

# TUBERCULOSE E RIM

L. GUSMÃO, J. GALVÃO, E. ALFARROBA

Unidade de Nefrologia e Hemodiálise. Serviço de Pneumologia. Hospital Militar Principal. Lisboa.

## RESUMO

A tuberculose é uma doença da actualidade na população em geral, onde a sua incidência aumentou nos últimos anos, estimando a OMS em 8 milhões de novos casos/ano. Factores que levam a este aumento da incidência incluem entre outros, a SIDA e a resistência terapêutica. Desde a década de 50, que é conhecido que os insuficientes renais possuem uma menor capacidade imunológica, transformando as complicações infecciosas nas de maior morbidade e mortalidade neste grupo de doentes. A incidência da tuberculose é também mais elevada nos doentes insuficientes renais, traduzindo uma frequência de infecção 10-16 vezes mais elevada do que na população em geral. Os autores elaboram uma revisão acerca da história da tuberculose desde a Antiguidade, os dados mais importantes da patogénese e clínica assim como os aspectos actuais e práticos do diagnóstico e terapêutica da tuberculose renal e no insuficiente renal.

## SUMMARY

### Tuberculosis and the Kidney

There has been a recrudescence of tuberculosis, an ancient disease with recent control by public hygiene and drug therapy. Factors leading to the increased incidence of tuberculosis include the high incidence of tuberculosis among the AIDS population, and the emergence of drug-resistant strains of tuberculosis. In renal failure patients, there is impairment of several aspects of lymphocyte and granulocyte function. The incidence of tuberculosis has been estimated to be as much as 10-fold higher among renal failure patients than among the general population. The authors review the history of tuberculosis, the most significant clinical and pathological aspects, and practical diagnosis and treatment in renal tuberculosis and in renal failure.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença da actualidade na população em geral onde a sua incidência aumentou nos últimos anos. A OMS estima que 1/3 da população mundial está infectada com *Mycobacterium tuberculosis*, verificando-se 8 milhões de novos casos por ano com uma mortalidade anual aproximada de 3 milhões.<sup>1</sup>

Os factores que levam a este aumento da incidência de tuberculose incluem a SIDA<sup>2-4</sup>, resistência terapêutica<sup>3-5</sup>, tratamentos imunossuppressores bem como diabetes mellitus e gastrectomia prévia. No entanto, a pobreza e a falta de habitação nas áreas suburbanas dos E.U.A. e a erosão dos recursos para programas anti-tuberculosos naquelas áreas também foram identificados como culpados do recente aumento<sup>6,7</sup>.

Contudo a importância da SIDA, no aumento da incidência levou alguns autores<sup>8,9</sup> a estudar separadamente a epidemiologia da tuberculose nos grupos seropositivos e não-seropositivos.

No nosso país continua a ser um importante problema de Saúde Pública<sup>10,11</sup> e apesar da melhoria das condições sanitárias, de uma melhor difusão das campanhas de vacinação, a prevalência e incidência assim como a morbidade mantêm-se elevadas, ao que não é alheio entre outras causas a infecção pelo Virus de Imunodeficiência Adquirida (HIV).

A tuberculose foi *recuperada* como uma das primeiras causas de internamento hospitalar nos Serviços de Doenças Infectocontagiosas, e por exemplo nas Forças Armadas apesar da redução dos efectivos nas fileiras,

os números absolutos de casos de tuberculose pleuropulmonar notificados pelo Centro de Medicina Preventiva do Hospital Militar de Belém mantêm-se constante o que revela na prática um aumento do número de casos.

Desde os anos 50 que se sabe que os urémicos possuem uma menor capacidade imunológica, e que são mais susceptíveis às infecções por bactérias e vírus (HVB;HVC)<sup>12,13</sup>.

As complicações infecciosas são das mais importantes e graves que ocorrem no insuficiente renal crónico (IRC)<sup>12,14,15</sup>.

É também conhecido que a incidência de Tuberculose é mais elevada nos doentes insuficientes renais crónicos do que na população em geral<sup>16-19</sup>, variando de 0.3% a 6.1%, traduzindo uma frequência de infecção 10-16 vezes mais elevada do que na restante população e devido ao carácter crónico e debilitante é causa de 0.5 - 1% de mortalidade nos doentes em hemodiálise verificando-se que 3% de autópsias não seleccionadas e 26% de doentes falecidos com Tuberculose pulmonar (T.P.), tinham Tuberculose renal<sup>20,21</sup>.

## HISTÓRIA

A tuberculose é conhecida desde os tempos mais remotos. Foi uma doença familiar nas civilizações mais antigas a avaliar pelas inscrições Babilónicas, que constituem os primeiros registos conhecidos.

Evidência de tuberculose óssea datada do período Neolítico foi encontrado na Alemanha (Heidelberg). Idênticas lesões também foram identificadas em múmias pertencentes a 21ª Dinastia Egípcia (1000 a.c.).

Hipócrates (460-376 a.c.), descreveu pormenorizada-mente a *phtisis* (em grego significa emagrecimento), assim como o empiema e o abcesso pulmonar.

Aristóteles contemporâneo de Hipócrates percebeu que a forma de transmissão era o contágio. Celsus (30 a.c.) descreveu os sintomas sistémicos da doença. Galeno (131-201) acreditou nos benefícios da mudança de residência, na eficácia das viagens marítimas e no respirar *ar puro* como parte do tratamento.

A Monarquia Europeia acreditava ter recebido de Deus o poder de curar a doença pelo *tocar* nos doentes. O primeiro acto de Henry de Navarre, quando entrou em Paris como Henry IV em 1594, foi *tocar* 600 tuberculosos.

Foi porém com o advento dos estudos de Anatomia Patológica que se deu o grande avanço no conhecimento da doença. Sylvius (1614-1672) foi o primeiro a estabelecer a relação entre os granulomas e a *phtisis*. Zacuto Lusitano, médico Português publica em 1634 a sua obra *De Praxi Medica* Admiranda em que afirma que a tuber-

culose se pode transmitir aos descendentes, é altamente contagiante, é mais frequente nas mulheres que nos homens, têm uma incidência letal no Outono e têm a sua origem na respiração<sup>22</sup>. Outro médico Português Curvo Semedo na sua obra *Polianteia Medicinal* refere os medicamentos com que trata a tuberculose: o mercúrio fixo com ouro, leite humano, leite de burra, quintilio, descanso, bons ares do campo, balsâmicos contra a tosse, quina para a febre e boa alimentação. Ao revelar o contágio pela saliva, é atribuído a Curvo Semedo o seguinte aforismo ... *se um doente escarra no lume seca-lhe o mal consoante secar o escarro...*<sup>22</sup>.

Benjamin Rush que influenciou marcadamente a medicina Americana escreveu o livro: *Thoughts upon the Causes and Cure of Pulmonar Consumption* (1783), descrevendo a tuberculose como uma doença debilitante e considerou os nódulos como o resultado de uma hipersecreção brônquica.

René Laennec (1819) reconheceu os tubérculos e a sua transformação para granulomas e ulceração. Virchow (1847-1850) considerou a tuberculose como uma forma de linfoma devido a causas pouco esclarecidas e a supuração um processo não específico.

Jean Antoine Villemin (médico militar) contribuiu de uma forma importante para o conhecimento da tuberculose na sua comunicação: *On the Cause and Nature of Tuberculosis and the Inoculation of the Same from Man to Rabbit* em 1865. As suas conclusões:

1- a tuberculose é uma doença específica; 2 - têm como origem a inoculação de um agente; 3 - a inoculação do Homem para o animal é bem sucedida; 4 - a tuberculose pertence às doenças virulentas e deve ser classificada juntamente com a varíola, escarlatina e sífilis. As suas conclusões fomentaram a discussão e a investigação.

Na mesma época Louis Pasteur, iniciava a era da microbiologia e Langhams em 1868 enfatizava a importância e especificidade das células gigantes.

A via de transmissão foi esclarecida em base experimental e a procura do agente vivo etiológico foi acelerada por Aufrech (1881) Baugmarten (1882) tendo sido finalmente Robert Koch em 1882 que estabeleceu a relação definitiva entre o bacilo da tuberculose e a doença.

Tudo poderia parecer simples a partir de então, no entanto após as Guerras Mundiais e com a revolução industrial a realidade foi bem diferente. A tuberculose nos anos trinta foi um verdadeiro flagelo, só diminuindo após 1944 com a descoberta da estreptomycina por Alban Waksman (prémio Nobel), seguindo-se a descoberta de outros antibacilares, passando então a poder ser controlada em termos de Saúde Pública.

## PATOGÉNESE

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa provocada pelo *M. tuberculosis*.

Genéricamente existe multiplicação intracelular do *M. tuberculosis* que conduz á activação dos macrófagos com transformação em histiócitos e posteriormente em granulomas. Dos focos primários, são envolvidos os gânglios linfáticos regionais e posteriormente advêm a bacilémia.

O envolvimento extrapulmonar da tuberculose é mais comum em jovens ou adultos de meia-idade e na mulher. A tuberculose genito-urinária conjuntamente com os nódulos linfáticos e os ossos são os locais mais frequentes de tuberculose extrapulmonar. A patogénese da maioria das apresentações extrapulmonares é a mesma de T.P.

A tuberculose renal representa 20% de todos os casos de tuberculose extrapulmonar e 4 a 8% dos doentes com T.P. desenvolve lesões destrutivas a nível do aparelho genitourinário.

As condições locais da homeostasia renal desempenham uma acção fundamental na evolução clinica da tuberculose.

Em 90% dos casos ambos os rins são atingidos, a lesão mais precoce é o aparecimento de granulomas nos glomérulos justaglomerulares<sup>23</sup>, onde a perfusão capilar é maior. Em seguida surgem áreas de infecção cortical com repercussão no filtrado glomerular; lesões nos tubulos e ansas de Henle (onde o meio é mais hipertónico e a fagocitose diminuída) com o aparecimento de nefropatia tubulo intersticial crónica e cavitação.

Quando os vasos são atingidos surge arterite obliterativa.

## CLINICA E DIAGNÓSTICO

Pode haver um período latente de um mês a 36 anos<sup>23,24</sup>. Habitualmente os sintomas urinários predominam sobre os sistémicos e a disúria, polaquiúria, hematuria macroscópica, ocasionalmente cólica renal são os mais frequentes. Nos homens com envolvimento do aparelho urinário, a epididimite, orquite ou prostatite podem constituir as formas de apresentação inicial. Na mulher a amenorreia, infertilidade, dores pélvicas, podem ser frequentes.

A semiologia constitucional quando ocorre é de febre persistente de causa não determinada, e cerca de 20% dos doentes têm anorexia, náuseas, vômitos e emagrecimento.

A análise da urina revela-se de grande utilidade. A combinação de piúria, numa urina ácida, sem identificação de bactérias em meios de cultura (piúria estéril) é

fortemente sugestiva de tuberculose.

A função renal encontra-se habitualmente conservada, no entanto a urémia pode ocorrer se houver extensão do processo inflamatório, infecção renal e/ou obstrução com ureterohidronefrose.

A maioria das séries de doentes com tuberculose renal, apresenta sinais radiológicos indicativos de T.P. antiga ou recorrente, assim como evidência de outras localizações extrapulmonares.

O principal elemento de diagnóstico continua a ser um elevado grau de suspeita, já que o teste á tuberculina pode ser negativo e a confirmação pode ser muito difícil. Assim:

1.- Ziehl - Neelsen - pode dar *falsos positivos* (*M. semegmatis*). A presença do *M. tuberculosis* na urina é intermitente, daí que devem ser efectuadas colheitas seriadas de urina para cultura.

2.- Biópsia renal com cultura do fragmento - É o teste fundamental para o diagnóstico. É positivo em 80 a 90% dos casos.

3.- Rx simples do abdomen - Em fases muito avançadas pode evidenciar irregularidade da morfologia renal, calcificação do parenquima renal (Rim Mastic).

4.- Urografia Intravenosa - Normal nas fases iniciais

As lesões mais precoces:

-perda de definição dos pequenos cálices que têm contornos irregulares.

-cavidades arredondadas de contornos mal definidos, comunicando com o cálice.

-hipertrofia do tecido renal, bosseladuras.

Lesões tardias:

-Rim Mastic (rim de gesso)

-múltiplas cavernas

Nas vias excretoras:

-Estenose e retracções.

5.- Ecografia renal - Têm menor sensibilidade do que a U.I.V., mas pode ter interesse para biópsias dirigidas e cavidades abcedadas.

6.- T.A.C. - Útil para o diagnóstico diferencial com o carcinoma das células renais.

## COMPLICAÇÕES

Da fisiopatologia, advêm as complicações que consistem na formação de **Cavernas** que são cavidades abcedadas que constituem potencial de micobaciluria persistente e sobreinfecção; **Fistulas cutâneas**; **Estenoses cicatriciais** no aparelho excretor; **Necrose tecidual** com hematuria e eventual obstrução e/ou cólica renal; **Hipertensão arterial** na arterite obliterativa e **Insuficiência renal**.

## TRATAMENTO

O aparecimento dos antibacilares veio alterar o tratamento da tuberculose renal, assim como o das outras formas de tuberculose.

Na era pré-quimioterapia a abordagem terapêutica compreendia o regime sanatorial, diferentes técnicas cirúrgicas - desde a colapsoterapia, a plombagem até a cirurgia radical - . Hoje, porém a cura médica é possível.

O princípio orientador é de que: As micobactérias têm curtos períodos em que se multiplicam, longos períodos de inatividade metabólica, cursos prolongados de terapêutica

Dá que os regimes terapêuticos da tuberculose renal tal como os de outras formas de tuberculose extrapulmonar, não diferem fundamentalmente dos da T.P.

Na aplicação dos esquemas terapêuticos que estão *standartizados* pelas estruturas internacionais e nacionais<sup>25</sup> recorre-se aos fármacos antibacilares ditos de primeira linha (quadro I).

Quadro I - Tuberculostáticos de 1ª linha

Fármaco	Apresentação	Dose Crianças	Dose Adultos	Dose Máxima	Ações Acessórias
Isoniazida	Comp 300 mg Xarope 38mg/5ml Amp 300mg/3ml	5mg/Kg	5mg/Kg	300mg	Aumento transaminases neuropatia, hepatite exantema, mastite, acne
Rifampicina	Cápsulas 150 e 300mg Xarope 100mg/5ml	10mg/Kg	10mg/Kg	600mg	Cor alaranjada dos fluidos orgânicos. Náuseas, vômitos, hepatite, púrpura, "flu-like" síndrome. Interferência com anovulatórios, anticoagulantes e anti-diabéticos orais.
Pirazinamida	Comp 500 mg	15-30 mg/kg	15-30 mg/kg	2g	Hiperglicemia, exantema hepatotoxicidade, artralgias, queixas gastro-intestinais.
Estreptomina	Amp. 1g	15mg/Kg	15mg/Kg	1g	Ototoxicidade, Nefrototoxicidade
Etambutol	Comp 400mg	15-25 mg/kg	15-25 mg/Kg	2g	Nevrite óptica, alt da visão cromática, náuseas, vômitos, enfartamento

O esquema - base mais comumente utilizado consiste:  
**2 HRZ 4 HR**

H - Isoniazida; R - Rifampicina; Z - Pirazinamida.

em que se inicia com dois meses de rifampicina, isoniazida e pirazinamida diária, seguida por quatro meses de isoniazida e rifampicina .

No homem, na hipótese de existirem focos sequestrados na próstata, é preferível manter este protocolo por um período adicional de 3 a 6 meses.

Se, a pirazinamida não for tolerada, a terapêutica com rifampicina e isoniazida durante nove meses é aconselhável na mulher e preferencialmente mais 3 a 6 meses no homem.

Existem dois tipos de tuberculose genito-urinária que são particularmente difíceis de tratar: O rim excluído -

autonefrectomia - destruído pela tuberculose e clinicamente caracterizado por ser não funcionante, avascular, calcificado transformando-se numa massa caseosa e a tuberculose prostática.

Em ambos os casos a terapêutica médica é difícil.

O tratamento da tuberculose no **insuficiente renal crônico em diálise** consiste na associação de 3 ou 4 antibacilares durante 6 ou 9 meses. A posologia dos fármacos não têm de ser modificada<sup>24,26</sup>. A isoniazida deve ser tomada depois da sessão de hemodiálise<sup>27</sup> com a posologia de 300 mg/dia. A rifampicina não é dialisável e é prescrita na dose de 600 mg/dia<sup>28</sup>. A pirazinamida é dialisável e a dose aconselhada é de 20 mg/kg depois da sessão de hemodiálise. O etambutol, apresenta uma clearance reduzida e a dose recomendada é idêntica á da pirazinamida<sup>29</sup>.

Assim e segundo Ellard<sup>30</sup> o tratamento recomendado para a tuberculose no doente insuficiente renal em hemodiálise consta do quadro II.

Quadro II - Tratamento recomendado para a tuberculose no doente IRC

Fármaco	Grau de insuficiência renal moderado	grave	Duração da Terapêutica (meses)
Isoniazida	300mg/dia	300mg/dia	6
Rifampicina	600mg/dia	600mg/dia	6
Pirazinamida	1,5g/dia	2-2,5g 3xsemana a)	2
Estreptomina b)	1g/dia	750mg 3 x semana e)	2

a) Administrada 24 horas após hemodiálise

b) Administrar no caso de resistência à isoniazida

c) Administrar 6-8 horas após hemodiálise

Os efeitos secundários, nestes doentes, não apresentam nenhuma particularidade.

O desenvolvimento espontâneo de *M. tuberculosis resistente* à terapêutica ocorre numa percentagem de  $1 \times 10^{-6}$ .

A possibilidade de um bacilo ser resistente a duas drogas simultaneamente é equivalente ao produto das possibilidades de resistência de cada fármaco isoladamente ( $1 \times 10^{-6} \times 1 \times 10^{-6} = 1 \times 10^{-12}$ ).

Calcula-se que o maior número de bacilos possíveis de encontrar no pulmão é de  $1 \times 10^9$ . No aparelho genito-urinário é pouco frequente que esse número seja superior a  $1 \times 10^7$ .

Os grupos com maior possibilidade de desenvolverem resistência terapêutica são os doentes portadores de infecção HIV, aqueles que registaram insucessos terapêuticos em anteriores protocolos e os que mantêm culturas positivas com antibacilares de primeira linha.

Assim nestes grupos e para se evitar o aparecimento de

resistências deve ser instituída terapêutica com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol no mínimo 12 meses.

Os estudos disponíveis<sup>31</sup> do **tratamento da tuberculose nos doentes com HIV** sugerem que 9 ou 12 meses de duração de terapêutica será o indicado, particularmente com um protocolo inicial de dois meses de isoniazida, rifampicina e pirazinamida. Como atrás exposto o insucesso nestes doentes imunocomprometidos é elevado, pelo que se considera tempos de tratamento mais longos.

A **Cirurgia** está recomendada nos casos de obstrução por estenose do aparelho excretor (cirurgia reconstrutiva) e a cirurgia radical (nephrectomia) quando na presença de doença unilateral complicada por sepsis, hemorragia grave, dor intratável, hipertensão grave, degenerescência maligna e fistulização.

## BIBLIOGRAFIA

- GOMES MJ: Epidemiologia da tuberculose. Arquivos da Sociedade Portuguesa de Patologia Respiratória. 1994; Vol X (1):8-12
- RIEDER HL, CAUTHEN GM, KELLY GD, BLOCH AB, SNIDER DE: Tuberculosis in the United States. JAMA 1992; 268:1581-7
- Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multi-drug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons-Florida and New York- 1988-1991. MMWR 1991;40:585-91 (Abstract)
- DI PERRI G, CRUCIANI M, DANZI MC, LUZZATI R, CHCCHI GD, MALENA M: Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. Lancet 1989;334: 1502-4
- FRIEDEN TR, STERLING T, MENDEZ AP et al: The emergence of drug-resistant in New York City. N.Engl. J. Med 1993;328 (8):521-6
- SNIDER DE, ROOPER WI: The new tuberculosis. N Engl J Med 1992;326:703-5
- GORDIN F: Tuberculosis control: back to the future? JAMA 1992;267:2649-50
- RIEDER HL et al: Tuberculosis in the United States. JAMA 1989;262:385
- THEVER CP et al: Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. J Infected Dis 1990;162:8
- DIAS A, DUARTE F, HENRIQUES R, MATONO R, SOUSA AS, BARATA C et al Estudo da tuberculose nos Serviços de Medicina do Hospital Distrital de Évora, no biénio 1993-1994. Rev Port Doen Inf 1996;(19);139-144
- ANTUNES ML, ANTUNES AF, SALEMA A: Tuberculose em Portugal. 1991. Direcção dos Serviços de Tuberculose e Doenças Respiratórias. Lisboa.1992; 4ip
- CHATENOUND L, HERBELIN A, BEAUVAIN G, DESCAMPS, LATSCHA B: Déficits immunitaires de l' insuffisant rénal. Actualites nephrologiques de l hôpital Necker, Flammarion Ed Paris. 1989;273-88
- ADRAGÃO T, GUSMÃO L, GONÇALVES M, ESTIBEIRO H, BOQUINHAS JM, SIMÕES J, MARQUES T: Bacteriémias nos insuficientes renais: Estudo retrospectivo de 114 episódios infecciosos. VII Congresso Português de Nefrologia-Açores.1992; (Abstract)
- CHATENOUND L, DUGAS B, BEAURIN G: Presence of preactivated T cells in hemodialysed patients: their possible role in altered immunity . Proc Natl Acad Sci Usa 83.1986;7457-61
- HACHICHA J, CHAABONNI MN, MAALEJS, JARRAYA A: La tuberculose chez les hemodialyses chroniques. Nephrologie 1986; 5: 211-12
- FREEMAN RM, NEWHOUSE CE, LAWTON RL: Absence of tuberculosis in dialysis patients (letter). JAMA 1975;233:1356
- GOLDMAN M, VANNHERWEGHEM JL: Infections bactériennes chez les patients en hemodialyse iterative: Aspects epidemiologiques et physiopathologiques. Actualites nephrologiques de le hôpital Necker. Flammarion Ed 1989;327-42
- HACHICHA J, JARRAYA A: High incidence of tuberculosis in chronic dialysis patients in developing countries. Nephron 1989; 52: 189
- HUSSEIN MN, BAKIR N, ROUJOLEH H: Tuberculosis in patients undergoing maintenance dialysis. Nephrol Dial Transplant 1990;5:584-7
- LLORACH M: Overlooked tuberculosis in chronic hemodialysis patients. Nephron 1980;25:301
- ROBLES R, GALLEGO E, RENGEL M, JUNCO E, VALDERRÁBANO F: Infection tuberculosa en patients en diálises crónica y tras transplante renal. Nefrologia 8 1988;(2):105
- ALMEIDA AR: A tuberculose: Doença do Passado, do Presente e do Futuro. Prémio Bial 1994:21-36
- VILLAR TG: Tuberculose Renal. Temas de Medicina. Laboratórios ATRAL Janeiro / Março 1964; 273-94
- DUSSAL B, SABER K, BERLAND Y: Da dificuldade do diagnóstico da tuberculose nos doentes hemodialisados. Nephrologie 1993;14:101-4
- FONSECA S, LOURDES M: Tratamento da Tuberculose. Monografia do XVIII Curso de Pneumologia para pós-graduados.Lisboa 1985
- BERNS JS, COHEN RM, STUMACHER RJ, RUDNICK MR: Renal aspects of therapy for human immunodeficiency virus and associated opportunistic infections. J Am Soc Nephrol 1991;(1):1061-1080
- GOLD CH, BUCHANAN N, TRINGHAM V, VILJOEN M, STRICCKWOLD B, MOODLEY GP: Isoniazid pharmacokinetics in patients in chronic renal failure. Clin Nephrol 1976; (6):365-8
- HOLDINESS MR: Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. Clin Pharmacokinetic 1984;(9):511-44
- LEE CS, MARBORY TX, BENET LZ: Clearance calculations in hemodialysis: application to blood, plasma, and dialysate measurements for ethambutol. J Pharmacokinetic Biopharm 1980;(8):69
- ELLARD GA: Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. Nephron 1993;64:169-181
- PASTERNAK MS, RUBIN RH: Urinary tract tuberculosis. Diseases of the Kidney 6 th ed. edited by Robert W Schrier, Carl W. Gottschalk 1996; (1): 989-1009