



Data de Submissão: 03/04/2017
Data de Aprovação: 12/05/2017

ARTIGO ORIGINAL

Atualização das diretrizes de tratamento de tuberculose multirresistente da OMS e uso de novas drogas em crianças

Updated WHO MDR-TB treatment guidelines and the use of new drugs in children

Malgosia Grzemska¹

Palavras-chave:

criança,
resistência a
medicamentos,
tratamento,
tuberculose.

Resumo

Poucos dados estão disponíveis sobre a ocorrência de tuberculose multirresistente (TB-MR) em crianças devido à dificuldade de confirmação bacteriológica da resistência aos medicamentos nesta faixa etária. No entanto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece o crescente problema da TB-MR em crianças e, pela primeira vez, incluiu recomendações específicas para o tratamento da TB-MDR na atualização das diretrizes em 2016 para tratamento para tuberculose resistente a medicamentos. Os relatórios preliminares também estão se tornando disponíveis em relação ao uso de delamanídeos em crianças. Mais pesquisas são necessárias para fornecer evidências sobre o uso de novos medicamentos nessa faixa etária.

Keywords:

child,
drug resistance,
therapy,
tuberculosis.

Abstract

Little data is available on the occurrence of MDR-TB in children due to difficulty of bacteriological confirmation of drug resistance in this age group. However, the World Health Organization (WHO) recognizes the growing problem of MDR-TB in children and for the first time included child-specific recommendations for treatment of MDR-TB in the 2016 update of the Treatment guidelines for drug resistant tuberculosis. Preliminary reports are also becoming available on the use of delamanid in children. More research is needed to provide evidence for the use of new drugs in this age group.

¹ Programa Global de TB, OMS/HQ, Genebra.

Endereço para correspondência:

Malgosia Grzemska.
Global TB Programme, WHO, Avenue Appia 20, 1202 Genève, Suíça. E-mail: grzemska@who.int

No último Relatório Global de Tuberculose, publicado em outubro de 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, em 2015, havia 10,4 milhões de novos casos de tuberculose (incidentes) em todo o mundo, dos quais 5,9 milhões (56%) em homens, 3,5 milhões (34%) em mulheres e 1,0 milhão (10%) em crianças. Em 2015, foram estimados 480.000 novos casos de tuberculose multirresistente (MDR-TB) e 100.000 pessoas adicionais com TB resistente à rifampicina (RR-TB), que também eram novamente elegíveis para o tratamento com MDR-TB¹.

Poucos dados estão disponíveis sobre a ocorrência de TB-MR em crianças, o que reflete o fato de que a confirmação bacteriológica da TB resistente aos medicamentos é mais difícil em crianças do que em adultos e as crianças são mais propensas a ter uma doença paucibacilar².

Em um estudo de modelagem matemática recentemente publicado, Dodd et al.³ estipulam que, em 2014, 58.000 crianças desenvolveram uma TB com isoniazida-monorresistentes, 25.000 tinham TB-MDR e 1.200 apresentavam TB-XDR.

Além disso, os autores estimam que 67 milhões de crianças estão infectadas com *M. tuberculosis*, 5 milhões com monorresistência com isoniazida, 2 milhões com MDR e 100.000 com XDR-TB.

A TB-MDR em crianças é principalmente o resultado da transmissão de uma cepa de *M. Tuberculosis*, que é MDR de um caso fonte adulto e, portanto, muitas vezes não é suspeita, a menos que seja conhecido um histórico de contato com um caso de tuberculose pulmonar pulmonar de adultos⁴.

Quando a tuberculose resistente à droga ou TB-MDR é suspeitada em uma criança, todos os esforços devem ser feitos para confirmar o diagnóstico obtendo espécimes para cultura e DST. DST ou rifampicina e isoniazida ou rifampicina simples são recomendados ao longo dos testes convencionais, os quais podem demorar muito tempo para serem obtidos. Em todos os casos de MDR-TB confirmada, a DST de segunda linha deve ser realizada para excluir XDR-TB⁵.

Em 2016, a OMS publicou diretrizes atualizadas para tratamento de tuberculose resistente a medicamentos⁶. Uma das principais mudanças neste documento em relação à edição anterior é que são feitas recomendações específicas sobre o tratamento de crianças com resistência à rifampicina ou MDR-TB. Essas recomendações de regime de tratamento são baseadas em uma primeira meta-análise de dados de pacientes pediátricos de nível individual para os resultados do tratamento. Onde os dados sobre as crianças não estavam disponíveis, a evidência de adultos foi extrapolada para crianças, uma vez que não havia razões biológicas plausíveis para acreditar que esses regimes são menos efetivos em crianças do que em adultos.

Atualmente, os dois tipos de regimes são recomendados pela OMS para o tratamento de TB-MDR ou TB-RR em crianças:

¹ MDR-TB - tipos de tuberculose resistente à rifampicina e isoniazida.

² XDR-TB - tipos de tuberculose resistentes à rifampicina e Isoniazida, fluoroquinolona e uma das drogas injetáveis de segunda linha.

1. Em pacientes com MDR/RR-TB que não foram previamente tratados com drogas de segunda linha e em quem a resistência às fluoroquinolonas e aos agentes injetáveis de segunda linha foi excluída ou é considerada altamente improvável, um regime de TB-MDR mais curto de 9-12 meses pode ser utilizado, em vez dos regimes mais longos (recomendação condicional, muito baixa certeza na evidência).

Este regime mais curto é padronizado com possibilidade de modificações limitadas e consiste em 4-6 meses da fase intensiva de tratamento com moxifloxacina (ou gatifloxacina), kanamicina, protoionamida, clofazimina, pirazinamida, alta isoniazida e ethambutol seguido de 5 meses de a fase de continuação com moxifloxacina (ou gatifloxacina), clofazimine, pirazinamida e ethambutol.

4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-Hhigh-dose-E/5 Mfx-Cfz-Z-E

Todos os dados utilizados para avaliar o regime de tratamento de MDR-TB mais curto foram derivados de estudos observacionais, incluindo um total de 1.205 observações. A análise realizada para a avaliação da evidência mostrou que os pacientes que preencheram critérios de inclusão específicos para receber o regime de tratamento de MDR-TB mais curto apresentaram maior probabilidade estatisticamente significativa de sucesso no tratamento do que aqueles que receberam regimes convencionais mais longos (89,9% vs. 78,3%, respectivamente).

Os pacientes que recebem um regime de tratamento de MDR-TB mais curto precisam ser monitorados durante o tratamento e após a conclusão, utilizando os horários dos testes clínicos e laboratoriais relevantes que foram aplicados com sucesso nos estudos em condições de campo⁷. O quadro da OMS para o monitoramento e gerenciamento de segurança de drogas adventistas (aDSM) deve ser aplicado para garantir ações apropriadas para monitorar e responder prontamente a eventos adversos⁸.

Estudos de observação contínua e ensaios clínicos que avaliam regimes de tratamento de MDR-TB mais curtos estão atualmente em curso e esperam fornecer maior qualidade de evidência, bem como maior base de conhecimento para a eficácia, eficácia e segurança desses regimes, incluindo novos medicamentos.

2. Nos pacientes que não são elegíveis para um regime de TB-MDR mais curto, um regime de TB-MR convencional mais longo por uma duração total de 20 meses é prescrito da seguinte forma:

Recomenda-se um regime com pelo menos 5 medicamentos eficazes contra a tuberculose durante a fase intensiva, incluindo pirazinamida e quatro medicamentos secundários de TB de segunda linha - um escolhido do grupo A, um do grupo B e pelo menos dois do grupo C (recomendação condicional, muito pouca certeza na evidência).

As recomendações para crianças são principalmente idênticas às dos adultos. No entanto, em crianças com formas leves de doenças, os danos associados aos medicamentos

do grupo B (agentes injetáveis de segunda linha) superam os benefícios potenciais e, portanto, os medicamentos do grupo B podem ser excluídos neste grupo de crianças.

A Figura 1 resume os principais fatores a serem considerados ao decidir sobre a escolha do regime apropriado em pacientes com MDR/RR-TB.

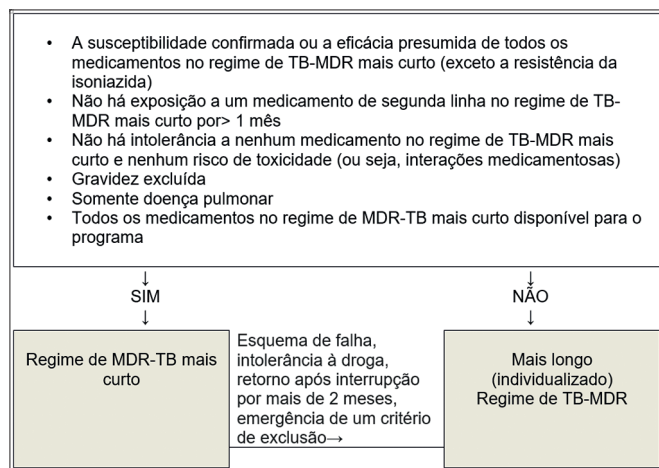


Figura 1. Fatores a considerar na escolha do regime para pacientes com TB-MR.

Uso de novos medicamentos em crianças

A OMS emitiu duas orientações políticas provisórias sobre o uso de novos medicamentos no tratamento de pacientes com MDR-TB^{9,10}. No momento da emissão destas duas orientações políticas provisórias, o tratamento de crianças com novos medicamentos não foi recomendado pela OMS devido à falta de evidência. No entanto, o programa de uso compassivo do delamanídeo está disponível para crianças com mais de 6 anos e os relatórios disponíveis no tratamento de crianças com delamanídeo mostram boa segurança e tolerabilidade e com resposta ao tratamento encorajadora¹¹.

Os dados que descrevem a segurança, a tolerabilidade e a farmacocinética (PK) do delamanídeo em crianças com TB-MR com idades entre 6 e 17 anos ficaram disponíveis em meados de 2016. A OMS revisou essas evidências e emitiu uma orientação política provisória sobre o uso de Delamanid no tratamento de tuberculose multirresistente em crianças e adolescentes¹².

Os médicos que tratam crianças com TB-MDR podem usar delamanídeos seguindo esta recomendação: **a OMS recomenda que o delamanídeo possa ser adicionado ao regime mais recomendado pela OMS em crianças e adolescentes (6 a 17 anos) com TB resistente a multidrogas ou rifampicina (MDR/RR-TB) que não estão disponíveis para o regime de TB-MDR mais curto em**

³ A duração pode ser modificada de acordo com a resposta do paciente à terapia.

⁴ Grupo A - Levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina; Grupo B - amicacina, capreomicina, kanamicina (estreptomicina); GRUPO C - ethionamida ou prothionamida, cycloserina ou teridizona, linezolida, clofazimina.

condições específicas (recomendação condicional, confiança muito baixa nas estimativas de efeito).

A dose recomendada de delamanídeo em crianças (de 6 a 11 anos) é de 50 mg de BID durante 6 meses e em adolescentes (12 - 17 anos) é 100 mg de BID por 6 meses. Os pacientes que podem se beneficiar de Delamanid são aqueles com maior risco de mal resultados (por exemplo, intolerância a drogas ou contraindicação, doença extensiva ou avançada); pacientes com resistência adicional a fluoroquinolonas ou agentes de segunda linha injetáveis; ou pacientes com XDR-TB confirmada.

Como o Delamanid provoca prolongamento do intervalo QT, crianças e adolescentes com QTcF > 500 msec não devem receber o medicamento¹². Estudos estão em andamento, no entanto, atualmente, não há dados sobre o efeito do delamanídeo em crianças menores de 6 anos e ponderando abaixo de 20 kg. Bedaquiline não é recomendado para o uso de pacientes menores de 18 anos, pois não há dados disponíveis e o programa do fabricante para uso compassivo excluiu pacientes pediátricos.

CONCLUSÕES E NECESSIDADES DE PESQUISA

A TB-MR em crianças é um problema reconhecido e as diretrizes de tratamento estão disponíveis na OMS. No entanto, são necessárias mais evidências sobre o uso de drogas novas e reutilizadas em crianças com TB-MDR, especialmente a identificação de fatores que determinam a duração ideal do tratamento para crianças; PK estudos para determinar a melhor dose e a segurança dos medicamentos. Uma vez que a prevenção é muito melhor do que o tratamento, existe uma necessidade urgente de evidência que oriente a quimioterapia preventiva para crianças e adolescentes em contato com uma TB-MR confirmada na família.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [acesso 2017 Ago 31]. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet*. 2014;383(9928):1572-9. PMID: 24671080 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60195-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60195-1)
- Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1193-201. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30132-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30132-3)
- Seddon JA, Schaaf HS. Drug-resistant tuberculosis and advances in the treatment of childhood tuberculosis. *Pneumonia (Nathan)*. 2016;8:20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s41479-016-0019-5>
- World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014.
- World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016.

7. du Cros P, Swaminathan A, Bobokhojaev OI, Sharifovna ZD, Martin C, Her-boczek K, et al. Challenges and solutions to implementing drug-resistant tuberculosis programmes for children in Central Asia. *Public Health Action*. 2015;5(2):99-102. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/pha.15.0007>
8. World Health Organization. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015.
9. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013.
10. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2014.
11. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur Respir J*. 2016;48(3):938-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00705-2016>
12. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016.