

Artigo original

Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose Latente

Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis

Michelle Cailleaux-Cezar¹

RESUMO

A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é, na maioria dos casos, inicialmente contida pelo sistema imune e se torna latente. No entanto, a qualquer tempo, a doença pode se instalar, significando uma nova fonte de transmissão para a infecção de outras pessoas.

O diagnóstico da tuberculose latente é feito pela positividade do teste tuberculínico associado à exclusão de tuberculose ativa.

As indicações para o tratamento da tuberculose latente são estabelecidas de acordo com a endureção do teste tuberculínico e com o risco de adoecimento. A isoniazida ainda é o fármaco de escolha recomendado para o tratamento da tuberculose latente no Brasil, na dose de 5-10 mg/kg (até a dose máxima de 300 mg/dia) diariamente durante seis meses.

Descritores: Tuberculose pulmonar/diagnóstico; Tuberculose pulmonar/terapia; Tuberculose latente/diagnóstico; Tuberculose latente/terapia.

ABSTRACT

Infection with *Mycobacterium tuberculosis* is, in most cases, initially contained by the immune system and becomes latent. However, the disease can recur at any time, creating a new source of tuberculosis transmission.

The diagnosis of latent tuberculosis is carried out on the basis of a positive tuberculin skin test result and the exclusion of active tuberculosis by the evaluation of symptoms and chest X-ray findings.

The indications for the treatment of latent tuberculosis are established according to the tuberculin skin test induration and the risk of developing active tuberculosis. In Brazil, the drug of choice for the treatment for latent active tuberculosis is still isoniazid, at a daily dose of 5-10 mg/kg (up to a maximum of 300 mg/day) for six months.

Keywords: Tuberculosis, pulmonary/diagnosis; Tuberculosis, pulmonary/therapy; Latent tuberculosis/diagnosis; Latent tuberculosis/therapy.

1. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Michelle Cailleaux-Cezar. Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, 6º andar, Ilha do Fundão. CEP: 21941-590, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. 55 21 2562-2432. Fax: 55 21 2562-2853. E-mail: cailleaux@hucff.ufrj.br.

INTRODUÇÃO

A transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* se faz por via aérea e de pessoa com tuberculose ativa (caso índice) para pessoa que tenha convívio próximo e frequente (contato). A transmissão é influenciada fundamentalmente por características do caso índice e depende de fatores, como o número de bactérias exaladas e a natureza da exposição (1). Indivíduos com infecção latente pelo *M. tuberculosis* (tuberculose latente) possuem o risco de evoluir da condição de infecção latente para doença ativa, sobretudo nos dois primeiros anos após a infecção ou na presença de situações em que o sistema imune possa estar comprometido (2). Assim, contatos intradomiciliares de pacientes com tuberculose pulmonar (contato de, pelo menos, 200 h de exposição a focos com bacilosopia positiva ou de 400 h de exposição a focos com cultura positiva) possuem um maior risco de infecção, principalmente quando há atraso no diagnóstico da doença (3,4). Entre os indivíduos soronegativos para HIV, aproximadamente 30% dos que são contatos de paciente com tuberculose pulmonar se infectam (1). Desses, 5% desenvolvem tuberculose ativa em 2 anos, e outros 5% a desenvolvem depois dos 2 primeiros anos de infecção pelo bacilo (1). Um estudo de tipo coorte realizado no Rio de Janeiro demonstrou que a incidência de tuberculose ativa nos 2 primeiros anos após o contato com o caso índice foi de 3,2%, com uma taxa de incidência de tuberculose estimada em 1.649/100.000 habitantes (5). Os indivíduos soropositivos para o HIV e infectados pelo *M. tuberculosis* apresentam de 21 a 34 vezes mais chance de desenvolver a tuberculose ativa do que os soronegativos para o HIV.

DIAGNÓSTICO

No nosso meio, o diagnóstico da tuberculose latente é feito pela interpretação do teste tuberculínico (TT) em função do cenário epidemiológico em indivíduos sem evidências de tuberculose ativa (6).

Teste tuberculínico (TT)

A interpretação do TT requer conhecimentos sobre o antígeno utilizado, imunologia da reação ao antígeno e técnicas de administração e de leitura, bem como sobre o resultado de experiências epidemiológicas e clínicas. A reação à tuberculina intradérmica é do tipo hipersensibilidade tardia, que representa a reação a um hapteno, é mediada por células T e só produz reações na derme quando houver infecção pelo *M. tuberculosis*. A hipersensibilidade é demonstrada pela presença de endurecimento cutâneo no local da injeção (face anterior do antebraço, usando-se a técnica intradérmica de Mantoux) da tuberculina depois de 10 h, que chega ao máximo de 48-72 h, desaparecendo lentamente em alguns dias. A tuberculina é produzida pelo *M. tuberculosis* e se difunde nos

meios líquidos de cultura. A melhoria na obtenção da tuberculina resultou em um derivado proteico purificado (PPD). A infecção é demonstrada, através do TT, de 2-12 semanas após o contato. No Brasil, a tuberculina utilizada é o PPD RT23 na dose de 0,1 ml, que contém duas unidades de tuberculina. O resultado do TT é registrado em mm (7-9).

Muitos estudos têm comprovado ser possível interpretar resultados do TT em indivíduos previamente vacinados com BCG (10,11). Dois anos após a vacinação com BCG, é grande a porcentagem de não reatores ao TT entre os vacinados (10). A proposta internacionalmente aceita, que recomenda a prática de realizar o TT de maneira seriada para a detecção de tuberculose latente em populações de risco, não discrimina os indivíduos previamente vacinados com BCG (1).

Ensaio para detecção de interferon-gama

Os *interferon-gamma release assays* detectam a sensibilidade ao *M. tuberculosis* ao medir a liberação de interferon-gama em resposta aos antígenos que representam o *M. tuberculosis*. Há dois desses ensaios disponíveis comercialmente (12): QuantiFERON®-TB Gold (Cellestis Inc., Valencia, CA, EUA) e T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, Reino Unido). Esses testes ainda não estão adequadamente validados em locais com elevada prevalência de tuberculose e, portanto, não são recomendados para o uso na rotina diagnóstica de tuberculose latente em nosso meio (6,9).

RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que programas de controle de tuberculose priorizem o tratamento para a tuberculose latente em indivíduos infectados pelo HIV com TT \geq 5 mm e em indivíduos assintomáticos recentemente infectados (conversão tuberculínica). Com relação aos contatos, apenas lactentes e crianças teriam prioridade (13). A recomendação da OMS parece ter como principal alvo os países com elevada prevalência de tuberculose. Segundo a OMS, em 2010, 2,3 milhões de indivíduos soropositivos para o HIV foram avaliados para a tuberculose, e 178.000 entre aqueles com tuberculose latente iniciaram o tratamento (o dobro de 2009), mas os esforços devem ser intensificados para atingir os objetivos do plano global de fornecer a avaliação para tuberculose para todos os soropositivos atendidos e a administração de tratamento para a tuberculose latente para todos os elegíveis até 2015 (14).

No consenso redigido pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), pela (ATS) e pelo *Infectious Disease Society of America*, é recomendado que o tratamento para a tuberculose latente seja oferecido a todas as pessoas infectadas que sejam consideradas de alto risco para desenvolver a tuberculose, independentemente da idade e do status HIV (7,15). Assim, naquele consenso, além de portadores de HIV,

indivíduos HIV negativos, como crianças, imigrantes, moradores de rua, prisioneiros e contatos de tuberculose pulmonar ativa (independentemente de terem baciloscopia direta de escarro positiva ou não) — mesmo adultos — teriam indicação de tratamento da tuberculose latente (7,15). O CDC define como contato próximo a história de contato por mais de 4 h no mesmo espaço físico durante, pelo menos, uma semana. Entre contatos, o TT é considerado positivo se a enduração cutânea for ≥ 5 mm (7,15). Em 2008, em uma revisão sistemática, observou-se que, na investigação de contatos de casos índice de tuberculose pulmonar ativa em locais de alta incidência da doença, 4,5% apresentavam tuberculose, e 51,4% apresentavam tuberculose latente, sugerindo que essa estratégia deve ser veemente considerada para melhorar a detecção de casos e diminuir a transmissão do *M. tuberculosis* (16).

A conduta para os casos de tuberculose latente no Brasil tem sido revisitada nos últimos anos. Embora ainda não seja considerada prioritária pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose, houve um grande avanço na abordagem dos casos de tuberculose latente, sobretudo dos contatos. No Quadro 1

está apresentada a forma de interpretação do TT em função do cenário epidemiológico, assim como a conduta terapêutica a ser tomada (6,9). O manual do Ministério da Saúde considera que, para os indivíduos em uso de corticosteroides (TT ≥ 5 mm) ou portadores de diabetes mellitus (TT ≥ 10 mm), o tratamento da tuberculose latente não estaria indicado se os pacientes tiverem idade ≥ 65 anos. Em grávidas HIV negativas, é recomendado iniciar o tratamento da tuberculose latente somente após o parto e, em grávidas soropositivas para HIV, o tratamento deve ser iniciado após o 3º mês de gestação. O manual do Ministério da Saúde define empiricamente o contato de tuberculose somente como aquele que convive na mesma casa que o caso índice de tuberculose (9). As diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia utilizam a definição clássica (6), que considera contato de tuberculose aquele que tem pelo menos 200 h de exposição ao caso índice com baciloscopia direta do escarro positiva ou de pelo menos 400 h de exposição ao caso índice com baciloscopia negativa, mas com cultura positiva, sendo valorizado apenas o contato no mesmo espaço físico (fechado), independentemente do local de contato (domicílio, trabalho, etc.).

Quadro 1 - Indicações para tratamento da tuberculose latente de acordo com a enduração do teste tuberculínico (TT) e com o cenário epidemiológico (em indivíduos assintomáticos e com radiografia de tórax sem alterações sugestivas de tuberculose em atividade).

<p>TT ≥ 5 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infectados com HIV • Contatos recentes (< 2 anos) de tuberculose pulmonar vacinados com BCG há mais de 2 anos • Indivíduos não tratados para tuberculose e portadores de lesões sequelares na radiografia de tórax • Pacientes candidatos a transplantes ou transplantados • Imunossuprimidos por outras razões (uso de prednisona ≥ 15 mg/dia ou equivalente por tempo superior a 1 mês ou candidatos ao uso de bloqueadores de TNF-α^a) <p>Viragem tuberculínica (segundo TT ≥ 10 mm em relação ao primeiro TT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trabalhadores do sistema prisional, cuidadores de idosos • Pessoal de laboratórios de micobactérias • Profissionais da área da saúde • Contatos recentes de tuberculose pulmonar de qualquer idade <p>TT ≥ 10 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contatos recentes (< 2 anos) de tuberculose pulmonar vacinados com BCG há 2 anos ou menos • Usuários de drogas injetáveis • Pacientes com depressão da imunidade por diabetes mellitus insulino dependente, silicose, linfomas, neoplasias de cabeça, pescoço e pulmão, ou submetidos a procedimentos, como gastrectomia, hemodiálise, <i>bypass gastrointestinal</i> • Populações indígenas <p>Independentemente do TT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indivíduos HIV positivos com história de contato recente (< 2 anos) com tuberculose pulmonar bacilífera ou apresentam imagem radiográfica de seqüela de tuberculose pulmonar sem história prévia de tratamento para tuberculose
--

^aCandidatos ao uso de bloqueadores de TNF- α devem completar pelo menos 1 mês de tratamento para a tuberculose latente antes do início da terapia.

Obs: A repetição do tratamento da tuberculose latente deve ser considerada quando da persistência da imunodepressão (a cada 2 ou 3 anos) ou re-exposição a focos bacilíferos (sempre que ocorrer).

Adaptado de Tarantino e Meziés et al. (8,11).

ESQUEMAS DE TRATAMENTO

O impacto do tratamento para a tuberculose latente foi estudado, inicialmente, em grande escala nas décadas de 1950 e 1960, se estendendo até a década de 1980. Foi observada uma redução significativa (de 54% a 88%) na incidência de adoecimento durante o primeiro ano e, também, nos anos subsequentes (17-20). O tratamento da tuberculose latente visa reduzir a população bacteriana em estado de latência ou em lesões radiograficamente “invisíveis” e é baseado em três fatores: probabilidade de infecção, probabilidade de adoecimento e risco de hepatotoxicidade (21).

Há três esquemas terapêuticos recomendados pela ATS para o tratamento de adultos com tuberculose latente. As medicações utilizadas variam em doses, efeitos adversos e qualidade de acompanhamento. Os regimes utilizados são isoniazida por 9 meses, isoniazida por 6 meses ou rifampicina por 4 meses. Esses regimes são categorizados de acordo com a evidência científica já encontrada, segundo a força de recomendação (A: regime de escolha; B: regime alternativo; C: oferecer quando o regime de escolha ou alternativo não podem ser utilizados; D: não deve ser, de maneira geral, oferecido; e E: nunca deve ser utilizado) e a qualidade da evidência para recomendação (I: há, no mínimo, um ensaio clínico randomizado com desfechos clínicos; II: ensaios clínicos não randomizados ou conduzidos em outras populações; e III: opinião de especialistas). Enquanto o regime com isoniazida por 9 meses com administração diária possui nível de evidência All, aquele com a administração duas vezes por semana possui o nível BII. Já o uso de isoniazida por 6 meses com administração diária é de nível BII, e aquele com a administração duas vezes por semana é de nível BI (HIV negativos) e CI (HIV positivos). O uso de rifampicina diariamente por 4 meses apresenta nível BII (HIV negativos) e BIII (HIV positivos). O regime a ser escolhido deve ser avaliado com o paciente, devendo-se considerar os possíveis efeitos adversos, o tempo de uso e as interações medicamentosas. Devido aos relatos de dano hepático grave e mortes (7,22), o esquema rifampicina e pirazinamida não deve ser mais oferecido para o tratamento da tuberculose latente (nível DII). Considerando-se que o longo tratamento para a tuberculose latente é um dos fatores que prejudica a adesão, um ensaio clínico multicêntrico (com centros nos Estados Unidos, Canadá, Espanha e Brasil), patrocinado pelo CDC e que incluiu em torno de 8.000 voluntários com tuberculose latente, observou que um esquema de tratamento supervisionado de rifapentina associada à isoniazida, administrado uma vez por semana durante 3 meses, foi tão efetivo quanto o esquema padrão de isoniazida diária por 9 meses. Os resultados do estudo foram apresentados no Congresso da ATS de 2011 e deverão ser publicados ainda este ano (23).

A isoniazida é a droga de escolha para o tratamento para a tuberculose latente no Brasil, na dose de 5-10 mg/kg (até a dose máxima de 300 mg/dia), diariamente, durante 6 meses (6,9). A isoniazida é uma hidrazida derivada do ácido isonicotínico, com alto poder bactericida contra os bacilos em replicação. É rapidamente absorvida e prontamente se difunde pelos fluidos e tecidos. A via de administração é usualmente oral, mas pode ser intramuscular em pacientes graves. As contraindicações são hipersensibilidade e doença hepática em atividade. Os cuidados durante o uso são a avaliação dos níveis de transaminases hepáticas em pacientes com doença hepática prévia e reposição concomitante de piridoxina (10 mg/dia) em pacientes com risco de neuropatia periférica (desnutrição, alcoolismo e diabetes). Os efeitos adversos descritos são reações cutâneas de hipersensibilidade, neuropatia periférica, se há deficiência de piridoxina, e outros menos comuns, como neurite ótica, psicose tóxica e convulsões generalizadas. A hepatite é rara. A isoniazida pode aumentar a concentração sérica de fenitoína e carbamazepina. A absorção de isoniazida pode ser prejudicada pelo uso de hidróxido de alumínio (24).

Em uma coorte prospectiva que avaliou 11.141 pacientes submetidos ao tratamento para a tuberculose latente com isoniazida entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995, 11 pacientes apresentaram hepatotoxicidade (0,1% entre os que iniciaram o tratamento e 0,15% entre os que o terminaram). A incidência de hepatotoxicidade aumentou com a idade, havendo uma tendência para uma maior incidência em mulheres e brancos. Apenas um paciente foi hospitalizado devido à hepatotoxicidade, e todos os 11 pacientes com hepatotoxicidade se recuperaram sem sequelas (25). Outros estudos realizados nos EUA observaram hepatotoxicidade de 0,3-1,0%, sem constatação de mortes ou hospitalizações derivadas dos efeitos adversos (26,27). Um relatório do CDC mostrou que 17 casos (15 adultos e 2 crianças) de eventos adversos sérios (hepatotoxicidade) associados ao tratamento da tuberculose latente com isoniazida foram relatados entre 2004 e 2008. Cinco pacientes foram submetidos a transplante hepático. Cinco pacientes morreram, incluindo um submetido ao transplante. Naquele relatório, foi reforçada a importância do monitoramento clínico contínuo dos pacientes submetidos ao tratamento da tuberculose latente para a detecção (embora rara, mas grave) de eventos adversos entre pacientes de qualquer idade (28).

Não há evidência científica quanto ao melhor esquema para o tratamento da tuberculose latente em contatos de pacientes portadores de bacilos resistentes. Teoricamente, esses contatos devem ser tratados com os medicamentos aos quais os bacilos sejam sensíveis, mesmo com aqueles com menor poder bactericida ou bacteriostático (29).

REFERÊNCIAS

1. Small, PM, Fujiwara PI. Management of Tuberculosis in the United States. *N Eng J Med.* 2001;345(3):189-200.
2. Dunlap EM, Briles DE. Immunology of Tuberculosis. *Med Clin North Am.* 1993;77(6):1235-51.
3. Rose Jr CE, Zerbe GO, Lantz SO, Bailey WC. Establishing Priority during Investigation of Tuberculosis Contacts. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(4):603-9.
4. GOLUB J. E. et al. Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):24-30.
5. Cailleaux-Cezar M, de A Melo D, Xavier GM, de Salles CL, de Mello FC, Ruffino-Netto A, Conde MB. Tuberculosis incidence among contacts of active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 Feb;13(2):190-5.
6. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):1018-48.
7. American Thoracic Society. Target Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:S221-47.
8. Tarantino. 5ª Edição. Guanabara Koogan; 2002.
9. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil. 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf
10. Ruffino- Netto A, Almeida MCP, Gomes DLS. Alergia tuberculínica pós-vacinação com BCG intradérmico e pós-infecção natural. *Rev Div Nac Tub.* 1976;20(77):19-27.
11. Menzies R, Vissandjee B. Effect of Bacille Calmette-Guérin Vaccination on Tuberculin Reactivity. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:621-5.
12. Centers for Diseases Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection — United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(RR-05):1-25.
13. World Health Organization. Implementing the WHO STOP TB Strategy. Geneva, WHO, 2008. Disponível em <http://www.who.int/tb/publications/2008/en/index.html>
14. World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO report, 2011. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/pdf/full_report.pdf
15. American Thoracic Society/Centers for Diseases Control and Prevention/Infectious Diseases Society. Controlling Tuberculosis in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical care Medicine.* 2005;172:1169-1227.
16. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2008 Jun;8(6):359-68. Epub 2008 Apr 29
17. Comstock GW. Isoniazid prophylaxis in an undeveloped area. *Am Rev of Respir Dis.* 1962;86:810-22.
18. Comstock GW, Woolpert SF, Baum C. Isoniazid Prophylaxis among Alaskan Eskimos: A Progress Report. *Am Rev of Respir Dis.* 1974;110:195-7.
19. Comstock GW, Baum C, Snider D E Jr. Isoniazid Prophylaxis among Alaskan Eskimos: A Final Report of the Bethel Isoniazid Studies. *Am Rev of Respir Dis.* 1979; 119:827-30.
20. Comstock GW. Preventive therapy. *The Mycobacteria: A Sourcebook.* New York, Marcel Dekker. 1984:1071-1082.
21. American Thoracic Society. Preventive Therapy of Tuberculous Infection. *Am Rev of Respir Dis.* 1974;110:371-4.
22. Centers for Diseases Control and Prevention. Update: Adverse Event Data and Revised American Thoracic Society/CDC Recommendations Against the Use of Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of latent Tuberculosis Infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(31):735-9.
23. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis S, Weiner M, Wing D, Conde MB et al. Three Months of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid for the Treatment of Latent M. tuberculosis Infection: The PREVENT TB Study. CDC.org [homepage on the Internet]. Atlanta: Centers for Diseases Control and Prevention. [release May 16, 2011] Available from: <http://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/PREVENTTBPressRelease.html>
24. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. 3ª Edição. 2003. Disponível em: <http://www.who.com/whosites/tbhome/tbpublications>.
25. Nolan C.M, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity Associated with Isoniazid Preventive Therapy. *JAMA.* 1999; 281(11):1014-18, 1999.
26. Marks SM, Taylor Z, Quall LN, Shrestha-Kuwahara RJ, Wilce MA, Nguyen CH. Outcomes of Contact investigations of infectious tuberculosis patients. *AM J Respir Crit Care Med.* 2000;162: 2033-8.
27. Lobue P.A, Moser KS. Use of Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection in a Public Health Clinic. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:443-7.
28. Centers for Diseases Control and Prevention. Severe Isoniazid-Associated Liver Injuries Among Persons Being Treated for Latent Tuberculosis Infection - United States, 2004—2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(08):224-9.
29. Feja K, McNelley E, Tran CS, Burzynski J, Saiman L. Management of pediatric multidrug-resistant tuberculosis and latent tuberculosis infections in New York City from 1995 to 2003. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(10):907-12.