

## TUBERCULOSE RESISTENTE A ISONIAZIDA EM CRIANÇAS

**Consellería de Sanidade.** Dirección Xeral de Saúde Pública, Santiago de Compostela. Galicia, Espanha.

**Resumo:** O contexto epidemiolóxico da tuberculose (TB) e da resistencia a fármacos debe ser levado en consideración para optimizar as estratexias de detección de casos de TB resistente (TB-r). Os datos de vigilancia e os inquéritos de resistencia a medicamentos son cruciais para axudar a determinar a probabilidade (ou risco) de que un doente individual ou un grupo de doentes posúa TB-r, o que é necesario para establecer estratexias de gestión eficazes destes casos.

**Palavras-chave:** resistencia à isoniazida, diagnóstico, tratamento

## TUBERCULOSIS RESISTENTE A ISONIACIDA EN NIÑOS

**Resumen.** Se debe tener en cuenta el contexto epidemiológico de la tuberculosis (TB) y la resistencia a fármacos para optimizar las estrategias de detección de casos de TB resistente (TB-r). Los datos de la vigilancia y las encuestas de resistencia a medicamentos son cruciales para ayudar a determinar la probabilidad (o riesgo) de que un paciente individual o un grupo de pacientes tenga TB-r, lo cual es necesario para establecer estrategias efectivas de manejo de estos casos.

**Palabras clave:** resistencia a isoniacida, diagnóstico, tratamiento.

## ISONIAZID-RESISTANT TUBERCULOSIS IN CHILDREN

**Abstract:** The epidemiological context of tuberculosis (TB) and drug resistance should be taken into account to enhance the strategies for detecting cases of drug-resistant TB (dr-TB). Surveillance data and drug resistance surveys are crucial to help determine the probability (or risk) of an individual patient or group of patients having dr-TB, which is necessary to establish effective management strategies for these cases.

**Keywords:** isoniazid resistance, diagnosis, treatment.

## ABORDAGEM DA TUBERCULOSE INFANTIL

### INTRODUÇÃO

A tuberculose resistente (TB-r) é um dos principais problemas de saúde pública que dificulta o controlo desta doença a nível mundial.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que em 2017, a nível mundial, 558.000 pessoas (483.000-639.000) desenvolveram TB resistente à rifampicina (TB-RR), o fármaco de primeira linha mais eficaz e destas, 82% tinha TB multirresistente (TB-MDR).

Os dados sobre os níveis de resistência à isoniazida (H) sem resistência à rifampicina (R) concomitante estão disponíveis em 149 países durante o período 2003-2017. As médias globais de resistência à H (TB-rH) sem resistência à R concomitante foram de 7,1% (IC 95%: 6,2-8,0%) em novos casos e 7,9% (IC 95%: 5,9-10%) em casos de TB tratados previamente (World Health Organization, 2018).

O *Mycobacterium tuberculosis* pode tornar-se resistente aos fármacos utilizados para tratar a doença, e deve ser feita uma distinção entre:

- Resistência primária ou inicial: por transmissão de pessoa a pessoa de uma cepa resistente
- Resistência adquirida: resultado de um regime de tratamento inadequado ou incompleto, que permite a seleção de cepas resistentes

A transmissão da TB-r ocorre exatamente da mesma maneira que a transmissão da TB sensível.

A H é um dos fármacos de primeira linha mais importantes para o tratamento da TB e da infeção tuberculosa, com alta atividade bactericida e bom perfil de segurança. O aparecimento de cepas de TB-rH ameaça reduzir a eficácia do tratamento da TB.

A deteção precoce da resistência permite o uso dos regimes de tratamento mais adequados, o que tem um impacto significativo no controlo da TB.

### TIPOS DE RESISTÊNCIA

Os casos resistentes aos medicamentos antituberculosos são classificados em categorias com base no resultado do antibiograma (World Health Organization, 2019):

1. Monorresistência: resistência a um único fármaco antituberculoso de primeira linha
2. Polirresistência: resistência a mais de um fármaco antituberculoso de primeira linha, exceto H + R juntas
3. TB multirresistente (TB-MDR): resistência, pelo menos, a H + R
4. TB extremamente resistente (TB-XDR): TB-MDR que também apresenta resistência às fluoroquinolonas e, pelo menos, a um dos três medicamentos injetáveis de segunda linha (capreomicina, canamicina e ampicacina)
5. Resistência à rifampicina (RR): resistência à R detetada por meio de fenótipo ou métodos genotípicos, com ou sem resistência a outros medicamentos antituberculosos.

## ABORDAGEM DA TUBERCULOSE INFANTIL

Inclui qualquer resistência à R, sob a forma de monorresistência, polirresistência, TB-MDR ou TB-XDR. Os casos de TB-MDR e TB-RR são frequentemente agrupados como TB-MDR/RR

6. Resistência à H: cepas de *Mycobacterium tuberculosis* nas quais a resistência à H e a suscetibilidade à R foram confirmadas *in vitro*

Como a frequência de monorresistência e polirresistência à R, em geral, é baixa, todos os doentes com TB infetados com cepas resistentes à R devem ser tratados com um regime completo de TB-MDR, com isoniazida incluída até obter os resultados dos testes de sensibilidade, para posteriormente fazer os ajustes necessários. É recomendável que estes casos sejam realizados por especialistas em TB-r, pelo que neste boletim nos centraremos na TB-rH.

## GESTÃO DA TUBERCULOSE RESISTENTE À ISONIAZIDA NA INFÂNCIA

O diagnóstico da TB-r deve basear-se nos antecedentes e na suspeita clínica e é sempre microbiológico e/ou molecular (a clínica e a radiologia são indistinguíveis da TB sensível).

Recomenda-se que sejam realizados testes de sensibilidade a fármacos antituberculosos o mais rápido possível, pois assim, pode-se iniciar o tratamento adequado de forma precoce e alcançar taxas de cura mais altas, menor risco de resistências adicionais e menor possibilidade de transmissão de TB-r.

### Antecedentes e suspeita clínica

As crianças com TB-r a fármacos antituberculosos geralmente apresentam uma resistência inicial transmitida de um caso primário com TB-r a estes medicamentos e devem ser suspeitas nos seguintes casos:

- Contacto com um caso diagnosticado de TB-r
- Contacto com um caso suspeito de TB-r, devido a falência do tratamento, atraso ou falecimento
- Criança que não responde ao tratamento de primeira linha apesar da adesão ao mesmo
- Criança previamente tratada que apresenta recorrência da sua doença
- Criança provenientes de países com elevadas taxas de TB-r

### Testes de laboratório

A maioria das crianças pequenas não será capaz de produzir amostras de expectoração, pelo que a indução de expectoração, a lavagem gástrica ou a broncoscopia podem ser necessárias para obter uma amostra.

Se houver uma amostra disponível, deve ser realizado um teste de sensibilidade a, como mínimo, H e R em todas as crianças com TB e, se for demonstrada resistência à R e/ou H,

## ABORDAGEM DA TUBERCULOSE INFANTIL

recomenda-se a realização de um teste de suscetibilidade a fluoroquinolonas e fármacos injetáveis de segunda linha.

Os testes de sensibilidade a medicamentos podem ser de dois tipos (Caminero et al., 2017):

- Fenotípicos (teste convencional): determinam se uma cepa é resistente a um medicamento antituberculoso ao avaliar o crescimento (ou a atividade metabólica) na presença do medicamento. Os resultados levam de 2 a 3 semanas se se utilizam meios líquidos e de 4 a 8 semanas no caso de meios sólidos
- Genotípicos (teste molecular): detetam mutações no genoma associadas à resistência específica a um fármaco. Permitem que os resultados estejam disponíveis em horas, ao detetar por meio de técnicas de amplificação genética mutações nos genes que codificam a resistência aos medicamentos antituberculosos. Estas técnicas são:
  - Xpert MTB/RIF (Cepheid): pode detetar a resistência à R numa amostra de expectoração em 2 horas. Também se pode usar como teste de diagnóstico inicial, pois é muito mais sensível que a baciloscopia
  - GenotypeMDRplus (Hain) ou ensaio de teste em linha (Line Probe Assay): pode detetar simultaneamente mutações em genes que codificam resistência à H (katG e inhA) e R (rpoB) em 6 a 24 horas
  - GenotypeMDRsl (Hain) versão 2: pode detetar resistência a fluoroquinolonas (mutações nos genes gyrA e gyrB) e aos fármacos injetáveis de segunda linha (mutações nos genes rrs e no promotor eis)

## Tratamento

Os princípios básicos do tratamento da TB são:

1. Associar fármacos, e em dose única sempre que possível, para evitar o surgimento de resistências
2. Prolongar o tratamento durante o tempo suficiente para garantir a cura e evitar recaídas

A maioria dos casos é curada com um regime adequado e monitorização rigorosa da administração da medicação.

O tratamento de crianças sem confirmação bacteriológica ou antibiograma, com evidência clínica de doença tuberculosa e antecedentes de contacto com um caso de TB-r, deve orientar-se pelos resultados dos testes de sensibilidade e o histórico de exposição do caso índice aos fármacos antituberculosos.

Segundo a OMS (World Health Organization, 2019), em doentes com resistência confirmada à H, e sensível à R, é recomendado o tratamento com rifampicina, etambutol, pirazinamida e levofloxacina durante 6 meses (6REZ-Lfx). Não é recomendado adicionar estreptomomicina ou outros agentes injetáveis ao regime de tratamento. A sensibilidade às fluoroquinolonas (FQ) deveria ser confirmada antes do início do tratamento.

## ABORDAGEM DA TUBERCULOSE INFANTIL

O Dr. Caminero (Caminero et al., 2017) propõe diretrizes de tratamento alternativas para casos com TB-rH (mono ou polirresistência), mas com sensibilidade à R:

- 9HRZE (isoniacida + rifampicina + pirazinamida + etambutol durante 9 meses). Se se optar por este esquema, devem ser administradas doses altas de H
- 2FQ-REZ / 7FQ-RE (2 meses com uma fluoroquinolona + rifampicina + pirazinamida + etambutol e 7 meses com uma fluoroquinolona + rifampicina + etambutol)
- 2RZE/10RE (2 meses com rifampicina + pirazinamida + etambutol e 10 meses com rifampicina + etambutol)

A FQ (Lfx ou moxifloxacina) só deve ser introduzida no regime se for administrada desde o início com os outros fármacos. Não deve ser adicionada se o resultado da resistência à H for recebido após 3 a 4 semanas de tratamento, devido ao possível risco de se realizar uma monoterapia oculta. Neste caso, utilizar 9HRZE.

Embora se tenha demonstrado que as FQ atrasam o desenvolvimento da cartilagem em cachorros beagle, não foi demonstrado nenhum efeito semelhante em humanos. Demonstrou-se que o benefício das FQ no tratamento da TB-r supera qualquer risco (World Health Organization, 2014).

Uma vigilância clínica rigorosa é essencial para todos os doentes que recebem este regime, em particular os testes de função hepática, dado o potencial hepatotóxico do uso prolongado de Z. Se possível, todos os doentes devem fazer análises mensais para determinar os níveis de transaminases. Para além disso, para prevenir e controlar os possíveis efeitos tóxicos do E em crianças (por exemplo, neurite retrobulbar), é necessário administrar as doses corretas recomendadas na idade pediátrica. Os primeiros sinais de toxicidade do E podem ser avaliados em crianças mais velhas através da discriminação das cores vermelho-verde.

Em geral, os medicamentos antituberculosos devem ser doseados de acordo com o peso corporal (Tabela 1. Doses recomendadas de medicamentos antituberculosos usados em crianças com TB-rH e principais efeitos adversos). Por este motivo, o registo mensal do peso é especialmente importante em casos pediátricos, com um ajuste de dose à medida que as crianças aumentam de peso.

A opinião dos especialistas é que todos os medicamentos, incluindo as FQ, devem ser administrados na extremidade superior das faixas recomendadas sempre que possível, exceto o E, que deve ser administrado a uma dose de 15 mg/kg, e não a 25 mg/kg, como às vezes acontece em adultos com TB-r, pois é mais difícil controlar a neurite ótica em crianças.

A adesão ao tratamento é um dos principais desafios, principalmente durante a fase de continuação, pelo que é importante aconselhar a criança e a família sobre a importância de realizar o ciclo completo de tratamento da TB, sendo recomendada a sua administração sob supervisão direta.

Em crianças, a monitorização microbiológica da resposta ao tratamento é geralmente difícil (pelas mesmas razões que é difícil obter um diagnóstico microbiológico). Isto dificulta o diagnóstico de falência do tratamento. As anomalias persistentes nas radiografias torácicas não significam necessariamente uma falta de melhoria. A perda de peso ou, mais comumente, a

## ABORDAGEM DA TUBERCULOSE INFANTIL

incapacidade de ganhar peso adequadamente na presença de ingestão nutricional adequada é frequentemente um dos primeiros (ou únicos) sinais de falência do tratamento. Este é outro motivo importante para controlar o peso cuidadosamente em crianças.

Quando houver suspeita ou confirmação de uma resistência adicional, os regimes de tratamento devem ser estruturados individualmente e é aconselhável encaminhar o doente para uma unidade especializada no tratamento da TB-r.

*Tabela 1. Doses recomendadas de medicamentos antituberculosos usados em crianças com TB-rH e principais efeitos adversos*

<b>Fármaco</b>	<b>Dose/Kg/dia</b>	<b>Dose máxima diária</b>	<b>Toxicidade</b>
<b>Rifampicina (R)</b>	10-20 mg	600 mg	Intolerância gastrointestinal, artralgias, síndrome gripal, 1% hepatite, nefrite intersticial, secreções alaranjadas
<b>Etambutol (E)</b>	15-25 mg	2,5 g	Neurite ótica, perturbação da perceção da cor
<b>Pirazinamida (Z)</b>	30-40 mg	2 g	Hiperuricemia, hepatite, intolerância gastrointestinal, artralgia, fotossensibilidade
<b>Levofloxacina (Lfx)</b>	15-20 mg	1,5 g	Desconforto gastrointestinal, parestesia, insónia, rutura de tendão, prolongamento QT
<b>Moxifloxacina (Mfx)<sup>1</sup></b>	10-15 mg	400 mg	Desconforto gastrointestinal, parestesia, insónia, rutura de tendão, prolongamento QT
<b>Isoniazida (H)<sup>2</sup></b>	15-20 mg	300 mg	Hepatotoxicidade, neuropatia periférica

<sup>1</sup> 10 mg/kg em <6 meses <sup>2</sup> altas doses

*Fonte: (World Health Organization, 2019). WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment; (Mellado Peña et al., 2018). Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños.*

## ABORDAGEM DA TUBERCULOSE INFANTIL

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- Caminero, J. A., Cayla, J. A., García-García, J. M., García-Pérez, F. J., Palacios, J. J., & Ruiz-Manzano, J. (2017). Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Archivos de Bronconeumología*, 53(9), 501–509.  
<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.006>
- Mellado Peña, M. J., Santiago García, B., Baquero-Artigao, F., Moreno Pérez, D., Piñeiro Pérez, R., Méndez Echevarría, A., ... Noguera Julian, A. (2018). Tuberculosis treatment for children: An update. *Anales de Pediatría*, 88(1), 52.e1-52.e12.  
<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.05.013>
- World Health Organization. (2014). *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Retrieved from [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf?sequence=1)
- World Health Organization. (2018). *Global tuberculosis report*. (July). Retrieved from [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
- World Health Organization. (2019). WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. In *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. Retrieved from <http://apps.who.int/bookorders>.

## ABORDAGEM DA TUBERCULOSE INFANTIL

### RINSAD

A Revista Infância e Saúde (RINSAD), ISSN: 2695-2785, surge da colaboração entre as administrações de Portugal, Galiza, Castela e Leão, Extremadura e Andaluzia no âmbito do projeto [Interreg Espanha-Portugal RISCAR](#) e visa divulgar artigos científicos relacionados com a saúde infantil, de forma a proporcionar aos investigadores e profissionais da área uma base científica onde conhecer os avanços nos seus respetivos campos.

O projeto RISCAR é cofinanciado pelo Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER) através do Programa Interreg V-A Espanha-Portugal (POCTEP) 2014-2020, com um orçamento total de 649.699 euros.

Revista fruto do projeto [Interreg Espanha - Portugal RISCAR](#) com a [Universidade de Cádiz](#) e o [Departamento de Enfermagem e Fisioterapia da Universidade de Cádiz](#).

As obras publicadas na revista RINSAD estão sob licença de [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-ShareAlike 4.0 Internacional](#).