



Tratamento e desfechos da tuberculose grave em crianças na unidade de terapia intensiva pediátrica: é possível identificar as melhores práticas?

Svetlana Velizarova^{1,a}, Natalia Gabrovska^{1,b}, Albena Spasova^{1,c}, Ben Marais^{2,3,d}, Elizabeth Page Harausz^{4,e}, Simon Tiberi^{5,6,f}, Giovanni Battista Migliori^{7,g}, Davide Manissero^{8,h}

A tuberculose ainda é uma prioridade clínica e de saúde pública. Estima-se que, em 2017, houve 10,0 milhões de novos casos de tuberculose e 1,3 milhões de mortes decorrentes da doença, sendo que aproximadamente 1,0 milhão dos casos e 195.000 das mortes ocorreram em crianças com menos de 15 anos de idade.^(1,2) A tuberculose é agora reconhecida como uma das 10 principais causas de morte em crianças com menos de 5 anos de idade em áreas com alta incidência de tuberculose. Historicamente, a atenção tem sido voltada para a tuberculose pulmonar em adultos, porque é a forma mais infecciosa. Adultos com tuberculose pulmonar transmitem a doença por meio de partículas infecciosas de aerossol, que são tipicamente produzidas quando um paciente com doença pulmonar cavitária tosse. Crianças pequenas são menos propensas a ter doença pulmonar cavitária e, portanto, não representam um grande risco de transmissão.⁽³⁻⁶⁾ Além disso, como é mais difícil diagnosticar a tuberculose em crianças, a carga da doença é geralmente subestimada.

Recentemente, a ciência da carga global da tuberculose em crianças tem aumentado, resultando em mais atenção à tuberculose pediátrica do ponto de vista clínico e da saúde pública e pesquisa.^(1,2,7-11) A natureza paucibacilar da tuberculose em crianças é um obstáculo ao diagnóstico mais preciso, assim como o são o fato de que os sinais, sintomas e achados radiológicos são frequentemente inespecíficos e o fato de que os testes imunodiagnósticos (ensaios de liberação de interferon gama e testes tuberculínicos) não são capazes de diferenciar infecção por *Mycobacterium tuberculosis* de doença ativa. A expansão das evidências disponíveis na literatura científica para embasar diretrizes de diagnóstico e tratamento que sejam de boa qualidade e específicas para a pediatria é uma questão fundamental,^(1,2,7-11) assim como o é a necessidade de aumentar a disponibilidade de formulações mais apropriadas para crianças, atualmente disponíveis por intermédio do *Global Drug Facility* (Dispensário Global de Medicamentos) da *Stop*

TB Partnership (Parceria Internacional para Acabar com a Tuberculose).⁽¹²⁾

Não obstante a extensa morbidade e mortalidade das formas graves de tuberculose em crianças (meningite tuberculosa e tuberculose miliar), pouca atenção tem sido dada à melhor maneira de tratar a tuberculose em crianças admitidas na UTI. Pesquisas e revisões estão em andamento na tentativa de explorar e definir as melhores práticas em casos de tuberculose em adultos tratados na UTI.⁽¹³⁾ A admissão de adultos com tuberculose na UTI ocorre mais frequentemente em virtude de envolvimento pulmonar extenso, que pode resultar em SDRA, hemoptise potencialmente fatal ou cirurgia pulmonar.⁽¹⁴⁾ Em adultos imunodeprimidos, a deterioração neurológica causada pela meningite tuberculosa pode ser outro motivo de admissão na UTI. Abordagens para reconhecer e tratar essas apresentações têm sido discutidas na literatura.⁽¹⁵⁾ No geral, a mortalidade em pacientes da UTI com tuberculose é muito alta, geralmente superior a 50%.⁽¹⁶⁾

Recorremos à nossa experiência no Departamento Pediátrico Nacional de Referência para Infecções Respiratórias, em Sofia, na Bulgária, para identificar a viabilidade de estudos e as lacunas no tratamento da tuberculose pediátrica grave. Entre 2015 e 2018, cinco crianças com meningite tuberculosa foram admitidas no hospital, com média de idade de 1,2 anos (variação: 0-3 anos) e média de peso corporal de 9,6 kg (variação: 6-13 kg). Duas apresentavam imunossupressão sem relação com o HIV e não apresentavam nenhuma outra comorbidade importante. Com base nas culturas (de líquido cefalorraquidiano, em 3 casos, e aspirado gástrico, em 2), todas as cinco crianças receberam diagnóstico confirmado de infecção por cepas sensíveis de *M. tuberculosis*; um paciente apresentou também esfregaços positivos na coloração de Ziehl-Neelsen. Todas as crianças apresentavam envolvimento pulmonar não cavitário na radiografia de tórax; duas delas apresentavam doença bilateral que sugeria a presença de tuberculose miliar. Nenhuma das crianças apresentava desconforto

1. Medical University, Department of Pulmonary Diseases, Hospital for Lung Disease "St. Sofia" – Children's Clinic, Sofia, Bulgaria.
 2. Department of Respiratory Medicine, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia.
 3. Discipline of Child and Adolescent Health, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia.
 4. State University of New York, Upstate Medical University, Syracuse (NY) USA.
 5. Barts Health NHS Trust, Royal London Hospital, Division of Infection, London, United Kingdom.
 6. Blizard Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Centre for Primary Care and Public Health, London, United Kingdom.
 7. Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituti Clinici Scientifici Maugeri – IRCCS – Tradate, Italia.
 8. University College of London, Institute for Global Health, London, United Kingdom.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-3347-2798>; b. <http://orcid.org/0000-0001-8321-9814>; c. <http://orcid.org/0000-0002-1603-4630>;
d. <http://orcid.org/0000-0003-3404-2690>; e. <http://orcid.org/0000-0001-8117-0607>; f. <http://orcid.org/0000-0001-9424-6551>;
g. <http://orcid.org/0000-0002-2597-574X>; h. <http://orcid.org/0000-0002-8887-8795>

respiratório grave o suficiente para que se iniciasse suporte ventilatório, e nenhuma apresentava sinais de sepse. O tratamento de rotina com isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida foi iniciado em média 4,4 dias após a apresentação (variação: 1-16 dias). A média de tempo de conversão das culturas, com base em culturas mensais, foi de 43,2 dias (variação: 40-46 dias). Em todas as cinco crianças, a cura clínica foi alcançada após 10-12 meses de esquema terapêutico exclusivamente oral. Embora limitadas, as evidências provenientes desses cinco casos clínicos são encorajadoras no que tange aos possíveis desfechos da tuberculose grave em crianças tratadas na UTI. No entanto, os casos descritos representam um pequeno número de crianças com um número limitado de manifestações da doença. Além disso, nenhuma das crianças recebeu um esquema terapêutico que fosse ideal para penetrar o sistema nervoso central. Portanto, é necessária uma revisão mais abrangente de todos os pacientes pediátricos com tuberculose admitidos na UTI. Embora apresentem doença disseminada, crianças com tuberculose miliar frequentemente não se apresentam em estado crítico; não foi documentado nenhum caso de paciente pediátrico com sepse ou choque séptico clássicos. No entanto, são necessárias mais informações para descrever com precisão todas as manifestações da tuberculose grave em crianças. Da mesma forma, há apenas alguns relatos de SDR em crianças com sintomas agudos semelhantes aos da pneumonia decorrentes da tuberculose, que podem ser facilmente confundidos com coinfeção bacteriana aguda.⁽¹⁷⁾ É necessária uma maior compreensão para descrever a epidemiologia, apresentação e tratamento desses casos na UTI pediátrica.⁽¹⁸⁾

A experiência com casos em adultos demonstra a complexidade da farmacocinética e farmacodinâmica dos tuberculostáticos em pacientes em estado crítico. A absorção de tuberculostáticos orais pode diminuir até 70% em virtude de gastroparesia, paralisia intestinal, profilaxia farmacológica contra úlceras gástricas e alteração da microbiota intestinal. Níveis abaixo do ideal

de medicamentos no sangue e tecidos afetados podem ser atribuídos a vários fatores, inclusive circulação ineficiente, com acúmulo de líquido, e hiperfiltração glomerular, com aumento da depuração renal.^(19,20) Embora aparentemente isso também se aplique a casos pediátricos, não há evidências específicas documentadas. Há outras preocupações referentes exclusivamente às crianças, tais como a distribuição variável dos medicamentos e o metabolismo variável em diferentes faixas etárias.⁽²¹⁾ A necessidade de assegurar níveis sanguíneos e teciduais adequados das formulações orais e intravenosas de tuberculostáticos disponíveis, bem como de fornecer o melhor tratamento de suporte, são fatores fundamentais no tratamento desses casos complexos de tuberculose. Ainda há poucos dados farmacocinéticos a respeito de crianças muito pequenas ou em estado crítico tratadas com tuberculostáticos de primeira ou segunda linha, e ainda há muito a ser feito.

A escassez de evidências a respeito da tuberculose infantil no contexto do tratamento de pacientes da UTI em estado crítico exige um esforço coletivo para determinar a magnitude dessa demanda médica não atendida e a elaboração de diretrizes de melhores práticas. Embora tenhamos descrito alguns casos de meningite tuberculosa que necessitaram de tratamento na UTI, é necessária uma revisão mais abrangente do espectro completo da doença e suas apresentações clínicas e das melhores formas de tratamento em crianças que necessitem de internação na UTI em virtude de tuberculose grave. Isso só pode ser alcançado em estudos observacionais multicêntricos colaborativos com ferramentas-padrão de coleta de dados e uma plataforma de dados compartilhada.

AGRADECIMENTOS

Este estudo é uma produção de *WHO Collaborating Centre for Tuberculosis and Lung Diseases* (Tradate, ITA-80, 2017-2020-GBM/RC/LDA), e *GTN Paediatric TB Committee* (Presidente: Ben Marais).

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global Tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
- Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire TM, Migliori GB, Sant'Anna CC. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):134-144. <https://doi.org/10.1590/s1806-3756201700000461>
- Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J.* 2015;45(4):928-52. <https://doi.org/10.1183/09031936.00214014>
- Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1563-76 <https://doi.org/10.1183/13993003.01245-2015>
- Duarte R, Silva DR, Rendon A, Alves TG, Rabahi MF, Centis R, et al. Eliminating tuberculosis in Latin America: making it the point. *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):73-76. <https://doi.org/10.1590/s1806-3756201700000449>
- Silva DR, Mello FCQ, Kritski A, Dalcolmo M, Zumla A, Migliori GB. Tuberculosis series. *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):71-72. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562018000020001>
- Sandgren A, Cuevas LE, Dara M, Gie RP, Grzemska M, Hawkridge A, et al. Childhood tuberculosis: progress requires an advocacy strategy now. *Eur Respir J.* 2012;40(2):294-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00187711>
- World Health Organization. Best practices in child and adolescent tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018.
- Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, Schaaf HS, Hesseling AC, Achar J, et al. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis. Practice-based Recommendations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(10):1300-1310. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1227CI>
- Marais BJ, Tadolini M, Zignol M, Migliori GB. Paediatric tuberculosis in Europe: lessons from Denmark and inclusive strategies to consider. *Eur Respir J.* 2014;43(3):678-84. <https://doi.org/10.1183/09031936.00133613>
- Graham SM, Grzemska M, Gie RP. The background and rationale for a new fixed-dose combination for first-line treatment of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19 Suppl 1:3-8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0416>
- Brigden G, Furin J, van Gulik C, Marais B. Getting it right for children:

- improving tuberculosis treatment access and new treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(4):451-61.
13. Hagan G, Nathani N. Clinical review: tuberculosis on the intensive care unit. *Crit Care.* 2013;17(5):240. <https://doi.org/10.1186/cc12760>
 14. Borisov SE, D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Dheda K, Alffenaar JW, et al. Outcomes of patients with drug-resistant-tuberculosis treated with bedaquiline-containing regimens and undergoing adjunctive surgery. *J Infect.* 2019;78(1):35-39. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.08.003>
 15. Otu A, Hashmi M, Mukhtar AM, Kwizera A, Tiberi S, Bacrae B, et al. The critically ill patient with tuberculosis in intensive care: Clinical presentations, management and infection control. *J Crit Care.* 2018;45:184-196. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.03.015>
 16. Ferreira MD, Neves CPD, Souza AB, Beraldi-Magalhães F, Migliori GB, Kritski AL, et al. Predictors of mortality among intensive care unit patients coinfecting with tuberculosis and HIV. *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):118-124. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000316>
 17. Oliwa J, Karumbi J, Marais BJ, Madhi SA, Graham S. Tuberculosis as a cause or comorbidity of childhood pneumonia in tuberculosis-endemic countries: a systematic review. *Lancet Resp Med.* 2015;3(3):235-43. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00028-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00028-4)
 18. Chisti MJ, Parvin I, Ashraf H, Saha H, Matin FB, Pietroni MA. Interstitial lung disease and profound hypoxaemia in a severely-malnourished child with very severe pneumonia and potential lymph-node tuberculosis: an uncommon but serious co-morbidity. *J Health Popul Nutr.* 2013;31(1):133-7. <https://doi.org/10.3329/jhpn.v31i1.14758>
 19. Koegelenberg CF, Nortje A, Lalla U, Enslin A, Irusen EM, Rosenkranz B, et al. The pharmacokinetics of enteral antituberculosis drugs in patients requiring intensive care. *S Afr Med J.* 2013;103(6):394-8. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.6344>
 20. Mer M, Lipman. Antibiotic administration in the critically ill - in need of intensive care! *S Afr Med J.* 2015;105(5):357-9. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.9665>
 21. Nachman S, Ahmed A, Amanullah F, Becerra MC, Botgros R, Brigden G, et al. Towards earlier inclusion of Children in tuberculosis drugs trials: a consensus statement. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(6):711-20. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00007-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00007-9)