

**Curso de tuberculose - aula 7**

## **Quimioprofilaxia da tuberculose.**

Chemoprophylaxis against tuberculosis.

*Clemax Couto Sant'Anna<sup>1</sup>.*

As medidas mais valorizadas, ainda hoje, para o controle da tuberculose (TB) são o diagnóstico correto dos casos, com ênfase aos bacilíferos, e o tratamento dos casos diagnosticados. Nem sempre tais ações são suficientemente implementadas nos países em desenvolvimento, por diversas razões que já foram abordadas em capítulos anteriores deste Curso.

O tratamento preventivo da TB, ou quimioprofilaxia, ocupa importância no que diz respeito à proteção individual de pessoas vulneráveis à TB-doença. Isto é, evita que infectados pelo *M. tuberculosis* passem para a condição de doentes. Logo, o interesse pela quimioprofilaxia contra a TB é especialmente voltado para crianças, pessoas infectadas pelo HIV, alcoolistas, diabéticos e grupos especiais de imunossuprimidos.

### **Qual é o conceito e como se estabeleceu a quimioprofilaxia da tuberculose?**

O conhecimento da patogenia da tuberculose pressupõe a noção que a TB-infecção possa ou não evoluir para a TB-doença, em consequência das flutuações de imunidade celular que o indivíduo que alberga o *Mycobacterium tuberculosis* venha a apresentar no decorrer da sua vida.

A quimioprofilaxia ou terapia preventiva da TB baseia-se no emprego de medicamentos para prevenir a infecção pelo *M. tuberculosis*, em pessoas expostas, ou o desenvolvimento da doença, nos indivíduos infectados. No primeiro caso, trata-se da quimioprofilaxia primária e, no segundo, da quimioprofilaxia secundária. A literatura americana vem adotando o termo tratamento da infecção latente por TB para designar a quimioprofilaxia secundária, especialmente em grupos de maior risco de desenvolver a doença. Os trabalhos pioneiros de quimioprofilaxia da TB iniciaram-se na década de 1950 com as observações clínicas da pediatra Dra. Edith Lincoln, em Nova Iorque, e, mais tarde, com ensaios clínicos liderados por Ferebee, em Porto Rico e no México, e pelo grupo liderado por Comstock no Alaska. Comstock e colaboradores obtiveram redução da incidência de TB em 69% dos indivíduos de uma comunidade carente pelo empre-

go de isoniazida (INH) por 12 meses. As dificuldades de adesão ao tratamento preventivo e estudos de custo-efetividade conduziram, já na década de 1980, à adoção do esquema de seis meses de INH em detrimento de maior duração da terapia.

No Brasil, emprega-se a INH na dose de 10mg/kg/dia (dose máxima de 300 a 400mg), diariamente, em uma única tomada pela manhã, durante seis meses.

Em relação às pessoas infectadas pelo HIV, levando em conta os ensaios clínicos realizados em vários países, como Haiti, Zâmbia, Uganda, Quênia e EUA, nos quais foi empregada a INH diária ou em uso intermitente, ficou estabelecido que a quimioprofilaxia por seis a 12 meses é efetiva para prevenir a TB em indivíduos positivos ao teste tuberculínico. Além disso, este fármaco foi bem tolerado. Por outro lado, o uso de INH em pessoas tuberculino negativas não foi efetivo na prevenção da TB. A adoção de esquema encurtado para prevenção da TB, como a associação de rifampicina e pirazinamida, diariamente ou duas vezes por semana, por dois meses, foi abandonada, em vista do aparecimento de casos graves de hepatotoxicidade medicamentosa.

1. Doutor e Professor Associado do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Pesquisador nível II do CNPq. Da Rede-TB.

**Endereço para correspondência:** Clemax Couto Sant'Anna, Rua Cinco de Julho, 350/604, Copacabana, CEP 22051-030, Rio de Janeiro, RJ. e-mail: clemax@vetor.com.br.

Recebido em 09/11/2007 e aceito em 20/12/2007, após revisão.

## Como conduzir o controle de contatos no estabelecimento da quimioprofilaxia da TB?

Há vários estudos que reiteram a importância da busca de contatos como estratégia de identificação de crianças e de pessoas que estejam vulneráveis devido a alguma situação de imunodeficiência e que, infectadas, poderiam ser protegidas do adoecimento pelo uso de quimioprofilaxia. Muitos destes estudos foram realizados em países em desenvolvimento, onde a TB tem elevada prevalência. No Malawi, por exemplo, estudo com 195 crianças menores de cinco anos contatos de 161 adultos bacilíferos identificou TB-infecção em 23% dessas crianças e TB-doença em 45% do total. Caldeira e cols., no Rio de Janeiro, relataram 25 casos de TB-doença em crianças pela investigação de 184 crianças e adolescentes contatos de TB pulmonar, sendo que sete eram assintomáticos e seis apresentavam tosse como único sintoma. Neste estudo, a prevalência de infecção latente por TB foi de 40%.

Beyers e cols., na África do Sul, encontraram em contatos menores de 5 anos, dos quais 98% eram vacinados com BCG, 34% doentes e 14% infectados.

Mais recentemente, com a introdução de métodos de biologia molecular, o controle de contatos vem sendo questionado em alguns trabalhos. Behr e cols., em San Francisco, observaram, através de *DNA fingerprint*, que 30% dos casos identificados através de investigação de contatos, não haviam sido infectados pelas supostas fontes. Do mesmo modo, Schaaf e cols., na África do Sul, encontraram resultados semelhantes, evidenciando que nas áreas de alta prevalência, como

a que foi estudada, há muitas outras oportunidades de se contrair a infecção na comunidade e, portanto, o controle de contatos tem valor questionável. No Brasil, onde a prevalência de TB é considerada intermediária, o valor do controle de contatos permanece vigente.

Na criança, a TB-infecção e a TB-doença podem ser difíceis de distinguir, pois cerca de metade delas é assintomática e as alterações radiográficas podem não estar evidentes na radiografia inicial.

O ideal é que se proceda ao controle de contatos empregando a prova tuberculínica, para identificar os infectados, e a radiografia de tórax, para descobrir os doentes. Muitos países de poucos recursos não dispõem destes exames e fazem o controle com base em dados clínicos. Isto é particularmente válido quando se trata de contato de paciente bacilífero, mas pode ser difícil quando o caso índice não é bacilífero.

Um dos obstáculos, em muitos países, ao conhecimento dos dados de início e acompanhamento dos casos de terapia preventiva é que não existe notificação específica para as crianças que fazem uso de INH. É recomendável que haja uma ficha própria para os casos de terapia preventiva, na qual se possa registrar o desfecho dos casos e eventuais efeitos adversos do uso da droga.

A OMS admite que o ideal seria que o controle de contatos fosse feito no primeiro nível de cuidados, isto é, nas unidades de cuidados básicos ou mesmo pelos agentes comunitários de saúde, onde houver tal disponibilidade.

## Qual é o momento oportuno para o início da quimioprofilaxia?

O risco de infectados pelo *M. tuberculosis* virem a desenvolver doença é maior nos dois primeiros anos que se seguem a primo-infecção tuberculosa e particularmente elevado entre os menores de cinco anos ou imunodeprimidos. Em geral, o contato próximo e prolongado, como é o caso de crianças que vivam na mesma casa onde há um adulto com TB, é considerado o mais importante fator para a ocorrência de infecção. Os demais tipos de contato, por exemplo, na escola, no trabalho, em conduções, são menos valorizados na transmissão da TB, muito embora haja relatos episódicos de transmissão nessas circunstâncias.

É recomendável que os contatos sejam avaliados clinicamente antes de se definir pelo início da quimioprofilaxia, para afastar a possibilidade de TB em atividade.

No Brasil, as indicações de quimioprofilaxia são dirigidas, prioritariamente, para os menores de 15 anos, visando evitar o adoecimento de crianças e adolescentes que podem estar desenvolvendo a primo-infecção tuberculosa. As crianças, devido à imaturidade de seu sistema imunológico, têm risco aumentado de desenvolver formas graves de TB, daí a oportunidade da prevenção. Existem outros indivíduos que podem se beneficiar do tratamento preventivo da TB, como será discutido a seguir.

## Quais são as indicações de quimioprofilaxia no Brasil?

Foram adotadas duas modalidades de quimioprofilaxia. A primeira é a quimioprofilaxia primária, recomendada para recém nascidos, filhos de mães bacilíferas ou que venham a ter contato direto com bacilíferos. A INH é administrada por três meses e, após este período, faz-se a prova tuberculínica. Se a criança for reatora, a quimioprofilaxia deve ser mantida por mais três meses. Se for não reatora, interrompe-se o uso de isoniazida e vacina-se com BCG. Nessa circunstância, cabe avaliar, caso a caso, a possibilidade de se conside-

rar reatora à prova tuberculínica a criança sob quimioprofilaxia que tenha induração maior que 5mm, pela baixa idade, fator de anergia ao teste cutâneo.

A quimioprofilaxia secundária é feita com isoniazida (10mg/kg/dia), durante seis meses. As indicações, segundo o Ministério da Saúde, são:

- menores de quinze anos, sem sinais compatíveis com tuberculose ativa, contactantes de tuberculosos bacilíferos, não vacinados com BCG e reatores à tuberculina de 10mm ou mais; crianças vacinadas com BCG, mas

com resposta à tuberculina igual ou superior a 15mm;

- indivíduos com viragem tuberculínica recente (até doze meses), isto é, que tiveram um aumento na resposta tuberculínica de, no mínimo, 10mm;
- população indígena: indicada em todo o contatante de tuberculoso bacilífero, reator forte ao PPD, independente da idade e do estado vacinal, após avaliação clínica e afastada a possibilidade de tuberculose-doença, através de baciloscopia e do exame radiológico;
- imunodeprimidos por uso de drogas ou por doenças imunopressoras e contatos intradomiciliares de tuberculosos, sob criteriosa decisão médica;
- reatores fortes à tuberculina, sem sinais de tuberculose ativa, mas com condições clínicas associadas a alto risco de desenvolvê-la, como: diabetes melitus

insulinodependente, nefropatias graves, sarcoidose, linfomas, alcoolismo, silicose.

A quimioprofilaxia para tuberculose na criança infectada pelo HIV está indicada em qualquer um dos itens abaixo:

- comunicantes intradomiciliares ou institucionais de pacientes bacilíferos, independente da prova tuberculínica;
- assintomáticos, reatores ao teste tuberculínico (5mm ou mais);
- não reatores ao teste tuberculínico (menos de 5mm) com contagem de CD4 inferior a 350 células/mm<sup>3</sup> ou de linfócitos totais inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup>;
- portadores de lesões radiológicas cicatríciais de tuberculose ou com registro documental de terem sido reatores ao teste tuberculínico.

### Qual é a conduta nos contatos de casos de tuberculose multirresistente?

Ainda não está consolidada a rotina para os contatos de tuberculose multirresistente. Houve diversas experiências com esquemas, como rifampicina e pirazinamida, por dois meses, o qual foi abandonado, ou ofloxacina e etionamida, por seis meses, de modo a evitar as drogas às quais o caso índice é sabidamente resistente. No entanto, não há experiência com crianças. A literatura mostra que crianças contato de TB multirresistente (TBMR) parecem se beneficiar da quimioprofilaxia com INH, se comparadas às que não receberam o fármaco. Sneag e col., a propósito de cinco casos de crianças com contato de adultos TBMR, consideram que o uso de duas drogas às quais o

caso índice seja sensível, pode ser um recurso para se estabelecer o tratamento preventivo nessas circunstâncias.

Até o presente, a principal droga com a qual se tem experiência de quimioprofilaxia em crianças é a INH. Há pouca experiência com a rifampicina e outras drogas. A OMS não recomenda o uso de drogas consideradas de segunda linha para a quimioprofilaxia de crianças contato de pacientes multirresistentes. Adota a recomendação de acompanhar tais contatos sem iniciar quimioprofilaxia e se, por acaso, surgirem evidências de que a criança está com TB-doença, considerar o início de tratamento com drogas às quais o caso-índice seja sensível.

### Quais são as principais precauções e reações adversas observadas na quimioprofilaxia?

A isoniazida é um medicamento bem tolerado, principalmente na infância. Em adultos podem ser observadas algumas reações adversas, cuja mais importante é a hepatite medicamentosa. Em pessoas com mais de 50 anos, a hepatotoxicidade pode alcançar cerca de 2,5%. Por isso, a quimioprofilaxia em adultos é recomendada em condições especiais. O fármaco não tem ação teratogênica e pode ser administrado durante a gestação; no entanto, as grávidas são mais vulneráveis a hepatotoxicidade e neuropatia periférica. Do mesmo modo, embora haja passagem do fármaco pelo leite materno, isto corresponde de 6 a 20% da dose terapêutica de uma criança, o que permite sua utilização durante a lactância. É conveniente o uso de máscara cirúrgica pela mãe, enquanto esta for bacilífera. Por outro lado, literatura internacional recomenda o

uso de piridoxina para o lactente, visando evitar crises convulsivas na criança. O recém nascido só deveria ser afastado da mãe no caso desta estar com TBMR.

Outros efeitos indesejáveis do uso de isoniazida são a neurite periférica, especialmente em pessoas infectadas pelo HIV em uso de antiretrovirais inibidores da transcriptase reversa, análogos de nucleosídeo. Do mesmo modo, alcoolistas, diabéticos, urêmicos com insuficiência renal crônica, pacientes em uso de anti-convulsivantes, grávidas e desnutridos podem apresentar neurite periférica por deficiência de vitamina B6, por isso podem se beneficiar da suplementação com piridoxina. Outras reações como náuseas, vômitos, epigastralgias, prurido cutâneo, acne, exantema, síndrome pelagride, anemia hemolítica e a síndrome lupus like, são muito raras.

### Quais são os obstáculos ao tratamento preventivo da tuberculose?

Há grande dificuldade no controle de contatos em nosso meio. A adesão à quimioprofilaxia é um dos grandes obstáculos, pois é necessário administrar-se uma medicação a um indivíduo sadio. Por outro lado, embora as normas oficiais recomendem que todos os contatos de pacientes com TB sejam examinados, a escassez de recursos destinados à saúde, própria dos países em desenvol-

vimento, onde é elevada a incidência de TB, faz com que se dê maior atenção ao tratamento dos casos da TB doença. Muitas crianças não são avaliadas por fatores culturais, sócio-econômicos e por falhas no gerenciamento de saúde. Além disso, limitações do sistema de saúde fazem com que muitos casos de TB tenham diagnóstico tardio aumentando, assim, a transmissão da doença.

A situação das mulheres grávidas com TB merece uma consideração à parte, pois muitas vezes o caso passa despercebido no momento do parto e deixa-se de fazer não só o diagnóstico da mãe, como se perde a oportunidade de iniciar-se quimioprofilaxia primária no recém-nascido. Se houver suspeita de TB, é recomendável pesquisar a doença nas grávidas, empregando os métodos diagnósticos convencionais: história clínica, teste tuberculinico, baciloscopia de escarro e, se necessário, radiografia de tórax com proteção abdominal. No momento do parto, justifica-se o exame bacteriológico e histopatológico da placenta para a pesquisa de TB.

Arantes e col., em São Paulo, na década de 1990, observaram que a descoberta de casos de TB entre os

contatos nas unidades de saúde representava apenas 2% a 3% do total de casos diagnosticados, refletindo um controle quase ausente desta população de alto risco.

Por outro lado, a investigação de contatos e a adesão ao tratamento é muito dificultado nas localidades em que se verifica alto índice de violência urbana, como é o caso de comunidades carentes no Rio de Janeiro, em que o tráfico de drogas impõe sérias restrições a deslocamentos de habitantes do local e profissionais de saúde. O tratamento supervisionado de TB, segundo a estratégia DOTS ou a possibilidade de tratamento preventivo supervisionado, adotado em certos locais, é proibitivo nas áreas de grande violência, o que obriga a reformulação de políticas públicas nesse sentido.

### LEITURA RECOMENDADA

1. Campos HS. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. *Pulmão RJ* 2006;15:29-35.
2. Golub JE, Comstock GW. Treatment of latent tuberculosis infection. In: Schlossberg D. *Tuberculosis and nontuberculosis mycobacterial infections*. 5ª. Ed. New York, McGraw-Hill. 2006. p.71-6.
3. Cavalcante SC. Abordagens inovadoras para o controle da tuberculose na cidade do Rio de Janeiro. Tese de doutorado. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). 2007. 213p.
4. Brasil. Ministério da Saúde. FUNASA. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. Brasília, DF, 2002. 100p.
5. Sinfield RNM, Haves S, Molyneux EM, Graham SM. Risk factors for TB infection and disease in young childhood contacts in Malawi. *Ann Trop Pediatr* 2006;26(3):205-13.
6. Caldeira ZM, Sant'Anna CC, Aide MA. Tuberculosis contact tracing among children and adolescents, Brazil. *Rev Saude Publ* 2004;38:339-45.
7. Beyers N, Gie RP, Schaaf HS, Van Zyl V, Talent JM, Nel ED, Donald PR. A prospective evaluation of children under the age of 5 years living in the same household as adults with recently diagnosed pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(1):38-43.
8. Behr MA, Hopewell PC, Paz AE, Kawamura ML, Schechter GF, Small PM. Predictive value of contact investigation for identifying recent transmission of *M. tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(2):465-9.
9. Schaaf HS, Michaelis AI, Richardson M, Booyesen CN, Gie RP, Warren R, Helden D, Van P, Beyers N. Adult- to-child transmission of tuberculosis: Household or community contact. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:426-31.
10. World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. WHO, 2006.
11. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. *J Bras Pneumol* 2004; 30 (suppl.1): S57-S86.
12. Sneag DB, Schaaf HS, Cotton MF, Zar HJ. Failure of chemoprophylaxis with standard anti-tuberculosis agents in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis cases. *Ped Infect Dis J* 2007;26:1142-6.
13. Pinheiro MCAC. Estudo descritivo do tratamento da infecção latente por tuberculose do Programa de controle de Tuberculose Hospitalar da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Dissertação de mestrado. Programa de Clínica Médica da Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). 2007, 119p.
14. Oliveira MGR, Camargos PAM. Profilaxia da tuberculose perinatal. In: Couto JCF, Andrade GMQ, Tonelli E. *Infecções perinatais*. Belo Horizonte, Medsi-Guanabara, 2006, p: 671-83.
15. Arantes GR, Almeida MMB, Nogueira PA. Monitorização das ações anti-tuberculose: implantação de uma sistemática experimental em São Paulo - Brasil. *Bol Pnem Sanit* 1995;3(2):10-25.
16. Souza FBA, Villa TCS, Cavalcante SC, Ruffino Netto A, Lopes LB, Conde MB. Peculiaridades do controle da tuberculose em um cenário de violência urbana de uma comunidade carente do Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol* 2007;33:318-22.