

Tuberculose Infecção Latente: Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Pneumologia e
Tisiologia
Sociedade Brasileira de Infectologia
Sociedade Brasileira de Reumatologia*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Conde MB, Mello F, Lima MA, Guerra RL, Miranda SS, Galvão TS, Pinheiro VG, Laurindo IM, Carvalho NB

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foi realizada revisão da literatura publicada, baseada em artigos científicos na base de dados PUBMED/MEDLINE. Os principais descritores utilizados foram: *tuberculosis*, *Isoniazid*, *rifampin*; *antitubercular agents*; *prevention & control*; *latent tuberculosis infection*; *chemotherapy* 'tuberculosis', 'antitubercular', 'therapeutics', 'treatment', 'prevention', 'prophylaxis', 'hepatitis', 'toxic hepatitis', 'hepatotoxic', 'liver' and 'injury'. Os artigos foram selecionados baseados nos seguintes critérios de inclusão abaixo e após avaliação crítica da força de evidência:

- Idioma: inglês, espanhol e português;
- Tipo de artigo: meta-análise; ensaio clínico randomizado; revisão sistemática
- Período 2009-2000 * 1 Artigo de 1978 (clássico sobre o assunto)

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Discutir os esquemas para tratamento da tuberculose latente, seus efeitos adversos e sua efetividade.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 5.

1. QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS ESQUEMAS DE TRATAMENTO PARA TBIL?

A escolha do esquema de tratamento depende de vários fatores, como disponibilidade dos fármacos, potencial de efeitos adversos, adesão ao tratamento, possibilidade de resistência medicamentosa, custos e efetividade da proteção conferida.

No Brasil, o Ministério da Saúde, baseado nesses parâmetros, tem recomendado a administração de isoniazida (H), na dose de 5 a 10 mg/kg de peso até 300 mg/dia por 6 meses, para o tratamento da TBIL nas populações sob risco de adoecimento. Esse esquema é considerado tão efetivo quanto seu uso por 12 meses¹(A), quanto à proteção conferida com a vantagem de reduzir a ocorrência de eventos adversos e aumentar a adesão. Contudo, mesmo regimes de 6 meses ainda são considerados prolongados. Terapias encurtadas de 2-4 meses com drogas isoladas ou drogas associadas têm sido propostas como alternativas de tratamento²(A).

Estudo multicêntrico aleatorizado, comparando a frequência de eventos adversos do uso de rifampicina (4R) 600mg/dia durante 4 meses para o tratamento da TBIL, demonstrou melhor adesão e menos ocorrência de eventos adversos graves do que o uso de isoniazida (9H) 300mg/dia por 9 meses. Entretanto, o desenho do estudo não foi capaz de comparar a eficácia da proteção conferida pelas drogas isoladas³(A).

A associação de rifampicina e isoniazida por 3 meses (3RH) tem se mostrado equivalente ao uso de isoniazida por 6 ou 12 meses (6H ou 12H) quanto à efetividade do esquema em evitar o desenvolvimento de TB doença, assim como quanto ao percentual de casos com eventos adversos^{2,4,5}(A). Por outro lado, a associação de rifampicina e pirazinamida por 2-3 meses (2-3 RZ), embora apresente efetividade semelhante à isoniazida por 6-12 meses, aumenta cerca de 3 vezes o risco de eventos adversos graves como hepatite⁶(B). Por este motivo, a maior parte dos autores sugere que o esquema 2RZ só deve ser considerado em indivíduos com risco especialmente elevado de desenvolver TB doença e quando não houver outra possibilidade terapêutica, devendo ser administrado sob monitorização cuidadosa da função hepática^{7,8}(A)⁹(D).

Estudo comparando a efetividade do uso semanal de rifapentina 900 mg/isoniazida 900 mg, por 12 semanas, com a administração diária de rifampicina 450-600 mg/pirazinamida 750-1.500 mg, por 8 semanas, demonstrou que rifapentina/isoniazida foi melhor tolerada do que a rifampicina/pirazinamida e que ambos os esquemas conferiram boa proteção contra o aparecimento de TB doença¹⁰(A).

Assim, a maioria dos estudos confirma a eficácia do uso da isoniazida nas populações sob risco de adoecimento por TB, tal como proposto pelo Ministério da Saúde. Entretanto, outras drogas alternativas isoladas ou combinadas podem ser utilizadas com igual eficácia e melhor adesão, sendo que o esquema combinado rifapentina/isoniazida semanal por 12 semanas, pela facilidade do tratamento, boa tolerância e eficácia da proteção conferida, parece ser promissor para o tratamento da TBIL.

2. QUAL É O ESQUEMA INDICADO PARA TRATAMENTO DA TBIL EM PACIENTE COM INTOLERÂNCIA À ISONIAZIDA?

Na impossibilidade do uso de isoniazida, a droga indicada para o tratamento da tuberculose latente seria a rifampicina, que inclusive produz menos efeitos adversos. O uso da rifampicina 600mg/dia por 4 meses permite maior adesão do que o uso da isoniazida por 6 meses³(A).

3. CONTATOS DE PACIENTES COM TB PULMONAR RESISTENTE À ISONIAZIDA E/OU RIFAMPICINA SÃO INFECTADOS DA MESMA FORMA QUE CONTATOS DE PACIENTES COM TUBERCULOSE SENSÍVEL? QUAL É O ESQUEMA A SER INDICADO PARA O TRATAMENTO DA TBIL NESTES CASOS?

Um estudo brasileiro tipo caso-controle, conduzido com o objetivo de comparar a ocorrência de TB doença em contatos intradomiciliares de casos de TB pulmonar multirresistente (TBMR) *versus* casos de TB sensível, concluiu que o número de casos de doentes gerados entre os dois grupos é semelhante, o que justifica a adoção de medidas de proteção e tratamento adequado para os familiares de portadores de TBMR¹¹(B).

Entretanto, para contatos de casos índices diagnosticados como TBMR não existe recomendação objetiva, uma vez que não existe experiência universal consistente e conclusiva no assunto, que possa dar sustentação às recomendações¹¹(B)¹²(A). A lógica indica que contatos de casos de TBMR devem ser tratados com fármacos aos quais os bacilos sejam sensíveis¹³(C). A recomendação empírica seria o uso de rifampicina por 4 meses (4R) ou rifampicina/pirazinamida 2 meses (2RZ), quando o caso-índice for resistente à isoniazida; e pirazinamida/ etambutol ou pirazinamida associada à quinolona (ofloxacino, levofloxacino ou ciprofloxacino) por 6 a 12 meses, se o caso-índice de TB for resistente a rifampicina e isoniazida¹⁴(D).

4. QUAL É O RISCO DE HEPATITE INDUZIDA POR ISONIAZIDA DURANTE TRATAMENTO PARA TBIL?

As drogas antituberculose estão relacionadas entre os fármacos indutores de alterações das aminotransferases hepáticas. Elevações de até 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) de aspartato aminotransferase (AST ou TGO—denominação anterior) ou alanina aminotransferase (ALT ou TGP—denominação anterior) podem ser observadas durante o uso dessas drogas e, em geral, não determinam sua suspensão.

A hepatopatia induzida por isoniazida ocorre raramente, ao contrário do que se pensava¹(A) e parece estar mais relacionada à idade (>35 anos). A hepatotoxicidade que traduz lesão hepatocelular é definida quando o nível de ALT/AST está 5 ou mais vezes acima do LSN¹⁵(B). A ALT é mais específica para dano hepático que a AST, que pode estar alterada em outras condições.

A suspensão da isoniazida está indicada no caso de ALT > 3 vezes LSN, se associada com sinais ou sintomas, e em caso de ALT > 5 vezes LSN, mesmo em paciente assintomático⁶(B). Extensa revisão sistemática da literatura, baseada em ensaios clínicos e meta-análises analisando o tratamento da TBIL, concluiu que o risco de desenvolver hepatite por isoniazida foi menor que 1%. A monitorização laboratorial das aminotransferases hepáticas durante o tratamento da TBIL é recomendada nos indivíduos com idade superior a 35 anos, usuários de álcool e pacientes sabidamente com testes de função hepática anormais¹⁶(A)¹⁷(D).

5. QUAL É O TEMPO DE TRATAMENTO PARA TBIL QUE DEVE SER RECOMENDADO AOS CANDIDADOS AO USO DE TNF- α , ANTES DO INÍCIO DA TERAPIA IMUNOBiolÓGICA?

Ainda não existe evidência suficiente definindo quando a prevenção da tuberculose deve ser iniciada, se o tratamento com isoniazida isolada é suficiente e por quanto tempo essa terapia deve ser mantida. A maior parte dos estudos disponíveis, contudo, concorda que o tratamento da TBIL deve ser começado antes do início da terapia anti-TNF e sugerem que candidatos ao uso de bloqueadores de TNF- α infectados pelo *M. tuberculosis* devem completar pelo menos um mês de tratamento

preventivo com isoniazida, ou 2 meses, caso tenham história de doença tuberculosa ativa prévia. Excepcionalmente, o início pode ser concomitante quando a atividade da doença inflamatória exija urgência na introdução de terapia anti-TNF^{18,19}(D).

6. QUAL É O TEMPO DE PROTEÇÃO CONFERIDA PELO TRATAMENTO DA TBIL?

Estudos clássicos realizados pelo Centro de Pesquisa em Tuberculose de Madras (1992)²⁰(A), avaliando a eficácia do tratamento da TBIL em portadores de silicose, demonstrou que a proteção decresce com o tempo; por outro lado, reinfecções exógenas são possíveis em qualquer época. A proteção do tratamento da TBIL nos contatos, embora seja mais marcante nos primeiros anos, se estende por praticamente toda a vida, exceto nos casos de reinfecção. O uso da isoniazida como monoterapia por 6 ou 12 meses resulta em um risco relativo (RR) de desenvolver tuberculose ativa de 0,40, em 2 anos ou mais¹(A).

7. O TRATAMENTO DA TBIL PODE SER REPETIDO?

A repetição do tratamento para a infecção latente pode ser considerada em duas condições: persistência da imunodepressão e re-exposição a focos bacilíferos. No primeiro caso, mantida a imunodepressão, o tratamento da TBIL deve ser repetido a cada 2 ou 3 anos e sempre em caso de re-exposição²¹(D).

CONFLITO DE INTERESSE

Miranda SS: recebeu honorários da empresa Bibliomed para consultoria.

REFERÊNCIAS

1. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaili FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001363.
2. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;40:670-6.
3. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H, et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:689-97.
4. Geijo MP, Herranz CR, Vaño D, García AJ, García M, Dimas JF. Short-course isoniazid and rifampin compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a randomized clinical trial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:300-4.
5. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis* 2007;45:715-22.
6. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest* 2003;123:102-6.
7. Tortajada C, Martínez-Lacasa J, Sánchez F, Jiménez-Fuentes A, De Souza ML, García JF, et al. Is the combination of pyrazinamide plus rifampicin safe for treating latent tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus? *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:276-81.
8. Gao XF, Wang L, Liu GJ, Wen J, Sun X, Xie Y, et al. Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1080-90.
9. Stout JE. Safety of rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:187-98.
10. Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, Barnes GL, Faulhaber JC, Coberly JS, et al. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:922-6.
11. Barroso EC, Pinheiro VG, Rodrigues JL, Campelo CL, Mota RM. Ocorrência de tuberculose doença entre contatos de tuberculose sensível e tuberculose multirresistente. *J Pneumol* 2004;30:311-8.
12. Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multiple-drug-resistant

- pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005435.
13. Feja K, McNelley E, Tran CS, Burzynski J, Saiman L. Management of pediatric multi-resistant tuberculosis and latent infections in New York from 1995 to 2003. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:907-12.
 14. American Thoracic Society and Center for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:5221-47.
 15. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest* 2005;128:116-23.
 16. Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis. A US Public Health Service Cooperative Surveillance Study. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:991-1001.
 17. Pineda NI, Pereira SM, Matos ED, Barreto ML. Quimioprofilaxia na prevenção da tuberculose. *J Bras Pneumol* 2004;30:485-95.
 18. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in patients with inflammatory joint diseases treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Acta Reumatol Port* 2006;31:237-45.
 19. Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, et al. TNF α blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol* 2008;126:13-30.
 20. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
 21. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin P T, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol* 2009;35:1018-48.