



Revista Portuguesa de Pneumología

ISSN: 0873-2159

sppneumologia@mail.telepac.pt

Sociedade Portuguesa de Pneumologia  
Portugal

Duarte, Raquel; Amado, Joana; Lucas, Helena; Sapage, José Manuel

Tratamento da tuberculose latente: Revisão das normas, 2006

Revista Portuguesa de Pneumología, vol. XIII, núm. 3, mayo-junio, 2007, pp. 397-418

Sociedade Portuguesa de Pneumología

Lisboa, Portugal

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169718614009>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal  
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# Documentos das Comissões de Trabalho

## Working Committee Documents

Raquel Duarte<sup>1</sup>  
Joana Amado<sup>1</sup>  
Helena Lucas<sup>1</sup>  
José Manuel Sapage<sup>1</sup>

Tratamento da tuberculose latente:  
Revisão das normas, 2006<sup>2</sup>

*Treatment of latent tuberculosis infection:  
Update of guidelines, 2006*

Recebido para publicação/received for publication: 06.12.20  
Aceite para publicação/accepted for publication: 07.01.03

### Resumo

A Comissão de Trabalho de Tuberculose da Sociedade Portuguesa de Pneumologia, sentindo a necessidade de criar normas de actuação referentes à terapêutica da tuberculose latente, coordenou a elaboração de um conjunto de recomendações, com vista a uniformizar os procedimentos nesta área. Para a elaboração do presente documento, contou com a colaboração de elementos das sociedades portuguesas de Medicina Interna, de Pediatria e de Doenças Infecciosas. Procedeu-se a uma revisão e actualização das normas para o rastreio e tratamento da tuberculose latente no adulto imunocompetente e na criança, bem como em adultos e crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. As presentes normas devem ser entendidas como linhas gerais de orientação, e a sua aplicação não deve dispensar a análise de cada caso individual.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (3): 397-418

**Palavras-chave:** Tuberculose latente, rastreio, quimioprofilaxia, terapêutica.

### Abstract

The Tuberculosis Working Group of the Portuguese Society of Pulmonology, feeling the need to develop guidelines for the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection, compiled a set of recommendations, in view to standardize procedures on this area. This document was prepared in collaboration with the Portuguese Societies of Internal Medicine, Pediatrics and Infectious Diseases. A review and update of guidelines for tracing and treatment of latent tuberculosis infection was made, concerning immunocompetent children and adults, as well as immunocompromised children and adults due to HIV infection. It is understood that these guidelines are to be used as general recommendations, and they should not replace the individual analysis of each case.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (3): 397-418

**Key-words:** Latent tuberculosis infection, tracing, chemoprophylaxis, treatment.

<sup>1</sup> Coordenação.

<sup>2</sup> Comissão de Trabalho de Tuberculose da Sociedade Portuguesa de Pneumologia

Apoio científico de: Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, Sociedade Portuguesa de Pediatria e Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas.

## I. Rastreio de tuberculose. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente no adulto imunocompetente

Maria Céu Brito<sup>1</sup>, José Manuel Sapage<sup>1</sup>,  
Elena Raymundo<sup>1</sup>, Paulo Lopes<sup>1</sup>,  
António Baptista<sup>2</sup>, Isabel Ribeiro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pneumologia

<sup>2</sup> Medicina Interna

Estudos sugerem que uma exposição significativa seja um contacto na mesma sala com o indivíduo doente superior a oito horas (valor cumulativo).

### O rastreio de contactos assenta em:

- História clínica detalhada para despiste de queixas
- Teste tuberculínico
- Telerradiografia torácica.

#### RASTREIO DE TUBERCULOSE

A prioridade nos programas de prevenção e controlo de tuberculose é a identificação e tratamento dos doentes com tuberculose activa. A segunda prioridade é a investigação das pessoas expostas aos doentes (rastreio de contactos). Os factores de risco habitualmente valorizados são relacionados com o caso índice (infecciosidade), com os contactos (idade, imunodepressão) e com as características de exposição.

#### Este grupo de pessoas inclui:

- Conviventes definidos como co-habitantes (filhos, residentes no mesmo domicílio, namorado/a, etc.)
- Colegas de trabalho, em empregos em que existam proximidade física ou más condições de trabalho
- Familiares com uma relação continuada e frequente
- Profissionais de saúde
- Profissionais e detidos em estabelecimentos prisionais
- Outros grupos que trabalhem com populações de risco
- Idosos residentes em lares ou outros estabelecimentos comunitários.
- População sem abrigo

#### DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE LATENTE

##### Teste tuberculínico

O teste tuberculínico é o melhor meio de diagnóstico de **infecção tuberculosa**, não devendo no entanto ser utilizado como diagnóstico da doença. Consiste na injeção intradérmica dumha pequeníssima quantidade de proteínas purificadas derivadas dos bacilos de tuberculose.

Numa pessoa que já esteve exposta ao bacilo e que desenvolveu uma imunidade de mediação celular a estes抗énios tuberculínicos, a injeção dará origem a uma reacção de mediação celular retardada (do tipo hipersensibilidade retardada) às 72 horas.

A injeção intradérmica da tuberculina, num indivíduo previamente infectado pelo *Mycobacterium tuberculosis*, dá origem a um infiltrado de linfócitos previamente sensibilizados, os quais circulam no sangue periférico. No local da injeção há uma chamada dos linfócitos T CD4 e CD8, assim como de monócitos e macrófagos, os quais libertam mediadores produzindo o edema e eritema. Na sequência do processo e devido a um aumento da actividade metabólica das células inflamatórias resulta uma relativa hipoxia e aci-

## TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE: REVISÃO DAS NORMAS, 2006

Raquel Duarte, Joana Amado, Helena Lucas, José Manuel Sapage

dose que podem ser suficiente para dar origem a ulceração e necrose.

Nas pessoas expostas e infectadas recentemente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, a reacção só tem tradução entre as três e as oito semanas após a infecção.

Não deverão ser submetidos a teste tuberculínico:

- Pessoas que já tenham tido uma grande reacção à tuberculina no passado (flictenas, necrose, etc.)
- Grandes queimados ou indivíduos com eczema
- Doentes com infecção vírica grave ou que tenham recebido alguma vacina de vírus vivo há menos de um mês.

**O teste tuberculínico pode ser efectuado em:**

- Pessoas vacinadas com vacinas de vírus mortos
- Mulheres grávidas
- Pessoas já vacinadas com BCG
- Pessoas que dizem já ter tido uma prova positiva, mas que não tenham registo da mesma.

### **Técnica do teste tuberculínico (Teste de Mantoux)**

#### *Administração*

Administração de 0,1 ml de 5 unidades de tuberculina (5 UT) purificada (PPD), bioequivalente à dose de 5 UT de PPD-S (*standardizada*) ou de 2 UT de PPD RT 23 SSI, injectado na derme da face anterior do antebraço esquerdo. Esta última formulação, 2 UT de PPD RT 23 SSI é a recomendada pela OMS para o diagnóstico da tuberculose latente.

- Desinfectar com álcool (e não éter) a pele do terço médio da face anterior do antebraço
- Usar uma seringa descartável de 1ml, graduada em centésimos de ml, com agulha de calibre 26 e de 10 mm de comprimento
- Injectar 0,1 ml de tuberculina (2U de PPD RT 23) de forma estritamente intradérmica, com agulha alinhada com o antebraço, o bisel virado para cima e orientado no sentido proximal do membro, de modo a formar uma pápula de bordos bem delimitados
- Se a tuberculina for injectada correctamente deverá aparecer uma pequena pápula de cerca de 5 mm de diâmetro, que desaparecerá ao fim de 10 a 15 minutos
- Assinalar o local de injeção traçando uma circunferência circundante
- Em caso de erro técnico na execução da injeção intradérmica, repetir imediatamente todos os passos descritos, no outro antebraço
- Registar o procedimento executado no Boletim Individual de Saúde.

#### *Leitura*

Deverá ser realizada às 72 horas após a execução do teste. Em cerca de 3% das pessoas submetidas ao teste, surge um eritema localizado nas 12 primeiras horas, tratando-se de reacção alérgica sem nenhum sentido diagnóstico.

- Mede-se a induração em mm (não o eritema)
- Delimita-se a pápula com a ponta duma esferográfica colocada num ângulo de 45°, dirigida no sentido da induração
- Mede-se o diâmetro transversal em mm, com régua rígida transparente
- Regista-se o resultado no Boletim Individual de Saúde.

### Interpretação

Para a interpretação do teste tuberculínico devemos ter em conta vários factores para além do “tamanho” da reacção, pensando sempre no valor preditivo do teste, considerando as causas de falsos positivos e falsos negativos.

### Causas para falsos negativos

- Má execução técnica
- Défice imunitário por idade avançada, terapêutica imunossupressora (corticosteróides e citostáticos) e infecção pelo VIH (sobretudo se o número de linfócitos CD4 <500)
- Desnutrição, sobretudo se associada a uma perda de peso recente
- Presença de uma infecção grave, incluindo a tuberculose
- Na presença duma infecção vírica ou vacinação com vírus vivo (vacina da papeira ou rubéola) há menos de um mês.

### Causas para falsos positivos

- Infecção por micobactérias não tuberculosas (menos de 5% de todas as reacções superiores a 10 mm)
- Vacinação pelo BCG.

Nas populações onde a prevalência de tuberculose é elevada, é mais provável que o teste tuberculínico positivo corresponda a uma infecção tuberculosa do que a um falso positivo.

### Testes tuberculínicos seriados

#### Variação não específica

Devido às diferenças de execução, de leitura do teste tuberculínico e de resposta biológica

individual, podemos observar variações de **5 mm** na reacção no mesmo indivíduo, de um teste para outro.

Assim, decidiu-se que **6 mm** é o limite mínimo para distinguir um aumento real duma variação inespecífica.

#### Viragem

É a clínica que melhor permite distinguir uma **viragem** dum efeito *rappel* ou *booster*.

Se houve uma exposição recente (contacto estreito com doente bacilífero), a probabilidade duma **viragem** será maior do que no caso em que não tenha havido essa exposição.

A viragem tuberculínica é definida como uma reacção à tuberculina superior a 10 mm, sendo a anterior inferior a 5 mm. Se a reacção anterior era entre 5 e 9 mm, a definição de viragem torna-se mais problemática, existindo **dois critérios**:

1. um aumento de 6 mm ou mais – critério mais sensível
2. um aumento de 10 mm ou mais – critério menos sensível, mas mais específico.

#### Efeito rappel ou booster

O primeiro teste tuberculínico pode dar uma fraca reacção, mas estimular uma resposta imunitária secundária, de tal modo que o segundo teste tuberculínico realizado entre 1 semana a 1 ano mais tarde poderá dar uma maior reacção. É importante conhecer este efeito, porque poderá ser confundido com uma viragem tuberculínica.

O efeito *rappel* foi descrito pela primeira vez em idosos, pensando-se que se tratava dum sinal de tuberculose latente antiga, quando a imunidade estava debilitada.

## TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE: REVISÃO DAS NORMAS, 2006

Raquel Duarte, Joana Amado, Helena Lucas, José Manuel Sapage

### Conclusões

1. A prova tuberculínica é apenas um **TESTE**
2. Tal como qualquer outro teste em medicina, o teste tuberculínico é mais útil quando usado selectivamente
3. O teste tuberculínico não deve ser utilizado isoladamente como diagnóstico na doença tuberculosa (a especificidade e sensibilidade são baixas, variando esta entre 70 a 85%)
4. Todas as reacções superiores a 10 mm (ou superiores a 5 mm em certas situações) deverão ser consideradas **POSITIVAS**. Todos os indivíduos com teste positivo deverão ser avaliados radiologicamente e observados pelo médico
5. Embora possa haver alteração no teste tuberculínico num indivíduo após vacinação com BCG, não existe associação desse resultado com a imunidade conferida pela vacinação
6. O efeito *booster* é frequente em alguns grupos, especialmente nos indivíduos mais idosos
7. Nas populações com alta prevalência de micobactérias não tuberculosas (NTM) e altas taxas de vacinação com BCG, a percentagem de efeito *booster* é maior
8. A conversão da prova tuberculínica ocorre 8 semanas após a infecção tuberculosa
9. A melhor definição de “viragem tuberculínica” continua imprecisa, face ao reduzido número de estudos efectuados. No entanto, a variação de 10 mm é talvez o critério mais seguro, por ser o mais específico.

### TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE DO ADULTO IMUNOCOMPETENTE

#### Introdução

No nosso país a alta taxa de vacinação pelo BCG e a elevada prevalência de tuberculose

origina que no adulto se encontrem frequentemente reacções positivas à tuberculina (superiores a 10 mm). A utilização sistemática de tratamento preventivo em todos os indivíduos nesta situação não seria exequível e provavelmente seria inadequado face às características epidemiológicas da nossa população.

Prefere-se assim valorizar um valor de prova tuberculínica com maior especificidade, embora menos sensível ( $>15$  mm).

#### Indicação para tratamento

A indicação para o tratamento da tuberculose latente (ou tuberculose infecção) baseia-se no conhecimento dos indivíduos ou grupos que se encontram em risco de progressão para a doença.

#### Grupos de alto risco:

- Contactos próximos de doentes bacilíferos, sem BCG recente com teste tuberculínico superior a 15 mm ou naqueles em que seja provada viragem recente da prova tuberculínica
- Seroconvertores nos últimos dois anos
- Silicóticos e portadores de lesões sequelares de tuberculose sem tratamento ou tratamento incompleto, com teste tuberculínico superior a 15 mm e em contacto com doente bacilífero
- Trabalhadores da saúde, de lares, prisões, infantários e outras comunidades fechadas em que se prove viragem tuberculínica recente;
- Toxicodependentes e sem-abrigo com teste tuberculínico superior a 15 mm
- Situações de imunodepressão prolongada (tratamento com corticóides em doses superiores a 15 mg de prednisolona/dia, transplantados, em tratamento com imunodepressores – leucemia, linfoma, neoplasias), com teste tuberculínico superior a 10 mm.

**Esquemas terapêuticos**

O esquema com isoniazida (H) é o esquema clasicamente aconselhado (ATS, ERS) para a grande maioria dos indivíduos. É o único em que estudos controlados e randomizados provam a eficácia e analisam os efeitos secundários.

A duração do tratamento estabelecida é de nove meses, usado em regime diário ou bimensanal, considerando-se que confere cerca de 90% de protecção. O tratamento durante seis meses faz descer a protecção para 70%.

Em qualquer dos casos, a existência de doença hepática prévia (hepatite ou cirrose) contra-indica o seu uso.

Embora conhecendo-se a eficácia deste regime, verifica-se que a adesão ao tratamento é baixa, diminuindo progressivamente com o tempo de duração do mesmo, calculando-se que apenas 60,5% o completam. O abandono da terapêutica em indivíduos “não doentes” é um factor a ter em conta na sua instituição.

O esquema terapêutico com 2 meses de rifampicina e pirazinamida (2RZ) administrado diariamente surge como alternativa nos contactos de doentes isoniazida-resistentes, quando surgem efeitos secundários à isoniazida ou quando se suspeita que a adesão ao regime prolongado de tratamento é logo à partida tido como difícil.

A eficácia e segurança deste esquema terapêutico, utilizado durante dois meses, é similar ao esquema 9 H, devendo, sempre que possível, ser administrado em regime de toma observada directamente (TOD).

Está contra-indicado em indivíduos com doença hepática activa, insuficiência renal terminal, transplantados e nas mulheres grávidas.

A associação de outros medicamentos hepatotóxicos ou alcoolismo implica vigilância apertada.

O uso de rifampicina (R) durante 4 meses é o tratamento proposto quando surge intolerância à pirazinamida (Z) ou isoniazida (H) ou nos contactos de doentes com resistência conhecida a estes dois fármacos.

Nos contactos de doentes com tuberculose multirresistente e em alto risco de desenvolver doença, o esquema terapêutico recomendado inclui Z+E ou Z+fluoroquinolona (ofloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina) durante 6 meses.

O uso diário da associação HR durante três meses tem sido utilizada no Reino Unido e tem eficácia comprovada, conseguindo-se uma redução do número de casos de TB infantil de 25% para 4%.

No nosso país optou-se há vários anos pelo esquema 2HRZ, baseado nas bases teóricas do tratamento da TB/doença, na elevada resistência primária à H e na melhor adesão ao tratamento.

Existem poucos estudos sobre a utilização deste esquema nos seronegativos (VIH-). Nos VIH+ existem alguns estudos prospectivos randomizados (Uganda), assim como estudos experimentais em que a eficácia do esquema HRZ foi comparada com o uso isolado de H ou de R e com a associação RZ: a eficácia é similar, embora se tenha verificado uma ação mais rápida com o esquema RZ (julga-se que a absorção da R é diminuída quando associada a outras drogas, razão pela qual o esquema deve ser utilizado durante 3 meses).

Pela experiência obtida no nosso país, após vários anos de utilização deste esquema triplex, não se verificou aumento de efeitos adversos, aguardando-se os resultados da eficácia deste esquema.

A facilidade de aplicação através de comprimidos de combinação fixa, aliada ao curto tempo de tratamento, contribui para uma

## TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE: REVISÃO DAS NORMAS, 2006

Raquel Duarte, Joana Amado, Helena Lucas, José Manuel Sapage

menor irregularidade na toma e a uma maior adesão ao tratamento.

Se for confirmado que o grau de protecção conferido é idêntico aos outros esquemas, poderá ser uma opção válida para o tratamento preventivo nos VIH+ ou VIH -.

Em alternativa, poderá ser introduzido o esquema 2RZ, sendo contudo desejável que se disponha igualmente de doses fixas combinadas.

### **Vigilância clínica e laboratorial**

#### *Vigilância clínica*

Todos os doentes candidatos a tratamento preventivo devem ser avaliados clinicamente no início do tratamento.

A avaliação clínica deve incidir sobre a existência de doença hepática prévia ou concomitante, hábitos alcoólicos e tratamentos concomitantes.

A monitorização clínica deve ser feita mensalmente (se faz H ou R isoladamente) ou às 2, 4 e 8 semanas nos esquemas duplos ou triplos contendo H e Z, incidindo fundamentalmente na detecção de reacções adversas.

#### *Vigilância laboratorial*

Não é necessário fazer avaliação laboratorial inicial em todos os doentes, com excepção de:

- Doença hepática prévia ou concomitante,
- Consumo regular de álcool,
- Doente em risco de desenvolver doença hepática crónica,
- Doente VIH +
- Grávidas e pós-parto

Não são necessários, por rotina, exames analíticos de base aos indivíduos com mais de 35 anos, previamente saudáveis e que não fazem outra medicação, se é utilizado o esquema 6/9 H.

No entanto, a incidência de hepatite tóxica aumenta paulatinamente nos indivíduos a partir dos 35 anos, atingindo valores de 2,3% após os 50 anos, pelo que nestes grupos deve ser ponderada a relação risco-benefício do tratamento com isoniazida.

Nos doentes a fazerem apenas H, quando pertencentes a grupos de risco para desenvolvimento de hepatotoxicidade, devem ser obtidos inicialmente os valores séricos das transaminases. Nos doentes a fazerem apenas R, se em risco de desenvolver hepatotoxicidade ou outras reacções adversas, deve ser obtido de início o valor das transaminases, bilirrubinas e hemograma com plaquetas.

A monitorização analítica é feita mensalmente nos doentes a fazerem H ou R, se pertencentes a grupos de risco, se os valores iniciais são anormais ou se surgem reacções adversas.

Com os esquemas que utilizam a R e Z, os exames analíticos iniciais incluem hemograma com plaquetas, transaminases e bilirrubinas e devem ser feitos em todos os doentes. A monitorização laboratorial nos doentes a fazerem este esquema deve ser feita às 2, 4, e 6 semanas de tratamento.

### **CONCLUSÃO**

- **Aconselha-se o tratamento da tuberculose latente com um dos esquemas terapêuticos de eficácia comprovada nos grupos definidos como alto risco de progressão para doença**
- Torna-se necessária a avaliação da eficácia do esquema utilizado em Portugal – 2HRZ
- Em alternativa, poderá ser introduzido o esquema 2RZ (de eficácia demonstrada), sendo vantajoso o aparecimento de doses fixas combinadas

- Os esquemas curtos com RZ deveriam ser utilizados em regime de TOD. No entanto só se aconselha este regime nos doentes VIH+, atendendo à capacidade de vigilância dos serviços e à necessidade de maior controlo nestes grupos de doentes.

#### BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society, CDC. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of latent Tuberculosis Infection. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;101:S221-S47.
2. MMWR Update: Fatal and Severe Liver Injuries Associated with Rifampicin and Pyrazinamide for Latent Tuberculosis Infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC Recomendations-United States. *MMWR* 2001; 50:34.
3. MMWR. Recommendations. Implementation of Target Tuberculin Testing. *MMWR* 2000;49,6 ERS Task Force. Tuberculosis management in Europe. *Eur Resp J* 1999; 14:978-92.
4. Revin Schwartzman. Latent tuberculosis infection: old problem, new priorities. *CMAJ* 2002;166.

#### II. Quimioprofilaxia e tratamento da tuberculose latente na criança

Luisa Guedes Vaz<sup>1</sup>, Luisa Pereira<sup>1</sup>,  
Maria Celeste Alcobia<sup>2</sup>, Manuela Vanzeller<sup>2</sup>,  
Elvira Tavares<sup>1</sup>, Rosário Ruivo<sup>1</sup>,  
Teresa Nunes<sup>1</sup>, Cristina Castro<sup>1</sup>,  
Marcia Ferreira<sup>1</sup>, Miguel Villar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pediatria

<sup>2</sup> Pneumologia

#### INTRODUÇÃO

A tuberculose continua a ser uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo em vias de desenvolvimento<sup>1</sup>.

Apesar de a doença afectar principalmente os adultos, atinge também as crianças através do contágio a partir de doentes bacilíferos. Nos países em vias de desenvolvimento, estima-se que em cada ano ocorrem 1,3 milhões de casos e 450 000 mortes por tuberculose em menores de 15 anos (entre 8 a 20% do total de mortes/ano por esta doença)<sup>2</sup>.

A tuberculose infantil é um indicador sentinela excelente para se ter a noção de como se encontra a TB numa comunidade e do êxito ou fracasso das medidas de controlo adoptadas. É sempre indicativa de uma transmissão recente do *M. tuberculosis*, traduzindo uma falência do sistema de saúde pública para conter a epidemia.

Em Portugal, na última década (1990 a 2001), assistiu-se a uma diminuição progressiva da incidência da tuberculose no grupo etário abaixo dos 15 anos. Passou-se de uma incidência de 22/100 000 habitantes, entre os 0-4 anos, e de 28/100 000, entre os 5-14 anos, em 1990 para 8,3/100 000, entre os 0-4 anos, e 5,6/100 000, entre os 5-14 anos, em 2001<sup>3</sup> (Fig. 1).

## TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE: REVISÃO DAS NORMAS, 2006

Raquel Duarte, Joana Amado, Helena Lucas, José Manuel Sapage

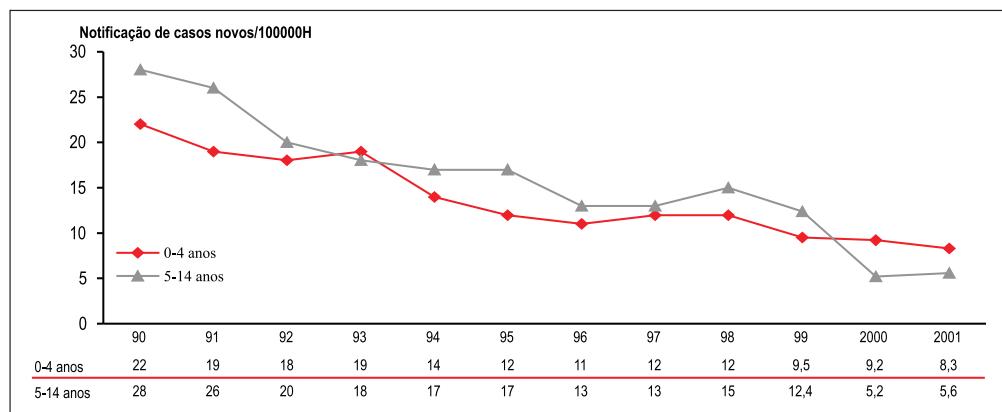


Fig. 1 – Casos de tuberculose infantil notificados em Portugal. Evolução de 1990 a 2001

No entanto, se tivermos em consideração a taxa de notificação por coortes de nascimento e a evolução na década de 1991 a 2000, verificamos que, nas pessoas nascidas nos anos 20, se registou, entre 1991 e 2000, um aumento ligeiro da taxa de casos notificados, reflectindo um aumento do risco, compreensível pelo envelhecimento. Em todos os outros grupos é patente a redução do risco de TB, à excepção dos nascidos nas décadas de 70 e de 80, agora com idades entre os 20 e os 30 anos e os 10 e os 20 anos, respectivamente. Esta evolução é sugestiva do aumento da infecção nas crianças e adolescentes, ao contrário do que parece ao observar-se simplesmente as curvas de incidência<sup>3</sup> (Fig. 2).

A quimioprofilaxia tem como finalidade evitar a infecção de crianças em risco e que ainda não estão infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Se já estiverem infectadas, 5 a 10% podem evoluir para doença ao longo da sua vida (50% nos 2 primeiros anos após a infecção). Este valor pode atingir os 40% nas crianças mais pequenas. Face ao exposto, é fundamen-

tal incluir num programa de luta anti-tuberculosa a identificação e tratamento destas situações. O seu tratamento reduz a probabilidade de progressão para doença dos 5 a 10% previstos para menos de 0,5%<sup>4</sup>. Estas orientações destinam-se a crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos.

### QUIMIOPROFILAXIA

A quimioprofilaxia consiste na administração profiláctica de terapêutica a crianças em risco de adquirirem tuberculose e que não estão infectadas. A avaliação inicial inclui obrigatoriamente a realização de prova tuberculínica.

### Indicações

Contactos próximos com doentes bacilíferos (desde que excluída tuberculose infecção ou doença) em:

- Crianças com idade  $\leq$  a 5 anos (ponderar caso a caso em crianças de idade superior)
- Imunodeficiência congénita ou adquirida
- Doença grave

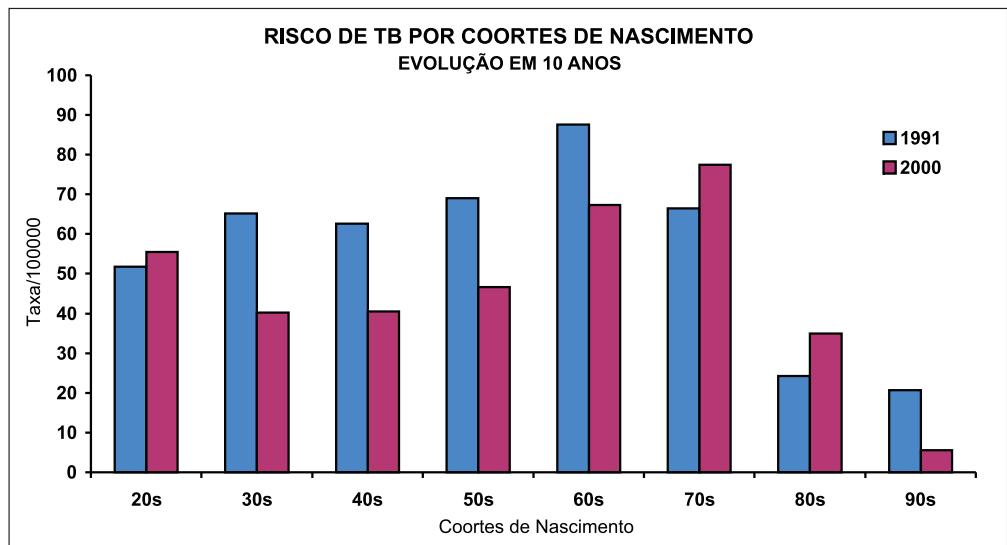


Fig. 2 – Taxa de notificação da TB em Portugal, por coortes de nascimento e evolução na década de 1991 a 2000

- Terapêutica prolongada com corticóides (em doses imunossupressoras durante mais de 1 mês)
- Outra terapêutica imunossupressora

#### Esquema terapêutico

- Isoniazida – 10 mg/kg/dia (máx. 300 mg), em toma única
- Se o caso índice tiver doença por bacilo resistente à isoniazida, fazer rifampicina – 10 mg/kg/dia (máx. 600 mg), em toma única
- Caso particular da multirresistência – fármacos de sensibilidade comprovada.
- Manter a terapêutica enquanto houver contágio e mais 3 meses após este ter terminado (fazendo avaliação clínica da criança mensalmente)
- No final da terapêutica repetir a prova tuberculínica. Se não houver critérios de tuberculose infecção, suspender a medicação

definitivamente. Se os houver, estudar e tratar como tal.

#### Recém-nascido (RN) filho de mãe bacilífera

- Excluir tuberculose congénita
  - Observação do RN e realização de hemocultura para pesquisa de BK
  - Exame anatomo-patológico e bacteriológico da placenta
- Não fazer prova tuberculínica
- Não fazer BCG
- Iniciar quimioprofilaxia com isoniazida durante 3 meses
- Suplementar com piridoxina na dose de 25 a 50 mg/dia
- Vigilância quinzenal, no primeiro mês, e depois mensal

## TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE: REVISÃO DAS NORMAS, 2006

Raquel Duarte, Joana Amado, Helena Lucas, José Manuel Sapage

- No final dos 3 meses, após observação clínica, fazer prova tuberculínica
  - Se negativa, fazer BCG e suspender profilaxia
  - Se positiva, estudar e tratar
- Não é necessário separar o RN da mãe nem suspender a amamentação, desde que o estado clínico da mãe o permita, esta tenha iniciado terapêutica e não haja suspeita de tuberculose resistente

### TUBERCULOSE LATENTE

A tuberculose latente diagnostica-se com base na prova tuberculínica numa criança a quem foi excluída doença (anamnese, exame clínico e radiografia de tórax).

- Consideram-se não reactivas as crianças com valores de induração < 5 mm
- Consideram-se infectadas se as indurações forem:
  - $\geq 5$  mm em crianças sem vacinação prévia com BCG
  - $\geq 10$  mm em crianças vacinadas e em contacto recente com doente bacilífero
  - $\geq 15$  mm qualquer que seja o estado vacinal e de contacto
  - $\geq 5$  mm em crianças imunodeprimidas
- Considera-se também infecção se houver um aumento de 10 mm entre duas provas tuberculínicas realizadas com intervalo máximo de 2 anos ou se se verificar passagem de não reactiva a reactiva (**conversão tuberculínica recente**)

Numa criança com prova tuberculínica não reactiva (< 5 mm) e vacinada, ponderar a

repetição da prova (segundo a técnica de *Two steps*). Interpretar o novo valor segundo os critérios definidos anteriormente.

### Tratamento da tuberculose latente

Recomendamos dois meses de terapêutica com isoniazida, rifampicina e pirazinamida (2HRZ), nas seguintes doses:

- H – 10 mg/kg/dia (máx. 300mg), toma única
- R – 10 mg/kg/dia (máx. 600 mg), toma única
- Z – 30 mg/kg/dia (máx. 1,5 g), toma única

Outros esquemas terapêuticos com eficácia demonstrada

- 6H, 9H ou 12H
- 4HR
- 2RZ

Observar a criança ao fim de 1 mês, para avaliar a sua evolução e os possíveis efeitos secundários da medicação. Se os houver, suspender definitivamente a terapêutica. Não é necessária avaliação laboratorial se não houver suspeita clínica de complicações.

No final do tratamento deve ser repetida a avaliação clínica e radiológica. Caso haja alterações nesta avaliação, considerar a possibilidade de evolução para tuberculose doença. Se o caso índice tiver tuberculose resistente, fazer a terapêutica da criança baseada no teste de sensibilidade aos antibacilares.

(Nota: É possível obter pirazinamida em suspensão da seguinte forma – desfazer 200 comprimidos de pirazinamida (500 mg) e misturar com uma suspensão composta de 500 ml de metilcelulose a 1% e 500 ml de xarope comum. Isto perfaz 1L de suspensão

que contém pirazinamida na concentração de 100mg/mL e que se mantém estável durante 2 meses)<sup>5</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Enfant en Milieu tropical – La tuberculose de l'enfant, encore aujourd'hui, 1992; n°196-197.
2. Kochi A. – The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization, *Tubercle* 1991;72:1-6.
3. Direcção Geral da Saúde, Núcleo de Tuberculose, Dr. A Fonseca Antunes.
4. Hsu K H K. Thirthy years after isoniazid. Its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA* 1984; 251(10):1283-5.
5. Micromedex (R) Healthcare Series, Drugdex Drug Evaluation, vol. 115.

#### RESTANTE APOIO BIBLIOGRÁFICO

- Tuberculosis management in Europe. Ers Task Force; *Eur Respir J* 1999; 14:978-992.
- Tuberculosis; Jeffrey R Stavice and Margaret H S Smith; section 16.
- Textbook of Pediatric Infectious Disease; 4<sup>a</sup> edição, vol 1; pp. 1196-1239.
- Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection; American Thoracic Society; *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S221-S247.
- Tuberculosis in children; Kim C Smith; *Curr Probl Pediatr* 2001; 31:5-30.

### III. Tratamento da tuberculose latente em doente adulto infectado pelo vírus da imunodeficiência humana

Margarida Mota<sup>2</sup>, Maria Conceição Gomes<sup>1</sup>, João Machado<sup>2</sup>, José Miguel Carvalho<sup>1</sup>, Fernando Maltez<sup>2</sup>, Raquel Duarte<sup>1</sup>, Sofia Neves<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pneumologia

<sup>2</sup>Medicina Interna

#### INTRODUÇÃO

A tuberculose continua a ser a doença infeciosa mais letal do mundo. A epidemia de infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH) aumentou o peso da tuberculose, especialmente em populações com alta prevalência de tuberculose latente (TL) nos adultos jovens. Uma vez que as defesas contra o *M. tuberculosis* dependem da imunidade mediada por células, a infecção pelo VIH é o factor de maior risco conhecido de progressão de TL para doença clínica. Os indivíduos com teste tuberculínico positivo e infecção pelo VIH têm um risco anual de 8 a 10% de desenvolver tuberculose doença. Estudos têm demonstrado que os grupos co-infectados por *M. tuberculosis*/VIH têm uma significativa redução na taxa de sobrevida, sugerindo que a infecção pelo *M. tuberculosis* acelera a progressão da doença pelo VIH. O grau de imunossupressão é o factor preditivo mais importante de sobrevivência em doentes infectados pelo VIH/*M. tuberculosis*. O tratamento da TL (anteriormente designada como quimioprofilaxia secundária) parece ser efectivo na redução da incidência de tuberculose e mortes por tuberculose em adultos infectados pelo VIH com teste tuberculínico positivo. Comparativamente com placebo, o tratamento

## TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE: REVISÃO DAS NORMAS, 2006

Raquel Duarte, Joana Amado, Helena Lucas, José Manuel Sapage

da TL está associada a uma menor incidência de tuberculose activa ( $OR=0,54$ ,  $IC95\% = 0,39-0,76$ ). A incidência de tuberculose está diminuída em doentes com teste tuberculínico positivo ( $OR=0,24$ ,  $IC95\% = 0,56-0,76$ ), sem contudo ser significativa em doentes com teste tuberculínico negativo ( $OR=0,87$ ,  $IC95\% = 0,56-1,36$ ). O risco de morte ( $OR=0,96$ ,  $IC95\% = 0,82-1,11$ ) não tem sido significativo entre os grupos de

intervenção e os controlos. No entanto, as mortes foram menos frequentes nos indivíduos com teste tuberculínico positivo que receberam tratamento profilático ( $OR=0,77$ ,  $IC95\% = 0,58-1,03$ ). O mesmo não sucede nos indivíduos com teste tuberculínico negativo ( $OR=1,07$ ,  $IC95\% = 0,88-1,3$ ).

Os regimes utilizados têm efeitos protectores semelhantes (Quadro I).

**Quadro I** – Estudos randomizados sobre o tratamento de tuberculose latente em doentes VIH +

Fonte	Teste tuberculínico	Esquema de tratamento	Taxa de TB por 100 anos de vida	Risco relativo de TB (95% IC)
Haiti <sup>1</sup> Pape <i>et al</i> , 1993	TT positivo(n=25)	12 meses placebo (dia)	10	5,8 (1,2-28,7%)
	TT positivo (n=38)	12 meses H (dia)	1,7	1
	TT negativo (n=35)	12 meses placebo (dia)	5,7	1,8 (0,4-9,2%)
	TT negativo (n=20)	12 meses H (dia)	3,2	1
Haiti <sup>1</sup> Halsey <i>et al</i> , 1994	TT positivo (n=370)	6 meses H (2xsemana)	1,7	1
	TT positivo (n=380)	2 meses R+Z (2xsemana)	1,8	1,1 (IC não disponível)
Uganda <sup>1</sup> Whalen <i>et al</i> , 1997	TT positivo (n=464)	6 meses placebo; dia	3,4	1
	TT positivo (n=536)	6 meses H; dia	1,1	0,3 (0,1-0,8)
	TT positivo (n=556)	3 meses H+R; dia	1,3	0,4 (0,2-0,9)
	TT positivo (n=462)	3 meses H+R+Z; dia	1,7	0,4 (0,2-0,9)
	Anérgico (n=323)	6 meses placebo; dia	3,1	1
	Anérgico (n=395)	6 meses H; dia	2,5	0,7 (0,3-1,9)
Zambia <sup>1</sup> Mwinga <i>et al</i> , 1996	TT positivo (n=60)	6 meses placebo (2xsemana)	9,7	1
	TT positivo (n=52)	6 meses H (2xsemana)	2,3	0,3 (0,05-1,4)
	TT positivo (n=49)	3 meses R+Z (2xsemana)	2,7	0,3 (0,05-1,4)
	TT negativo (n=166)	6 meses placebo (2xsemana)	3,1	1 (0,31-2,4)
	TT negativo (n=178)	6 meses H (2xsemana)	2,5	0,9 (0,31-2,4)
	TT negativo (n=173)	3 meses R+Z (2xsemana)	3,8	0,3 (0,5-3,2)
Quénia <sup>1</sup> Hawken <i>et al</i> , 1997	TT positivo (n=67)	6 meses placebo	8,0	1
	TT positivo (n=69)	6 meses H; dia	5,6	0,6 (0,2-1,6)
	TT negativo (n=235)	6 meses placebo; dia	2,7	1
	TT negativo (n=224)	6 meses H; dia	3,3	1,2 (0,6-2,7)
EUA <sup>1</sup> Gordin <i>et al</i> , 1997	Anérgico (n=257)	6 meses placebo; dia	0,9	1
	Anérgico (n=260)	6 meses H; dia	0,4	0,5 (0,1-1,9)
EUA, Haiti, Mexico, Brazil <sup>1</sup> Gordin <i>et al</i> , 1998	TT positivo (n=792)	12 meses H; dia	1,2	1
	TT positivo (n=791)	2 meses R+Z; dia	1,2	1,0 (0,6-1,7)
EUA <sup>2</sup> Johnson <i>et al</i> , 2001	TT positivo (n=2018)	Placebo	1	
		6 meses H;dia	0,67 (0,42-1,07)	
		3 meses H+R;dia	0,49 (0,29-0,82)	
		3 meses H+R+Z;dia	0,41 (0,22-0,71)	
	Anérgico(n=718)	Placebo	1,0	
		6 meses H; dia	0,61 (0,32-1,16)	
Brasil <sup>3</sup> Pinho <i>et al</i> , 2001	TT positivo (n=297)	12 meses H ou	0,31 (0,13-0,75)	
		2 meses R+H		
		controles	1,0	

H – isoniazida; Z – pirazinamida, R – rifampicina

## DIAGNÓSTICO

A decisão da instituição de tratamento está directamente relacionada com a prova tuberculínica, único meio disponível para determinar a existência de tuberculose latente. Conhecidas as suas limitações na população em geral e ainda mais nos imunodeprimidos, o teste tuberculínico acaba na prática por ser menos utilizado do que o que devia ser pelos consensos actuais.

Propõe-se efectuar o teste tuberculínico a todos os indivíduos VIH +, mesmo sem história de contacto com doentes com tuberculose, tendo em conta o elevado risco de tuberculose neste grupo e as altas prevalências das duas doenças no nosso país.

## Critérios diagnósticos

O facto de a maioria da população adulta jovem em Portugal ter efectuado a vacina BCG interfere em grau não determinado no valor da reactividade. De igual modo, o

estado imunitário individual influenciará o resultado do teste tuberculínico. Apesar das duas limitações descritas considera-se que os indivíduos VIH + devem ser considerados infectados se o teste tuberculínico  $\geq 5$  mm.

## Quem tratar

- Todos os indivíduos identificados no parágrafo anterior, depois de excluída tuberculose activa clínica e radiologicamente
- Todos os indivíduos VIH + em contacto próximo com doentes bacilíferos deverão iniciar tratamento – quimioprofilaxia ou tratamento de tuberculose latente de acordo com a reactividade tuberculínica
- Todos os indivíduos VIH + com evidência de lesões radiológicas sugestivas de tuberculose antiga, não tendo feito anteriormente tratamento específico – após exclusão de doença activa

**Quadro II – Esquema recomendado e outros esquemas para tratamento de TB-infecção em doentes VIH+**

Esquemas recomendados		
Esquema recomendado para tratamento de TB latente em doentes VIH+		
Esquemas	Evidência	Dose
H 9 meses dia	A (I)	5mg/kg/dia (Max-300 mg)
Outros esquemas para tratamento de TB latente em doentes VIH+		
Esquemas	Evidência	Dose
H 9 meses 2xsemana	B (II)	15 mg/kg (max-900 mg)
R 4 meses/diário**	B (II)	10 mg/kg/dia(máx-600 mg/dia)
R+Z 2 meses diário**	A (I)	5 mg/kg(max-600) R +15-20 mg/kg Z (max-2000 mg/dia);
R+Z 2 meses 2xsemana**	C (I)	5 mg/kg(max-600) R +50 mg/kg Z (max-4000 mg/dia);
R+Z+H 2 meses diário	*	5 mg/kg/dia (max-300 mg) H + 15-20 mg/kg/dia (max-2000mg) Z + 10 mg/kg/dia (max-600 mg/dia) R

H – isoniazida; Z – pirazinamida, R – rifampicina. A – regime preferido; B – regime alternativo aceitável; C – regime quando A e B não são possíveis. I – baseado em estudos clínicos randomizados; II – baseado em estudos clínicos não randomizados; III – opinião do especialista.

\* Regime utilizado em doentes imunocompetentes no nosso país, sem estudos que comprovem a sua eficácia em doentes VIH+.

\*\* Quando necessário, a rifabutina poderá substituir a rifampicina, apesar de não existirem ensaios a comprovar a sua eficácia no tratamento da tuberculose infecção.

## TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE: REVISÃO DAS NORMAS, 2006

Raquel Duarte, Joana Amado, Helena Lucas, José Manuel Sapage

- Os indivíduos VIH + tuberculino-negativos deverão repetir o teste tuberculínico dentro de 1 ano
- Na mulher grávida infectada pelo VIH, se tiver indicação para tratamento, este deve ser iniciado imediatamente. O esquema recomendado é o mesmo, estando contraindicada a utilização de esquemas curtos.
  - É importante o suplemento com piridoxina da mãe (e da criança depois de nascer).
  - Se a mãe estiver a amamentar deve efectuar a medicação após a mamada, substituindo a mamada seguinte por biberão.

A escolha do regime adequado depende de factores como adesão, efeitos colaterais, custo e sensibilidade/resistência. Os esquemas de curta duração deverão ser considerados em circunstâncias muito específicas em que possam trazer um aumento de adesão à terapêutica.

### **Interacção medicamentosa com agentes anti-retrovíricos**

Os inibidores das proteases (IP), bem como os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (NNRTI), apresentam interacção com as rifamicinas (rifampicina, rifabutina e rifapentina).

A interacção resulta principalmente da alteração do metabolismo dos agentes antiretrovíricos e das rifamicinas, secundária à indução ou inibição do sistema enzimático citocromo CYP450. Por exemplo, a rifampicina é um potente indutor do CYP450, o que implica uma redução dos níveis séricos dos IP. Das rifamicinas disponíveis, a rifampicina é um potente indutor do CYP450, a rifabutina tem uma actividade indutora menor e a rifapentina apresenta uma actividade indutora intermédia.

Por outro lado, os inibidores das proteases são inibidores do sistema enzimático CYP450, por ordem de potência – ritonavir, amprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir.

Os 3 NNRTI aprovados apresentam efeitos diversos no sistema CYP450: a nevirapina é induutora, a delavirdina é inibidora e o efavirenz é induutor e inibidor.

Em contraste com a classe IP e NNRTI, a classe de inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (NRTI) não é metabolizada pelo sistema CYP450, portanto sem interacção medicamentosa com os fármacos antibacilares.

Os restantes fármacos antibacilares de 1ª linha (isoniazida, pirazinamida, etambutol e estreptomicina) não são indutores e ou inibidores do CYP450.

### **Esquemas de ajuste terapêutico**

- rifampicina, possível com ritonavir + saquinavir
- rifabutina (150 mg/d) + indinavir 1000-1200 mg 3xd
- rifabutina (150 mg/d) + nelfinavir 1000 mg 3xd
- rifabutina (150 mg/d) + amprenavir (sem alteração)
- rifabutina (150 mg 2/2d) + ritonavir (sem alteração)
- rifabutina (150 mg 2/2 d) + lopinavir (sem alteração)
- rifampicina (sem alteração) + efavirenz (sem alteração ou 800 mg se > 60 kg)
- possível rifampicina (sem alteração) + nevirapina (sem alteração)
- rifabutina (450 – 600 mg) + efavirenz (sem alteração)
- rifabutina + nevirapina (sem alteração)

**Efeitos laterais**

Os fármacos antibacilares são na maioria dos casos bem tolerados, sendo no entanto os efeitos laterais mais frequentes nos doentes infectados pelo VIH dado o uso concomitante com as drogas anti-retrovirais, antibióticos profiláticos e patologias associadas nomeadamente hepática (co-infecção pelos vírus de hepatite B e C)

A neuropatia periférica é mais frequente no doente VIH positivo, dada a sua associação a infecção VIH avançada, uso combinado com outros fármacos que só por si também induzem neuropatia (estavudina, didanozina), etilismo, hepatite C, deficiências nutricionais.

O *rash* cutâneo surge em 17% dos casos; o agente causal pode ser um dos fármacos antibacilares (rifampicina, pirazinamida e a isoniazida), fármacos anti-retrovirais (nevirapina, efavirenz) ou mesmo os antibióticos usados na profilaxia (cotrimozaxol).

Os efeitos gastrintestinais surgem em 17%, náuseas, vômitos, dispepsia, dores abdominais e diarreia, com maior incidência nas primeiras semanas.

A hepatite com o aumento ligeiro das transaminases é frequente; no entanto, o aumento superior a 5 vezes o normal verifica-se em 6%, mais nas primeiras semanas, em doentes com patologia hepática prévia, etilismo e em esquemas de associação.

No caso de associações (os esquemas de curta duração), verifica-se risco acrescido de efeitos laterais. Por outro lado, verifica-se uma maior taxa de adesão, bem como uma maior taxa de tratamentos completos.

**MONITORIZAÇÃO CLÍNICA E ANALÍTICA**

Deve efectuar-se uma monitorização clínica mensal.

Os doentes em esquemas curtos ou bissemanais devem efectuar toma com observação directa.

Quanto à monitorização analítica, nomeadamente enzimas de citólise hepática, devem efectuar-se no início do tratamento e sempre que surjam sintomas. Se se utilizar isoniazida em monoterapia, reavaliar às 4 semanas e posteriormente de 8/8 semanas, uma avaliação adicional às 2 semanas se doença hepática prévia e etilismo. Se associação de fármacos, reavaliar às 2-4 e 6 semanas.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Karen A, Timothy R, *et al*. Tuberculosis and HIV. AIDS Clinical Care 2002; 14(2).
2. Wilkinson D. Drugs for preventing tuberculosis in HIV infected persons. Cochrane Review 2002.
3. Paredes CF. HIV infection as a risk factor for activation of latent tuberculosis. Infect Med 2002; 19(10):475-9.
4. Gayle HID *et al*. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with HIV: principles of therapy and revised recommendations. Centers for disease control and prevention 1998; 47(RR-20):1-53.
5. Johnson JL *et al*. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected adults: AIDS 2001; 15:2137-47.
6. Pinho AMF *et al*. Chemoprophylaxis for tuberculosis and survival of HIV-infected patients in Brazil: AIDS 2001; 15:2129-35.
7. Jasmer RM *et al*. Latent tuberculosis infection. NEJM 2002 ; 347(23) :1860-1866
8. American Thoracic Society. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of latent tuberculosis infection. Am J Resp Crit Care Medicine 1999; 61:5221-46.
9. Canadian Tuberculosis Standards 2000 – 5 th edition. Health Canada and The Lung Association.
10. B Thor Soc Joint Tuberculosis Committee. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of practice. Thorax 2000; 55:887-901.
11. Com. Trabalho de Tuberculose da SPP. Tuberculinas. Rev Port Pneumol 1995; 1,3:229-39.
12. Com. Trabalho de Tuberculose da SPP. Tuberculose-infecção. Rev Port Pneumol 1996; 2,3:6-8.
13. CDC targeted Tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000; 49.

## TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE: REVISÃO DAS NORMAS, 2006

Raquel Duarte, Joana Amado, Helena Lucas, José Manuel Sapage

### IV. Tratamento da tuberculose latente em crianças infectadas pelo VIH

Ana Aboim<sup>1</sup>, Anabela João<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Infectiologia

<sup>2</sup> Pediatria

#### INTRODUÇÃO

A infecção pelo VIH é reconhecida como um dos factores que contribuíram para o aumento/manutenção da incidência da tuberculose nos últimos anos, em Portugal e em todo o mundo. No conjunto dos casos de TB notificados em 2002, cerca de 15% registaram-se em doentes infectados pelo VIH<sup>1</sup>. A imunidade celular é responsável por manter uma TB antiga quiescente e por conter uma infecção “de novo”. Assim, um indivíduo que apresente uma imunidade celular alterada devido à infecção pelo VIH, mais facilmente reactiva uma infecção antiga, adquire uma nova infecção e permite a progressão mais rápida da doença. As crianças infectadas por este vírus desenvolvem principalmente uma TB primária, sendo o contacto com adultos com TB, sobretudo se bacilíferos, a principal fonte de exposição para estas crianças.

A maior parte das crianças infectadas pelo VIH adquiriu-o por transmissão vertical, através das suas mães que, estando infectadas, estão elas também mais susceptíveis à TB.

Estudos clássicos, em populações não imunocomprometidas, revelam que cerca de 10 % da população geral com TB latente (TL) desenvolverá doença em alguma altura da sua vida, metade dos quais nos dois anos consecutivos à infecção. Crianças com TL e com menos de cinco anos, se foram infectadas recentemente, apresentam um risco mais ele-

vado (40%). Nos indivíduos infectados pelo VIH, esse risco pode ser 100 vezes superior ao dos não infectados. O tratamento desta situação, diminuindo em 70 a 90% esse risco, deve, pois, em crianças infectadas pelo VIH, ser uma prioridade após o diagnóstico acurado da situação.

Pretende-se com o tratamento da TB latente evitar que a criança infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mt*), por contacto antigo ou recente, e sem doença, desenvolva doença.

#### DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE LATENTE

A prova tuberculínica (PT) tem sido o método tradicional na demonstração de infecção com *Mt*. Sendo um bom método para a detecção da TB latente, tem maiores limitações para a detecção da doença. Da frequente confusão entre as duas situações (infecção e doença) ou devido à possibilidade de ocorrerem reacções cruzadas ao BCG ou a outras micobactérias não tuberculosas, resulta muita da polémica quanto ao seu interesse<sup>2</sup>. Recentemente, foram desenvolvidos testes que detetam, em indivíduos com TL, a produção de altas concentrações de interferon-gama pelas células T de memória, em resposta à estimulação *in vitro* por *Mt*. Esses testes, sendo mais sensíveis, mais específicos e mais cómodos (não implicam uma segunda visita aos serviços, para sua leitura), parecem bastante úteis para o diagnóstico acurado da TL<sup>3,4,5</sup>.

A injeção intradérmica de tuberculina – prova de Mantoux – é, por enquanto, unanimemente aceite como a prova *standard* para testar a reactividade tuberculínica.

#### Interpretação do teste tuberculínico

A vacinação pelo bacilo de Calmette-Guérin (BCG) não é, em regra, realizada nestas crianças.

Trata-se da única vacina disponível para a TB e utiliza uma estípse viva de *Mycobacterium bovis*, avirulenta. Confere uma protecção que varia consideravelmente consoante o estudo em causa (foram referidas variações entre 0 a 80%)<sup>13</sup>. É uma vacina bastante polémica. Por ser aceite a sua eficácia na prevenção das formas graves da TB na infância (meníngea e miliar), deve ser aplicada, universalmente, a recém-nascidos ou crianças (excepto nos países de baixa prevalência). É, contudo, pouco eficaz na prevenção da TB pós-prímaria, não prevenindo as formas infecciosas no adulto e não contribuindo para a redução da transmissão da infecção. O Plano Nacional de Vacinação em Portugal propõe apenas uma vacinação que deverá ser realizada até ao mês de idade.

Pela possibilidade de conduzir a efeitos indesejáveis como adenite (geralmente complicaçao não grave, cursando benignamente) ou principalmente BCGite disseminada<sup>14</sup> (complicação excepcional mas grave), associadas sobretudo às situações de imunodeficiência, **esta vacina está contra-indicada em todas as crianças infectadas pelo VIH em fase de SIDA.**

Em crianças seropositivas, assintomáticas, aqueles efeitos podem também ocorrer, embora em alguns estudos comparativos de populações infantis não se tenham encontrado diferenças significativas entre seropositivos e controlos<sup>15,16</sup>. Será mais prudente, contudo, não vacinar crianças nascidas de mães infectadas pelo VIH com o BCG, até estar afastada a hipótese de infecção VIH (a infecção VIH pode ser razoavelmente excluída em crianças com dois ou mais testes virológicos negativos, dois realizados com idade igual ou superior a um mês e um com idade igual ou superior a 4 meses<sup>29</sup>. Se a in-

fecção se confirmar deverão ser realizadas, periodicamente, provas de tuberculina<sup>17</sup> e insituídas as medidas adequadas caso se verifique uma viragem tuberculínica. Em países de alta endemia de TB a vacinação pode tudo ser ponderada<sup>18</sup>.

De realçar, também, que é desconhecida a eficácia da vacina nestes grupos de risco, tendo sido verificada uma reduzida taxa de conversão tuberculínica em crianças seropositivas<sup>15</sup>. O teste tuberculínico deve ser realizado até aos 9-12 meses e depois, uma vez por ano, e todos os resultados devem constar no Boletim Individual de Saúde.

Uma prova de tuberculina com uma induração igual ou superior a 5 mm em crianças seropositivas traduz pelo menos infecção pelo Mt. Deve realizar-se tratamento de TL, após exclusão de doença (ausência de clínica, Rx de tórax normal, e pesquisa de Mt na expectoração/suco gástrico negativo)<sup>17,29</sup>.

A terapia da TL está ainda indicada em crianças com teste tuberculínico negativo mas com contacto estreito com adultos com tuberculose<sup>17,29</sup>.

#### **Tratamento da tuberculose latente**

O tratamento da TL tem por objectivo prevenir as lesões primárias e esterilizar as localizações secundárias da doença, evitando assim a evolução para TB-doença. Os benefícios desta profilaxia prolongam-se para além da suspensão da medicação.

O tratamento para a TL deverá ser iniciado após cuidadosa exclusão de doença e uma vigilância clínica deve ser mantida durante o tratamento.

O único esquema recomendado, nestas crianças, pela declaração conjunta da Sociedade Americana Torácica (ATS) e do Centro de Prevenção e Controlo das Doenças (CDC)<sup>20,21</sup>, é:

## TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE: REVISÃO DAS NORMAS, 2006

Raquel Duarte, Joana Amado, Helena Lucas, José Manuel Sapage

- **Isoniazida (H) (10-15 mg/kg/dia, máximo – 300 mg) durante 9 meses.** Como alternativa: 20-40 mg/kg (máximo – 900 mg) duas vezes/semana.

– monitorizar clinicamente para eventual toxicidade hepática, uma vez por mês; realizar testes de função hepática se estiverem presentes sintomas. A administração de piridoxina, por rotina, para prevenir a neuropatia periférica e efeitos a nível do sistema nervoso central, não está recomendada nas crianças. No entanto, deverá ser administrada se a dieta for pobre nesta vitamina, se ocorrerem sintomas e nas crianças infectadas pelo VIH<sup>20</sup>.

Devido a altas taxas de não adesão aos esquemas longos com H, foram posteriormente avaliados em animais e em seres humanos esquemas mais curtos, utilizando a rifampicina (R) em monoterapia, em associação com a H, em associação com a pirazinamida (Z) ou em combinação tripla com H e Z<sup>20,21,22,23,24</sup>. A ATS e o CDC recomendam também, embora apenas para adultos (os únicos ensaios clínicos realizados em crianças foram com a H), os esquemas (por ordem de recomendação):

- **R (10-20 mg/kg/dia, máx. – 600 mg) + Z (15-30 mg/kg/dia, máx. – 2 g) durante 2 meses.** Alternativa: 2 vezes por semana durante 2-3 meses (10-20 mg/kg – máx. 600 mg e 50mg/kg – máx. 2 g, respectivamente).
- monitorizar clinicamente à 2<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> semanas; realizar hemograma com contagem de plaquetas e função hepática se

estiverem presentes sintomas/sinais. Foram inicialmente descritos casos de hepatite tóxica e fatal com este esquema, razão pela qual se recomenda uma monitorização mais rigorosa<sup>23</sup>.

- **R (10-20 mg/kg/dia, máx. – 600 mg) durante 4 meses (com ou sem H).** Quando existe intolerância à Z. Para aqueles que contactaram com doentes com TB resistente à H e sensíveis à R.

Em crianças medicadas com antirretrovíricos, é necessário ter presente a existência de interacções dessa terapêutica com a R. Este medicamento não deve ser utilizado com a maior parte dos inibidores das proteases (IP). Quando isso acontece, a R pode atingir níveis séricos tóxicos e os IP, níveis subterapêuticos. A **rifabutina** (RFB) é outra rifamicina com alta actividade contra a Mt. Possui um mecanismo de acção semelhante ao da R, pelo que estirpes resistentes à R serão em princípio também resistentes à RFB. A maior vantagem da RFB é, relativamente à R, uma menor indução do metabolismo microssómico hepático e uma menor toxicidade hepática. Quando usada com IP, verifica-se um aumento nos seus níveis séricos e uma diminuição dos níveis dos IP. No entanto, estes efeitos são menores do que os que ocorrem com a administração conjunta com a R e podem ser manuseados através do ajuste de doses, o que não acontece relativamente à R. Em relação aos inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (INNTR), existem também interacções quando administrados quer com a R quer com a RFB<sup>20,26,27</sup>. A dose de RFB estabelecida para o adulto é de 5 mg/kg/dia (máximo: 300 mg). Ainda não foi definida a dose apropriada para crianças.

Uso de R/RFB e antirretrovíricos (o seu uso em crianças deverá ser realizado com precaução, uma vez que existem poucos estudos, e baseado sobretudo na experiência em adultos):<sup>20,26,27,28,31</sup>

- Sem interacção com os inibidores nucleódicos da transcriptase reversa (INTR).
- Com os INNTR:
  - Efavirenze (EFV):
  - R e RFB diminuem a concentração desta droga. Em crianças significado clínico desconhecido

Em adultos:

$$R = \downarrow \text{EFV } 13-26\%$$

A associação pode ser possível e tem sido usada. Recomenda-se o aumento do EFV de 600 para 800 mg.

$$RFB \downarrow 38\%, \text{EFV} =$$

Aumentar, a RFB de 300 para 450 ou 600 mg.

- Nevirapine (NVP): R e RFB diminuem as concentrações deste fármaco. Contra-indicado o seu uso simultâneo.

Em adultos:

$$R - \text{sem dados disponíveis, NVP} \downarrow 37\%$$

O seu uso pode ser possível. Ajustes?

$$RFB =, \text{NVP} \downarrow 16\%$$

O seu uso pode ser possível sem ajuste de doses.

– Com os IP:

- Indinavir (IDV) e nelfinavir (NFV):
  - Não usar com R
  - Com RFB, diminuir a dose da RFB para metade.
- Lopinavir/ritonavir (LPV/r):
  - Não usar com R
  - Diminuir a dose de RFB para 75% da usualmente recomendada
- Ritonavir (RTV):
  - Pode, provavelmente, ser usado com a R sem ajuste de doses.
  - Com a RFB, diminuir a dose de RFB para metade

### Seguimento

Avaliação clínica mensal. Se clínica sugestiva e no final do tratamento, deverá ser feita uma reavaliação laboratorial e radiográfica, e eventualmente tratar como doença<sup>9</sup>.

A TL neste grupo de doentes, as crianças infectadas pelo VIH, como vimos, colocam-nos variadíssimas questões. Serão precisos ainda estudos e avanços científicos para que seja possível manuseá-la de forma prática. Para o diagnóstico, é necessário que se disponibilizem testes mais específicos e sensíveis que permitam identificar correctamente as crianças em alto risco de desenvolver doença. Mais ensaios clínicos são também necessários para que se conheçam os esquemas mais eficazes e simultaneamente mais cômodos, fáceis e seguros. As interacções entre os antibacilares e os antirretrovíricos precisam de ser correctamente estabelecidas

## TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE: REVISÃO DAS NORMAS, 2006

Raquel Duarte, Joana Amado, Helena Lucas, José Manuel Sapage

na criança, pois só desse modo poderemos saber qual a dose exacta a administrar de cada fármaco. Dados relativos à eficácia e segurança de terapêuticas alternativas para tratar TL em crianças em contacto com TB multirresistentes são também necessários.

### BIBLIOGRAFIA

1. Dados Estatísticos da Direcção Geral da Saúde. Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose (PNT). Lisboa, Março de 2003.
2. Gomes A, Carvalho JM, Gomes MC. Comissão de Trabalho de Tuberculose da SPP. Tuberculinas. Rev Port Pneumol 1995; 1(3):229-39.
3. Lavanji A, Pathan AA, *et al.* Rapid Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Infection by Enumeration of Antigen-specific T Cells. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:824-8.
4. Barnes PF. Diagnosing Latent Tuberculosis Infection. The 100-year Upgrade. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:807-8.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Using the QuantiFERON-TB Test for Diagnosing Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. MMWR 2003; 52(RR-02):15-8.
6. Neves Almeida F, Seabra MH, *et al.* Verificação da Alergia pós-vacinal por BCG. Utilização do Mantoux a 10 UT de PR 23. J Médico 1992; 123(2450): 360-2.
7. Thompson NJ, Glassroth JL, *et al.* The Booster Phenomenon in Serial Tuberculin Testing. Am Rev Resp Dis 1979; 119:587-97.
8. Villar M. Propostas para a Interpretação e Utilização, no Dia a Dia, da Prova Tuberculínica. Edição em livro dos conteúdos disponibilizados em [www.aidscongress.net](http://www.aidscongress.net) entre 14/10/2002 e 29/11/2002, no III Congresso Virtual HIV/AIDS.
9. Pereira L, Marques L, *et al.* Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose em Pediatria. Recomendações das Secções de Pneumologia e Infecciolegia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria.
10. Rui Sarmento e Castro. Tuberculose em doentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. Tese de Mestrado em Saúde Pública. 1999.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Anergy skin testing and tuberculosis preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations. MMWR 1997; 46(NoRR-15):1-10.
12. Wang L, Turner MO, *et al.* A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. Thorax 2002; 57:804-9.
13. Smith PG. BCG vaccination. In Clinical Tuberculosis Davies PO. Ed. Chapman and Hall Medical 1994:299-300.
14. Ninane J, Grymonpre A, *et al.* Disseminated BCG in HIV infection. Archives of Disease in Childhood 1998; 63:1268-9.
15. Lallement-Le Coeur S, Lallement M, *et al.* Bacillus Calmette-Guérin immunization in infants born to HIV-1 seropositive mothers. AIDS 1991; 5:195-9.
16. Msellati P, *et al.* BCG vaccination and pediatric HIV infection – Rwanda 1988-1990. Morbid. Mortal. Weekly Rep 1991; 40:833-6.
17. 2001 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. <http://www.aidsinfo.nih.gov>.
18. Carvalho JM. Profilaxia da Tuberculose: O BCG e a Quimioprofilaxia. Edição em livro dos conteúdos disponibilizados em [www.aidscongress.net](http://www.aidscongress.net) entre 14/10/2002 e 29/11/2002, no III Congresso Virtual HIV/AIDS.
19. Barreto C, *et al.* Tratamentos curtos em Tuberculose infantil. Rev Port Pediatria 1989; 20:239-44.
20. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am J Respir Crit Care Med 2001; 161(Suppl): S221-47.
21. Cohn DL. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Renewed Opportunity for Tuberculosis Control. Clin Infect Dis 2000; 31:120-4.
22. Lecoeur HF, Truffot-Pernot C, Grosset JH. Experimental Short-course Preventive Therapy of Tuberculosis with Rifampin and Pyrazinamide. Am Rev Resp Dis 1989; 140:1189-93.
23. Stout JE, Engemann JJ, *et al.* Safety of 2 Months of Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of Latent Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 824-7.
24. Narita M, Kellman M, *et al.* Short-Course Rifamycin and Pyrazinamide Treatment for Latent Tuberculosis Infection in Patients with HIV Infection. Chest 2002; 122:1292-8.
25. Carvalho JM, Pamplona P. Normas para a Quimioprofilaxia da Tuberculose. Boletim da SPP 2000; n.º 35.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for the Use of Rifabutin or Rifampin for

## TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE: REVISÃO DAS NORMAS, 2006

Raquel Duarte, Joana Amado, Helena Lucas, José Manuel Sapage

- the Treatment and Prevention of Tuberculosis Among HIV-Infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. MMWR 2000; 49(No. 9):185-9.
27. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:603-62.
28. Diniz A. Tuberculose e Infecção pelo VIH: o Tratamento. Edição em livro dos conteúdos disponibilizados em [www.aidscongress.net](http://www.aidscongress.net) entre 14/10/2002 e 29/11/2002, no III Congresso Virtual HIV/AIDS.
29. WorKing Group on Antiretroviral therapy:and Medical Management of Infants, Children and Adolescents with HIV Infection. Antiretroviral therapy and Medical Management of Pediatric HIV Infection. Pediatrics 1998;102(4):1005-1057.
30. WorKing Group on Antiretroviral therapy and Medical Management of HIV, Guidelines for the use of anti-retroviral agents in Pediatric HIVinfection. 2001; (1-67).