

TRATAMENTO TB MR EM CRIANÇAS

Heloisa Helena S. Marques



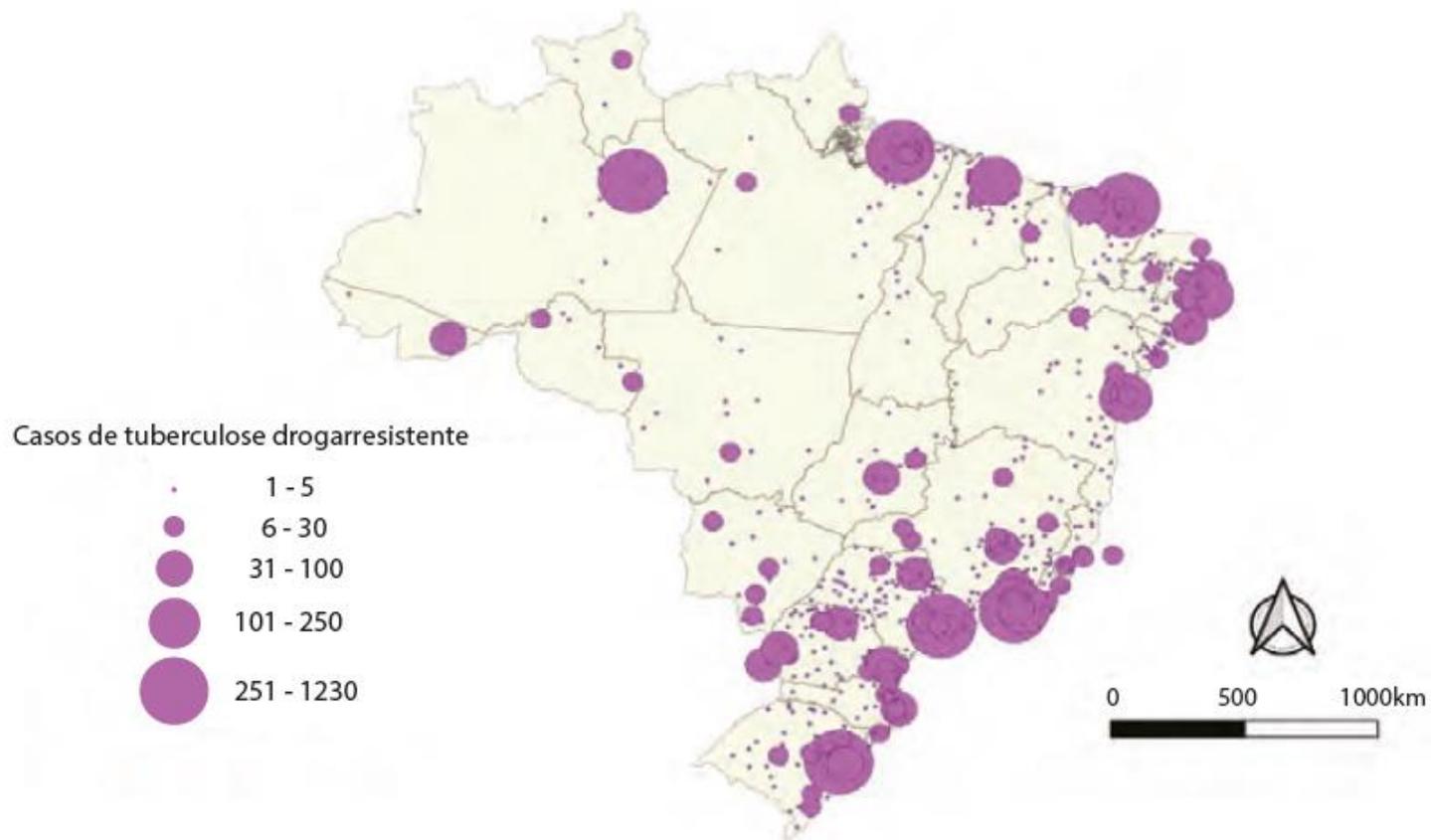
Instituto da Criança
Unidade de Infectologia

EPIDEMIOLOGIA NO MUNDO

- **1/4 da população mundial está infectada**
- **Em 2019 estimou-se 10 milhões de casos novos (125 por 100.000 hab)**
- **Uma das principais causas de morte por doença infecciosa no mundo (1,2 milhão/ano)**
- **2019: homens > 15 anos 56%, mulheres 32%, crianças e adolescentes < 15 anos 12%.**
- **TB em crianças (<15 anos) foi de 490.000 casos (6% do total) e 64.000 mortes/ano**
- **2018: cerca de 500.000 casos de resistência à rifampicina dos quais 78% TB-MR**
- **2018: estimado 33.000 casos de TB-MR em crianças**

EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL

- **Em 2020: 66.819 casos (31,6/100.000), SP 15.823 (34,6 por 100.000 hab), 5.636 em pessoas HIV+**
- **Óbitos por TB: 4531, em crianças de 0-14 anos: 41 (0,9%)**
- **Tuberculose droga resistente período 2015-2020: 7749 casos**
- **53% nas capitais, 69% em homens, 69% em pessoas negras, idade 30-45 anos e 98% formas pulmonares.**
- **Em 2020: 913 casos**



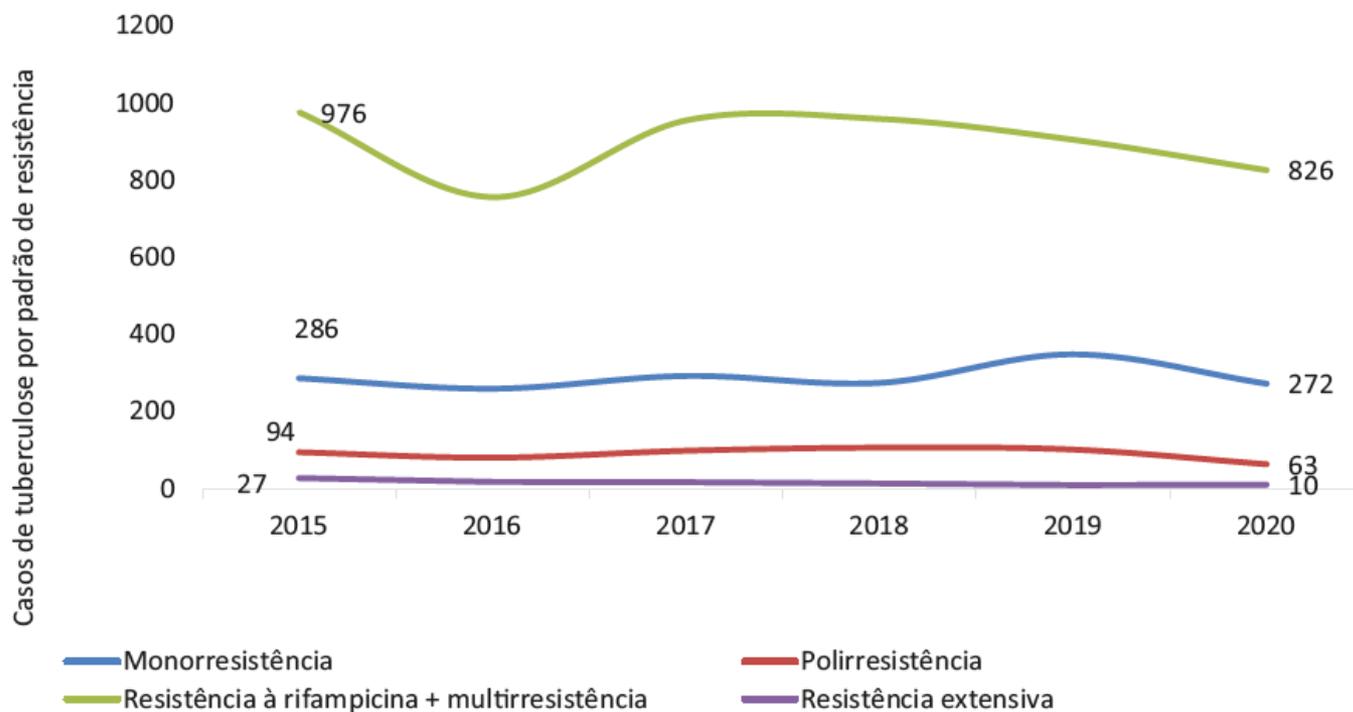
Fonte: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose/Ministério da Saúde.

FIGURA 11 Casos de tuberculose drogarresistente. Unidade Federada, 2015 a 2020^a

^a Dados preliminares, sujeitos a alteração.

Em relação ao padrão de resistência nesse mesmo período, 5.377 (69,5%) dos casos apresentaram resistência a rifampicina ou multirresistência, 1.731

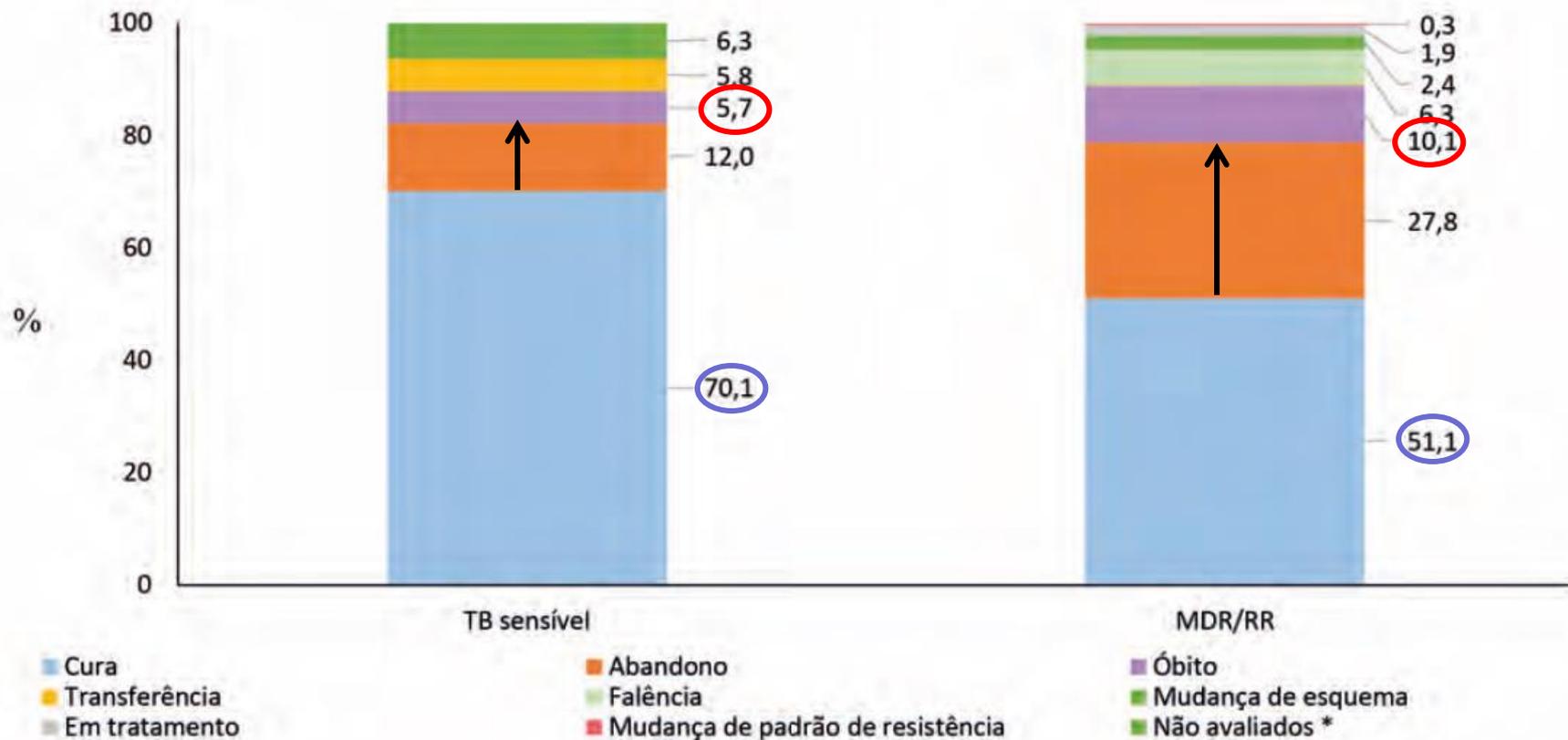
(22,4%) dos casos apresentaram monorresistência, 542 (7,0%) polirresistência, e 92 (1,2%) resistência extensiva (Figura 12).



Fonte: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose/Ministério da Saúde.

FIGURA 12 Padrão de resistência dos casos novos de tuberculose drogarresistente. Brasil, 2015 a 2020^a

^a Dados preliminares, sujeitos a alteração.



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose/Ministério da Saúde.

FIGURA 9 Situação de encerramento do tratamento dos casos novos de tuberculose pulmonar confirmado por critério laboratorial, sensível^a e multidrogarresistente/resistente à rifampicina. Brasil, 2019^b e 2018^c

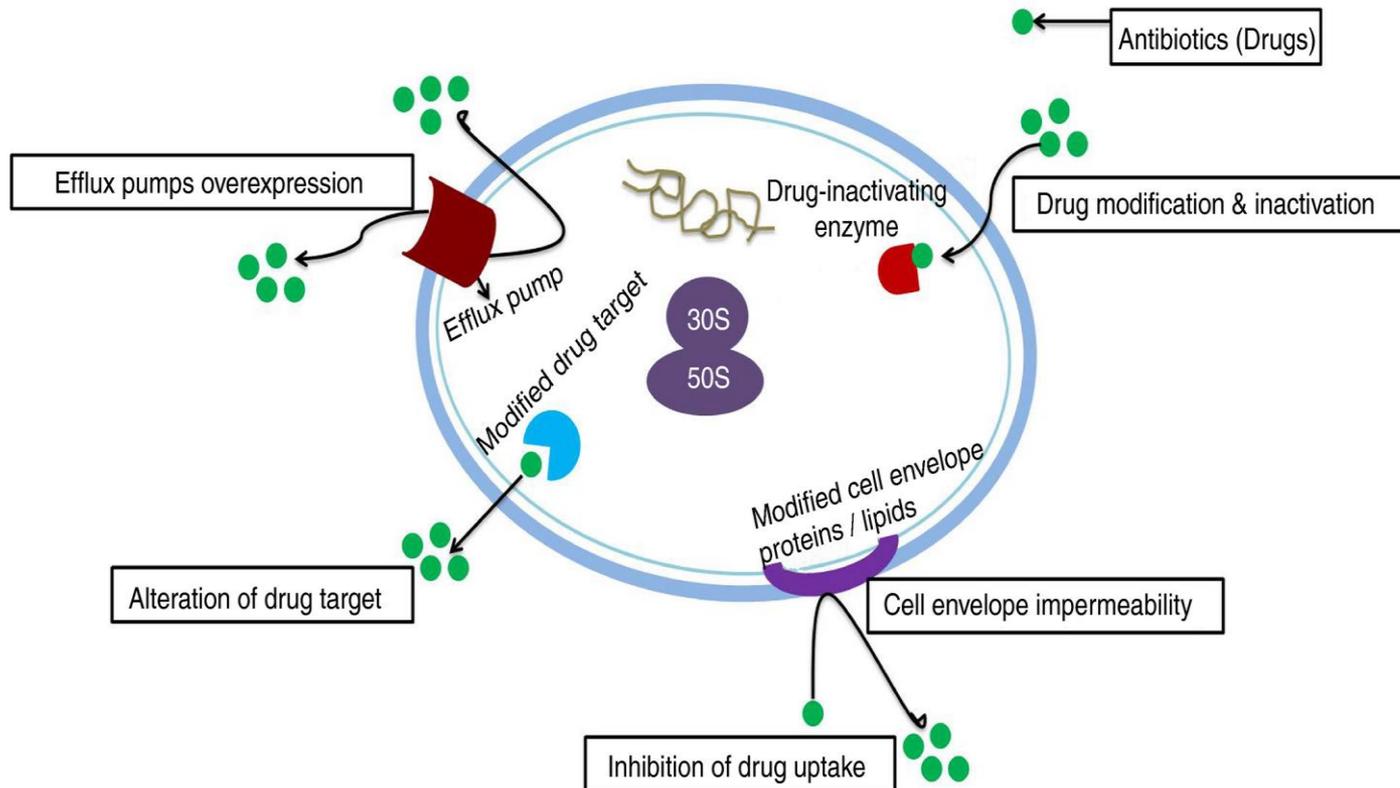
^a Pulmonares com confirmação laboratorial, excluídos os encerramentos por TB drogarresistente, mudança de diagnóstico, mudança de esquema e falência.

^b Dados referentes à TB sensível. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

^c Dados referentes à TB resistente. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

*Não avaliados: soma dos ignorados/em branco e dos casos em transferência.

SÍTIOS DE ATIVIDADE DAS DROGAS ANTITUBERCULOSE



Drogas antituberculose: doses e modo de ação

TABLE 3. FIRST- AND SECOND-LINE ANTITUBERCULOSIS DRUGS AND RECOMMENDED DOSAGES IN CHILDREN

	Mode of Action	Maximum Dosage (mg/kg/dose) [‡]	
		Daily	Two or Three Times/wk [§]
First-line drugs			
Isoniazid	→ Bactericidal	10–15 (300 mg)	20–30 (900 mg)
Rifampin	→ Bactericidal and sterilizing	10–20 (600 mg)	10–20 (600 mg)
Pyrazinamide	Sterilizing	20–40 (2,000 mg)	50 (2,000 mg)
Ethambutol*	Bacteriostatic	15–25 (1,200 mg)	30–50 (2,500 mg)
Second-line drugs			
Ethionamide or prothionamide	→ Bactericidal	15–20 (1,000 mg)	NA
Streptomycin	Bacteriostatic	20–40 (1,000 mg)	NA
Fluoroquinolones [†]	→ Bactericidal		NA
Ciprofloxacin		20–40 (1,500 mg)	
Aminoglycosides	Bacteriostatic		NA
Kanamycin		15–30 (1,000 mg)	
Amikacin		15–30 (1,000 mg)	
Capreomycin		15–30 (1,000 mg)	
Cycloserine or terizidone	Bacteriostatic	10–20 (1,000 mg)	NA
Para-aminosalicylic acid	Bacteriostatic	200–300 (10 g)	NA

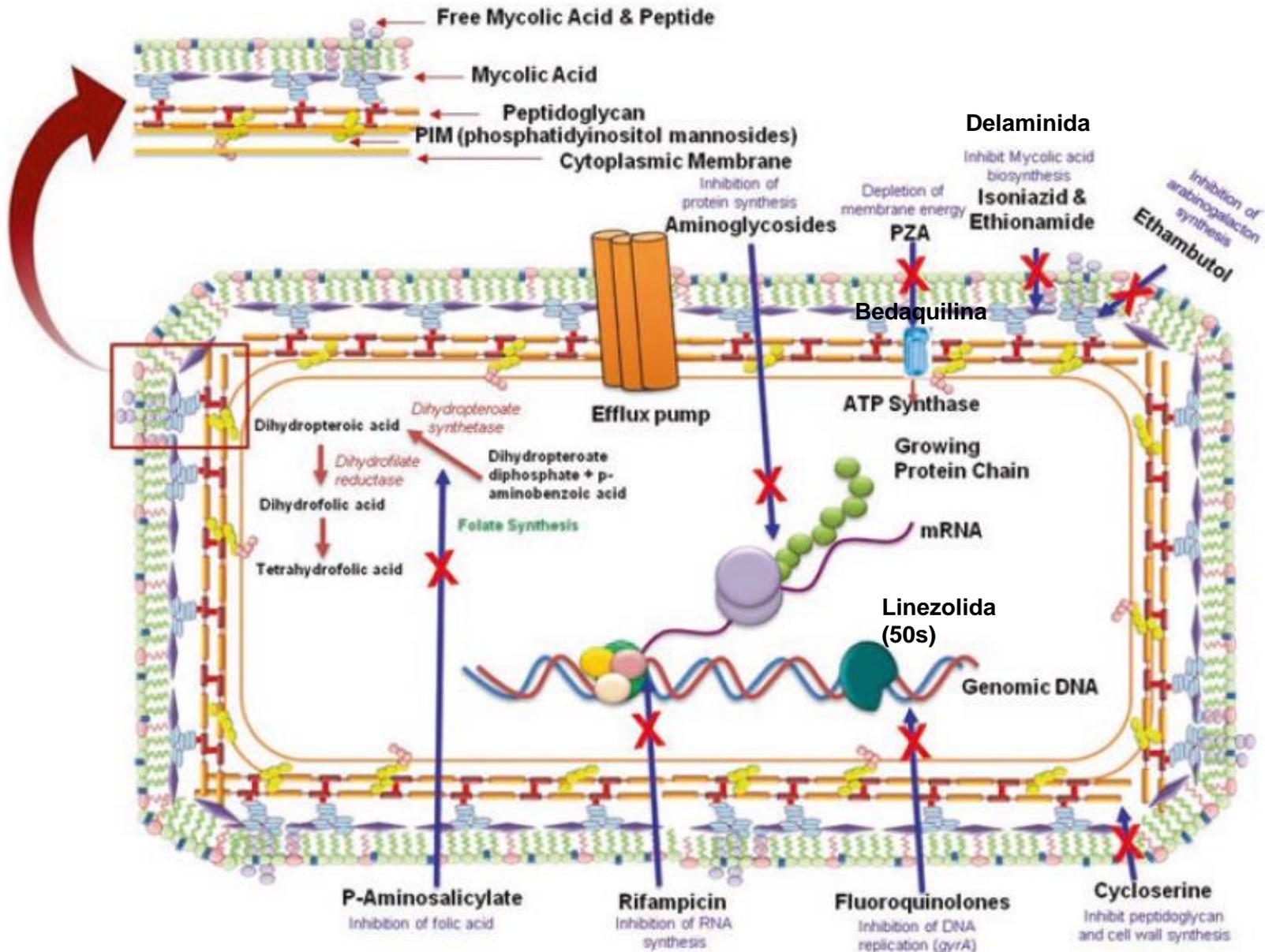
Definition of abbreviation: NA = not applicable.

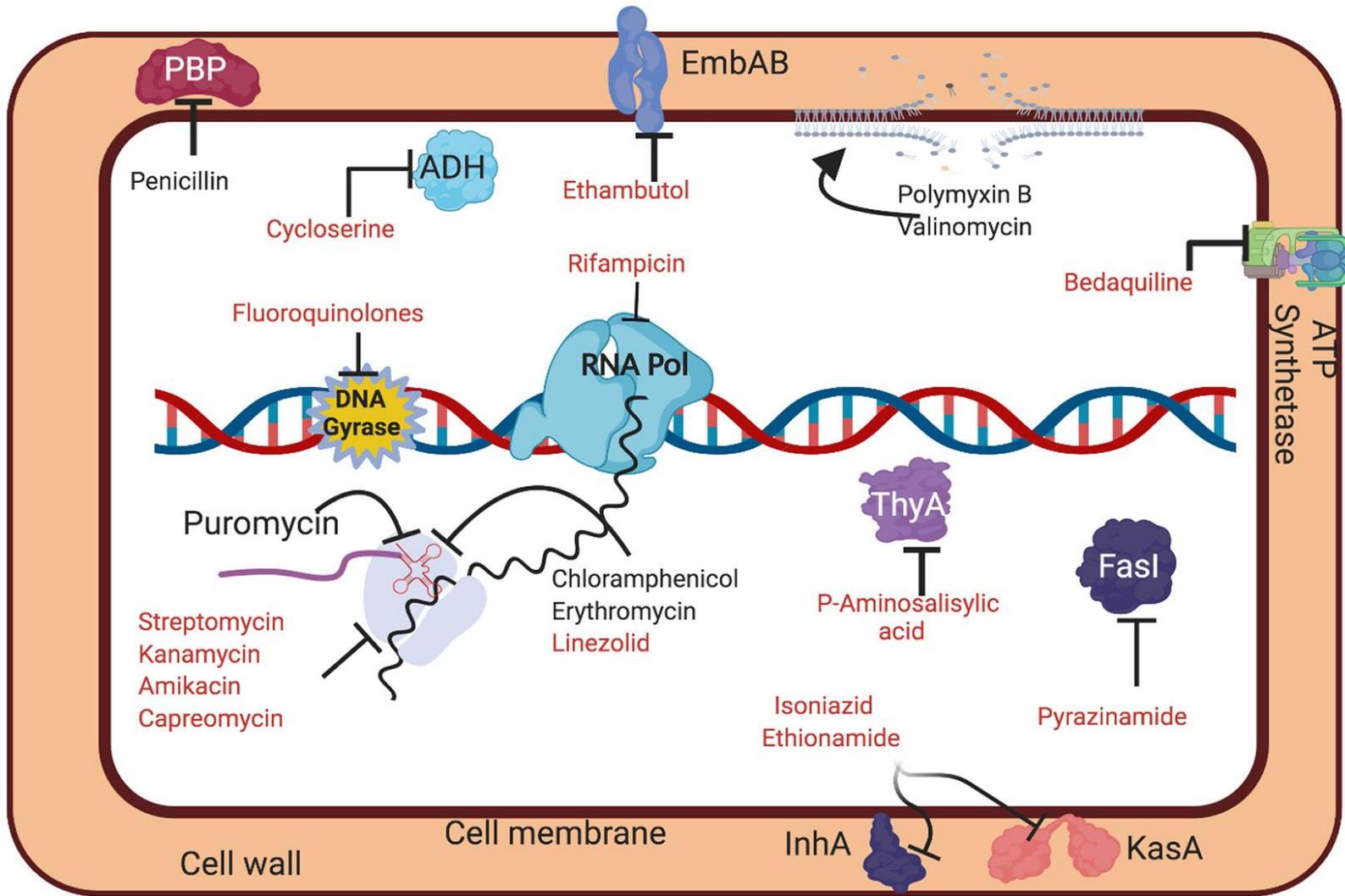
* Ethambutol should be used with caution in children less than 7 yr of age where visual acuity cannot be evaluated. It seems safe at recommended doses of 15 mg/kg, but doses of 25 mg/kg may be required for the treatment of drug-resistant disease. This is the only drug where the recommended dose for two or three times per week differs (35 mg/kg for two times per week and 30 mg/kg for three times per week). A daily maximum dose of 1,200 mg (three tablets) is recommended (147).

[†] Ciprofloxacin is currently the only fluoroquinolone that has been recommended for use in children with drug-resistant tuberculosis (148). Reports on the use of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in children are eagerly awaited.

[‡] Recommended dosages are those given in the *Red Book* (146), unless otherwise specified.

[§] Two or three times per week (intermittent therapy) is advised only if directly observed therapy is strictly enforced.





TB MR crianças: diagnóstico

- **Diagnóstico da TB em crianças é difícil:**
 - A carga bacilar em geral é baixa e a maioria pode ter tanto esfregaços como cultura negativos.
 - Usar métodos de coleta considerados “mais agressivos” como aspirado gástrico e escarro induzido, mas **a OMS recomenda também** o diagnóstico em crianças com métodos não baseados no escarro: **amostras de fezes e nasofaringe analisadas através de métodos rápidos** moleculares, com análise simultânea da sensibilidade à rifampicina.

- [who.int/news/item/20-11-2020](https://www.who.int/news/item/20-11-2020)

TB MR Crianças: contato e tratamento empírico

- As dificuldades de confirmação bacteriológica podem retardar o diagnóstico.
- Assim poderá não ser disponível teste de sensibilidade e induzir ao tratamento inadequado e amplificar a resistência.
- Para a criança a historia de contato é muito importante: a maioria da resistência em crianças é primária.
- O tratamento empírico das crianças deve ser baseado nos testes de sensibilidade do contato.

Evolução de crianças com TB- MDR em locais com elevada prevalência de HIV

- **19 crianças tratadas em Lesotho**
 - 74% HIV co-infectadas
 - 84% tinham lesões cavitárias e doença bilateral
 - 10 (53%) tinham baciloscopia negativa ao início do tratamento
- **Evolução das 17 que terminaram o tratamento:**
 - **15 (88%) completaram o tratamento ou estavam curadas,**
 - 2 (12%) morreram tardiamente no tratamento de causas desconhecidas

Evolução de crianças com TB- MDR em locais com baixa prevalência de HIV

- **38 crianças tratadas para TB-MDR no Peru 1999-2003 (28 com cultura – doença confirmada):**
 - 32 (94%) cura, 1 (3%) falha/morte, 1 (3%) perda de seguimento, e 4 provavel cura.
- **20 crianças tratadas para TB-MDR em NY 1995-2003 (6 com cultura – doença confirmada):**
 - **16 (80%) cura**, 1 (5%) obito, 2 perda de seguimento, 1 sem dados.

Drobac PC et al. Community-based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatrics* 2006; 117(6): 2022-9.

Feja K et al. Management of pediatric multidrug-resistant tuberculosis and latent tuberculosis infections in New York City from 1995 to 2003. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 907-912.

Evolução de crianças com TB- MDR com os novos esquemas x antigos

- **Retrospectivo, Georgia-EUA, 2009-2016**
- **119 crianças tratadas para TB-MR com desfecho conhecido:**
 - Favorável- 94% com esquemas contendo linezolida, bedaquilina e delamanida e 80% com esquema de segunda linha convencional.
- No entanto maior taxa de eventos adversos graus 3 e 4 entre os que receberam esquemas novos.

A maioria dos contatos domiciliares de pessoas com TB-MDR quase sempre são TB-MDR

- **Estudo peruano avaliou 4503 contatos domiciliares de 693 TB-MDR-TB e XDR-TB:**
 - 117 (2,6%) tinham TB ativa no momento que os casos índices iniciaram o tratamento;
 - 242 contatos desenvolveram TB no seguimento de 4 anos;
 - Dos 359 casos de TB ativa, 142 tinham testes de sensibilidade e 129 **(91%) tinham TB-MDR.**

Orientações para o tratamento TB-MR em crianças

- Os dados da OMS de 2018 sobre o tratamento de 13.401 pessoas com TB-MR são amplamente compostos por adultos, apenas 181 são de crianças < 15 anos (1,4%). Agora são **mais de 300 casos** com dados de cultura etc.
- A OMS recomenda também para crianças o tratamento longo.
- Tanto para tuberculose pulmonar como extrapulmonar.
- Orientam evitar o uso de drogas injetáveis (estreptomina e amicacina) porque além das crianças poderem ser desnutridas, terem menor quantidade de massa muscular, os eventos adversos como por exemplo a perda auditiva é mais difícil de avaliar e é permanente e incapacitante.
- É menos comum que as crianças tenham elevada carga bacilar e lesões com cavitação e portanto, os regimes orais deverão ser adequados. E maioria dos medicamentos já estão em uso há anos.

Tratamento TB-MR em crianças

Em 2019, WHO redefiniu a construção do regime de tratamento para TB-MSR segundo as drogas disponibilizadas, sua potencia etc.

- Dar preferência a um regime oral, somente utilizar medicamentos injetáveis se outras opções não estiverem disponíveis.
- Crianças tem tolerado melhor as drogas de segunda linha do que os adultos.
- Se necessário, usar amicacina, lembrar da monitorização quanto ao deficit auditivo.
- O esquema deve conter
 - Todas as 3 drogas do grupo A (consideradas as mais potentes)
 - Pelo menos uma do grupo B- completando o esquema mínimo com 4 drogas.
 - Se somente uma ou duas do grupo A puderem ser incluídas, usar em conjunto com as 2 do grupo B.
 - Usar as drogas do grupo C quando o regime não puder ser adotado na plenitude com A+B
 - Há poucos dados sobre o uso de bedaquilina em crianças menores de 6 anos e da delaminida nas menores de 3anos, mas a OMS já liberou para todas as idades.
- Duração 18 a 20 meses, mas nas crianças menores de 15 anos com doença menos grave, o tratamento pode ser encurtado com duração de 9 meses .

Tratamento TB-MR em crianças

Neste manual a duração do tratamento foi definida segundo a gravidade da tuberculose:

DOENÇA LEVE/MODERADA-

6 a 9 meses

- Doença restrita aos linfonodos ou
- Doença pulmonar quando afetar apenas um dos pulmões e sem a presença de cavitação.

DOENÇA GRAVE em crianças < de 15 anos-

9 a 12 meses

- Doença pulmonar bilateral ou
- Doença pulmonar com cavitação ou
- Doença extrapulmonar outra que linfomegalia isolada
- Considerar também
 - o estado nutricional ou
 - a presença de imunossupressão ou
 - a intensidade da doença quanto à carga bacilar- pode ser norteador a presença de exames positivos tanto ou escarro ou suco gástrico, cultura positiva e Xpert MTB/RIF como indicativos de > carga bacilar.

GRUPOS DE DROGAS PARA TRATAMENTO DA TUBERCULOSE MR

Grupo	Droga	Abreviação
A Incluir todas as três drogas (a menos que não possa ser usada)	Levofloxacina OU Moxifloxacina Bedaquilina Linezolida	Lfx Mfx Bdq Lzd
B Adicionar ambas as drogas both drugs (a menos que não possa ser usada)	Clofazimina Cicloserina OU Terizidona	Cfz Cs Trd
C Adicionar para completar o regimes quando drogas pode grupo A ou B não possam ser usadas	Etambutol Delamanida Pirazinamida Imipenem-cilastatin Meropenem Amicacina OU Estreptomicina Etionamida OU Protionamida Ácido p-aminosalicílico	E Dlm Z Ipm-Cln Mpm Am S Eto Pto PAS

Efeitos adversos em crianças

Efeitos adversos	Incidência em crianças (%)	DROGAS
Perda auditiva	7 – 9 %	Km, Amk, Cm
Toxicidade renal	3 %	Km, Amk, Cm
Sintomas gastrointestinais	12 – 50 %	H, Z, Eto, fluoroquinolonas, PAS, macrolídeos, amoxicilina/clavulanato
Hepatotoxicidade	9 %	Z, H, R, PAS, Eto, FQs, macrolídeos
Hipotireodismo	6 – 9 %	Eto, PAS
Manifestações psiquiátricas	6 – 11 %	Cs, FQs, tioamidas
Manifestações cutâneas	3 – 8 %	H, R, fluoroquinolonas, Cs, Eto, E, clofazimina, amoxicilina/clavulanato
Artralgia, artrite	0.7 – 4.5 %	Fluoroquinolonas, Z
Visão borrada	9 %	E, linezolida
Alterações eletrolíticas	3 %	Km, Amk, Cm
Neuropatia periférica	5%	H, linezolida

Table 8: Suggested treatment monitoring schedule

All children	Baseline	Month										Ongoing	
		1	2	3	4	5	6	9	12	15	18		
HIV status	•												
Toxicity (symptoms, signs)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Height and weight	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Audiology ¹	•	•	•	•	•	•	•						
Visual acuity testing	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Color vision testing ²	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
CXR ³	•			•			•						
TB culture and DST ⁴	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
TSH, T4 ⁵	•			•			•	•	•	•	•	•	•
Hematology (FBC, diff) ⁶	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
LFTs, including AST, ALT and total bilirubin	•			•			•	•	•	•	•	•	•
ECG to assess QTc interval ⁷	•	•	•	•	•	•	•						
Psychosocial counseling and adherence support	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
HIV-positive children	Baseline	Month										Ongoing	
Cholesterol ⁸	•						•					•	•
CD4 count and viral load	•						•					•	•

→ ampicilina, kanamicina, Estreptomicina *

→ etambutol

→ etionamida, PAS

→ linezolida e se HIV+

→ Moxifloxacina, Clofazimina, Bedaquilina, Delamanida

* Se uso de aminoglicosídeos monitorizar a função renal

FIM

BOM DIA!

heloisa.marques@hc.fm.usp.br