



ARTIGO DE REVISÃO

Diagnóstico e terapêutica da tuberculose infantil – uma visão atualizada de um antigo problema

Diagnosis and treatment of tuberculosis in children – an updated review of an old problem

Clemax Couto Sant'Anna¹, Leonardo Véjar Mourgues², Fernando Ferrero³, Ana Maria Balanzat³

Resumo

Objetivo: a tuberculose continua sendo uma das doenças crônicas mais importantes da história da humanidade, sobretudo nas áreas mais carentes do mundo. Os países em desenvolvimento ainda enfrentam grandes problemas com esta endemia, a despeito dos programas de controle que se desenvolvem nessas regiões. O presente trabalho de revisão visa a atualizar os temas diagnóstico e o tratamento da tuberculose em três países do Cone Sul, aqui estudados: Brasil, Chile e Argentina.

Fonte de dados: referências incluídas nos bancos de dados Medline e Lilacs, normas e consensos oficiais dos três países.

Síntese dos dados: existem normas nacionais nos três países do Cone Sul, que são seguidas tradicionalmente, e se baseiam em documentos da Organização Mundial da Saúde e em consensos internacionais. Essa normalização é semelhante entre os países, permite a unificação de linguagem e favorece as medidas de controle. Do ponto de vista do Brasil, são apresentadas as novas normas de tuberculose do Ministério da Saúde, ainda inéditas.

Conclusões: há diferenças regionais, como é o caso de regimes terapêuticos com três e quatro drogas, em consequência de adaptações feitas em cada país, possivelmente para atender às diferenças epidemiológicas entre eles.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.2): S205-S214: tuberculose-diagnóstico, tuberculose-tratamento, criança.

Abstract

Objective: Tuberculosis is still one of the most severe chronic diseases, especially in the world's poorest regions. Developing countries still have to face serious problems related to this endemic disease, in spite of the control programs they have implemented. The present study aims at updating the diagnosis and treatment of tuberculosis in three South American countries: Brazil, Chile and Argentina.

Sources: Medline and Lilacs databases, official guidelines and consensuses of the three countries involved.

Summary of the findings: Brazil, Chile and Argentina have guidelines based on the World Health Organization documents and on international consensuses. The standardization is similar between these countries, allowing the unification of language and favoring control measures. Within the Brazilian context, the new guidelines on the treatment of tuberculosis set out by the Ministry of Health are presented.

Conclusions: Since each country had to make adaptations in an attempt to solve the epidemiological differences between them, the treatments against tuberculosis still present some discrepancies, such as the use of three or four drugs in some cases.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.2): S205-S214: tuberculosis, diagnosis, treatment, children.

Introdução

O Brasil é um dos quatro países com maior número absoluto de casos de tuberculose (TB) no mundo. O total de casos em 2001, segundo o Sistema Único de Saúde (SUS) é de 103.029 casos.

A incidência da doença é de 60,68/100.000 habitantes, cujas taxas (/100.000 hab.) por faixa etária são as seguintes: menores de 5 anos, 11,26; de 5 a 9 anos, 5,77; e de 10 a 19 anos, 25,78. Para efeito de comparação, os coeficientes de incidência de TB de vários países desenvolvidos e em desenvolvimento, no período de 1985 a 1996, podem ser vistos na Tabela 1.

Os dados epidemiológicos sobre TB infantil são escassos no Brasil. Crianças com menos de dois anos de idade têm o dobro das taxas de adoecimento de crianças maiores.

-
1. Membro do Departamento Científico de Pneumologia da Sociedade Brasileira de Pediatria.
 2. Pneumologista pediátrico. Subprograma TBC Infantil. Hospital Dr. Sótero del Río, Puente Alto, Chile.
 3. Membros do Comitê de Pneumologia da Sociedade Argentina de Pediatria.

Tabela 1 - Incidência de tuberculose no mundo (coeficiente por 100.000)

Tuberculose no mundo - países selecionados*				
Países	1985	1990	1995	1996
Filipinas	276,3	521,6	348,5	398,8
África do Sul	179,6	216,9	209,6	216,0
Índia	152,2	178,6	129,8	137,7
Vietnã	78,4	75,3	74,8	99,4
Rússia	45,2	34,2	57,8	75,0
Brasil	64,6	57,8 [†]	58,6	54,7
Argentina	52,7	37,8	38,8	38,0
Chile	55,0	46,8	29,5	28,0
Colômbia	40,8	38,5	28,2	26,6
Japão	48,5	41,9	34,4	33,6
Alemanha	25,8	18,5	15,0	14,4
Venezuela	28,1	28,0	25,4	25,0
Estados Unidos	9,3	10,3	8,7	7,9
Cuba	6,7	5,2	14,6	14,3

* Os dados apresentados são oficiais da OMS e do Brasil, do MS, porém, há que se considerar a possibilidade de subnotificação em vários países.

† Dados de 1991.

Fonte: Brasil, MS. Plano Nacional de Controle da Tuberculose, 1999.

Os casos de TB em menores de 15 anos representam 15% da incidência total, havendo, assim como nos adultos, um predomínio da forma pulmonar. Na década de 90, a taxa de mortalidade por TB atingiu níveis elevados no Rio de Janeiro; considerando todas as idades, em 1996, era o triplo da média nacional (3,59/100.000 hab.)¹.

Diagnóstico

A literatura reconhece a grande dificuldade de se estabelecer o diagnóstico da TB na infância pela impossibilidade, na maioria dos casos, de se comprovar bacteriologicamente a doença, que, em geral, cursa com pequeno número de bacilos. Por outro lado, a obtenção de espécimes clínicos, como o escarro, em geral só é conseguida após a idade escolar, pela dificuldade natural de se obter expectoração em crianças menores. Ainda hoje, na prática, o que se dispõe para diagnosticar TB em crianças é um conjunto de dados indiretos^{2,3}:

- história clínica;
- achados radiológicos;
- história epidemiológica de contato com adulto tuberculoso;
- interpretação do teste tuberculínico (em relação à vacinação BCG).

A pesquisa do *Mycobacterium tuberculosis* deve ser sempre tentada através do exame de escarro nas crianças capazes de expectorar, a partir dos cinco ou seis anos, ou nas menores, através do lavado gástrico. No primeiro caso, o exame pode ser feito em nível de ambulatório, porém o lavado gástrico só deve ser realizado em pacientes internados, pois requer jejum e pouca mobilidade ao acordar pela manhã.

Métodos complementares de diagnóstico

O lavado gástrico (LG) é um importante procedimento para o diagnóstico bacteriológico da TB infantil, devido à dificuldade de se obter secreções na criança. A taxa de isolamento em cultura pelo método de Loewstein Jensen (LJ), de *M. tuberculosis* no LG, nos registros da literatura^{4,5}, varia de 20 a 52%; dentre outras causas, pela falta de padronização do método. Abadco et al.⁵ avaliaram 20 crianças com diagnóstico presuntivo de TB primária pulmonar, encontrando positividade do LG superior ao lavado bronco-alveolar (LBA), cuja desvantagem seria o fato de ser um procedimento invasivo. Nesse trabalho, o isolamento do *M. tuberculosis* ocorreu em 50% dos casos através do LG, e em 10% através do LBA.

A técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), para o diagnóstico da TB em crianças, vem sendo estudada. Os métodos para realização da PCR diferem entre si quanto à técnica de liberação do DNA, ao número de ciclos de amplificação, ao uso da amplificação em rede, à reamplificação e aos métodos de detecção⁶. Na população adulta, observa-se especificidade variando de 60 a 100%. Delacourt et al.⁷ processaram 199 espécimes, de 68 crianças com suspeita clínica de TB, utilizando o fragmento do elemento de inserção IS6110, obtendo uma especificidade do método de 100%, e observando aumento da sensibilidade, quando havia mais de uma amostra da mesma criança. Neste estudo, a cultura para *M. tuberculosis*, pelo método de LJ, foi positiva em 42% das crianças com TB, e a amplificação do DNA pela PCR foi positiva em 83,3% dos casos.

Gómez-Pastrana et al.⁸ encontraram sensibilidade de 56,8% para a PCR, com o antígeno 65 Kda, em crianças com doença em atividade, utilizando critérios clínicos. Os valores de sensibilidade da cultura para *M. tuberculosis* e da baciloscopia (BAAR) foram, respectivamente, 37,8% e 13,5%. Nesse estudo, foram empregados LG e LBA. A maior vantagem do PCR sobre a cultura ocorreu em pacientes sem envolvimento parenquimatoso na radiografia torácica, e naqueles já em uso de drogas tuberculostáticas.

Pierre et al.⁹ estudaram 22 crianças com idades entre quatro e dez anos, com cultura negativa para *M. tuberculosis*, empregando PCR do fragmento do elemento de inserção IS6110 em amostras de LG, e obtiveram sensibilidade de 25%. Smith et al.¹⁰ avaliaram 65 crianças, obtendo sensibilidade do PCR (seqüência de inserção IS6110) de 40%, e especificidade de 80%.

Critérios diagnósticos empregados na Argentina

A sinopse descrita na Tabela 2 faz parte do documento *Criterios de Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis Infantil*, preparado pelo Comitê de Pneumologia da Sociedade Argentina de Pediatria, e se baseia no *Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis en Adultos*, elaborado pelo Instituto Nacional de Epidemiologia

Emilio Coni, Recreio, Argentina (ANLIS “Dr. C. Malbrán”).

Tabela 2 - Critérios diagnósticos de tuberculose na infância - Argentina

Quando suspeitar de tuberculose

- Toda criança contato de foco bacilífero
- Pacientes com sintomas gerais inespecíficos
- Pacientes com quadro compatível com síndrome de impregnação bacilar (perda de peso, síndrome febril prolongada, diminuição de apetite, sudorese noturna, astenia)
- Pacientes com quadro respiratório persistente sem resposta a tratamentos prévios e/ou radiografia sugestiva de tuberculose
- Eritema nodoso, conjuntivite flictenular
- Hemoptisis (em adolescentes)
- Em pacientes imunodeprimidos ou infectados pelo HIV
- PPD +

Como confirmar a suspeita de tuberculose

- Na maioria dos casos, o diagnóstico é difícil de confirmar, baseia-se na fonte suspeita, sendo a história de contato com tuberculosos o elemento de maior importância

De certeza: identificação do bacilo (difícil em pediatria)

- Baciloscopia: de escarro, líquido pleural, aspirado brônquico, lavado bronco-alveolar, LCR
- Cultura: dos espécimes anteriores, lavado gástrico e urina
- Anatomia patológica (biopsia pleural e de outros tecidos)

De suspeita ou forte presunção:

- Viragem tuberculínica
- Radiografia de tórax anormal (adenomegalias, foco parenquimatoso, atelectasias, cavernas, padrão de disseminação broncogênica, hematogênica ou miliar)

Sistema de pontuação para o diagnóstico empregado no Brasil

O sistema de pontuação para o diagnóstico de tuberculose pulmonar na infância (Tabela 3), elaborado no Brasil, foi baseado em outros sistemas já descritos na literatura¹¹⁻¹⁴, atribuindo-se, arbitrariamente, pontos a variáveis que o senso comum e a prática consagraram como sugestivos de tuberculose, uma vez que não existe padrão-ouro para o diagnóstico de TB na infância.

O sistema de pontuação aqui descrito está contido nas recentes normas de controle da tuberculose do Ministério da Saúde¹⁵. Independe de dados bacteriológicos ou histopatológicos para definição do diagnóstico de probabilidade da doença, atribuindo pontuação a aspectos do quadro clínico-radiológico, estado nutricional, contato com adulto tuberculoso e teste tuberculínico. O esquema tem por objetivo auxiliar o diagnóstico de TB em serviços de baixa complexidade, especialmente o ambulatorial.

Diagnóstico através do controle de contatos

Frente à dificuldade de se estabelecer o diagnóstico da TB na infância, cabem algumas definições. *Suspeito* é “qualquer pessoa com sintomas ou sinais sugestivos de TB, em particular com tosse de longa duração”; é considerado *caso de TB*, “um paciente no qual a TB foi confirmada bacteriologicamente, ou foi diagnosticada por um clínico”. Quando há comprovação bacteriológica, seja por cultura para *M. tuberculosis*, ou por duas baciloscopias (pesquisa direta de BAAR) de escarro positivas, trata-se de um *caso definitivo* de TB¹⁶.

Na infância, a suspeição de TB pode se dar por duas razões principais:

- quando se identifica uma criança com quadro de infecção respiratória, ou de outro aparelho ou sistema, de evolução lenta, que não vem apresentando melhora com antibióticos para germes comuns. Neste caso, deve-se buscar história de contato com tuberculoso e realizar o teste tuberculínico;
- quando a criança é comunicante, ou contato de doente com TB. Mesmo se assintomática, deve ser pesquisada, pois a TB pode estar passando despercebida. Os principais exames nessa investigação são a radiografia de tórax, que pode ser anormal e de grande valia, e o teste tuberculínico, que pode ser reator, evidenciando que a criança está infectada¹⁷.

Pelo risco elevado de infectar-se do indivíduo que convive com adulto bacilífero (tuberculoso que elimina bacilos), fica evidente o papel importante do controle de comunicantes no diagnóstico da TB na infância. Nos países em que a prevalência de TB é mais baixa que no Brasil, a criança que tenha fatores de risco, tais como contato com TB, viagem a locais onde a TB é endêmica e contato com adultos de alto risco para TB, e infectados pelo HIV, faz com que a probabilidade de se tornar reatora ao teste tuberculínico seja 35 vezes maior do que outra sem tais condições¹⁸.

O estudo de contatos. Como proteger crianças contatos de adultos com tuberculose – experiência chilena

A zona sul-oriental da capital Santiago do Chile compreende as comunidades mais pobres do Chile. Sua população no ano de 2002 é estimada em 1.500.000 habitantes, dos quais um terço são menores de 15 anos. A cada ano nascem cerca de 20.000 crianças, e mais do que 97% delas são vacinadas com BCG (cepa Copenhagen 1331). A taxa de incidência de TB na área mostra tendência a declínio, e era de 15,9 por 100.000 no ano 2000. A do Chile é de 20/100.000¹⁹. A TB em adultos é da forma pulmonar em 90,1%, dos quais 86,2% são bacilíferos. Cada doente convive, em média, com 2,4 crianças^{20,21}.

A atenção à saúde está a cargo, na maioria dos casos, do sistema estatal e municipal de saúde, que dá atenção gratuita aos doentes. Há 22 consultórios de atenção primária de

saúde (APS) e dois hospitais com serviço pediátrico. O atendimento de casos pediátricos se faz em consultório de pneumologia pediátrica no Hospital Dr. Sótero del Rio (HSR), serviço de saúde tradicional. As crianças são referidas para investigação egressas das APS, para onde voltam depois.

Os casos de TB que se identificam na comunidade são denominados casos índices (CI). Denomina contatos infantis de TB (CINF) aos que moram sob o mesmo teto que um adulto doente.

Os profissionais de saúde referem rápido as crianças expostas. Para isso, é preenchida a ficha de referência, na

qual se registram dados do CI, seu estado bacteriológico, e listam-se todos os CIs. Nessa mesma ficha serão registrados o resultado da investigação, a conduta e as datas de controles de tratamento. Desta maneira, toda a informação fica à disposição dos pais, que deverão assumir o tratamento. A ficha também contém mensagens para incentivar a adesão ao tratamento.

Os dados do CI e das crianças comunicantes são registrados nos livros de registro do subprograma TB infantil, nos quais também é anotada a presença ou não de cicatriz BCG e se transcrevem dados da APS.

Tabela 3 - Sistema de pontuação para diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes – Ministério da Saúde, Brasil

		Pontuação	
Quadro clínico	Febre ou sintomas como: tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese, por mais de 2 semanas	+ 15	
	Assintomático ou com sintomas por menos de 2 semanas	0	
	Infecção respiratória com melhora sem antibióticos ou após uso de antibióticos para germens comuns	- 10	
Quadro radiológico	- Adenomegalia hilar ou padrão miliar	+ 15	
	- Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado por mais de 2 semanas		
	- Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) por mais de 2 semanas, evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germens comuns	+ 5	
	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo por menos de 2 semanas	- 5	
Contato com adulto tuberculoso	Próximo, nos últimos 2 anos	+ 10	
	Ocasional ou negativo	0	
Teste tuberculínico* e Vacinação BCG (Esta interpretação não se aplica a revacinados com BCG)	Vacinação há mais de 2 anos	Menor de 5mm	0
		5mm a 9mm	+ 5
		10mm a 14mm	+ 10
		15mm ou mais	+ 15
	Vacinação há menos de 2 anos	Menor de 10mm	0
		10mm a 14mm	+ 5
15mm ou mais		+ 15	
Não vacinados	Menor de 5mm	0	
	5mm a 9mm	+ 5	
	10mm ou mais	+ 15	
Estado nutricional	Desnutrição grave ou peso abaixo do percentil 10 (SISVAN**)	+ 5	
	Peso igual ou acima do percentil 10	0	

Interpretação: ≥ 40 pontos: TB muito provável, **30 a 35 pontos:** TB possível, ≤ 25 pontos: TB pouco provável

Avaliação dos contatos

Aplica-se PPD (0,1 ml, 2 UT) aos contatos, considerando-se reator a enduração igual ou superior a 10 mm²², radiografia de tórax e, se possível, também exames de escarro, para pesquisa de BAAR. Se a criança não expectora espontaneamente e há alta suspeição de TB, colhe-se lavado gástrico.

O estudo dos contatos visa diferenciar sadios, infectados e doentes, baseado nos exames do paciente, pois, do ponto de vista clínico, não é possível tal decisão. Os sintomas das crianças são escassos, e, além disso, contatos de fontes bacilíferas podem estar assintomáticos, ou infectados podem apresentar sintomas de doenças intercorrentes, que não correspondem à TB.

Classificação e conduta nos contatos

Uma vez avaliado, o contato pode situar-se nas seguintes situações:

a) sadio: a criança está bem e com exames negativos. Inicia-se quimioprofilaxia com isoniazida (H), isto é, proteção ao indivíduo infectado, para evitar adoecimento^{15,22} até que o CI se torne BAAR negativo;

b) infectado: não doente; está bem, mas com PPD reator e radiografia normal. Inicia-se quimioprofilaxia com H por 6 meses;

c) doente: há lesão radiológica pulmonar, habitualmente PPD reator (ou não reator se estiver muito doente). Deve ser tratado para TB, com esquema tríplice;

d) doente grave: esta situação hoje é mais teórica, pois as crianças que estão mal já foram consultadas antes e não chegam ao estudo de contatos. Estes casos podem ser BAAR +, desenvolver formas septicêmicas, miliar ou meningocéfalite. Requerem internação e tratamento com quatro drogas.

Controle, evolução e supervisão de tratamento

As crianças sadias, infectadas ou doentes devem ser controladas para cumprimento do tratamento, e para ver se a sua condição muda com o passar do tempo.

Os sadios, PPD(-), se controlam a cada três meses, até o sexto mês. Repete-se o teste tuberculínico após três meses e, se houver viragem tuberculínica, considera-se que tenha se infectado e inicia-se quimioprofilaxia por 6 meses. Todos são submetidos à radiografia de tórax. A quimioprofilaxia é supervisionada ao nível de APS, mas não é diretamente observada (DOT), e sim, auto-administrada.

Os infectados são controlados com radiografia de tórax também a cada 3 meses, o que totaliza 4 atenções em AS. Em geral não é necessário manter controle por mais de 6 meses.

Os doentes recebem tratamento DOT, e são controlados a cada 2 meses. O controle é feito com radiografia, e o PPD só é repetido se não reator ao início. Esse controle é recomendável por um ano.

É importante, para o melhor controle, ter informação sobre o CI e de eventuais outros doentes no grupo familiar. Deve-se ter conhecimento se o CI abandona o tratamento, ou se tem TB multirresistente (TBMR), o que obrigará à mudança na profilaxia do contato.

Controvérsias na classificação e na conduta

As principais dúvidas surgem na interpretação do teste tuberculínico em relação à vacinação BCG. Se na definição de infectados houver dúvidas, estes serão tratados com H por 6 meses. A interpretação do PPD pode ser difícil, pois a vacinação BCG modifica a resposta ao teste tuberculínico e, além disso, podem haver doentes com TB com teste tuberculínico não reator. No primeiro caso, tem-se um erro padrão de cerca de 4% no Chile²³. Logo, seria tratada a mais uma porcentagem baixa de crianças, o que não é problema. Seria um problema em países que usam BCG mais potente e dose mais alta de PPD. Nesse caso, haveria maior número de crianças tratadas desnecessariamente. A alternativa no Chile seria não tratar os vacinados com BCG, isto é, deixar 96% dos infectados sem tratamento. Como as doses H que se usam no Chile são de só 5mg/kg, não há efeitos secundários significativos. Por isso, é recomendável continuar tratando os indivíduos com PPD reator. Em cada país, a resposta ao teste tuberculínico nos vacinados com BCG pode ser diferente.

Outra objeção ao esquema apresentado (Tabela 4) é que a partir da radiografia de tórax se poderia cometer erros, como tratar inadequadamente, para TB, crianças com lesões residuais de viroses respiratórias ou seqüelas de pneumonias. Admitiu-se que esta situação não supera 2% de erro, e não significa um empecilho. Do mesmo modo, objetiva-se que se possa deixar de tratar crianças nas quais as lesões de TB passem despercebidas. Porém, há que se considerar que, nesses casos, a população bacilar é pequena, e que a H isoladamente bastaria para curá-la. Para corrigir ou evitar tais problemas, as crianças devem ser mantidas sob controle.

No Chile, ao menos neste setor de referência, não se tem visto formas graves de TB, a não ser excepcionalmente.

Embora o tratamento das fontes bacilíferas diminua rapidamente o risco de transmissão da TB, isso não impede que crianças já infectadas desenvolvam a doença posteriormente. Por outro lado, a presença de cicatriz de BCG não garante que o indivíduo esteja protegido de adoecer por TB, embora diminua o risco de formas graves da doença^{21,24,25}.

Tratamento: aspectos gerais, resistência às drogas e esquemas terapêuticos

A resistência do *M. tuberculosis* às drogas começou a ser observada assim que se iniciou a era quimioterápica dessa doença, isso em 1944, quando foi introduzida a estreptomicina no tratamento da TB. Logo no início, esta droga foi empregada isoladamente e começaram a aparecer

Tabela 4 - Controle de contatos infantis de pacientes com TB pulmonar*: classificação dos casos, exames complementares, tratamento e controle - Subprograma de Tuberculose Infantil, Hospital Dr. Sótero del Río, Puente Alto, Chile

Classificação	PPD	RX	BAAR	Conduta	Controle
Sadio	<10 mm [†]	(-)	(-)	Proteger com H 5 mg /kg/dia até CI (-)	Aos 3 meses PPD, e aos 6 meses RX
Infectado	≥10	(-)	(-)	Tratar com H por 6 meses (5 mg /kg/dia)	3 e 6 meses após alta fazer RX
Doente	≥10	(+)	(-)	Tratamento com 3 drogas (2HRZ/4HR) [‡]	Controle com exames a cada 2 meses
Doente grave	(-)	++	(+)	Tratar com 4 drogas 2HRZE/5HR	Hospitalizar [‡]

H = isoniazida, R= rifampicina, Z= pirazinamida, E= etambutol

* Nas formas extrapulmonares, basta 1 controle.

† Interpretar PPD ao nível de ≥6 mm se há condição especial, como RN ou infectado pelo HIV.

‡ Considerar meningoencefalite nesse grupo.

casos de doentes que melhoravam na fase inicial do tratamento, mas, a seguir, voltavam a adoecer e a se tornar bacilíferos. No início da década de 1950, surgiu a isoniazida (H), e o mesmo fenômeno voltou a se observar. Somente na década de 1960, começou a se estabelecer a propriedade de se tratar a TB com uma combinação de drogas, formando o esquema tríplice da época, estreptomicina (S), isoniazida (H) e ácido paraaminossalicílico (PAS). Tal esquema visava suplantar a resistência bacteriana, se o bacilo fosse resistente a uma das drogas, haveria mais duas, às quais o microrganismo poderia ser sensível e, assim, garantir o êxito do tratamento²⁶.

Tempos depois, ficou evidente que numa população de bacilos encontrada na lesão tuberculosa existem mutações naturais que produzem micobactérias resistentes aos antimicrobianos. Em relação a algumas drogas que foram introduzidas ao longo do tempo, observou-se que, em geral, ocorrem mutantes resistentes a uma determinada droga na proporção de 1:10⁶ ou 10⁸ bacilos. Tal proporção varia segundo o medicamento, sendo menor no caso da rifampicina (R), e maior no caso da S, ficando clara a maior potência da R. Este tipo de resistência do bacilo é denominada resistência natural, e é tanto maior quanto maior for a concentração de *M. tuberculosis* na lesão. Nos adultos com TB, nos quais há lesões extensas, escavadas, é maior a probabilidade de ocorrência de mutantes resistentes. A criança tuberculosa, em geral, apresenta pequeno número de bacilos, por isso o fenômeno da resistência natural é menos comum. A resistência natural aos antimicrobianos está ligada a certos genes do *M. tuberculosis*, alguns dos quais já foram identificados^{26,27}.

Existe outro tipo de resistência que ocorre em pacientes que fazem tratamento irregular, isto é, iniciam, param, reiniciam, e, desse modo, selecionam os bacilos mutantes resistentes, que começam a se multiplicar e a predominar na lesão. Ou seja, os bacilos sensíveis são eliminados e deixam

espaço para os resistentes. Nesse caso, trata-se da resistência adquirida. Esta pode ser a uma ou mais de uma droga. A resistência a várias drogas é o somatório, na lesão, de bacilos resistentes a cada uma delas isoladamente.

Quando uma pessoa se infecta com um bacilo resistente, proveniente, portanto, de um bacilífero com resistência adquirida, e desenvolve a doença, trata-se de um caso de resistência primária. A resistência primária a uma droga é maior do que a três drogas²⁶.

O esquema tríplice R, H e pirazinamida (Z) – Esquema I – se tomado corretamente, evita a eclosão de resistência adquirida e, conseqüentemente, da resistência primária. Além disso, o Brasil conta com um esquema de recidiva após cura (Esquema IR) e outro de retratamento (Esquema III), para os casos de falência do Esquema I, no qual foram padronizados os medicamentos SM, etionamida e etambutol. Assim, o conceito atual de tuberculose multirresistente (TBMR), no Brasil, refere-se a doentes com TB cujos bacilos são resistentes à R, H e às drogas do Esquema III. Nos EUA, a TBMR é definida quando o doente é resistente à R e à H. A literatura tem mostrado a utilização de várias drogas, como claritromicina, rifabutina, rifapentina, quinolonas e antigos tuberculostáticos, que deixaram de ser empregados há algum tempo, como etambutol, terizidona, clofazimina, tiossemicarbazona, ciclosserina e capreomicina^{27,28}.

No Brasil, os casos de TBMR ainda são poucos e, em geral, decorrentes de tratamento irregular, motivado por causas sociais, alcoolismo, organização deficiente dos serviços de saúde e também pela Aids. Estima-se que o percentual de TBMR seja de 0,4 a 1% do total de tuberculosos, isto é, cerca de 600 pacientes/ano, em média. O número de casos em crianças é muito reduzido até o presente.

Ainda estão sendo testados esquemas terapêuticos para TBMR, entretanto, não há normalização definida até o

presente; a taxa de cura é superior a 65% dos casos, e a de falência é de 20%. A tendência é adotar-se o esquema com amicacina, ofloxacina, terizidona, etambutol e clofazimina por 18 meses. Essas drogas, em geral, são mal toleradas pelos seus efeitos adversos, o que piora a adesão ao tratamento de pacientes que, no passado, já foram problemáticos. Por isso, o tratamento deve ser supervisionado. Além disso, é um esquema dispendioso²⁸.

Em crianças, ainda há poucos casos. Porém, há um problema ainda não resolvido, o caso de comunicantes de adultos com TBMR. Essas crianças, se reatoras ao PPD, poderiam receber quimioprofilaxia com R e H por três meses e seguimento sistemático. As normas de quimioprofilaxia do Ministério da Saúde definem a conduta nos pacientes HIV positivos comunicantes de doentes bacilíferos resistentes à H, nos quais estaria indicado o uso por 2 meses de R e Z, desde que não estivessem em uso de drogas anti-retrovirais incompatíveis com a R. Nos demais comunicantes, seria recomendável fazer a quimioprofilaxia com drogas às quais a fonte de contágio ou caso índice fosse sensível, segundo o resultado do teste de sensibilidade¹⁵.

Tratamento da tuberculose na Argentina

A seguir é descrita, de forma sinóptica, a conduta em crianças infectadas pelo *M. tuberculosis* e doentes (tuberculosas), segundo as normas argentinas. Além das modalidades de tratamento, descrevem-se aspectos operacionais, como notificação de casos, estudo de contatos, quimioprofilaxia, vacinação BCG e notificação de casos.

Como tratar o paciente com tuberculose

- a) Determinar a forma clínica:
 - *infectado*: (sadio, PPD+, assintomático, Rx de tórax normal);
 - *forma moderada ou comum*: (PPD+, assintomático ou não, Rx de tórax anormal, com complexo primário);

- *forma grave*: (gravemente doente, PPD (+) ou (-), síndrome de impregnação bacilar, Rx de tórax anormal: miliar, forma broncogênica, cavitária, fístulas ou perfurações). Associações mórbidas (diabetes, HIV, imunodeficiências).
- b) Definir a conduta (tratamento ou quimioprofilaxia) descrita na Tabela 5.
- c) Implementar a modalidade de tratamento e o seguimento.

Modalidades

- Tratamento diretamente observado (DOT) é o ideal.
- Tratamento auto-administrado.

Controles

- Clínico: mensal.
- Radiológico: ao início, aos 2 meses, e ao finalizar o tratamento.
- Corroborar a negativização do foco de infecção.
- Supervisionar ou controlar a adesão ao tratamento.

Como controlar o foco de infecção

Avaliar os contatos

Identificação de cada um dos co-habitantes e outros contatos:

- avaliação clínica, PPD e raio-X de tórax nas crianças;
- avaliação clínica, raio-X de tórax nos adultos;
- baciloscopia em adultos sintomáticos (tosse e expectoração > 15 dias).

Controlar vacinação BCG:

- controlar cartão de vacinação;
- verificar existência de cicatriz de BCG;
- vacinar com BCG quando for o caso.

Tabela 5 - Conduta em infectados e em doentes com tuberculose na Argentina

Forma		1ª fase	2ª fase	Total (meses)
Infectado (<i>não está doente</i>)		6 H	6	
Pulmonar	Moderada	2 HRZ	4 HR	6
	Grave	2 HRZE ou S	4 HR	6
Extrapulmonares		2 HRZ	7-10 HR	9-12
Meníngea		2 HRZE	7-10 HR	9-12
Associada à infecção pelo HIV		2 HRZE	7-10 HR	12

Em todos os casos, a duração do tratamento corresponde ao prazo mínimo; a decisão da suspensão se baseará na avaliação clínica, radiológica e/ou bacteriológica.

H = isoniazida, R= rifampicina, Z= pirazinamida, E= etambutol, S= estreptomicina

Indicar quimioprofilaxia:

- nas crianças sadias, em contato com caso de baciloscopia (+);
- isoniazida (5mg/kg/dia) por 2 meses, após a negativização do foco.

- Conceito de resistência (implicação clínica e prevenção).
- Medidas higiênico-dietéticas.

Como notificar os casos de tuberculose

- Preencher e remeter planilha de notificação (é uma doença de notificação compulsória) dos doentes. Os infectados não são notificados, pois não são doentes.

Que informação dar ao paciente e a sua família

- O que é a tuberculose.
- Formas de contágio e cadeia de transmissão.
- Doença curável.
- Tratamento longo e constante.

Esquemas de tratamento empregados no Brasil

Os esquemas de tratamento de tuberculose, segundo as normas do Ministério da Saúde do Brasil, estão descritos nas Tabelas 6, 7, 8 e 9.

Considerações finais

A comparação da situação epidemiológica da TB nos três países estudados, Brasil, Argentina e Chile, permite constatar que o primeiro detém uma situação mais grave que os últimos, destacando-se que o total de casos novos em 2001 ultrapassou a casa dos cem mil. Por outro lado,

Tabela 6 - Tratamento indicado nos casos novos de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		Até 20kg mg/kg/dia	Mais de 20kg e até 35kg mg/dia	Mais de 35kg e até 45kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia
1ª fase (2 meses – RHZ)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1.000	1.500	2.000
2ª fase (4 meses – RH)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

R= rifampicina, H= isoniazida, Z= pirazinamida

Tabela 7 - Esquema II – 2 RHZ/7RH - indicado para a forma meningoencefálica da tuberculose

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		Doses para todas as idades mg/kg/dia	Mais de 20kg e até 35kg mg/dia	Mais de 35kg e até 45kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia
1ª fase (2 meses – RHZ)	R	10 a 20	300	450	600
	H	10 a 20	200	300	400
	Z	35	1.000	1.500	2.000
2ª fase (7 meses – RH)	R	10 a 20	300	450	600
	H	10 a 20	200	300	400

R= rifampicina, H= isoniazida, Z= pirazinamida

Observações:

- Nos casos de concomitância entre tuberculose meningoencefálica e qualquer outra localização, usar o esquema II.
- Nos casos de tuberculose meningoencefálica, em qualquer idade, recomenda-se o uso de corticosteróides (prednisona, dexametazona ou outros) por um período de 1 a 4 meses, no início do tratamento.
- Na criança, a prednisona é administrada na dose de 1 a 2 mg/kg de peso corporal, até a dose máxima de 30 mg/dia. No caso de se utilizar outro corticosteróide, aplicar a tabela de equivalência entre eles.
- A fisioterapia na tuberculose meningoencefálica deverá ser iniciada o mais cedo possível.

Tabela 8 - Esquema I reforçado (IR) – 2RHZE/4RHE - indicado nos casos de recidiva após cura ou retorno após abandono do esquema I (Esquema I)

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		Até 20kg mg/kg/dia	Mais de 20kg e até 35kg mg/dia	Mais de 35kg e até 45kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia
1ª fase (2 meses – RHZ)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1.000	1.500	2.000
	E	25	600	800	1.200
2ª fase (4 meses – RH)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	E	25	600	800	1.200

R= rifampicina, H= isoniazida, Z= pirazinamida, E=etambutol

Observações:

- Os casos de recidiva de esquemas alternativos por toxicidade ao esquema I devem ser avaliados para prescrição de esquema individualizado.
- O paciente que apresentar alteração da visão deverá ser encaminhado para uma unidade de referência, com o objetivo de avaliar o uso do etambutol.

analisando-se a Tabela 1, observa-se que em Cuba a incidência de TB é baixa em relação às Américas, e que seus índices são próximos dos países desenvolvidos, como os Estados Unidos da América^{18,19,30}.

As normas para diagnóstico da TB, nos três países do Cone Sul analisados, acompanham a tendência universal de valorizar elementos clínicos, radiológicos e epidemiológicos, em detrimento da comprovação bacteriológica, haja vista a dificuldade desses dados na infância^{2,3}. O sistema de *score* preconizado no Brasil, destinado a unidades básicas

de saúde, busca sistematizar essa forma de diagnóstico de TB, atribuindo pontuação a achados sugestivos da doença. Este sistema mostrou ser útil ao que se propõe, pois, com pontuação igual a 30, tem sensibilidade e especificidade superiores a 86% para o diagnóstico de TB, enquanto que 40 pontos mostrou sensibilidade de 57,8% e especificidade de 97,9%³¹.

Os métodos rápidos de diagnóstico foram discutidos, com ênfase no PCR, cuja especificidade é elevada, embora não seja ainda de aplicação prática nos países em desenvol-

Tabela 9 - Esquema III – 3SZEet/9EEt - indicado nos casos de falência de tratamento com Esquema I e Esquema I Reforçado (Esquema IR)

Fases do tratamento	Drogas	Peso do doente			
		Até 20kg mg/kg/dia	Mais de 20kg e até 35kg mg/dia	Mais de 35kg e até 45kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia
1ª fase (3 meses – SZEet)	S	20	500	1.000	1.000
	Z	35	1.000	1.500	2.000
	E	25	600	800	1.200
	Et	12	250	500	750
2ª fase (9 meses – EEt)	E	25	600	800	1.200
	Et	12	250	500	750

S= estreptomicina, Z= pirazinamida, E= etambutol, Et= Etionamida.

Observações:

- A estreptomicina deve ser usada por via intramuscular (IM). Em situações especiais, pode ser aplicada por via endovenosa (EV), diluída a 50 ou 100 ml de soro fisiológico, correndo por um mínimo de 1/2 hora.
- Em casos especiais com dificuldades de aceitação de droga injetável ou para facilitar seu uso supervisionado na Unidade de Saúde, o regime de uso da estreptomicina pode ser alterado para aplicações de 2ª a 6ª feira, por 2 meses, e duas vezes semanais por mais 4 meses.
- Em pessoas maiores de 60 anos, a estreptomicina deve ser administrada na dose de 500 mg/dia.

vimento. Há poucos trabalhos com esta técnica em crianças⁶.

A experiência chilena, aqui descrita, reitera que o controle de comunicantes é uma forma precoce e eficiente de diagnosticar e tratar crianças com TB. Conseqüentemente, reduz o sofrimento e diminui a chance de aparecimento de formas graves da doença³².

Há algumas diferenças no que diz respeito aos esquemas de tratamento preconizados no Chile e na Argentina em relação ao Brasil. Naqueles países, é aceito que casos muito graves sejam tratados com quatro drogas, enquanto que, no Brasil, independentemente da gravidade do quadro clínico, empregam-se três drogas (R, H, Z). Neste país, só se usa quatro drogas nos esquemas de retratamento por recidiva, ou por falência de tratamento.

A situação da TBMR ainda é pouco expressiva do ponto de vista de ocorrência na infância. Os esquemas de tratamento para essa situação ainda não foram normalizados para uso rotineiro, mesmo em adultos, embora haja propostas recentes no Brasil²⁸.

Agradecimento

Agradecimento à Dra. Adriana A. Arantes, pela colaboração na revisão bibliográfica.

Referências bibliográficas

- Ruffino Neto A, Hijjar MA. Destaques da avaliação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose – 1996. *Bol Pneum Sanit* 1997;5:59-62.
- Sant'Anna CC. Diagnóstico da tuberculose pulmonar e extrapulmonar. In: Sant'Anna CC. Tuberculose na infância e na adolescência. Rio de Janeiro: Atheneu; 2002.p.69-82.
- Starke JR. Modern approach to the diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:441-64.
- Oliver C, Paillerets F. Tuberculose pulmonaire et primo infection de l'enfant. *Presse Med* 1987;16:889-93.
- Abdaco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of *M. tuberculosis*. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:735-8.
- Martire TM. Métodos rápidos de diagnóstico. In: Sant'Anna CC. Tuberculose na infância e na adolescência. Rio de Janeiro: Atheneu; 2002.p.95-109.
- Delacourt C, Poveda JD, Chureau C, Bevdon N, Mahut B, de Blic J, et al. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1995;126:703-9.
- Gómez-Pastrana D, Torronteiras R, Caro P, Anguita ML, Barrio AML, Andrés A, et al. Diagnosis of tuberculosis in children using polymerase chain reaction. *Pediatric Pulmonol* 1999;28:344-51.
- Pierre C, Olivier C, Lecossier D, Boussougant Y, Yeni P, Hance AJ. Diagnosis of primary tuberculosis in children by amplification and detection of mycobacterial DNA. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:420-4.
- Smith KC, Starke JR, Eisenach K, Ong LD, Denby M. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1996;97:155-60.
- Stegen G, Jones K, Kaplan P. Criteria for guidance in the diagnosis. *Pediatrics* 1969;43: 260-3.
- Tidijani O, Amedonne A, Ten Dam HG. The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an African community. *Tubercle* 1986;67:269-81.
- Crofton J, Horner N, Miller F. Tuberculosis in children. *Clinical Tuberculosis*. Londres: Macmillan; 1992. p.29-82.
- Fourie PB, Becker PJ, Festenstein F, Migliori GB, Alcaide J, Antunes, et al. Procedures for developing a simple scoring method based on unsophisticated criteria for screening children for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:116-23.
- Brasil. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Controle da Tuberculose. Normas técnicas, estrutura e operacionalização. Brasília, DF (no prelo).
- WHO. Revised international definitions in tuberculosis control. Disponível na internet em <http://www.who.int/gtb/publications/index.html>
- Sant'Anna CC. Dificuldades e desafios do diagnóstico da tuberculose pulmonar na infância. *Rev Ped Ceará* 2001;2:27-32.
- Ozuah PO. Four questions help physicians identify children at risk of tuberculosis. *JAMA* 2001;285:451-3.
- Zuñiga MM, Rojas EM. Programa Tuberculosis año 2000. Avances hacia eliminacion. *Rev Chil Enf Resp* 2002;18:55-63.
- Véjar L, Solar E. Tuberculosis pulmonar en lactante: 59 casos. *Rev Chil Ped* 1982;53:565-9.
- Véjar L. Tuberculosis infantil. *Rev Chil Ped* 1996;167 Suppl 1:1-6.
- OMS. Organización Panamericana de Salud. Manual de los métodos y procedimientos para los programas integrados de tuberculosis. Washington. OPS Pub Cientif. N° 489, 1987.
- Véjar LE, Szot JF, Gatica GS, Rivera ME, Tabilo FA. Tubercule answer and vaccinal scar in different BCG vaccine's doses. Dr. Sótero del Río Hospital, Santiago de Chile. Abstracts Books. Berlin: ERS Congress; 2001.
- Ibáñez S. Tuberculosis pulmonar infantil. *Rev Chil Ped* 1973;44:307.
- Mallol J, Girardi G, Quezada A, Montenegro C, Espinoza P. Reacción tuberculínica en lactantes sanos vacunados con BCG al nacer. *Rev Chil Pediatr* 1990;61:252-7.
- Brasil. Ministério da Saúde. Controle da Tuberculose: uma integração ensino-serviço. 3ª ed., Rio de Janeiro: CRPHF-MS/NUTES-UFRJ; 1992.p.156.
- Campos HS. Mycobacterium tuberculosis resistente: de onde vem a resistência? *Bol Pneumol Sanitária* 1999;7:51-7.
- Kritski AL, Souza GRM, Conde MB, Dalcolmo MP. Tuberculose e micobacterioses In: Aidé MA, Cardoso AP, Rufino R, et al. Pneumologia: aspectos práticos e atuais. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.p.167-83.
- Rosemberg J. Tuberculose. Panorama global, óbices para o seu controle. Secretaria de Estado de Saúde do Ceará; 1999.p.130.
- WHO Report 2002. Global TB Control. WHO/CDS/TB/2002. p.295
- Orfalais CTS. Avaliação do sistema de pontuação preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil para o diagnóstico de tuberculose pulmonar na infância [dissertação]. Niterói: UFF; 2002.
- Caldeira ZMR. Controle dos comunicantes. In: Sant'Anna CC. Tuberculose na infância e na adolescência. Rio de Janeiro: Atheneu; 2002. p.189-97.

Endereço para correspondência:

Dr. Clemax do Couto Sant'Anna

Rua Sá Ferreira, 159/402 – Copacabana

CEP 22071-100 – Rio de Janeiro, RJ

E-mail: clemax@vetor.com.br