

Tuberculose Infantil e Multirresistência

JOÃO CARAPAU

Unidade de Pneumologia
Serviço 2 – Hospital D. Estefânia

Resumo

O autor descreve os mecanismos que levam ao aparecimento da resistência do bacilo de Kock (BK) aos antibacilares. A multirresistência, tal como a monoresistência, pode ser primária ou secundária. Em verdadeiro sentido clínico-epidemiológico há multirresistência quando «in vitro» o BK é resistente à isoniazida (INH) e à rifampicina (RMP). Neste caso a possibilidade de um tratamento eficaz é muito reduzida.

São assinalados os factores de risco para o aparecimento da multirresistência. Esta pode ter uma expressão mundial, predominando em certos continentes, mas pode ter uma expressão nacional nos grandes centros urbanos ou mesmo institucional, aparecendo até agora ligada aos hospitais, clínicas e instituições que tratam ou apoiam doentes com SIDA.

Não é conhecida a prevalência da multirresistência em Portugal, mas os médicos que tratam a Tuberculose em doentes com SIDA conhecem bem o fenómeno.

Na criança, a resistência secundária é muito rara e o contágio por uma estirpe multirresistente pode acontecer, embora, até ao momento, tenham sido raros os casos comunicados de TB multirresistente em menores de 15 anos. A suspeição clínica deve ser uma constante e, em todas as crianças com TB doença, deve tentar-se o isolamento do BK e submeter este a um teste de sensibilidade.

O autor, aconselhando um alerta máximo em relação à multirresistência, julga prudente, por agora, manter os esquemas terapêuticos até aqui usados na TB doença e os que recomenda para a TB infecção.

Palavras-chave: Tuberculose infantil; multirresistência antibacilar; factores de risco; prevalência.

Summary

The author describes the emergence of Kock Bacillus (BK) resistance to the antituberculosis drugs. The multidrug resistance and the monoresistance may be primary or secondary. In specifically clinical and epidemiologic terms there is a multidrug resistance when in vitro BK is resistant to Isoniazid (INH) and Rifampin (RMP). Then the possibility of effective treatment is rather scarce.

The risk factors for the outbreak of multidrug resistance are pointed out. It may be worldwide with predominance in some continents but also nationwide in urban areas or even institutional: hospitals, clinics and health care units for patients with AIDS.

The prevalence of multidrug resistance has yet to be surveyed in Portugal but the physicians dealing with TB in patients suffering from AIDS are well ware of it.

In children the secondary resistance is rare and the risk of infection by a multiresistant strain may occur. However, very few cases of multidrug resistance have been reported in children under 15 years of age. Clinical alertness is recommended regarding children with TB disease; the isolation of BK should be attempted and susceptibility tests performed.

Extreme alertness is advised as to multidrug resistance and the author considers wise to keep the therapy strategies in use up to now for TB disease and those he recommends for TB infection.

Key-words: Tuberculosis in children; multidrug resistance; risk factors, prevalence.

A resistência do Bacilo de Kock (BK) aos medicamentos usados na terapêutica de TB foi conhecida pouco depois da introdução dos primeiros tuberculostáticos, nomeadamente a partir do uso da estreptomomicina em 1947.

Em 1970 David demonstrou que a resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos antibacilares ocorria ao acaso, de maneira espontânea, através de mutações cromossómicas ⁽¹⁾ e foi capaz de calcular as previsões no que diz respeito aos mutantes resistentes surgidos na população bacteriana não seleccionada para cada um dos antibacilares. Assim, a relação entre um bacilo

resistente e o número de bacilos sensíveis está estimada do seguinte modo:

- ★ Isoniazida (INH) - 1:10⁶
- ★ Rifampicina (RMP) - 1:10⁸
- ★ Etambutol (EMB) - 1:10⁵
- ★ Estreptomomicina (SM) - 1:10⁶

A possibilidade de ocorrência de multirresistência, isto é, a resistência a mais de um antibacilar obtém-se multiplicando aquelas taxas; por exemplo, a multirresistência simultânea à INH e à RMP seria de 1:10⁶ x 1:10⁸ = 1:10¹⁴, o que é um número de colónias muito acima do que normalmente existe numa caverna pulmonar e esta é uma situação rara em TB infantil.

Deste prévio enunciado podia colher-se uma visão optimista que se desvanece ao pensarmos que uma vez surgida uma estirpe resistente esta vai crescer exponencialmente (Fig. 1), donde a necessidade de associações de medicamentos no tratamento da TB doença e também da TB infecção.

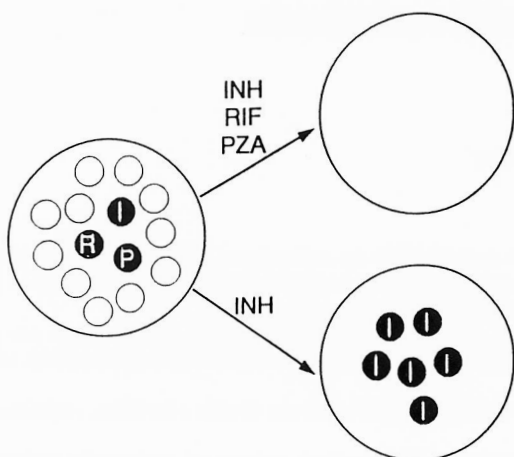


FIG. 1 – Mecanismos de resistência aos antibióticos extraída e adaptada de Simone PM and Dooley SW in «Tuberculosis», 1995.

Nos últimos cinco anos surgiram na literatura médica e não médica várias chamadas de atenção para a importância crescente da multirresistência aos tuberculostáticos, sobretudo porque este problema surgia em força em países e cidades onde até então tinha tido pouca importância, ao contrário do que há décadas se verificava em alguns países e regiões de alta prevalência. Referimo-nos acima aos E.U.A. e algumas das suas grandes metrópoles: New York, New Jersey e Miami ^(2,3,4,5). Também em Portugal, nomeadamente pneumologistas e infecciosistas que tratam TB em doentes com SIDA vêm alertando para a progressiva gravidade da multirresistência ^(6,7).

Mas a multirresistência o que verdadeiramente é?
Por que e como se revela? Qual a sua dimensão?
Que repercussões na TB infantil?

1. Diz-se, em sentido lato, que há multirresistência quando «in vitro» o BK é resistente à INH e à RMP. Neste caso, as possibilidades de um tratamento eficaz são muito aleatórias.

2. A multirresistência ao BK, tal como a monorresistência, pode ser primária ou secundária embora na multirresistência a percentagem da secundária é muito mais elevada do que na monorresistência. No entanto, as consequências de uma multirresistência primária são muito mais graves do que as surgidas secundariamente.

Os principais factores que condicionam a resistência ou a multirresistência são:

- ◆ Não aderência à terapêutica;
- ◆ Esquemas terapêuticos desajustados;
- ◆ Combinação destas duas situações.

Para lá destes factores universais, existem também grupos de risco para a emergência de resistências⁽¹⁾:

- ◆ Indivíduos já tratados com antibióticos;
- ◆ Contactos com tuberculose resistente;

◆ Indivíduos oriundos de zonas de alta prevalência de tuberculose resistente (África, Ásia, América Latina);

◆ Doentes com baciloscopia ou cultura positivas após 3 meses de tuberculostáticos.

3. Se a multirresistência tem uma dimensão mundial como atrás referimos, ela manifesta também implicações: de nível nacional, como a já referida nos E.U.A. e porventura a emergir em Portugal e noutros países europeus; de nível institucional, pois a multirresistência ao BK tem sido reportada nas grandes metrópoles em Hospitais, Clínicas ou Instituições que tratam ou cuidam de doentes tuberculosos com SIDA ^(1,8).

Aliás, as autoridades de saúde americana levaram a cabo, no 1.º trimestre de 1991, um levantamento da situação nacional em 33 estados que permitiu apurar os seguintes resultados ⁽⁸⁾:

- Resistência a um ou mais tuberculostáticos → 14,2%
- Resistência à INH e/ou à RMP → 9,5%
- Resistência à INH e à RMP → 3,5%

(MULTIRRESISTÊNCIA OU MULTIDRUG-RESISTANT TB: MDR-TB)

A cidade de Nova York contribuiu com 61,4% dos casos de multirresistência. Esta era mais frequente em indivíduos estrangeiros do que nos nacionais e, também, naqueles que tinham uma história de TB recorrente em relação aos que foram tratados pela primeira vez. Não menos importante foi a verificação de que a MDR-TB em 91,2% dos casos ocorreu em minorias étnicas ou raciais.

Qual a situação em Portugal?

Pensamos que para lá da experiência pessoal dos médicos que tratam a tuberculose em doentes com SIDA, já reportada em algumas reuniões médicas ⁽⁹⁾, não haverá dados epidemiológicos fiáveis. Provavelmente, uma comissão nacional nomeada para o estudo da multirresistência deve ter dado início ao seu programa.

4. Já afirmámos ⁽¹⁰⁾ que entre as características que diferenciam a TB infantil da TB do adulto, uma delas reside no problema das resistências: nas crianças a resistência secundária ou adquirida é muito rara porque na TB infantil os pais ou familiares são mais cuidadosos a tratar das crianças do que a si próprios; na TB infantil o número de colónias é bastante inferior ao da TB do adulto; e na TB infantil praticamente não há recaídas.

A resistência primária pode eventualmente ser transmitida a uma criança por um adulto doente com bacilos mono ou multirresistentes. Da suspeição clínica deve-se passar à confirmação diagnóstica da TB doença ou TB infecção e insistir na identificação da fonte de contágio e, se for possível, conhecer a sensibilidade da estirpe infectante. Em crianças com TB doença deve-se tentar sempre o isolamento e a cultura do BK do liquor, da expectoração, do suco gástrico e do lavado broncoalveolar. Em todas as culturas positivas solicitar testes de sensibilidade aos antibióticos.

A TB infantil, apesar de ter características próprias, está, nos ciclos de contágio, na inteira dependência da TB do adulto, pelo que pensamos ser defensável uma atitude cautelosa, sem alarmismo porque:

■ A multirresistência à TB não está ainda devidamente avaliada em Portugal;

■ Até agora foram raros os casos comunicados de TB multirresistente em menores de 15 anos.

A surgir um caso de TB multirresistente em crianças, o seu tratamento deve ser equacionado em conjunto com o médico responsável pela terapêutica do adulto contagiante para que os esquemas aplicados se ajustem quanto possível. Quando a fonte de contágio não é conhecida e a multirresistência só for referida depois do isolamento do BK na criança doente, o prognóstico é reservado, pois é frequente o insucesso da terapêutica inicial; e em novo esquema correctivo a maioria das drogas de 2.^a linha pode ter efeitos secundários consideráveis.

Em conclusão: mantendo a suspeição clínica sobre uma possível transmissão de bacilos multirresistentes, os dados actualmente disponíveis aconselham-nos a manter os esquemas até aqui usados na TERAPÊUTICA DA TB DOENÇA da criança.

BIBLIOGRAFIA

1. Simone PM and Dooley SW: «The phenomenon of Multidrug-Resistant Tuberculosis» in TUBERCULOSIS 1995; 291-311. Edição Rossman MD and Mac Gregor RR.
2. Centers for Disease Control: «Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons – Florida and New York, 1988/1991». MMWR 1991; 40: 585-591.
3. Shafer RW, Chirgwin K, Glatt AE and col.: «HIV prevalence immunosuppression and drug-resistant in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS». AIDS 1991; 5: 399-405.
4. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH and al.: «An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with acquired immunodeficiency syndrome». *N Engl J Med* 1992; 326: 1514-1521.
5. Starke JR, Jacobs FR and Jereb J: «Ressurgence of tuberculosis in children». *The Journal of Pediatrics* 1992; 120: 839-855.
6. Antunes F: «APECS reclama medidas contra a Tuberculose». *Tempo Medicina* de 03/10/1994.
7. Proença R: «Complacência abriu portas às doenças infecciosas». *Tempo Medicina* de 09/01/1995.
8. Bloch AB, Cauthen GM, Onorato IM, Dansbury KG, Kelly GD, Driver CR, Snider DE: «Nationwide Survey of Drug-Resistant Tuberculosis in the United States». *JAMA* 1994; 271: 665-671.
9. Peres H: «Diagnóstico bacteriológico da infecção por BK» / simpósio «Aspectos actuais da TUBERCULOSE». II Congresso dos HCL, 1995.
10. Carapau J: «Tuberculose Infantil – Diagnóstico: Provas tuberculínicas»... *Acta Pediatr Port*, 1996; N.º 4; Vol. 27: 667-670.

Correspondência: João Carapau
Unidade de Pneumologia
Serviço 2 – Hospital D. Estefânia