

Quando devemos utilizar a dessensibilização tuberculínica

When we shall use tuberculin desensitizing therapy

João Cláudio Barroso Pereira

RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(3): 237-241

Dessensibilização tuberculínica é uma das principais terapias para tuberculides. Alguns relatos de caso da doença referem apenas tratamento com drogas antituberculosas. Embora haja polêmica sobre o assunto, a dessensibilização tuberculínica possui importante papel nas reações de hipersensibilidade aos antígenos do bacilo e deve ser considerada sempre que pacientes tiverem diagnóstico de tuberculides. Este artigo descreve as indicações clínicas da dessensibilização, seu preparo, posologia nas diferentes formas de tuberculides e possíveis efeitos colaterais observados.

Descritores: dessensibilização imunológica, tratamento, antituberculosos, reação de hipersensibilidade.

ABSTRACT

Tuberculin desensitizing therapy is one of the main treatment to tuberculids. Some case reports refer to treatment using antituberculous drugs only. Even though there are polemics about this subject, desensitizing therapy plays an important role in the hypersensitivity reactions to the tuberculous antigens and must be considered whenever patients have diagnosis of tuberculids. This article describes clinical indications for using desensitizing therapy, its preparation, posology and possible collateral effects observed.

Keywords: desensitization, immunologic, therapy, antitubercular agents, hypersensitivity reaction.

Introdução

As tuberculides representam um grupo de doenças raras, com espectro clínico variado resultante de uma reação alérgica a tubérculo-proteína do bacilo de Koch. A reação alérgica é do tipo hipersensibilidade tardia, à distância de um suposto foco de bacilo, sendo este em quantidade ínfima, ou até mesmo inexistente de bactéria, sem condições de causar tuberculose doença, porém liberando tuberculina suficiente para provocar manifestações oftalmológicas, assim como quadros reumatológicos e dermatológicos¹⁻⁴.

O diagnóstico das tuberculides depende, além da sintomatologia clínica, de outros critérios que são:

- 1) Prova tuberculínica forte reatora (maior ou igual a 15mm);
- 2) Teleradiografia de tórax normal, afastando doença em atividade;
- 3) Sorologias e marcadores negativos que excluem doenças que podem ocorrer de modo similar;
- 4) História de tuberculose ou de contato domiciliar com tuberculose pulmonar;
- 5) Resposta favorável ao tratamento, incluindo a dessensibilização tuberculínica^{1-3,5-7}.

O objetivo deste artigo é descrever as indicações clínicas para o emprego da dessensibilização, analisando

1. Médico do Setor de Emergência do Hospital Municipal Nelson de Sá Earp - Município de Petrópolis – RJ. Médico Tisiologista do Centro de Saúde Santa Maria – Município de Belford Roxo – RJ.

Local de realização: Policlínica Geral do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: João Cláudio Barroso Pereira. Rua Silva Guimarães, 61 / 301 Tijuca 20521-200 Rio de Janeiro - RJ. Tel (21) 2288-2514. E-mail jclaudiobarroso@terra.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 25/06/2005 e aceito no dia 23/08/2005, após revisão.

o preparo das soluções, modo de uso e possíveis efeitos colaterais.

Patogenia da tuberculose e o binômio alergia-imunidade

Após inalação de partículas contendo o bacilo da tuberculose, a bactéria alcança os alvéolos onde sofre fagocitose pelos macrófagos residentes nas vias respiratórias, sendo removido para interstício. Passado algumas horas, o bacilo se multiplica no alvéolo e interstício e a partir destes focos iniciais de proliferação, há uma tentativa de disseminação pela via linfática e hematogênica. Se o bacilo não for contido pelo sistema imunológico do hospedeiro ou por meio dos tuberculostáticos, a doença evoluiu para as formas disseminadas, muitas vezes fatais^{1,2,5}. Na maioria dos casos, o indivíduo infectado apresenta uma resposta imunológica celular específica ao bacilo de Koch, impedindo a replicação e extinguindo a maioria dos focos infectantes. Apesar de haver cura clínica do processo, os pacientes continuam albergando o *Mycobacterium* no interior das células do sistema macrófago-mononuclear. No futuro, tais pacientes poderão vir a adoecer, através da reativação de focos quiescentes ou após nova exposição ao patógeno^{1,2,5}. De um modo geral, somente 10 a 20% das pessoas infectadas vão desenvolver a doença, em 80 a 90% dos restantes a doença será contida^{1,6} e em menos de 1% dos casos poderão desenvolver alergia ao bacilo².

$$L \Rightarrow \frac{\uparrow N + \uparrow V + H}{\downarrow R . (n + a)}$$

Figura 1 - Equação de Rich. Na análise da equação de Rich, o estabelecimento da lesão (L) necessita de fatores ou condições desfavoráveis ao hospedeiro, colocados no numerador, que são: número de bacilos (N); "virulência" dos bacilos (V); hipersensibilidade do hospedeiro ao bacilo (H). Já no denominador desta equação estão os fatores favoráveis ao paciente, que são: resistência natural orgânica (Rn); imunidade adquirida (Ra).

Em relação ao bacilo da tuberculose, observa-se que tanto a imunidade quanto a alergia são fenômenos independentes e não associados entre si, desenvolvendo-se simultaneamente em pacientes portadores de tuberculose e nos contactantes sadios. A hipersensibilidade não implica em resistência ou imunidade específica, apesar dos pacientes com prova tuberculínica positiva poderem ser mais resistentes aos contágios, uma vez que têm imunidade e não porque são sensíveis a

tuberculina¹. A resistência ou imunidade adquirida pode inclusive permanecer intacta, mesmo depois de abolida a hipersensibilidade tuberculínica por dessensibilização^{1,2}. Rich, por meio de seu postulado ou equação, foi quem melhor sintetizou e explicou o papel do binômio alergia-imunidade sobre condições favoráveis e desfavoráveis ao desenvolvimento da tuberculose-doença^{1,5,6}. Indivíduos adoecem após contágio, em virtude da quantidade e virulência dos bacilos, das condições de resistência, imunidade e hipersensibilidade do hospedeiro⁵ (Figura 1). Pode-se também, por analogia, interpretar o postulado de Rich usando um enfoque conceitual das tuberculides (Figura 2).

$$L \Rightarrow \frac{\uparrow H}{R . (n + a)}$$

Figura 2 - Postulado de Rich aplicado as tuberculides. Ao se adaptar a definição das tuberculides no Postulado de Rich, comparando a mesma equação para tuberculose, observa-se que há quantidade insuficiente de bacilos para produzir doença, logo, o número de bacilos e a virulência tendem a zero. A hipersensibilidade, a característica primordial das tuberculides, se desenvolve de maneira exacerbada. Já a resistência, que independe de fenômenos alérgicos, permanece inalterada.

O tratamento das tuberculides e a dessensibilização tuberculínica

De um modo geral, para o tratamento das tuberculides, empregam-se dessensibilização tuberculínica, tuberculostáticos e corticóides^{1,2,8,9}. Podemos, por analogia, comparar o tratamento das tuberculides a um triângulo equilátero, no qual em seu interior se encontra a doença (no caso a tuberculide) e em cada ponta do triângulo as suas terapias preconizadas, destacando-se a dessensibilização com PPD, o uso de tuberculostáticos e a corticoterapia^{1,2} (Figura 3).

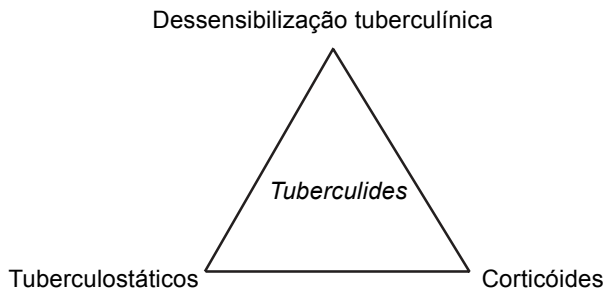


Figura 3 - Esquema de tratamento das tuberculides.

Tuberculostáticos

Tuberculostáticos são empregados quando houver indícios de tuberculose em atividade associada a manifestações de hiperergia tuberculínica. Nas tuberculides oculares, são sempre utilizados, anteriormente a dessensibilização tuberculínica. A monoterapia com isoniazida é indicada quando houver necessidade de quimioprofilaxia, principalmente de contactantes².

Corticóides

Corticoterapia sistêmica é utilizada na fase aguda dos sintomas. A corticoterapia tópica sob forma de colírios, cremes ou pomadas pode ser empregada nas manifestações oculares e cutâneas, porém tem sido observado que somente com a terapia tópica não foi possível controlar a sintomatologia^{2,5,7}.

Dessensibilização tuberculínica

A dessensibilização ou hipossensibilização tuberculínica consiste em administrar injeções semanais de tuberculina bruta diluída. Esta terapia é empregada visando minimizar ou abolir a reação de hipersensibilidade e os sintomas associados^{1,2}. São descritas algumas maneiras de se amenizar a resposta de hiperergia tuberculínica, como o BCG aplicado por via oral e o PPD aplicado por via endovenosa; entretanto, no nosso meio, o método mais usado é a dessensibilização tuberculínica por via subcutânea^{1,2}.

As indicações de uso da dessensibilização são as tuberculides oculares^{1-5,8}, dermatológicas^{2,3,6,8} e articulares⁶⁻¹⁰ associadas ao quadro de hiperergia tuberculínica confirmada pela prova tuberculínica maior ou igual a 15mm^{1,2,7} (Quadro 1). No tratamento do reumatismo de Poncet, é rotina do Serviço da Policlínica do Rio de Janeiro utilizar somente a dessensibilização tuberculínica^{1,9}.

Quadro 1 - Indicações para emprego da dessensibilização tuberculínica na prática clínica.

<p>Estados clínicos associados a hiperergia tuberculínica;</p> <p><i>Tuberculides oculares:</i> uveíte anterior, irite ou iridociclite, ceratoconjuntivite flictenular, corioretinite;</p> <p><i>Acometimento reumatológico:</i> osteoartrópia de Poncet;</p> <p><i>Formas dermatológicas:</i> tuberculides papulo-necróticas, líquen escrofuloso, eritema indurado de Bazin e eritema nodoso;</p> <p><i>Sistêmicas:</i> febre.</p>

No Serviço de Pneumologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro, o Prof. Afonso B. Tarantino e o Dr. Fernando Carneiro introduziram e difundiram a técnica de dessensibilização ou hipossensibilização tubercu-

línica, tendo o Dr. Júlio Guimarães mantido um Serviço de Dessensibilização, durante quase 20 anos com bons resultados obtidos¹, principalmente nos casos diagnosticados de uveítes por hipersensibilidade (tuberculides oftalmológicas), com regressão da sintomatologia ocular, e algumas vezes sem perda da visão.

Preparo da solução

A tuberculina empregada, PPD-Rt 23 - 2UT é preparada rigorosamente pela Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária, usando soro fisiológico, além de conter estabilizadores fosfatos, quinosol e Tween 80, sendo uma unidade de tuberculina equivalente a 0,04 microgramas e 2UT em 0,1ml. A solução é fabricada em frascos de 20ml e conservada a 4°C¹. Alguns cuidados são usados no preparo das soluções de dessensibilização tuberculínica. As soluções são sempre preparadas por profissionais de saúde (enfermagem ou médico) qualificados e com treinamento no preparo da vacina e na técnica de aplicação. É importante, além da assepsia dos profissionais, utilizar luvas estéreis e rigorosa assepsia do frasco de tuberculina e dos diluentes. Agulhas e seringas estéreis que servem para aspirar as soluções são usadas separadamente para cada frasco de solução produzida e, após uso, descartadas em recipientes adequados¹.

Para se obter a solução ou "vacina" de dessensibilização, se dilui a tuberculina bruta em água destilada. Os frascos empregados são de 5ml e quando se preparam as soluções retiram-se sempre 0,5ml dos frascos dos solventes, uma vez que este volume corresponde ao volume de tuberculina bruta e/ou diluída a ser acrescentada para formar a solução. As

Quadro 2 - Preparo de vacinas de dessensibilização.

<p>Solução (PPD bruto ou diluído + diluente)</p> <p>Diluente corresponde a água destilada</p> <p>Solução 1:10 (TBK1) = 0,5ml PPD-RT 23-2UT (tuberculina bruta) + 4,5ml de diluente (água destilada)</p> <p>Solução 1:100 (TBK2) = 0,5ml sol.1:10 + 4,5ml de diluente (água destilada)</p> <p>Solução 1:1000 (TBK3) = 0,5ml sol.1:100 + 4,5ml de diluente (água destilada)</p> <p>Solução 1:10.000 (TBK4) = 0,5ml sol 1:1000 + 4,5ml de diluente (água destilada)</p> <p>Solução 1:100.000 (TBK5) = 0,5ml sol. 1:10.000 + 4,5ml de diluente (água destilada)</p> <p>Solução 1:1.000.000 (TBK6) = 0,5 ml sol. 1:100.000 + 4,5ml de diluente (água destilada)</p> <p>Solução 1:10.000.000 (TBK7) = 0,5 ml sol. 1:1.000.000 + 4,5ml de diluente (água destilada)</p>
--

soluções são identificadas de acordo com a concentração que possuíam e ordenadas de forma decrescente, indo da mais concentrada para a menos concentrada. Para formar a solução mais concentrada (TBK1), acrescenta-se 0,5ml de PPD ao frasco de água destilada, preparando solução 1:10. A solução (TBK2) com diluição 1:100 é produzida pelo acréscimo de 0,5ml da solução 1:10 (TBK1) em novo frasco de água destilada. Solução com diluição 1:1000 (TBK3) é obtida pela mistura de 0,5ml de solução 1:100 (TBK2) em novo frasco de diluente, e assim por diante, conforme descrito no quadro 2.

Forma de aplicação da dessensibilização e efeitos colaterais

O tratamento completo divide-se em fase de ataque e manutenção. Inicia-se, geralmente, com 20 sessões de tuberculoterapia com dose de ataque de 0,10ml de tuberculina bruta diluída a 1:1000 (TBK3), aumentando-se de modo gradual 0,10ml a 0,20ml, até atingir volume máximo de 1,0ml. Deve-se tomar como ponto de partida o título da solução a qual o paciente reage. Por exemplo, se o paciente responde a solução 1:1000, mantém-se durante todo tratamento a titulação correspondente. Deve-se evitar o emprego de soluções muito concentradas (TBK1 sol 1:10) e extremamente diluídas (TBK7 sol 1:10.000.000). Em relação à manutenção da vacina, o tempo de aplicação e o intervalo de aplicação entre as doses variam de acordo com as respostas individuais^{1,2,9}.

Nas tuberculides oculares, inicia-se dose de ataque de 0,10ml da solução 1:10.000 (TBK4), uma vez por semana, sendo que nos casos com sintomatologia mais acentuada pode-se usar soluções mais concentradas, com título de 1:1000 (TBK3) ou até 1:100 (TBK2). O tempo de aplicação das vacinas, durante fase de manutenção é em média 4 a 6 meses, com doses aplicadas semanalmente, durante 2 meses iniciais, e posteriormente com intervalo de 2 semanas entre as doses, até completar toda fase de manutenção.

Já na artropatia de Poncet, preconiza-se inclusive a dessensibilização tuberculínica como única terapia, apesar da polêmica levantada sobre o assunto. A dose de ataque utilizada é de 0,50ml de solução 1:1000 (TBK3) ou 1:10.000 (TBK4), atingindo em muitos casos dose máxima de 1,0ml. A manutenção leva cerca de 4 a 6 meses, com intervalo de aplicação entre as doses de 2 a 3 semanas.

Nos casos dermatológicos, a dose de ataque é de 0,1ml da solução 1:1000 (TBK3) e o intervalo de aplicação entre as doses durante manutenção é de 2 semanas.

Os critérios de observação da evolução do tratamento variam desde a melhora clínica sintomática até quase o desaparecimento dos sintomas e a diminuição da intensidade da reação ao PPD^{8,9}.

Em relação aos efeitos colaterais observados, alguns doentes apresentam prurido no local de aplicação da tuberculina. Com frequência, há também queixas inespecíficas de cefaléia durante tratamento. A tuberculoterapia é contra-indicada no tratamento da tuberculose em atividade, sendo empregada apenas como terapia complementar para todas as formas de tuberculides. Auxilia geralmente na diminuição ou desaparecimento dos sintomas^{1,9}. Pode haver recidivas, em prazos variáveis, necessitando reiniciar dessensibilização. Em outros casos, a sintomatologia pode regredir completamente e não apresentar mais recidiva⁹.

Comentários finais

Há muitos questionamentos sobre a existência e tratamento das tuberculides na literatura. A maioria dos autores crê que as tuberculides nada mais são do que outra forma de apresentação da tuberculose extrapulmonar e sua terapia seria feita com tuberculostáticos e eventualmente corticosteróides^{5,7,10}. Outra corrente defende a teoria de que as tuberculides seriam manifestações distintas das formas extrapulmonares, e para que pudessem existir seria necessário que o paciente, em alguma época de sua vida, tenha pelo menos sido sensibilizado, por pequena quantidade de bacilos, não apresentando doença, porém liberando tuberculina na circulação e provocando sintomas reumatológicos, dermatológicos e mais comumente oculares. Este mesmo grupo preconiza o uso da dessensibilização tuberculínica associada aos tuberculostáticos e às vezes ao corticóide, como terapia das mais diversas formas de tuberculides^{1,2,4,9}. Até o momento, muito pouco foi comprovado sobre a eficácia da dessensibilização tuberculínica no tratamento da hipersensibilidade ao PPD. Há somente vagos relatos sobre o método, nos compêndios de pneumologia⁹.

Podemos concluir que, apesar de raras, as tuberculides podem ter graves conseqüências como perda da visão e limitação das articulações pela dor. Um estudo mais aprofundado sobre o assunto poderá, de algum modo, fornecer esclarecimentos sobre tópicos ainda pendentes, relacionados a dados epidemiológicos, diagnóstico e inclusive podendo confirmar ou não a eficácia da dessensibilização tuberculínica como tratamento das tuberculides.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tarantino AB. Doenças pulmonares. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1997. p.329-37.
 2. Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. Tuberculose - Epidemiologia, diagnóstico e tratamento em Clínica e Saúde Pública. Rio de Janeiro: Medsi; 1993. p.487-90.
 3. Kritiski AL, Conde MB, Souza GRM. Tuberculose: do ambulatório à enfermaria. São Paulo: Atheneu; 2000. p.91-3.
 4. Silva LC. Conduas em Pneumologia. Rio de Janeiro: Revinter. 2001. p.430.
 5. Veronese RML, Morterá DA. Oftalmologia clínica. Rio de Janeiro: Cultura Médica 2001. p.555-9.
 6. Ruffino Neto A. A carga da tuberculose: reflexões sobre o tema. Editorial. J Bras Pneumol 2004;30:307-9.
 7. Oréfice F. Uveíte clínica e cirúrgica. Tuberculose. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2000. p.415-41.
 8. Mariani B. Present applications of tuberculin desensitizing therapy. Folia Allergol (Roma) 1969;16(4):439-41.
 9. Seda H. Reumatologia. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1982. p.68-86.
 10. Sincock DE, Mukherjee D, Gendi NST. Poncet's disease – a novel cause of non compliance with anti-tuberculous drugs. Respiratory Medicine 2004;98:795-7. ■
-