

## Tuberculose Infantil – Tuberculose Infecção

JOÃO CARAPAU

Unidade de Pneumologia – Serviço 2 – Hospital D. Estefânia

### Resumo

O que caracteriza a Infecção Tuberculosa (TB) é a possibilidade do bacilo ficar quiescente após um processo de infecção primária que, em mais de 90% dos casos, passa sem diagnóstico. O estado de TB infecção é potencialmente perigoso porque é da sua reactivação que vai resultar a TB doença, tanto no adulto como na criança, na qual são de temer formas extrapulmonares graves.

O risco de uma TB infecção não tratada é tanto maior quanto mais baixo é o grupo etário: 43% em crianças com menos de 1 ano. Desde a década de 50 que estudos com a isoniazida (INH) confirmaram a justeza de uma terapêutica para a TB infecção. A TB infecção da criança pode ser classificada de: recente (viragem há menos de 2 anos), antiga (viragem há mais de 2 anos) ou em tempo indeterminado. Segundo o autor, todas estas formas devem ser objecto de tratamento porque em todas existe o risco de reactivação. As condições que favorecem esta reactivação são inúmeras em Pediatria e apontadas pelo autor.

Nos países desenvolvidos, há consenso quant à necessidade de tratar a TB infecção mas existe menor uniformidade nos esquemas a usar do que no tratamento da TB doença. O autor recomenda a associação de isoniazida (INH) + rifampicina (RMP) durante 4 meses. O tratamento apenas com INH durante 9 meses parece-lhe perigoso ao usar a monoterapia num país de alta prevalência. O uso de uma associação tripla INH + RMP + PZA (pirazinamida) durante 2 meses considera-a desajustada por excessiva quanto ao número de antibacilares e perigosamente curta na duração necessária para esterilizar os focos infecciosos profundamente situados em vários órgãos.

**Palavras-Chave:** Tuberculose infecção; diagnóstico; classificação; terapêutica.

### Summary

The particular characteristic of tuberculous infection (TB) is the possibility of the bacillus remaining dormant after a primary infection without diagnosis in 90 percent of the cases. The stage of Tuberculosis Infection is potentially dangerous. Its reaction brings about TB disease both in adults and children who may develop severe extrapulmonar diseases.

The risks of an untreated TB infection increase as the patients are younger: 43 percent in children < 1 year of age. After the 50 s the isoniazid (INH) studies confirm that therapy should be applied to TB infection. In children it may be recent (positive tuberculin tests within 2 years) or old (positive tuberculin tests over 2 years or more). They all should go under treatment for they contain reactivation risks. Various factors favouring reactivation in children are pointed out.

In developed countries consensus is gathered around Tuberculosis Infection being treated but they are not unanimous about treatment strategies. The author recommends Isoniazid (INH) + Rifampin (RMP) during 4 months. A 9-month treatment only with INH seems risky in a high prevalence country.

The INH + RMP + PZA (Pyrazinamide) therapy during 2 months is not adequate for it is too excessive in antituberculosis drugs and too short in time to sterilize the deep infectious focus.

**Key-words:** tuberculosis infection; diagnosis; classification; therapy.

A história da Tuberculose é tão velha como a história da Humanidade e com esta tem partilhado avanços e retrocessos. Nos últimos anos a Tuberculose (TB) tem continuado a ser o mais grave problema de saúde pública a nível mundial, o que levou recentemente a Organização Mundial de Saúde e considerá-la uma emergência global <sup>(1)</sup>. A mesma Organização estimou que, a nível mundial, em 1990 os novos casos de doença teriam atingido 1.3 milhões de crianças e jovens com menos de 15 anos, tendo falecido 450 000 indivíduos deste grupo etário <sup>(2)</sup>.

O que caracteriza particularmente a infecção tuberculosa é a possibilidade do bacilo de Kock (BK) ao atingir o indivíduo poder provocar três situações:

- Desencadear de imediato a doença sintomática, o que se verifica com alguma frequência nas crianças.
- Desenvolver-se uma doença com sintomatologia fruste que não é detectada, e evolui naturalmente para a «cura».
- Ser responsável apenas por um processo infeccioso completamente assintomático.

Nestas duas últimas formas de infecção, que constituem a grande maioria dos casos, o BK fica quiescente e a esta forma quer sejam recentes, antigas, ou contraídas em tempo indeterminado vamos-nos referir como TUBERCULOSE INFECCÃO. O relatório já citado da OMS <sup>(1)</sup> estima que um terço da população mundial está infectada com o *Mycobacterium tuberculosis*. Deste estadio de Tuberculose Infecção, perdurável para toda a vida, poderá depois surgir a doença activa através duma reactivação endógena, embora não seja de desprezar a aquisição

da TB através duma reinfecção exógena. Acredita-se que a reactivação endógena ainda é o principal mecanismo patogénico na TB do adulto, muitas vezes infectado primariamente antes dos 15 anos, sobretudo em países de alta prevalência e grande risco infeccioso. Factores de risco epidemiológico para esta reactivação são múltiplos e conhecidos e normalmente ligados ao indivíduo <sup>(3)</sup>.

A TB infecção constitui uma ameaça permanente e como tal deve ser encarada, nomeadamente em menores de 15 anos senão mesmo em menores de 35 anos com ou sem factores de risco <sup>(4)</sup>.

A maioria dos autores, organizações e sociedades que se dedicam ao estudo e luta contra a TB são consensuais quanto à necessidade de tratar a TB infecção, o que alguns designam também por quimioprofilaxia secundária. Nos países e regiões com recursos mínimos estes devem concentrar-se no tratamento da TB doença.

Os argumentos a favor da recomendação de tratar a TB infecção das crianças são sobejamente conhecidos:

◆ Se não se trata a TB infecção, a possibilidade de reactivação endógena é elevada na população jovem e o risco de contrair TB doença após a TB infecção é tanto maior quanto mais baixo é o grupo etário. Estima-se <sup>(5)</sup> que em crianças com:

< 1 ano o risco é de 43%

1 a 4 anos o risco é de 24%

5 a 15 o risco é de 15%

permanecendo um risco de 10% para o resto da vida em indivíduos imunocompetentes. Este risco de 10% passa a ser anual para os duplamente infectados com BK e VIH.

◆ Estudos desencadeados há cerca de 4 décadas, usando a isoniazida na quimioprofilaxia secundária de TB infecção das crianças, mostraram uma redução de 90% na TB doença durante o 1.º ano após o tratamento e que esta protecção se mantinha por 20 ou mesmo 30 anos <sup>(6, 7, 8)</sup>.

O diagnóstico de TB infecção faz-se pela reacção de Mantoux tal como na TB doença e a valorização da prova obedece aos mesmos parâmetros. No quadro I adaptado de Reichman (9) podemos calcular que crianças com reacção de Mantoux entre 10 e 13 mm e independentemente de BCG prévio, em contacto com um adulto doente, têm 85% de probabilidade de ter uma TB infecção.

QUADRO I

Reacção de Mantoux e Probabilidade de Infecção Tuberculosa

R. de MANTOUX Induração em mm	Sem Contacto com o Adulto Infectado (%)	Contacto com o Adulto Infectado (%)
<4	1	10
5-9	5	45
10-13	25	85
14-21	50-80	96-99
>21	100	100

Como classificar uma TB infecção?

Em três categorias:

1. TUBERCULOSE INFECCÃO RECENTE, a chamada viragem tuberculínica

- Se a prova tuberculínica puder ser comparada com outras anteriores, uma delas realizada há menos de 2 anos, e que eram negativas ou apenas compatíveis com vacinação prévia pelo BCG.

- Se a prova não puder ser comparada com testes anteriores mas a suspeita clínica advier de um contágio recente.

2. TUBERCULOSE INFECCÃO ANTIGA

- Se pela realização e leitura da prova e pela consulta do registo das provas anteriores percebemos que a viragem ocorreu há mais de 2 anos.

- Se após a realização da prova e sem registo das anteriores, o exame radiológico mostra sinais de primoinfecção antiga.

3. TUBERCULOSE INFECCÃO CONTRAÍDA EM TEMPO INDETERMINADO

- Prova tuberculínica compatível, sem registo de anteriores, a radiografia do tórax é normal e não é possível concretizar a suspeita clínica do contagiante.

Esta classificação de TB infecção em Pediatria, por nós avançada, visa apenas clarificar a sua abordagem diagnóstica porque quanto ao tratamento todas elas devem ser objecto do mesmo por argumentos já anteriormente aduzidos e, ainda, porque nunca se sabe quando vão surgir os tais factores desencadeantes da reactivação endógena que transformam em evolutiva uma simples infecção primária. São numerosas em patologia infantil:

- \* crianças muito pobres e mal nutridas;
- \* crianças ao contrair doenças infecciosas que provoquem imunodepressão temporária (sarampo, varicela, gripe, tosse convulsa) ou persistente (VIH);
- \* crianças com doenças crónicas ou neoplásicas;
- \* crianças sujeitas a tratamentos imunossuppressores (corticoterapia, quimioterapia);
- \* crianças sujeitas a cirurgia;
- \* adolescentes com comportamentos de risco: toxicodpendência, doenças sexualmente transmitidas (sífilis, gonorreia, hepatites, VIH).

Como argumento final e mais importante é o que ao não tratar uma TB infecção em menores de 15 anos pode acontecer:

1. O eclodir de formas graves como a TB miliar, a meningite tuberculosa e outras formas extra-pulmonares e, tanto mais graves quanto mais jovem é a criança.

2. Nas crianças pré-adolescentes e adolescentes a reactivação endógena duma TB infecção não tratada pode dar origem a formas extra-pulmonares e a forma pulmonares do tipo adulto, muito mais difíceis de tratar do que a TB infecção e com graves consequências na cadeia de contágios.

## TRATAMENTO DA TUBERCULOSE INFECÇÃO

Os esquemas para a terapêutica específica de TB doença nas suas formas pulmonares e extra-pulmonares estão mais ou menos uniformizados nos países desenvolvidos. Nas regiões em desenvolvimento, os regimes de tratamento com antibacilares dependem dos recursos disponíveis, muitas vezes resultantes da ajuda externa.

Em relação à terapêutica da TB infecção podemos considerar que:

◆ Nos países em desenvolvimento ela simplesmente não se faz, ao reservar-se toda a medicação tuberculostática afluente para tratar a TB doença.

◆ Nos países desenvolvidos do mundo ocidental os regimes terapêuticos variam consideravelmente.

Assim:

Nos Estados Unidos da América (E.U.A.) as recomendações de vários autores<sup>(10, 5, 11)</sup> e organismos<sup>(12)</sup>, entre eles a Sociedade Torácica Americana e a Academia Americana de Pediatria, vão no sentido de fazer a quimioprofilaxia secundária apenas com isoniazida (INH) por um período que pode ir de 6 a 12 meses, sendo considerada ideal a duração de 9 meses na TB infecção da criança<sup>(12)</sup>.

Em Portugal, pelo contrário, a ex-Direcção Geral dos Cuidados de Saúde Primários e o ex-STDR recomendam um tratamento da TB infecção com três antibacilares durante apenas 2 meses<sup>(13)</sup>.

Esta disparidade de atitudes levou já há 7-8 anos a questionarmo-nos sobre as suas razões e se não haveria lugar a um esquema alternativo intermédio. Pensámos que sim e foi escolhida a associação de INH+RMP durante 6 meses<sup>(14)</sup>.

Nos vários países da Europa Ocidental os autores dividem-se: uns optam pelas normas das sociedades americanas<sup>(15)</sup>, mas muitos outros nomeadamente em França e Inglaterra mostram predilecção pela associação INH+RMP<sup>(16, 17, 18, 19)</sup> durante 3, 4 ou 6 meses, ao passo que a Comissão Conjunta para a Tuberculose da Sociedade Torácica Britânica recomenda 2 esquemas alternativos: 6 meses de INH ou 3 meses de INH+RMP.

Final o que está em causa e o que se pretende com o **tratamento da TB infecção** dos autores portugueses e outros<sup>(22, 23)</sup> versus **quimioprofilaxia secundária** da quase generalidade dos autores americanos? Pretende-se:

1. A esterilização completa de todos os focos infecciosos.
2. A prevenção da resistência secundária.

1) Quanto à esterilização de todos os focos infecciosos latentes, sabe-se que estes são praticamente inexistentes ao nível do cancro de inoculação e muito poucas colónias existirão nos gânglios linfáticos regionais devido ao processo de imunidade geral e local<sup>(5, 6)</sup>, advindo o maior risco para o doente dos focos (granulomas) profundamente localizados em tecidos com altas tensões de O<sub>2</sub> como o encéfalo, o rim, o osso, e algumas áreas pulmonares<sup>(6)</sup>. Consequência primeira: tal como em toda a terapêutica da TB em geral, o(s) antibacilar(es) escolhido(s)

para tratamento da TB infecção deve(m) ser administrado(s) o tempo suficiente para atingir e esterilizar estes focos profundos, não nos parecendo que este tempo possa descer ao ritmo do número de tuberculostáticos que se vão associando. Ao fim de quase 10 anos de uso de 6 meses da associação INH+RMP estamos a usar a partir deste ano, 1995, o mesmo esquema durante 4 meses, que julgamos o limite mínimo de tempo seguro. Autores americanos com o regime de Quimioprofilaxia secundária com a INH demonstraram que a eficácia era maior em esquemas de 12 meses do que em esquemas de 6 meses<sup>(12)</sup>.

2) Quanto à questão da prevenção das resistências na terapêutica de TB infecção, autores que vimos citando<sup>(5, 6)</sup> afirmam que na TB infecção o número de colónias é tão pequeno que o problema nem se deve colocar. Daí, a preferência para um único antibacilar, a INH, porque dos cinco da 1.ª linha (INH, RMP, PZA, EMB, SM) ela é o 1.º como bactericida e o 1.º na eficácia da prevenção de resistências. Se esta argumentação é válida para uma população de baixa prevalência de TB, como tendo sido até há poucos anos a maioria nos E.U.A., ela não colhe para países de alta prevalência, como Portugal ainda é, onde a possibilidade de uma criança ser primariamente infectada por uma estirpe resistente é reduzida mas deve ser equacionada e coberta com terapêutica dupla; terapêutica tripla parece-nos francamente excessivo.

Em relação à associação escolhida INH+RMP parece-nos lógico que ao melhor dos antibacilares, a INH, se junte a RMP, o 2.º eficácia na prevenção das resistências, que além do mais é bactericida (2.º), e o 1.º como esterilizante e superior em todos os 3 tipos de acção à pirazinamida (PZA): 5.º como bactericida, 5.º na prevenção de resistências, 2.º no poder esterilizante<sup>(6, 22)</sup>. Este poder esterilizante é avaliado pela capacidade de um determinado antibacilar reduzir ou eliminar populações intramacrofágicas, onde o meio é ácido. Esta propriedade recuperou a PZA para complemento o reforço dos dois tuberculostáticos maiores (INH e RMP) mas apenas para terapêutica da TB doença, situação na qual, onde após os 2 primeiros meses de tratamento a sua eficácia já é bastante reduzida<sup>(5)</sup>.

A TB infecção deve ser tratada numa medida de prevenção secundária, sem esquecer que a melhor arma na prevenção da TB infantil é o diagnóstico precoce e o tratamento correcto e completo da TB do adulto, e que na profilaxia da TB infantil não deve ser esquecida a vacinação pelo BCG...

## BIBLIOGRAFIA

1. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A: «Global tuberculosis incidence and mortality during 1990/2000». Bull World Health Organ, 1994; 72: 213-220.
2. Snider DE and Onorato I: «Epidemiology in Tuberculosis» 1995; 3-17.
3. Comstock, GW: «Epidemiology of Tuberculosis». Am Rev Resp Dis 1982; 125: 8-15.
4. Moulding T: «Preventive treatment of Tuberculosis: a clinician's perspective» in TUBERCULOSIS 1995; 89-105. Edição Rossman MD and Mac Gregor RR.
5. Starke JR, Jacobs RF, Jereb J: «Ressurgence of tuberculosis in children». J Pediatr 1992; 120: 839-855.

6. Starke JR and Correa A: «Management of mycobacterial infection on disease in children». *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 455-470.
7. Hsu, KHK: «Thirty after isoniazida». *JAMA* 1984; 251: 1283-1285.
8. Ferebee, SH: «Controlled chemoprophylaxis trials in Tuberculosis: a general review». *Adv Tuberc Res* 1970; 17:28.
9. Reichman, LB: «Tuberculin skin testing: the state of the art». *CHEST* 1979; 76: 764
10. Jacobs, R: «Pediatric Tuberculosis» in TUBERCULOSIS 1995; 129-144 Edição Rossman MD and Mac Gregor RR.
11. Grossman M, Hopewell PC, Jacobs R, Kending E and Smith M: «Consensus: management of tuberculin-positive children without evidence of disease». *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 243-246.
12. «Tuberculosis» / report of the Comittee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Red Book, 1994; 480-500.
13. «Diagnóstico, Tratamento e Profilaxia da Tuberculose – Orientações técnicas». Direcção Geral dos Cuidados Primários de Saúde, 1991.
14. Unidade de Pneumologia / Serviço 2 do HDE: «Tuberculose na criança» – Protocolo de Diagnóstico e Terapêutica, 1987.
15. Lopez MLV, Rodrigo MA, Peinador YM, Lopez CR, De Miguel MJG y Hortelana JG: «Quimioprofilaxia tuberculosa: Grado de cumplimiento en la poblacion pediátrica» *Ann Esp Ped* 1992; 3: 189-192.
16. Ormerod, LP: «Reduced incidence of Tuberculosis by prophylatic chemotherapy in subjects showing strong reactions to tuberculin testing».
17. Lebeau, B: «Un traitement antituberculeux – Plus de 10 000 nouveaux cas de tuberculose chaque année!» *Rev Prat* 1987; 1: 13-17.
18. Anthoine D, Derelle J: «La chimioprophylaxie de la tuberculose». *Rev Prat* 1990; 40: 731-732.
19. Duroux, P: «La tuberculose pulmonaire. POUR LA PRATIQUE...» *Rev Prat* 1990; 4: 733-734.
20. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society: «Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations». *Thorax* 1990; 45: 403-408.
21. Ormerod, LP: «A Tuberculose na década de 90» Hospital Update – Revisões Clínicas / Medicina Respiratória. 1995; 9-13.
22. Starke, JR: «Modern Approach to the Diagnosis and Management of Tuberculosis in Children». *Ped Clin North America* 1988; 35,3: 441-464.

*Correspondência:* João Carapau  
Unidade de Pneumologia  
Serviço 2 – Hospital D. Estefânia  
Rua Jacinta Marto  
1100 Lisboa