

# Tuberculose infantil: tratamento e problemas relacionados

## Childhood tuberculosis: treatment and its interactions

Marcelle de Lima Ferreira, Raoni Schroeder Borges, Thais Cristina Mendonça Nogueira,  
Luciana Cordeiro da Rocha & Marcus Vinícius Nora de Souza\*

**RESUMO** – Em nossos dias, Tuberculose (TB) se tornou novamente um grave problema de saúde pública mundial, tendo sido declarado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), um problema de proporções mundiais em 1993. Vários fatores foram responsáveis pelo aumento dos casos de TB no mundo, podendo-se destacar precárias condições sociais, imigrações, o advento de cepas multi-resistentes aos diferentes tipos de fármacos utilizados no combate à TB, a ausência de novos fármacos no mercado e pessoas infectadas com o vírus HIV. Atualmente, de acordo com estatísticas, a cada ano, TB é responsável por aproximadamente 8.8 milhões de novos casos, dos quais destes, mais de 2 milhões de pessoas morrem. Neste contexto, TB em crianças com menos de 15 anos, representa mais de 6% de todos os casos descritos, ou seja, duas crianças mortas a cada minuto. Devido à importância da TB no mundo, especialmente em países em desenvolvimento, o objetivo deste artigo é divulgar o tratamento da TB em crianças.

**PALAVRAS-CHAVE** – Tuberculose, crianças, tratamento.

**SUMMARY** – Nowadays, Tuberculosis (TB) has becoming again a global health problem, which was declared by World Health Organization (WHO) a worldwide problem in 1993. Several circumstances are responsible for increase TB cases in the world, such as poor socioeconomic conditions, immigration, the advent of multidrug resistant strains (MDR), the lack of new drugs in the market and people infected with HIV virus. At present, according statistics, TB are responsible for 8.8 millions of new cases and over 2 millions the death each year. In this context, childhood TB symbolized over 6 percent of all reported TB case in children with less than 15 years old, which represent two children died each minute. Due to the importance of TB in the world specially, in developing countries, this study review the treatment of this disease in children.

**KEYWORDS** – Tuberculosis, children, treatment.

## INTRODUÇÃO

Atualmente, existem 2,2 bilhões de crianças em todo o mundo; no entanto, 260 milhões destas não têm acesso a serviços básicos de saúde, morrendo a cada dia, cerca de 30 mil crianças com menos de 5 anos de idade, ou seja, 10,6 milhões por ano. Muitas vezes, as causas dessas mortes são doenças de fácil prevenção e de baixo custo de tratamento, como sarampo, diarreia, doenças respiratórias agudas e malária. Estima-se inclusive que, aproximadamente, dois milhões de crianças poderiam ser salvas por ano, caso fossem implantados programas regulares de vacinação<sup>1</sup>.

Esse panorama é ainda mais alarmante em países pouco desenvolvidos onde a pobreza acarreta péssimas condições de saneamento básico, problemas nutricionais graves, bem como, o difícil acesso a medicamentos e vacinas. Nesses países, esses são fatores sinérgicos que refletem as condições sócio-econômicas da população, contribuindo para o aumento da mortalidade infantil e para a diminuição da expectativa de vida ao nascer. Por exemplo, no Japão essa expectativa era, em 2003, de 83 anos, já na Zâmbia, esse número

não passa de 33 anos. Outro exemplo seria a mortalidade infantil antes dos 5 anos de idade, cujo país que ocupa a primeira posição neste ranking é Serra Leoa, com 284 mortes por mil nascidos vivos, enquanto a Suécia ocupa a 192ª e última posição, com apenas 3 mortes<sup>1</sup>.

Neste contexto, sabe-se que a tuberculose (TB) e a pobreza estão intimamente relacionadas, pois as grandes aglomerações, má-nutrição e precárias condições de saneamento favorecem a infecção pela tuberculose. Sendo assim, a associação entre tuberculose, pobreza e crianças não poderia deixar de ser bastante dramática. Alguns dados estatísticos podem confirmar a seriedade desta situação. Por exemplo, mais de 250 mil crianças desenvolvem tuberculose e 100 mil continuarão morrendo a cada ano dessa doença<sup>2</sup>. A cada minuto, duas crianças morrem de tuberculose em todo o mundo. Em países em desenvolvimento, a tuberculose é a doença que mais mata crianças. No Brasil, os dados epidemiológicos sobre tuberculose infantil apontam as seguintes taxas de incidência (por 100.000 habitantes): menores de 5 anos, 9,7; 5 a 9 anos, 5,3; e de 10 a 19 anos, 21,8<sup>3</sup>. Na África, a tuberculose em crianças é

ainda mais incidente e mais cruel, devido à co-infecção com HIV, tendo em vista que mais de 3 milhões de crianças menores de 15 anos estão vivendo com HIV/AIDS.

Sabendo-se toda a problemática relacionada à incidência da tuberculose em crianças, o objetivo deste artigo é discutir e divulgar o diagnóstico, tratamento e prevenção da tuberculose nesta classe de pacientes.

### **Problemática da administração de medicamentos em crianças**

O binômio medicamento-criança deve ser encarado de forma criteriosa, ainda no período intra-uterino, quando se devem avaliar corretamente os possíveis riscos associados aos fármacos prescritos às gestantes, já que esses podem acarretar danos ao desenvolvimento do feto. Um bom exemplo é a administração do antibiótico Cloranfenicol durante a gravidez. Este não é teratogênico, mas é capaz de provocar a "síndrome do bebê cinzento", que é uma infecção fatal que acomete recém-nascidos, caracterizada por distensão abdominal, vômito ocasional, progressiva palidez cianótica, colapso vaso-motor frequentemente acompanhado de respiração irregular e morte. Outros antibióticos também representam perigo, como as tetraciclina que se acumulam nos ossos e dentes do feto, combinando-se com o cálcio e levando ao retardamento no crescimento ósseo. Além disso, essa classe de compostos causa enfraquecimento e escurecimento do esmalte dentário, o que torna o dente da criança mais susceptível a cáries.

Outros cuidados devem ser dispensados àqueles indivíduos nascidos prematuramente (antes de 37 semanas de gestação) e aos recém-nascidos (indivíduos com tempo de gestação de 37 a 42 semanas, com idade inferior a 28 dias), pois estes apresentam organismos sujeitos às alterações biológicas, decorrentes da maturação e desenvolvimento de órgãos-chave envolvidos nos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. No entanto, as especialidades farmacêuticas para esse grupo são inadequadas quanto à formulação, dosagem, forma farmacêutica, via de administração ou ainda com relação às características biofarmacêuticas de eficácia e de segurança. Por isso, no tratamento desses indivíduos são utilizados medicamentos "off label", ou seja, aqueles utilizados fora das indicações terapêuticas aprovadas, o que torna esta prática bastante arriscada, pois não existem informações acerca da estabilidade, solubilidade e biodisponibilidade<sup>4</sup>.

Outro problema é a ausência de formulações líquidas adequadas para estes indivíduos, o que torna necessário o fracionamento a partir de formulações sólidas, utilizando-se para tal, pequenos volumes de água ou agentes suspensores/xaropes, para fármacos fracamente solúveis em água. Ambas as alternativas acarretam riscos potenciais ao recém-nascido, visto que a administração de pós misturados com um pequeno volume de água (1 a 2mL) resulta na perda de parte variável de dose e na obstrução da sonda nasogástrica e, a adição de diluentes, pode levar a efeitos locais no intestino<sup>4</sup>.

Tendo em vista os problemas acima relacionados, a prescrição de medicamentos para crianças (indivíduos entre 2 a 11 anos de idade) requer uma série de precauções especiais, pois estas não podem ser consideradas simplesmente miniaturas de adultos, visto que aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos são bas-

tante distintos se compararmos a população pediátrica e adulta. Por exemplo, a absorção das drogas é alterada em neonatos e crianças, visto que o pH gástrico destes indivíduos sofre muitas alterações desde o nascimento até os três anos de idade, quando a quantidade de ácido gástrico excretada por quilograma do peso corporal passa a ser similar àquela excretada pelos adultos. Conseqüentemente, a absorção de drogas sensíveis à acidez gástrica como penicilina G, ampicilina e amoxicilina é aumentada quando administradas oralmente em crianças, o que não acontece em adultos<sup>5</sup>.

Além disso, algumas drogas podem produzir metabólitos em crianças que estão ausentes normalmente em adultos e estes podem estar associados a efeitos tóxicos. Como exemplo, pode-se citar a teofilina, que se trata de um potente broncodilatador amplamente utilizado em doenças pulmonares obstrutivas agudas e crônicas. Quando este fármaco é administrado em crianças, ele é convertido em cafeína, o que pode contribuir para a eficácia terapêutica ou também para a toxicidade em neonatos, além de explicar os baixos níveis séricos de teofilina nestes indivíduos.

Estas particularidades dos organismos de neonatos e crianças descritas acima direcionariam as indústrias farmacêuticas ao desenvolvimento de fármacos pediátricos. Entretanto, na prática, não é isto que acontece e, quando existem fármacos para este fim, eles são muito mais caros e pouco acessíveis à maioria da população. Um bom exemplo disso são os fármacos utilizados no tratamento da AIDS, como a zidovudina, cujo custo do tratamento anual para adultos é de US\$ 175, enquanto o preço dos xaropes para as crianças custa US\$ 215, embora a quantidade gasta de princípio ativo seja três vezes menor neste último. Calcula-se, no entanto, que o custo para a sua produção não devesse passar de US\$ 40<sup>6</sup>.

A pesquisa clínica para o desenvolvimento de medicamentos pediátricos também é um problema grave, pois esbarra em questões éticas, visto que as crianças são mais vulneráveis e ainda estão em desenvolvimento. Além disso, por exemplo, para a avaliação de efeitos adversos, a criança não tem condições de descrever corretamente os sintomas, tornando-os subjetivos se comparados ao julgamento de um adulto. No Brasil, este tipo de pesquisa é realizada na fase IV, ou seja, numa fase pós-comercialização. Tal prática é mais ética, embora apresente alguns riscos, visto que pode-se levar alguns anos para se detectar algum efeito adverso grave associado ao novo medicamento.

Para tentar resolver estas questões, a União Européia aprovou em setembro de 2004, um regulamento contendo pacotes de requisitos, recompensas e medidas de apoio, que serviriam para melhorar a qualidade da investigação, do desenvolvimento e da autorização dos medicamentos pediátricos.

### **Aspectos gerais sobre a tuberculose**

A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa grave, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis*, que foi isolado primeiramente pelo alemão Robert Koch, sendo por isso também conhecido como bacilo de Koch. Essa doença é transmitida pelo ar, através da tosse ou espirro de pessoas contaminadas, e tem como sintomas mais comuns a tosse crônica persistente, febre, suor noturno, dor no tórax e perda de peso devido à falta de apetite<sup>7,8</sup>.

O *M. tuberculosis* tem grande afinidade pelo oxigênio e necessita deste para se desenvolver; por isso, a forma mais comum da tuberculose é a pulmonar. No entanto, existem também formas extra-pulmonares, que são menos incidentes, como por exemplo, a tuberculose miliar e a meningite tuberculosa.

Existem evidências bem antigas a respeito da tuberculose, como lesões encontradas em múmias do Egito e relatos médicos da Grécia e Roma antiga.

A partir do século XVIII, com o advento da revolução industrial na Europa, a tuberculose passou a ser uma grande preocupação pública, pois nesta época era comum a superpopulação e a aglomeração nas cidades, além das péssimas condições de saneamento, sendo esta doença responsável por mais de 30% de todas as mortes<sup>7,8</sup>.

Com a descoberta dos antibióticos estreptomicina (década de 1940), isoniazida e pirazinamida (década de 1950), etambutol e rifampina (década de 1960), pensou-se que a tuberculose tivesse sido controlada. Além destes fármacos, outros avanços científicos também contribuíram para o controle e cura dessa doença, como a descoberta do raio-X pelo alemão Wilhelm Conrad Roentgen, o que passou a auxiliar no diagnóstico da doença, além da vacina BCG (Bacilo de Calmette e Guérin), desenvolvida por Albert Calmette e Camille Guérin em 1906, a partir de linhagens atenuadas da tuberculose bovina<sup>7,8</sup>.

Entretanto, atualmente a tuberculose ressurgiu como um grave problema de saúde pública em todo o mundo, mas, sobretudo em países em desenvolvimento, pois está diretamente relacionada à desigualdade social, aos aglomerados populacionais, aos movimentos migratórios e ao envelhecimento da população.

Um fator extremamente importante que contribuiu para o agravamento deste quadro foi o surgimento da AIDS, na década de 1980, sendo responsável inclusive pelo aumento do número de casos de tuberculose também em países desenvolvidos. Em todo o mundo, existem cerca de 13 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS que também estão infectados pelo *M. tuberculosis*. Em 2003, foram estimados 674 mil novos casos de co-infecção HIV/TB, que correspondem a 8% de todos os novos casos de tuberculose, e ainda 229 mil mortes por TB em pessoas com AIDS (13% do total de mortes por tuberculose)<sup>9</sup>.

Além disso, o aparecimento de bacilos resistentes a fármacos consagrados no tratamento da tuberculose é outro fator preocupante na evolução dos casos de TB no mundo. Esta resistência é originada, principalmente, através da prescrição imprópria, aplicação e de monoterapia pela falta de adesão do paciente ao tratamento.

Alguns dados estatísticos podem ilustrar a gravidade da situação global da tuberculose: 1/3 da população mundial está infectada; somente em 2004, 1,7 milhões de pessoas morreram acometidas pela TB<sup>10</sup>; segundo estimativas do Ministério da Saúde. Nesse mesmo ano, existiam 50 milhões de brasileiros infectados<sup>11</sup>, o que colocou o Brasil em 16º lugar no ranking dos 22 países que concentram 80% dos casos de TB no mundo, segundo a OMS<sup>12</sup>.

#### Tratamento da tuberculose

Aproximadamente 95% dos casos de tuberculose são eficazmente curados quando o tratamento básico (Esquema I – recomendado para pacientes que nunca fi-

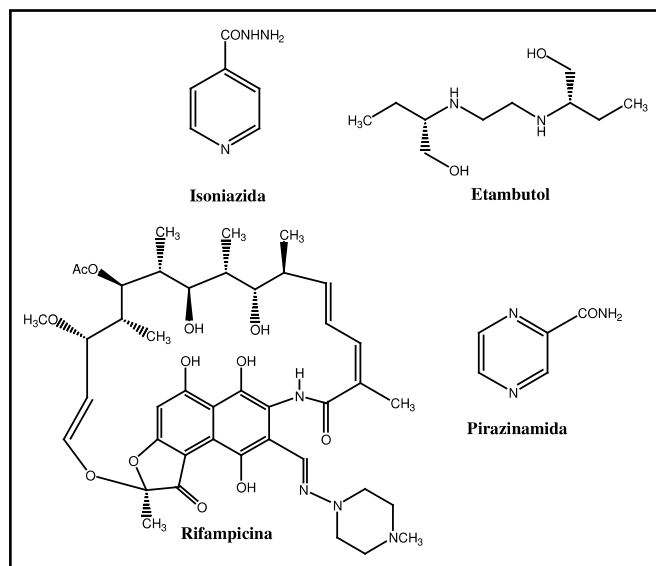


FIG. 1 - Fármacos utilizados no Esquema I de tratamento contra tuberculose.

zeram tratamento para TB ou realizaram-no por apenas 30 dias) é seguido criteriosamente. Este tem a duração de 6 meses e consiste na associação de três fármacos: isoniazida, rifampicina e pirazinamida (Figura 1). Nos dois primeiros meses, o paciente é tratado com os três medicamentos, enquanto que nos outros 4 meses seguintes, este passa a tomar apenas isoniazida e rifampicina. Este tratamento foi introduzido no Brasil em 1979, em substituição a um outro, cuja duração era de 12 meses e consistia na combinação de estreptomicina, isoniazida e ácido para-amino salicílico, que além de mais longo, era menos eficaz e mais tóxico que o tratamento atual<sup>13</sup>.

Tendo em vista os medicamentos utilizados, o tratamento da tuberculose consiste basicamente de duas etapas: eliminação dos bacilos e manutenção. A primeira visa a uma diminuição rápida da carga bacteriana e da proporção de bacilos mutantes. Já a segunda etapa objetiva a eliminação dos bacilos persistentes, bem como a prevenção de recaídas e recidivas.

A isoniazida e a rifampicina possuem o maior poder bactericida frente ao *M. tuberculosis*, sendo por isso unanimidade no tratamento anti-TB em todo o mundo. A primeira é responsável pela eliminação de cerca de 90% dos bacilos, já a outra possui uma atividade esterilizante, destruindo os bacilos não afetados pela isoniazida. Já a pirazinamida não é tão potente, mas, tem grande importância, pois, este fármaco tem ação elevada em meio ácido, como é o interior dos macrófagos, sendo capaz de eliminar os bacilos presentes no interior dessas células.

Quando este esquema de tratamento não é eficiente, devem ser utilizados outros fármacos, como por exemplo: ácido *p*-aminosalicílico, canamicina, cicloserina, estreptomicina, etionamida, ofloxacino e terizidona (Figura 2).

A falência no tratamento acontece principalmente pelo surgimento de bacilos resistentes. Esta resistência pode ser natural, quando o bacilo não foi exposto anteriormente a drogas, tendo acontecido uma mutação ao acaso, ou resistência adquirida, por meio do abandono ou falta de regularidade no tratamento inicial<sup>14</sup>.

O tratamento da tuberculose nos casos de multi-resistência (MDR) é realizado com alguns dos fármacos

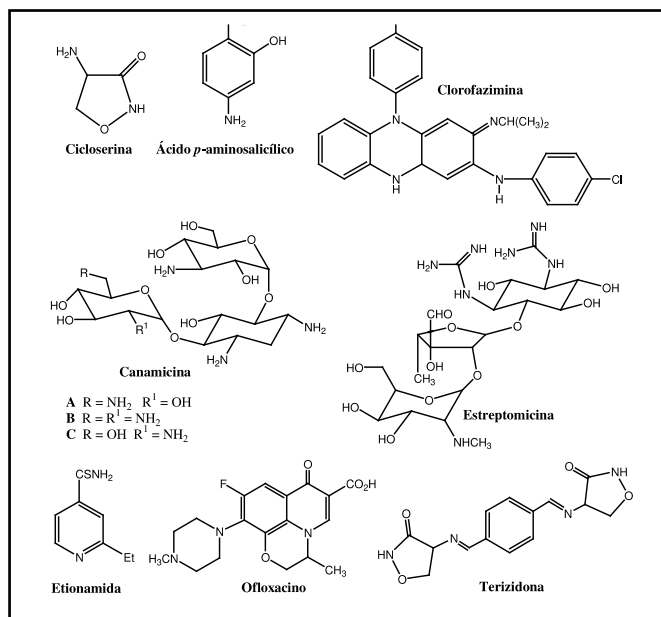


FIG. 2 - Exemplos de alguns fármacos utilizados em caso de falhas no Esquema I.

citados acima; no entanto, de modo geral, estes possuem menor atividade bactericida, maiores potenciais citotóxicos e maiores custos. Por estes motivos, devem ser ressaltados alguns fatores importantes para o funcionamento dos esquemas de tratamento anti-TB, como por exemplo, a associação obrigatória de pelo menos três medicamentos, tempo prolongado de administração e regularidade ao tomar a medicação, visando manter as concentrações necessárias para manter a população bacilar pequena<sup>13</sup>.

Para garantir o cumprimento destas regras básicas e diminuir a mortalidade por TB, muitos países têm adotado o DOTS (*Directly Observed Treatment Short-Course*), recomendado pela OMS. Para ser implementada, esta estratégia demanda esforços e compromisso dos governos para garantir, dentre outros, o diagnóstico por meio de baciloscopia do escarro, um suprimento consistente de drogas essenciais anti-TB e tratamento padronizado em regime de 6 a 8 meses, com terapia diretamente observada durante pelo menos os dois meses iniciais<sup>15</sup>.

### Tuberculose em crianças

Uma conseqüência direta do alarmante panorama da tuberculose no mundo é o número crescente de crianças infectadas e doentes. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, em todo o mundo, mais de 250 mil de crianças desenvolvem TB e cerca de 100 mil continuarão a morrer anualmente acometidas por esta doença. No entanto, a incidência da TB pode variar de acordo com as diferenças socio-econômicas existentes entre os países. Nos desenvolvidos, apenas 3 a 6% dos pacientes com TB têm menos de 15 anos de idade. Por exemplo, no Canadá<sup>16</sup>, em 2001, a porcentagem de crianças atingidas era de 6,5%, enquanto que no Brasil este número chegou a 20,7%, no ano 2000<sup>17</sup>.

A fonte de transmissão mais comum em crianças é um familiar adulto com baciloscopia positiva, visto que as crianças raramente apresentam tal característica; sendo assim, pouco provável que estas sejam um importante meio de transmissão. Por isso, a existência de TB em crianças pode ser creditada, principalmente, à ineficiência do controle nos pacientes adultos<sup>18</sup>.

A forma de TB mais comum em crianças é a pulmonar com baciloscopia negativa, pois a maioria destas não consegue fornecer material para a realização do esfregaço; por isso, nestes casos é recomendada uma aspiração do suco gástrico, que muitas vezes não está disponível, sendo o caso notificado como baciloscopia negativa. A forma pulmonar com baciloscopia positiva é normalmente diagnosticada em crianças maiores de 6 anos.

A segunda forma mais incidente na população pediátrica é a TB extra-pulmonar, dentre as quais se destacam a meningite tuberculosa e a TB miliar, que normalmente atingem menores de três anos, a linfadenopatia tuberculosa, que pode estar presente em todas as idades e os derrames tuberculosos (pleural, peritonal e pericárdico).

Lactentes e crianças menores de 5 anos apresentam um risco elevado - aproximadamente 20% - de desenvolver a doença logo após a infecção (dois anos), devido à imaturidade de seus sistemas imunes. São estes pacientes pediátricos que mais sofrem com a TB, porque é maior a probabilidade de desenvolvimento da doença extra-pulmonar, além de apresentar tendência a desenvolver a forma pulmonar com severa obstrução brônquica<sup>18</sup>.

De modo geral, as crianças infectadas podem manifestar a doença a qualquer momento, principalmente se acontecer uma queda imunológica, que pode ser originada pela má nutrição ou co-infecção por sarampo, HIV, dentre outros.

### Co-infecção HIV/TB em crianças

A infecção pelo HIV é o fator de risco mais forte para o desenvolvimento de TB ativo. Em pacientes infectados por este vírus, é grande a susceptibilidade às infecções oportunistas, como a tuberculose, devido à imunodeficiência progressiva que os acomete, que também é responsável por promover a reativação da infecção latente nestes pacientes.

Dados estatísticos comprovam que o HIV acelera a epidemia da TB. No mundo, mais de 21 milhões de pessoas estão co-infectadas com TB e HIV, estando 70% destes casos concentrados na África. Em algumas regiões deste continente, cerca de 77% dos pacientes com TB também estão infectados pelo HIV<sup>19</sup>.

Neste contexto, sabe-se que, embora o número de crianças co-infectadas por HIV/TB seja mais baixo do que em adultos, estas taxas estão aumentando rapidamente. Alguns estudos têm demonstrado que o aumento da incidência da tuberculose na infância está relacionado às crescentes taxas da doença em adultos infectados pelo HIV<sup>20</sup>.

O quadro de co-infecção HIV/TB é preocupante, pois são inúmeras as dificuldades apresentadas por estes pacientes (Tabela I), principalmente nos âmbitos do diagnóstico e tratamento, que serão melhores discutidos nas próximas seções.

TABELA I  
Conseqüências importantes relacionadas à co-infecção HIV/TB

• Aumento da proporção de casos de TB extrapulmonar e baciloscopia negativa
• Aumento das reações adversas às drogas
• Aumento da morbi-mortalidade
• Grande risco de recorrência
• Dificulta o diagnóstico da TB na criança

**TABELA II**  
**Diagnóstico da tuberculose em crianças, segundo o sistema de pontuação**

Pontuação	Quadro clínico-radiológico		Contato com adulto tuberculoso	PPD e BCG	Nutrição
+15 pontos	Febre ou tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese >2 semanas	Adenomegalia hilar ou padrão miliar ou condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) > 2 semanas sem melhora com uso de antibiótico para germes comuns		>10mm não BCG ou BCG > 2anos >15mm não BCG ou BCG < 2 anos	
+10 pontos			Próximo nos últimos 2 anos	10 a 14mm BCG > 2anos	
+5 pontos		Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas		5 a 9mm não BCG ou BCG > 2anos 10 a 14mm BCG < 2 anos	Peso percentil < 10 ou desnutrição grave
0 pontos	Assintomático ou com sintomas < 2 semanas		ocasional ou negativo	< 5 mm não BCG ou BCG > 2anos < 10 mm BCG < 2 anos	Peso percentil > 10
-10 pontos	Infecção respiratória com melhora com uso de antibióticos				
-5 pontos		Normal			

Interpretação: > 40 pontos: muito provável  
 30 a 35 pontos: possível  
 < 25 pontos: pouco provável

### Diagnóstico da tuberculose em crianças

São inúmeros os problemas relacionados ao diagnóstico da tuberculose na infância, pois é pequeno o número de bacilos presentes em crianças, o que torna difícil o diagnóstico bacteriológico. A isto, soma-se o fato da dificuldade de se obter o escarro nestes pacientes, que é geralmente conseguido apenas em crianças com idade escolar. Por isso, este tipo de diagnóstico é baseado em um conjunto de dados indiretos, como a história clínica do paciente, achados radiológicos, história de contato com adulto tuberculoso e interpretação do teste tuberculínico, em relação à vacina BCG<sup>21</sup>.

O exame bacteriológico em crianças incapazes de expectorar pode ser feito através de um lavado gástrico, porém, devido à sensibilidade do bacilo à acidez gástrica, o processamento da amostra deve ser rápido. Ademais, esse procedimento deve ser realizado em pacientes internados, visto que requer jejum e pouca mobilidade ao acordar pela manhã. Outra desvantagem é a baixa taxa de isolamento em culturas, variando entre 20 e 52%<sup>21</sup>.

Na ausência de achados histo-patológicos que comprovem a doença, o diagnóstico de TB em crianças, no Brasil, segue um sistema de pontuação, atribuída arbitrariamente a sinais sugestivos da presença de tuberculose (Tabela II)<sup>22</sup>. Sendo assim, o somatório dos pontos indica a probabilidade da doença, sendo extremamente útil, sobretudo, no atendimento ambulatorial. Na verdade, este sistema é um teste seletivo que ajuda na decisão clínica final.

Crianças infectadas pelo HIV apresentam resposta menos intensa ao teste tuberculínico, sendo assim, reações maiores ou iguais a 5 centímetros são sugestivas de infecção, devendo, portanto, receber quimioprofilaxia. Outros fatores também podem influenciar neste teste, como por exemplo: má nutrição, infecção bacteriana severa, incluindo a própria TB, cancro, infecções virais, tais como sarampo, varicela, mononucleose infecciosa, drogas imunossupressoras e a injeção incorreta do PPD.

Além disso, as crianças HIV positivas apresentam sintomas crônicos, alterações características de raio-X e falência de crescimento, menos específicos. Também apresentam resposta satisfatória ao tratamento de TB menos sensível. Esses problemas anteriormente relacionados tornam o diagnóstico nessas crianças ainda mais complicado.

Para tentar minimizar as dificuldades inerentes ao diagnóstico da TB infantil, novos procedimentos têm sido desenvolvidos, principalmente relacionados à técnica de PCR (Reação da cadeia em polimerase)<sup>23</sup>.

### Tratamento da TB infantil

No Brasil, o tratamento recomendado para crianças com tuberculose pulmonar (com baciloscopia positiva) é bastante similar àquele recomendado aos adultos. Neste caso, deve-se seguir o esquema I (Tabela III) já descrito anteriormente, sendo variadas as doses de acordo com o peso corporal<sup>13</sup>.

Nos casos de meningite tuberculosa, recomenda-se utilizar o esquema II, que tem 9 meses de duração. Este segue o mesmo padrão do esquema I, com a administração dos mesmos três fármacos (isoniazida, rifampicina e pirazinamida) nos dois primeiros meses, enquanto que nos outros 7 meses retira-se o último. As doses por peso corporal também são idênticas àquelas do esquema I. É altamente recomendável, em qualquer idade, a utilização de corticosteróides (prednisona, principalmente) por um período de um a 4 meses, a partir do início do tratamento. Em crianças, a prednisona é administrada na dose de 1 a 2mg/kg de peso corporal, até dose máxima de 30mg/dia. Outra recomendação importante é a realização de fisioterapia, iniciando-se o mais cedo possível, visando à prevenção de seqüelas motoras e sensitivas<sup>13</sup>.

Para tratamento de formas extra-pulmonares mais brandas, como TB ganglionar, ósteo-articular e pleural, bem como, casos de TB pulmonar com baciloscopia

**TABELA III**  
**Esquema I (Básico)**  
**Indicado nos casos novos de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, exceto meningite tuberculosa**

Fármacos	Dose recomendada por peso do paciente			
	Até 20kg (mg/kg/dia)	21 a 35kg (mg/dia)	36 a 45kg (mg/dia)	Mais de 45kg (mg/dia)
Rifampicina	10	300	450	600
Isoniazida	10	200	300	400
Pirazinamida	35	1000	1500	2000



negativa, bastante comum em crianças, também é recomendado o esquema I.

No entanto, a OMS recomenda o tratamento de crianças com baciloscopia positiva com o seguinte esquema: nos dois primeiros meses, a criança é medicada com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, seguidos de mais 4 meses nos quais são administrados apenas os dois primeiros fármacos. Na **Tabela IV**, encontra-se descrito o tratamento padronizado pela OMS, com as doses diárias recomendadas e os efeitos colaterais mais comuns dos fármacos empregados<sup>24</sup>.

O etambutol é freqüentemente omitido em alguns países, como por exemplo, o Brasil, devido à dificuldade de aderência do tratamento com múltipla medicação em crianças e, principalmente, ao problema de monitoração de mudanças visuais, provocadas pela neurite ótica, como a diminuição da distinção entre as cores vermelha e verde, em crianças menores de 5 anos<sup>24</sup>.

#### Medidas de controle

Para a diminuição dos casos de TB infantil, além da utilização dos fármacos nesta classe de pacientes, é imprescindível o controle e tratamento eficaz de adultos doentes. Portanto, existem duas formas de controle da TB: através da administração de fármacos ou da vacina BCG.

#### Quimioprofilaxia

Consiste na administração do fármaco isoniazida em

**TABELA IV**  
Fármacos e doses recomendados pela OMS no tratamento de crianças com tuberculose, bem como os efeitos colaterais associados às mesmas

Fármaco	Dose diária	Dose máxima	Efeitos colaterais
Isoniazida	10-15mg/kg	300mg	Irritação gástrica (náusea, vômito). Epigastralgia e dor abdominal. Artralgia ou Artrite. Neuropatia periférica (queimação das extremidades). Cefaléia e mudança de comportamento. Febre. Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica e coma. Hepatotoxicidade (hepatite, alteração das provas de função hepática). Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, Agranulocitose, vasculite
Rifampicina	10-20 mg/kg	600mg	Irritação gástrica (náusea, vômito). Epigastralgia e dor abdominal. Suor e urina cor de laranja. Prurido cutâneo. Febre. Exantemas. Hepatotoxicidade (hepatite, alteração das provas de função hepática). Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, Agranulocitose, vasculite.
Pirazinamida	20-40 mg/kg	2 g	Irritação gástrica (náusea, vômito). Epigastralgia e dor abdominal. Artralgia ou Artrite. Hiperuricemia com ou sem sintomas. Hepatotoxicidade (hepatite, alteração das provas de função hepática). Nefrite intersticial, rabdomiólise com mioglobinúria e insuficiência renal.
Etambutol	15-25 mg/kg	2,5g	Neuropatia periférica (queimação das extremidades). Hiperuricemia, com ou sem sintomas. Neurite ótica. Hepatotoxicidade (hepatite, alteração das provas de função hepática).

pacientes portadores (quimioprofilaxia secundária) ou não do bacilo (quimioprofilaxia primária). Em ambos os casos, administram-se 10mg/kg do medicamento por dia.

Na **Tabela V**, encontram-se listadas as indicações para realização da quimioprofilaxia<sup>25</sup>.

#### Vacina BCG (Bacilo de Calmette-Guérin)

Esta vacina é a mais antiga e única utilizada na profilaxia da tuberculose, apesar de sua utilização ser bastante polêmica e controversa.

A vacina BCG foi idealizada, em 1908, pelos cientistas franceses Albert Calmette e Camille Guérin, que descobriram que o *Mycobacterium bovis* possuía menor virulência e que esta era ainda mais diminuída quando o bacilo era cultivado em meio contendo bile e batata glicerizada. O patógeno se desenvolveu neste meio e foi injetado regularmente em animais, perdendo sua virulência após a 15ª passagem, não causando mais lesões em coelhos, porcos e bezerros. A eficácia da vacina foi comprovada mais de 10 anos depois, em um estudo no qual, novilhas foram colocadas em contato direto com vacas portadoras de tuberculose. As novilhas vacinadas não contraíram a doença, enquanto aquelas não vacinadas, sim. O bacilo utilizado foi então denominado BCG (Bacillus Calmette Guerin)<sup>26</sup>.

Em 1921, a vacina foi utilizada pela primeira vez na França, com fins vacinais, em um recém-nascido que vivia em um ambiente endêmico para TB, por via oral. A partir de então, o Instituto Pasteur de Paris passou a distribuir as culturas de BCG para o resto do mundo. Foi quando, em 1925, Júlio Elvio Moreau trouxe uma amostra de BCG para o Rio de Janeiro, sendo assim chamada de "BCG Moreau".

Em 1927, desenvolveu-se a técnica de injeção intradérmica (BCG-ID), utilizada atualmente em todo mundo. No entanto, a BCG oral somente foi substituída pela intradérmica no Brasil, em 1968, pois, o país não dispunha de suficiente pessoal treinado para a sua aplicação.

**TABELA V**  
Indicações para quimioprofilaxia

Indicações	Observações
Comunicantes de bacilífero, menores de 5 anos, não vacinados com BCG, reatores ao PPD, com Raio-X normal e sem sintomatologia clínica.	
Recém-nascido coabitante de bacilífero	Quimioprofilaxia primária por 3 meses, após faz-se o PPD. Se for reator, mantém-se a Isoniazida por mais 3 meses; se não for reator, suspende-se a droga e aplica-se a vacina BCG.
Indivíduo recentemente infectado	
Indivíduos soropositivos para HIV	Comunicantes intra domiciliares/ institucionais de bacilíferos, independentemente do PPD.  Reatores ao PPD (5 mm ou mais) e assintomáticos.  Não reatores ao PPD (induração menor que 5mm), com CD4 menor que 350 ou linfócitos totais menor que 1.000.  Portadores de lesões Raio-X cicatríciais ou com registro documental de ter sido reator ao PPD.  Comunicantes intra-domiciliares de bacilíferos e imunodeprimidos, sob criteriosa decisão médica

**TABELA VI**  
Dados a respeito da vacina BCG

Indicações	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recém-nascidos &gt; 2kg</li> <li>• Recém-nascidos e crianças HIV (+), assintomáticos, PPD (-) (mantidos sob vigilância)</li> <li>• Contatos de hanseníase PPD (-)</li> <li>• Profissionais de saúde PPD (-)</li> </ul>
Contra-indicações	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso inferior a 2kg</li> <li>• Reações dermatológicas</li> <li>• Doenças graves</li> <li>• Uso de drogas imunossupressoras</li> <li>• Imunodeficiências congênitas e adquiridas (HIV) (contra-indicação absoluta)</li> </ul>
Revacinação	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactentes sem cicatriz de BCG após 6 meses da vacinação</li> <li>• Contra-indicado em paciente imunodeficientes</li> </ul>
Complicações e efeitos adversos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abscessos e ulcerações locais</li> <li>• Gânglios flutuantes e fistulados</li> <li>• Osteomielite e <i>lupus vulgaris</i></li> </ul>

Em 1930, um acidente na preparação da vacina BCG provocou um grande impacto sobre a opinião pública mundial, a respeito da utilização dessa vacina. Em Lübeck, na Alemanha, no laboratório central de tuberculose dessa cidade, o BCG e o *Mycobacterium tuberculosis* eram cultivados na mesma estufa. Devido a uma troca acidental de rótulos dos tubos de cultura, 251 crianças receberam uma mistura de 2/3 de BCG e 1/3 de bacilos virulentos. No primeiro ano, 77 delas morreram de tuberculose e mais 127 nos dois anos seguintes. Comprovada a causa das mortes, depois de cinco anos de investigação, seu responsável foi processado e condenado<sup>27,13</sup>.

A OMS realizou inúmeras campanhas internacionais de BCG, durante os anos de 1948 e 1951, que ajudaram na popularização ainda maior da vacina pelo mundo. Outro fato que contribuiu para isso foi à produção da vacina liofilizada, em 1966, o que no Brasil, somente aconteceu em 1971, no Instituto Butantan. Atualmente, a vacina BCG intradérmica brasileira é reconhecida como de alta qualidade, segundo padrões internacionais<sup>28</sup>.

Apesar de sua ampla utilização em alguns países e realizadas cerca de um bilhão de vacinações no mundo, seu efeito protetor para TB pulmonar ainda é muito confrontado.

No Brasil, a vacinação com o BCG é obrigatória para crianças menores de um ano, como dispõe a Portaria nº 452, de 06/12/76, do Ministério da Saúde. Na Tabela VI<sup>25</sup> encontram-se listadas as indicações, contra-indicações, efeitos adversos e casos nos quais são indicados a revacinação com essa vacina.

A grande desvantagem da BCG é que em populações vacinadas BCG, a resposta ao PPD torna-se de difícil interpretação, pois a vacinação recente (período anterior a 15 anos) pode interferir nessa resposta.

Tendo em vista as muitas limitações desta vacina, dentre as quais se destacam o efeito protetor variável para TB pulmonar, interferência na interpretação do teste cutâneo e a contra-indicação absoluta para pacientes imunocomprometidos, têm-se buscado o desenvolvimento de novas vacinas que venham suprir estas deficiências apresentadas. Pode-se citar inclusive o desenvolvimento de vacinas gênicas, que apesar do alto custo associado, existem trabalhos recentes que descrevem avanços, até mesmo, em animais com TB multirresistente<sup>29</sup>.

## CONCLUSÕES

Tendo em vista a quantidade de efeitos colaterais associados aos fármacos mais utilizados no tratamento da TB, faz-se necessário o desenvolvimento de novos medicamentos, principalmente para a população infantil, que sem dúvida alguma, é a mais vulnerável a estes problemas. Devido também às dificuldades no diagnóstico, tratamento inespecífico com muitos efeitos colaterais e formas de prevenção bastante discutíveis, como a vacina BCG, faz-se necessária à busca de novas alternativas que auxiliem no combate a essa doença.

## REFERÊNCIAS

1. The United Nations Children's Fund (UNICEF). The state of the world's children 2005 – childhood under threat. New York, 2004.
2. World Health Organization. Communicable Diseases: TB and Children Fact Sheet; Abril 2006. [http://www.searo.who.int/en/Section10/Section2097/Section2106\\_10681.htm](http://www.searo.who.int/en/Section10/Section2097/Section2106_10681.htm). Acessado em: 12/09/06.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Brasília, DF 2005.
4. Rama, A.C.R., Veiga, F., Figueiredo, I.V., Sousa, A., Caramona, M. Aspectos biofarmacêuticos da formulação de medicamentos para neonatos. Fundamentos da complexação de indometacina com hidroxipropil- $\alpha$ -ciclodextrina para tratamento oral do fechamento do canal arterial. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 2005; 41 (3): 281-299.
5. Benedetti, M.S., Baltes, E.L. Drug metabolism and disposition in children. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2003; 17: 281-299.
6. <http://www.msfn.org.br/noticia/msfnNoticiasMostrar.asp?id=589>. Acessado em: 08/09/2006
7. De Souza M.V.N. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. *Química Nova* 2005; 28: 678-682.
8. [www.redetb.usp.br](http://www.redetb.usp.br). Acessado em 08/09/2006
9. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2005/summary/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2005/summary/en/index.html). Acessado em 12/09/06
10. World Health Organization. Fact sheet N°104; Revised March 2006. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html>. Acessado em 16/10/06
11. [http://dtr2001.saude.gov.br/svs/epi/Tuberculose/tuberculose\\_00.htm](http://dtr2001.saude.gov.br/svs/epi/Tuberculose/tuberculose_00.htm). Acessado em 12/09/06.
12. World Health Organization, Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing (Genebra: WHO, 2006), p. 77.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Controle da Tuberculose: uma integração ensino-serviço. 5ª ed., Rio de Janeiro: CRPHF-MS/NUTES-UFRJ; 2002.
14. Rossetti, M.L.R. et al. Tuberculose resistente: revisão molecular. *Rev Saúde Pública* 2002; 36(4):525-32
15. Global Partnership to Stop TB. Highlights: First Stop TB partners forum. Washington, District of Columbia. October 22-23, 2001
16. Fanning, A. Childhood tuberculosis: In Canada and around the world. *Paediatrics and Child Health* 2003; 8 (3).
17. Nelson, L.J., Wells, C.D. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004; 8 (5):636-647
18. Harries, A.D., Maher, D., Graham, S. TB/HIV: MANUAL CLÍNICO, 2ª edição WHO/HTM/TB/2004.329
19. [www.tballiance.org/2\\_1\\_1\\_TBAndHIV.asp](http://www.tballiance.org/2_1_1_TBAndHIV.asp). Acessado em 28/09/06
20. Swaminathan, S. Tuberculosis in HIV-infected children. *Paediatric Respiratory Reviews* 2004; 5: 225-230
21. Santanna, C.C. et al. Diagnóstico e terapêutica da tuberculose infantil: uma visão atualizada de um antigo problema. *J. Pediatr.* 2002; 78 (2): S205-214.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, DF 2002.
23. Charnace, G. de, Delacourt, C. Diagnostic techniques in pediatric tuberculosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2001; 2: 120-125
24. Nelson, L.J., Wells, C.D. Tuberculosis in Children: Considerations for Children From Developing Countries. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 15: 150-154.
25. Castelo Filho, A. et al. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. *J. Bras. Pneumol.* 2004; 30 (1): S 2-56
26. <http://boasaude.uol.com.br/lib/ShowDoc.cfm?LibDocID=3517&ReturnCatID=1765>. Acessado em 22/09/06.
27. Barreto, M.L., Pereira, S.M., Ferreira, A.A. Vacina BCG: vacinação e revacinação. *Jornal de Pediatria* 2006; 82 (3): S45-54.
28. <http://www.butantan.gov.br/vacinas.htm>. Acessado em 22/09/06.
29. Rodrigues Júnior, J.M. et al. É possível uma vacina gênica auxiliar no controle da tuberculose? *J. Bras. Pneumol.* 2004; 30(4): 468-77.

Contato  
Marcos Vinícius Nora de Souza  
E-mail: marcos\_souza@farfiocruz.br