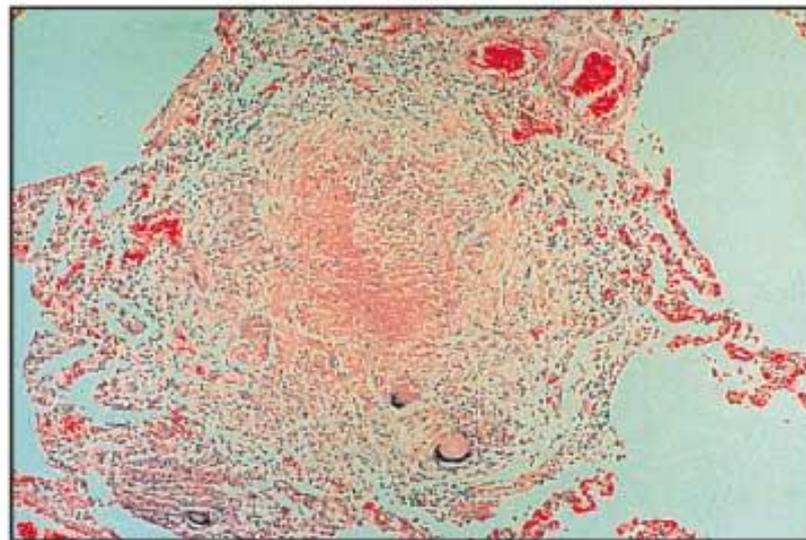
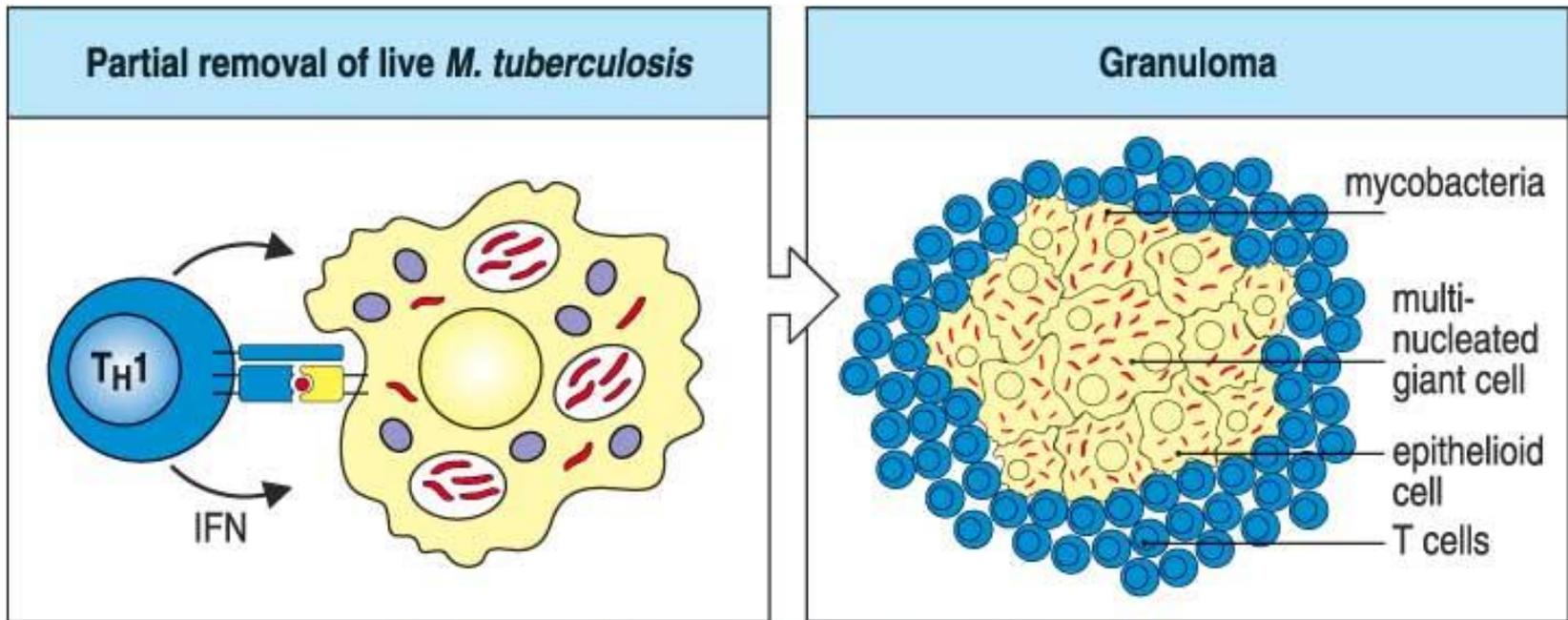


Fig 8.43 © 2001 Garland Science

Perspectivas para o tratamento da TB

- Identificação mais fácil e precisa da infecção latente, facilitação de questões operacionais (IGRA)
- Diagnóstico precoce da tuberculose, testes moleculares rápidos
- Fatores preditores de IRIS e identificação do paciente em risco
- Tratamento: novos medicamentos
- Novas abordagens para o TARV e associações possíveis com novos fármacos

Infecção latente: Ensaio baseado em produção de interferon gama (IGRA)

Vantagens

Especificidade ao *Mtb*

Dispensa retorno para leitura

Maior precisão de resultados

Desvantagens

Limitado em imunodeficientes

Custo relativamente alto

Necessidade de infraestrutura laboratorial

Diagnóstico precoce

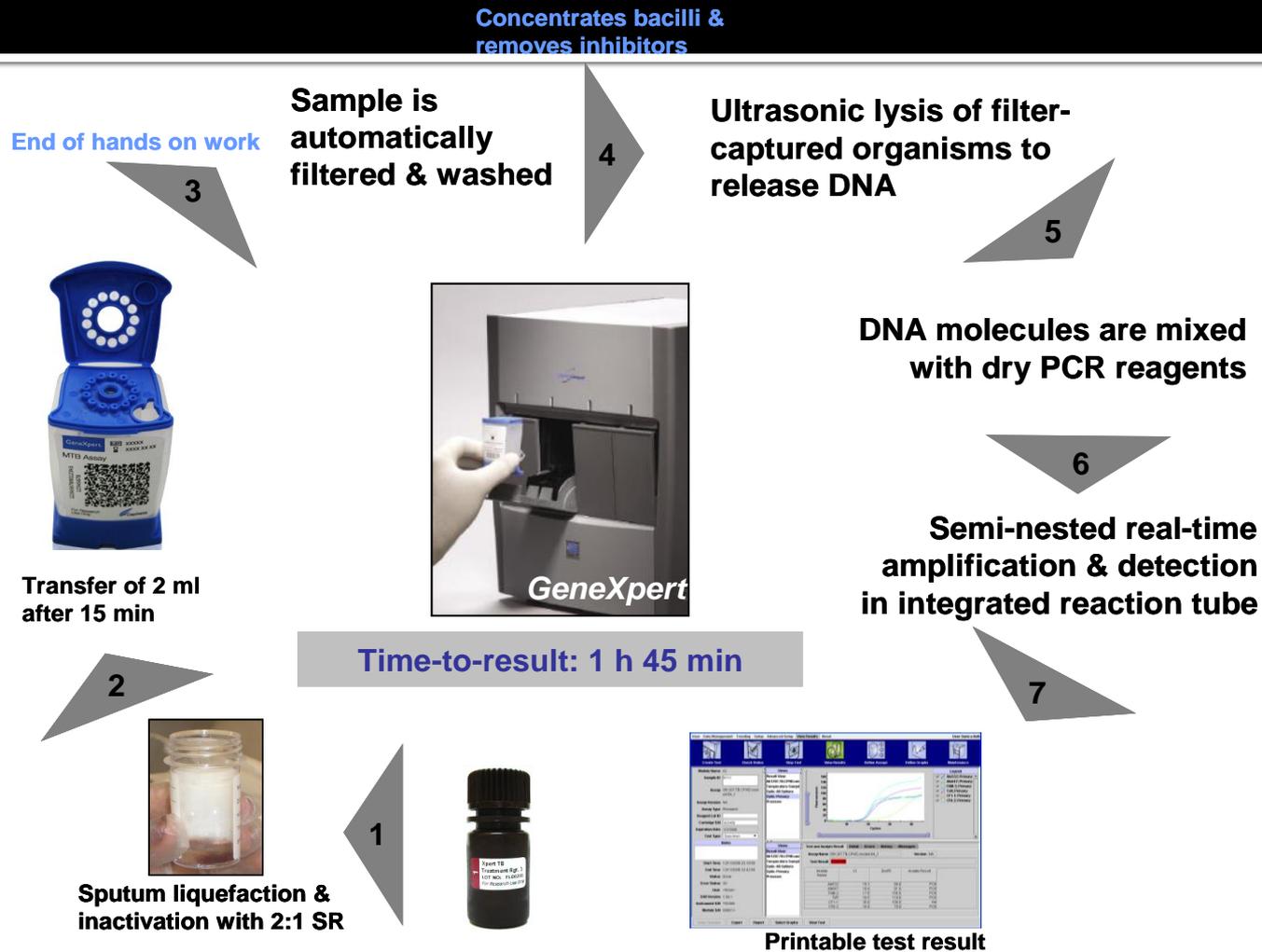


Figura 1: Procedimento do teste Xpert™ MTB/Rif (figura fornecida pelo patrocinador)

Diagnóstico precoce: teste molecular GeneXpert

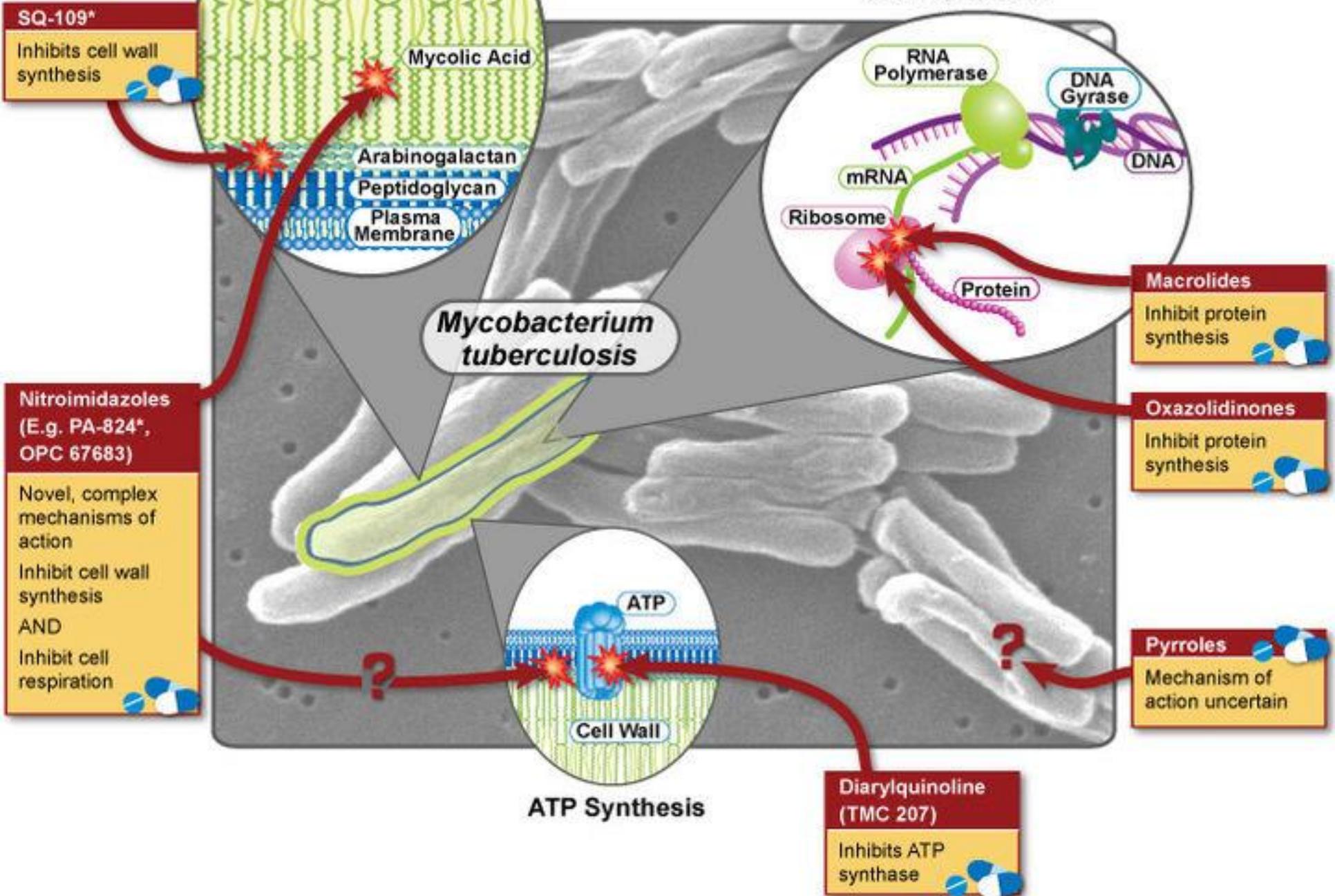
■ Desvantagens

- Não identifica Micobactérias atípicas
- Só detecta resistência a rifampicina*
- Ainda tem custo alto
- Não é adequado como método quantitativo

■ Vantagens

- Pode ser usado em laboratórios com infraestrutura relativamente simples
- É totalmente automatizado
- Baixo risco de contaminação

DNA Coiling, Transcription, and Translation



Novas drogas

Desvantagens

Manejo de drogas novas com as quais temos pouca experiência

Efeitos adversos em longo prazo desconhecidos

Vantagens

Estruturar um único tratamento para tratar TB sensível e TBMR

Possibilidade de utilizar concomitantemente ao HAART

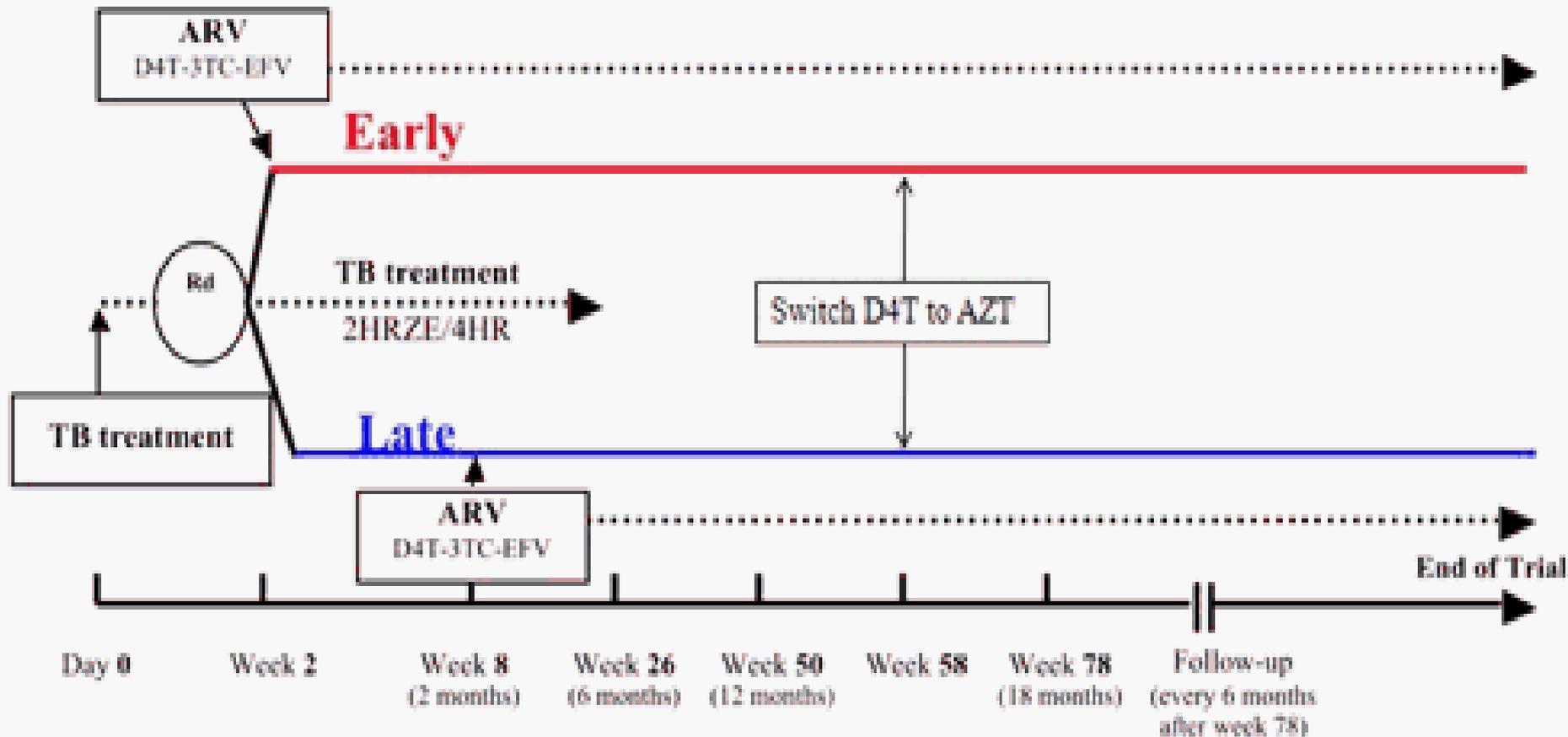
Potencial em reduzir o tempo de tratamento

Novas estratégias no Brasil



Novas estratégias para o TARV

CAMELIA strategy



Rd : Randomization

H : isoniazid Z : pyrazinamide

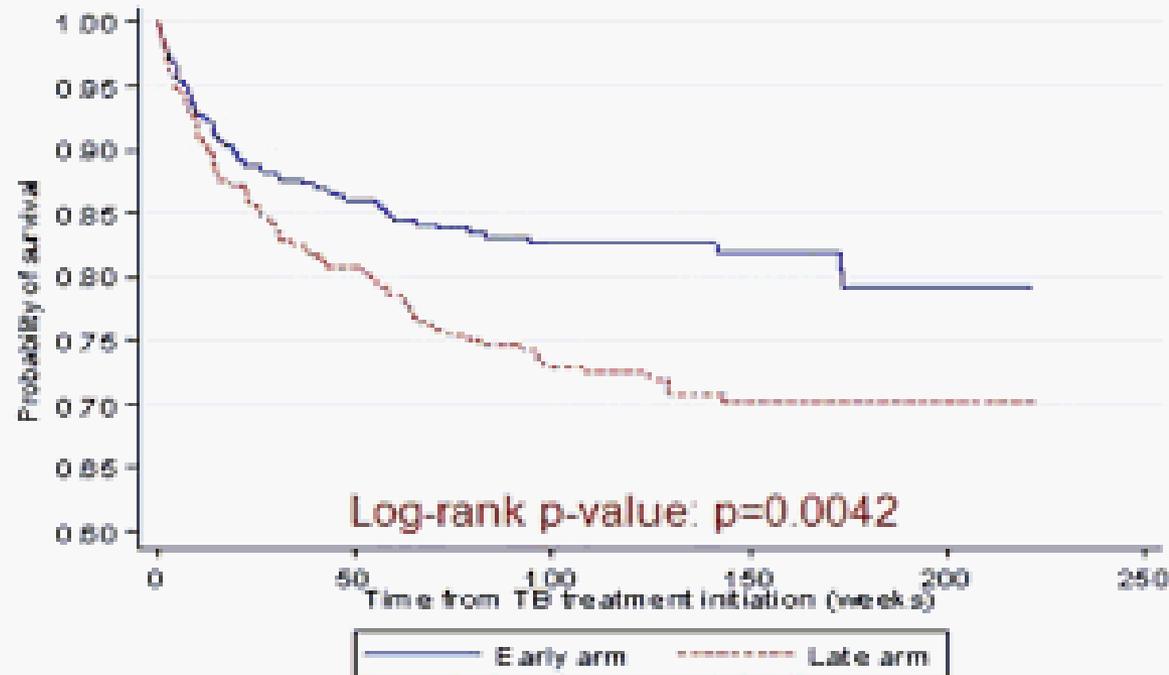
R : rifampin E : ethambutol

D4T : stavudine

3TC : lamivudine

EFV : efavirenz

Kaplan-Meier survival curves



Survival probability (95% CI)	Early arm	Late arm	Log-rank p-value
Week 50	86.1 (81.8 – 89.4)	80.7 (76.0 – 84.6)	0.07
Week 100	82.6 (78.0 – 86.4)	73.0 (67.7 – 77.6)	0.006
Week 150	82.0 (77.2 – 85.9)	70.2 (64.5 – 75.2)	0.002

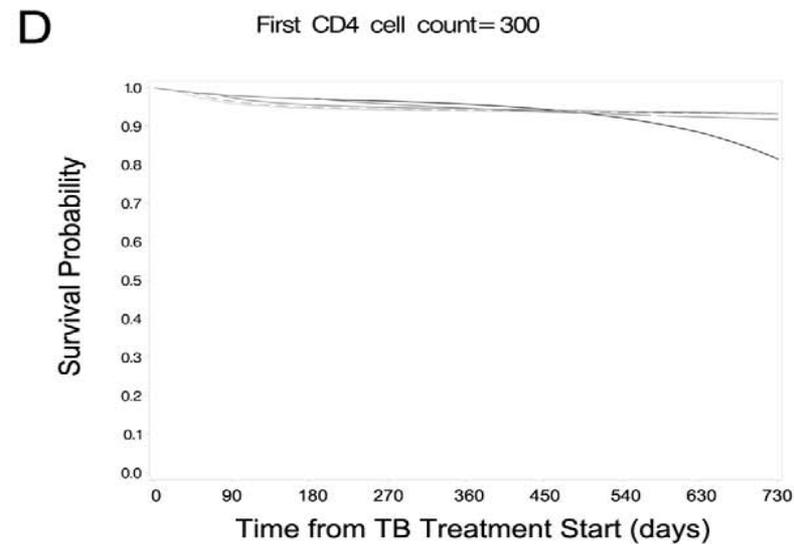
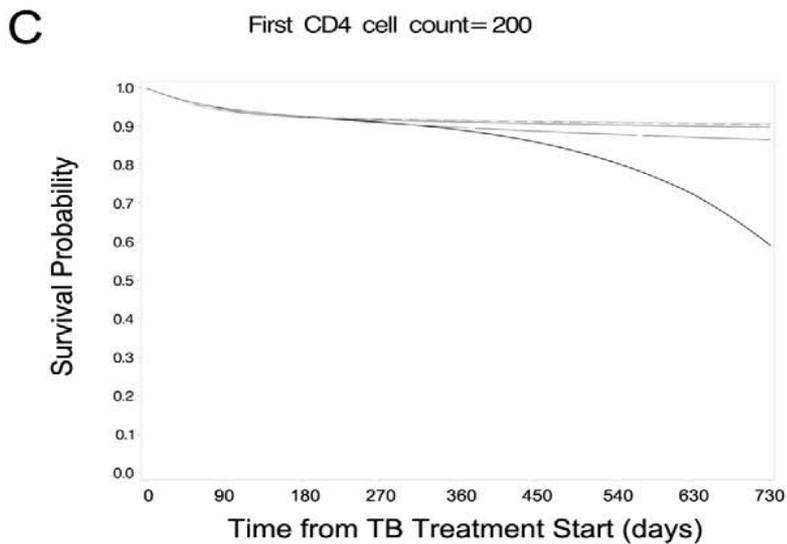
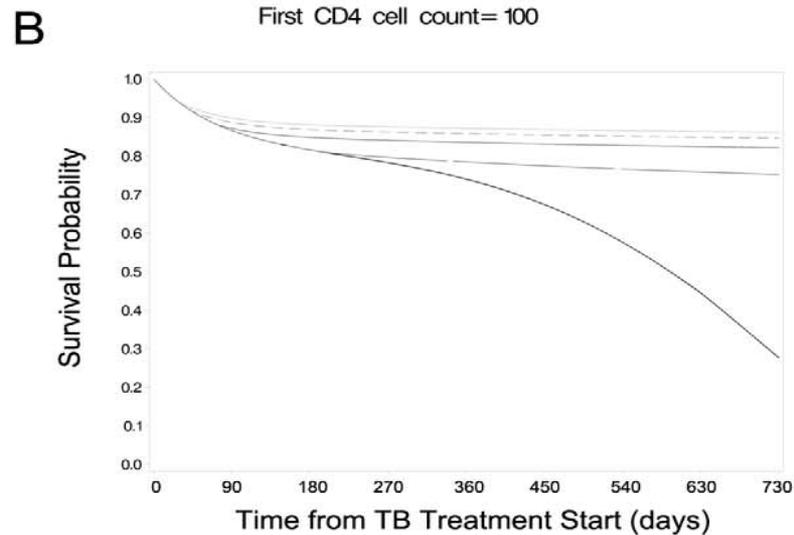
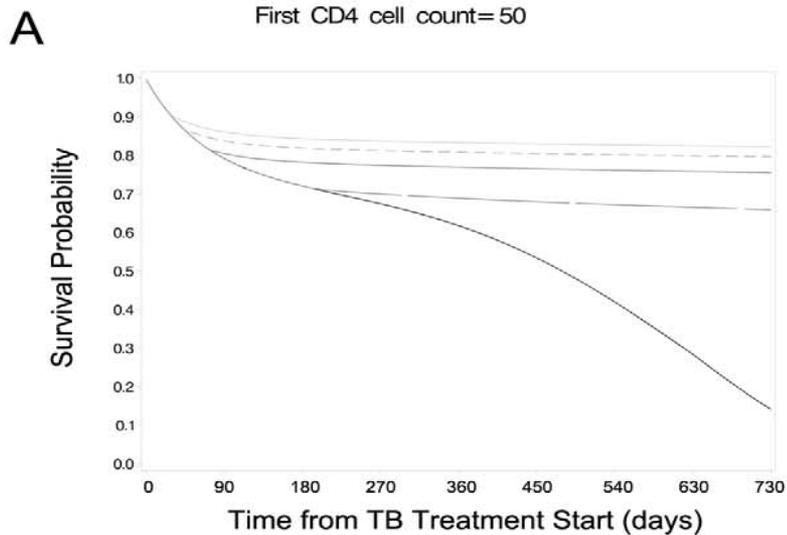
CONCLUSIONS

mortality was reduced by 34% when HAART was initiated 2 weeks vs. 8 weeks after onset of TB treatment.

Respective of study arm, HAART has been extremely successful, as evidenced by >95% of patients with undetectable viral load.

Despite extremely low CD4+ cell count at inclusion, patients enrolled in this pivotal strategic trial have been extremely adherent.

HAART initiation 2 weeks after onset of TB treatment could potentially save 150,000 of the 450,000 annual HIV deaths.



— Never start - - - Start at day 15 . . . Start at day 30 — Start at day 60 - - - Start at day 180

Conclusões

- Diante de todo este progresso só podemos esperar para ver a tuberculose se tornar a tuberculose do século XXI, ou quem sabe a tuberculose que foi finalmente controlada
- Enquanto sonhamos temos que usar as ferramentas disponíveis e aguardar com tranquilidade resultados de estudos que possam tornar nossos sonhos mais reais

