

Tuberculose Extra-pulmonar na Cabeça & Pescoço em Crianças dos Países em Desenvolvimento: um Velho Inimigo Visita Novamente

Shazia Peer, Blake C. Papsin e Alessandro Danesi

Introdução

Alessandro Danesi

A tuberculose continua a merecer especial atenção dos profissionais de saúde e da sociedade como um todo. Apesar de já existirem recursos tecnológicos capazes de promover seu controle, ainda não há perspectiva de obter, em futuro próximo, sua eliminação como problema de saúde pública, a não ser que novas vacinas ou medicamentos sejam desenvolvidos. Além disso, a associação da tuberculose com a infecção pelo HIV e a emergência e propagação de cepas resistentes representam desafios adicionais em escala mundial.

O Brasil é um dos 22 países priorizados pela OMS que concentram 80% da carga mundial de TB. Em 2009, foram notificados 72 mil casos novos, correspondendo a um coeficiente de incidência de 38/100.000 habitantes. Destes, 41mil foram bacilíferos. Esses indicadores colocam o Brasil na 19a posição em relação ao número de casos e na 104a posição em relação ao coeficiente de incidência (WHO, 2009). O estado de São Paulo detecta o maior número absoluto de casos e o estado do Rio de Janeiro apresenta o maior coeficiente de incidência (Sinan). É importante destacar que anualmente ainda morrem 4,5 mil pessoas por tuberculose, doença curável e evitável.

A tuberculose na infância difere da forma do adulto, pois costuma ser abacilífera, isto é, negativa ao exame bacteriológico, pelo reduzido número de bacilos nas lesões. As manifestações extrapulmonares da tuberculose na infância ocorrem em aproximadamente 25% do total de casos. Algumas localizações são mais frequentes, como em gânglios periféricos, pleura, ossos e meninges. Neste capítulo é feita uma excelente revisão a respeito do quadro clínico, diagnóstico e tratamento da tuberculose na infância, com ênfase na linfadenopatia cervical que é a forma mais frequente de manifestação extrapulmonar na criança.

Comentários

Shazia Peer e Blake C. Papsin

O Mycobacterium tuberculosis, responsável pela tuberculose (TB), é a segunda causa mais comum de morte, associada às doenças infecciosas, logo após a AIDS causada pelo vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency Virus* - HIV).¹ O reaparecimento da doença é devido principalmente à coinfeção com o HIV em comunidades com alta prevalência de AIDS, que ocorre com maior frequência no mundo em desenvolvimento.² As regiões com as proporções mais altas de casos são nos países da África (31%) e da Ásia (55%). O autor (SP) vem do continente africano (África do Sul). Em contraste, nas últimas duas décadas tem

havido um declínio nos índices de TB nos países desenvolvidos,³ com os menores números de casos relatados nas Américas (3%) e Europa (5%).⁴ A diminuição dos índices de prevalência no Canadá, onde atualmente estou em treinamento, conduz a uma falta de experiência entre os médicos, possivelmente contribuindo para um índice baixo de suspeita e atraso no diagnóstico.⁵ Ao me deparar com um caso de tuberculose extra-pulmonar (TBEP), que conduzo com os algoritmos bem conhecidos, aprendidos durante meu treinamento na África do Sul, fui encorajado a dividir meus conhecimentos com os colegas por meio do XIII Manual da IAPO.

A TB pulmonar conta com aproximadamente 51% de todos os casos de TB.^{6,7} A TBEP resulta da disseminação da doença para várias outras partes do corpo. Os locais comuns incluem os linfonodos, o sistema nervosa central (SNC), ossos, pleura, abdomen, e trato gênito-urinário.^{6,8} Como esta revisão também é dirigida aos otorrinos, o enfoque será dirigido principalmente para a TBEP-relacionada com a linfadenopatia cervical.

Tuberculose (TB) na infância

A prevalência da TB nas crianças é estimada em < 5% em países com pouca doença.⁴ No Canadá, a TB nas crianças é muito mais presente em Aborígenes, crianças nascidas no estrangeiro, fora do Canadá, e crianças nascidas no Canadá, mas de pais estrangeiros.³ Uma criança infectada geralmente representa um evento sentinela dentro de uma comunidade, indicando transmissão recente de um adulto infectado com a doença pulmonar. A TB na infância é, portanto, considerada um reflexo do controle da TB na população.^{7,9}

As crianças, quando comparadas com os adultos, são mais propensas a desenvolver a TB e/ou as formas avançadas de TB após a infecção.^{2,10} Em geral, o risco para desenvolver a TB ativa e/ou formas avançadas de TB após a infecção, está inversamente relacionado com a idade, como mostra a **Tabela 1**.¹¹ Os fatores de risco incluem a idade da exposição, o estado nutricional e imune, fatores genéticos, virulência do microorganismo e magnitude da infecção inicial.^{6,9} Além disso, a TBEP é mais comum nas crianças do que nos adultos, e 25% dos casos relatados ocorrem em lactentes e crianças < 4 anos de idade.¹²

Tabela 1. Prevalência da tuberculose pulmonar e extrapulmonar (TBEP) por grupo de idade.^{11,13}

	Risco de doença após a infecção primária			Comentários
	Tuberculose disseminada/ meningite tuberculosa	Tuberculose pulmonar	Sem doença	
< 1 ano	10-20%	30-40%	50%	Índices altos de morbidade e mortalidade
1-2 anos	2-5%	10-20%	75-80%	Índices altos de morbidade e mortalidade
2-5 anos	0,5%	5%	95%	---
5-10 anos	< 0,5%	2%	98%	“Anos escolares seguros”
> 10 anos	> 0,5%	10-20%	80-90%	Efusão ou doença tipo pneumonia de adulto

História natural da doença e aspectos clínicos

O padrão da doença é descrito na **Figura 1**. Após a exposição inicial e a infecção, o complexo primário é caracterizado por um infiltrado do parênquima pulmonar, associado a um aumento dos linfonodos regionais. A maioria das crianças são assintomáticas neste estágio e, na maioria dos casos, o infiltrado e a linfadenopatia resolvem-se espontaneamente.^{4,9} Caso o infiltrado continue aumentando e progrida para TB pulmonar primária, as lesões podem cair nos vasos pulmonares, resultando em disseminação hematogênica para o pulmão (TB miliar) e para sítios extrapulmonares distantes.

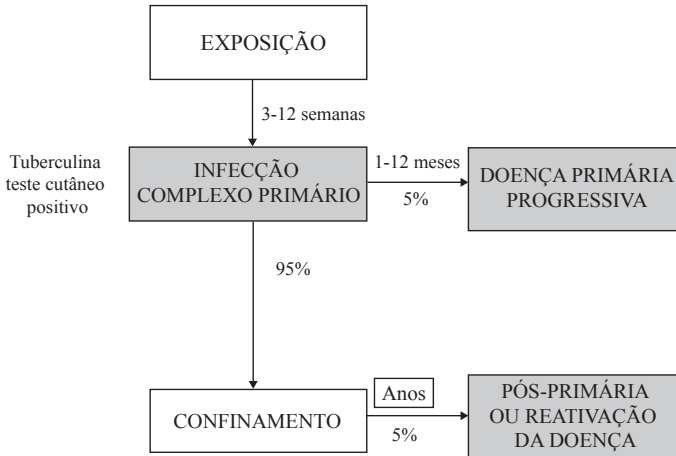


Figura 1. Natureza da doença ⁴

A maioria dos casos de TBEP nas crianças presume-se que seja oriunda da reativação da infecção latente, adquirida durante uma infecção primária que possa ter ocorrido anteriormente, ou o avanço da TB pulmonar que se disseminou para fora do pulmão. A doença fora do parênquima pulmonar, geralmente ocorre devido à disseminação linfática ou pela semente hematogênica, na época da infecção pulmonar inicial. Outras fontes, embora mais raras, incluem a ingestão ou a inoculação direta. O resultado é tanto a doença aguda extrapulmonar, ou a contenção local da bactéria (com o risco da doença extrapulmonar ser reativada mais tarde).

A maioria das crianças (>50%) com a doença TB é assintomática. daquelas que desenvolvem os sintomas, a maioria terá manifestações pulmonares, enquanto que 25–35% das crianças terão sintomas de manifestações extrapulmonares.⁶

As queixas sistêmicas, como febre, sudorese noturna, anorexia e letargia podem ocorrer, mas são menos frequentes. Os sintomas mais comuns da TB nas crianças é a tosse nos últimos 3 meses, fadiga persistente, perda de peso, sendo que de resto, a criança está assintomática. Nas crianças mais velhas e nos adolescentes, os sintomas são mais semelhantes aos dos adultos, como febre, sudorese noturna, tosse produtiva, dor torácica e hemoptise.^{5,10}

É importante distinguir a infecção tuberculosa latente de TB (ILTb) da infecção ativa. Em ambas as situações existe a evidência da infecção pelo bacilo

da tuberculose, com o teste cutâneo da tuberculina positivo (*tuberculin skin test* - TST) ou por ensaio imunológico feito com amostras sanguíneas), entretanto, na infecção latente não há evidências radiológicas ou microbiológicas da doença.^{4, 7} Indiscutivelmente, nas crianças não há um longo período de latência da infecção até a doença, o que é visto como uma doença contínua. A distinção do diagnóstico entre acometimento latente e ativo é feita com propósito da abordagem para uma ou outra forma da doença.

Aspectos clínicos específicos da tuberculose extrapulmonar (TBEP)

A manifestação clínica é variável, a criança em geral não apresenta sintomas pulmonares. A linfadenopatia cervical é a forma mais comum da TBEP nas crianças, com índices variando entre 60-75% de todas as TBEP.^{6, 8, 12} Ela, de forma típica, envolve os nódulos supraclaviculares, cervicais anteriores e posteriores, e submandibulares.¹² Sem tratamento, pode ocorrer um abscesso frio (ausência de infiltrado inflamatório agudo) ou pode-se desenvolver uma forma mais cronicada (com frequência referida como “escrófula”).⁸

Testes para o diagnóstico

Em geral todas as crianças com suspeita de linfadenite por TB deveriam ter uma avaliação completa que inclui o seguinte (**Tabela 2**):

Tabela 2. A linfadenite por TB deverá ter uma investigação completa.

1.	<p>Uma história clínica detalhada do paciente que incluirá:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintomas gerais de perda de peso, febre, mal estar, tosse, dor no peito • Duração da linfadenopatia cervical, crescimento, alterações na pele, drenagem • Perguntas de caráter social- país de nascimento, viagens para regiões endêmicas de TB, contato com pessoas que visitaram regiões com TB endêmica • História de vacinação com BCG, teste cutâneo da tuberculina (TCT), ou raio-x de tórax caso não tenha sido feito antes, ter conhecimento do estado prévio para HIV
2.	<p>Exame físico que inclui:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aparência geral – verificação do crescimento, perda de peso, fadiga • Linfadenopatia cervical – presença ou ausência de formação de fistula, nódulos coalescentes múltiplos, depressíveis ou amolecidos, se unilateral ou bilateral. • Pulmonar – geralmente assintomático, mas pode ter tosse seca, hemoptise, desconforto respiratório • Outros sítios extrapulmonares: características clínicas de meningite, e de infecção óssea
3.	<p>Raio-X de tórax – evidência de TBP primária</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teste cutâneo da tuberculina (TCT)* • Ensaio com liberação de interferon gama (interferon-gamma release assays - IGRA)* • Testes para o HIV (devem ser oferecidos para todos os pacientes com diagnóstico e suspeita de TB) • Outros testes complementares descritos na Tabela 3.

* Os testes complementares podem ser úteis quando se levantar suspeitas da linfadenite por TB antes do diagnóstico definitivo, ou para auxiliar no diagnóstico de casos com achados microbiológicos e histológicos não positivos para TB, porém em testes diagnósticos específicos para TB. O resultado negativo não exclui o diagnóstico de TB.

Tabela 3. Porcentagem de identificação do *M. tuberculosis* em vários testes²

Tipo de amostra	Cultura (%)	Vantagens	Desvantagens
Lavado gástrico	40-92	Maior rendimento das culturas, em especial nas crianças	Procedimento invasivo Requer 3 amostras consecutivas obtidas de manhã cedo Requer enfermagem especializada para passar a sonda nasogástrica
Lavado broncoalveolar	4-43	Pode ser útil na broncoscopia em especial com obstrução brônquica ou biópsia transbrônquica	Procedimento invasivo Requer anestesia geral e especialistas Baixo rendimento na cultura
Swab laringeo	27-63	Útil nas crianças que não conseguem expectorar UU	Baixo rendimento na cultura Requer fisioterapeuta para obtenção da amostra
Escarro induzido	20-30	Rendimento comparável ao lavado gástrico Seguro, bem tolerado até nas crianças	Problemas com o controle de infecções

Estudo para o diagnóstico da TBEP

A importância para a obtenção de uma cultura positiva não pode ser superestimada, ao menos para excluir uma TB resistente a antimicrobianos.^{6, 8}

A Biópsia Excisional Nodal é considerada o método de escolha para o diagnóstico em regiões pouco endêmicas, tendo sensibilidade diagnóstica ótima, apesar de ser um método mais invasivo.⁸ Um diagnóstico definitivo é obtido pela cultura ou pela reação da polimerase em cadeia (*polymerase chain reaction* - PCR) para a demonstração do *M. tuberculosis* no linfonodo extirpado. Isto também permite a distinção com as micobactérias atípicas que também podem causar linfadenite, bem como outras causas infecciosas como a *Bartonella spp.* A cultura é o padrão-ouro para o diagnóstico, entretanto, pode levar até 4 semanas para a obtenção do resultado. Um resultado positivo na pesquisa de bacilos álcool-ácido resistente (BAAR) indica TB ativa, e tem especificidade excelente para o *M. tuberculosis* em adultos, mas ela é menor nas crianças. Os aspectos histológicos, tais como os infiltrados linfoides não-específicos, os granulomas não caseosos, ou as células gigantes de Langerhan em áreas de necrose caseosa extensa, suportam o diagnóstico de uma provável TB em casos tanto com cultura quanto com BAAR negativos. As complicações raras da biópsia excisional incluem a dor pós-cirúrgica, infecção da ferida, e cicatriz.⁸

Em países com TB-endêmica, o **Aspirado com Agulha Fina (AAF)** aparece como primeira linha de técnica diagnóstica, quando o teste é tido como sensível e específico.¹³⁻¹⁴ Em situações de recurso limitado, é considerado mais seguro, menos invasivo, e mais prático do que a biópsia. Notadamente, na maioria dos estudos com AAF oriundas destas regiões menos favorecidas, o diagnóstico de TB teve como base a detecção da inflamação granulomatosa.^{8, 11, 15}

Imagens radiológicas

O ultrassom (US) é um bom exame para a investigação de primeira linha para avaliação de massas cervicais no pescoço. Além disto, permite a citologia por aspiração guiada, e com agulha fina. A combinação da imagem com o AAF tem sensibilidade de 92% e especificidade de 97% para distinção entre doença nodal benigna ou maligna.¹⁶ Os achados ao US, quando são comparados à TB com nódulos metastáticos, revelam necrose cística intra-nodal, com incidência alta de edema ao redor dos tecidos moles.⁸ Os nódulos reativos (incluindo aqueles da linfadenite tuberculosa) demonstraram vascularidade proeminente, confinada principalmente ao hilo. Em contraste, os nódulos malignos demonstram maior vascularização periférica ou capsular.¹⁶

Os achados na tomografia computadorizada (TC) mostram que a linfadenite por TB é variável, dependendo do grau de material caseoso. Na fase inicial, os nódulos de TB podem parecer aumentados e atenuados em relação ao músculo. Mais tarde, no processo da doença, com a alteração caseosa central, os nódulos ficam com baixa densidade central, francamente císticos, e associados com uma incidência maior de realce periférico.^{8, 17} Quando comparados ao linfoma, ficam coalescentes com somente poucas alterações inflamatórias ao redor.⁸

Amplificação do ácido nucleico (AAN)

A amplificação do ácido nucleico (AAN) é uma tecnologia de amplificação automatizada do ácido nucleico, que detecta a presença de DNA de *M. tuberculosis* (MBT). Também é capaz de detectar mutação do gene *RpoB*. Usando o sistema diagnóstico Xpert MBT/RIF para TB, dentro de 2 horas obtém-se o resultado do teste.⁹ Outras vantagens incluem a detecção simultânea de TB e da resistência à rifampicina. As mutações *RpoB* identificam 95% da resistência para a rifampicina (tomada como indicador da TB multidroga resistente). Este já é um grande avanço no diagnóstico de TB. O sistema Xpert MBT/RIF é recomendado pelo *Guidelines* Canadense de 2014 para investigação da TB pulmonar e extrapulmonar, em adultos e crianças. O *guidelines* também recomenda que o Xpert MBT/RIF possa ser usado como teste para substituição de práticas habituais (incluindo microscopia convencional, cultura, e/ou histopatologia) de amostras não respiratórias (linfonodos e outros tecidos) de crianças com suspeita de terem TB extrapulmonar.

Abordagem

Os pacientes precisam ser abordados por um grupo multidisciplinar de médicos, enfermeiros especializados e assistentes sociais.¹⁰ A terapia eficaz, possível toxicidade e/ou resistência, bem como a prevenção de comunicantes em potencial, necessitarão ser abordados e o melhor seria se houvesse a supervisão de um especialista em Moléstia Infecciosas.

Terapia clínica

A primeira linha para o tratamento da TB extra-pulmonar (TBEP) é a mesma que para TB pulmonar.⁸ Previamente todas as doses foram extrapoladas a partir de esquemas para adultos, mas agora a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou o *Guidelines* para TB 2014, permitindo que a medicação seja adequada de acordo com o peso e a idade da criança, evitando a toxicidade e o sub-tratamento.⁸ A OMS recomenda o tratamento diário que inclui um período de 6 meses das medicações relacionadas na **Tabela 4.2**

Tabela 4. Primeira linha da terapia com medicamentos²

Medicamento	Dose Diária**	Esquema intermitente: dose duas vezes por semana** †	Apresentações disponíveis	Principais reações adversas
Isoniazida	10-15 mg/kg ‡ (max. 300 mg)	20-30 mg/kg (max. 900 mg)	10 mg/mL suspensão 100 mg tablete 300 mg tablete	<ul style="list-style-type: none"> • Elevação moderada das enzimas hepáticas • Hepatite • Gastrite • Neuropatia periférica (ver piriforme abaixo) • Hipersensibilidade
Rifampicina	10-20 mg/kg (max. 600 mg)	10-20 mg/kg (max. 600 mg)	10 mg/mL suspensão (reconstituída vida em prateleira = 1 mês) 150 mg cápsula 300 mg capsula	<ul style="list-style-type: none"> • Coloração laranja das secreções • Vômitos • Hepatite • Doença semelhante à influenza
Pirazinamida	15-30 mg/kg (max. 2g)	50 mg/kg (max. 4g)	500 mg tablete	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatotxicidade • Hiperuricemia • Artralgia
Etambutol	15-20 mg/kg § (max. 1g)	50 mg/kg (max. 2.5 g)	100 mg tablete 400 mg tablete	<ul style="list-style-type: none"> • Neurites ótica com acentuada diminuição da visão e diminuição da discriminação entre as cores vermelha-verde • Alterações gastrointestinais

A Fase Intensiva Inicial de 4 meses de duração é feita com todos os 4 fármacos (Rifampicina, Isoniazida, Etambutol, Pirazinamida). Esta fase é então seguida pela **Fase de Continuação Tardia com 2 meses** de duração, com somente 2 fármacos (Isoniazida e Rifampicina).

É importante salientar que os esquemas recomendados no Brasil, e disponíveis na rede pública de saúde podem ser vistos em: Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília, 2011. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf

O *Canadian National Guidelines* recomenda que, em doença pulmonar não complicada, ou com um único linfonodo com a doença, o etambutol possa ser omitido na Fase Intensiva Inicial.⁹ Além disto, crianças com linfadenite com TB suspeita ou confirmada, crianças que vivem em locais com baixa prevalência de HIV e/ou baixa prevalência de resistência à isoniazida, bem como crianças que sejam HIV-negativas, podem ser tratadas com o esquema de 3 medicamentos (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida) por 2 meses, seguidos por um regime com 2 medicamentos (Isoniazida e Rifampicina) por 4 meses.⁹

Pacientes com resistência confirmada ao medicamento irão necessitar o esquema de terapia com fármacos de segunda-linha, dependendo do medicamento especificamente resistente envolvido. O monitoramento da resposta ao tratamento da linfadenopatia cervical relacionada com a TBEP, tem como base primordialmente a melhora sintomática, o ganho de peso e a redução da linfadenopatia. Isto pode, com frequência, durar meses ou anos. Se houver qualquer desconforto nos

linfonodos edemaciados, o papel da terapia com corticoide pode ser discutido, entretanto esta não é a prática rotineira.⁸

É imperativo tratar os comunicantes que são crianças com sintomas sugestivos de TB; as crianças <5 anos de idade; as crianças com condições suspeitas ou sabidamente imunocomprometidas (especialmente aquelas que têm HIV); as crianças que tiveram contato com casos de TB com resistência a múltiplas drogas ou extensamente resistente (casos comprovados ou suspeitos). Crianças <5 anos de idade, com contato domiciliar, ou contato muito estreito com pessoas com TB, e que, após uma avaliação clínica adequada, não têm TB ativa, mesmo assim deverão ser tratadas empiricamente durante 6 meses.^{2,9}

Conclusão

A TB nas crianças é um desafio, em particular devido a sua apresentação muitas vezes assintomática, uma vez que a progressão rápida da infecção, leva a uma apresentação já avançada da lesão. Além disto, em comunidades onde a carga da doença não é grande, a falta de conhecimento sobre a mesma leva a um diagnóstico mais retardado. Portanto, é imperativo para os Otorrinolaringologistas e para os Pediatras expandirem o conhecimento e a abordagem desta doença. Um diagnóstico rápido e acurado é importante, em especial para os pacientes pediátricos, que podem se apresentar muitas vezes com a doença extrapulmonar e que pode progredir rapidamente, caso não seja adequadamente conduzida.

Referências bibliográficas

1. World Health Organisation (WHO). 2013 Global Tuberculosis Report. 2013. Geneva.
2. Swaminathan, S; Rekha, B. Pediatric Tuberculosis: global overview and challenges. *Clinical infectious diseases*. 2010;50 Suppl 3:S184-94.
3. Long, RE; Ellis, E. (Editors). *Canadian Tuberculosis Standards*. 2007.
4. Shingadia, D. Tuberculosis in childhood. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6(3):161-71.
5. Kam, A; Ford-Jones, L; Malloy, P; Khan, K; Kitai I. Active tuberculosis among adolescents in Toronto, Canada: Clinical features and delays in diagnosis. *Pediatric Infectious Disease*. 2007;26(4):355-6.
6. Houston, A; Macallan, DC. Extrapulmonary Tuberculosis. *Medicine*. 2014;42(1):18-22.
7. Greenaway, C; Sandoe, A; Vissandjee, B; Kitai, I, et al. Tuberculosis: Evidence review for newly arriving immigrants and refugees. *Can Med Assoc J*. 2011;183(12):E939-51.
8. Fontanilla, JM; Barnes, A; von Reyn, CF. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clin Infect Dis*. 2011;53(6):555-62.
9. World Health Organisation (WHO). *Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in children*. 2014. Geneva.
10. Kitai, I; Morris, SK. Encounters with an old foe: Childhood tuberculosis in Canada. *Paediatr Child Health*. 2014;19(2):89.
11. Marais, BJ; Gie, R; Schaaf, HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:392-402.
12. Jacobs, R; Starke J. Tuberculosis in children. *Med Clin North Am*. 1993;77.
13. Newton, SM; Brent, AJ; Anderson, S, et al. Paediatric Tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:498-510.
14. Wright CA; Warren, RM; Marais, BJ. Fine needle aspiration biopsy: an undervalued diagnostic modality in Paediatric Mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(12):1467-75(9).
15. Marais BJ; Gie, RP; Obihara, CC; et al. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child*. 2005;90:1162-5.
16. Ahuja, A; Ying, M; Yuen YH, et al. Power Doppler sonography to differentiate tuberculous cervical lymphadenopathy from nasopharyngeal carcinoma. *Am J Neuroradiol*. 2001;22(4):735-40.
17. Som, PM; Curtin, HD. *Head and Neck Imaging*, 4th Edition. Mosby; 2003. Oxford.