






Esquemas mais curtos de tratamento da tuberculose: o que há de novo?

Denise Rossato Silva¹ , Fernanda Carvalho de Queiroz Mello² ,
Giovanni Battista Migliori^{3,4} 

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Instituto de Doenças do Tórax, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Tradate, Italia.
4. Blizard Institute, Queen Mary University of London, London, United Kingdom.

Recebido: 7 janeiro 2020.

Aprovado: 30 janeiro 2020.

RESUMO

Em virtude da carga global da tuberculose, esquemas mais curtos de tratamento com medicamentos já existentes ou reaproveitados são necessários para contribuir para o controle da doença. A longa duração do tratamento da tuberculose sensível (TBS) está relacionada com não adesão e perda de seguimento, e a taxa de sucesso do tratamento da tuberculose multirresistente (TBMR) é baixa (de aproximadamente 50%) com esquemas mais longos. Neste artigo de revisão, relatamos avanços recentes e ensaios clínicos em andamento cujo objetivo é encurtar os esquemas de tratamento de TBS e TBMR. Discutimos o papel da rifampicina em altas doses, assim como o da clofazimina e linezolida em esquemas de tratamento de TBS. Relatamos também os resultados de estudos observacionais e ensaios clínicos de avaliação de um esquema padronizado de nove meses à base de moxifloxacina para o tratamento de TBMR. Mais estudos, especialmente ensaios clínicos randomizados, são necessários para avaliar esquemas que incluam medicamentos mais novos, medicamentos comprovadamente ou provavelmente eficazes e medicamentos exclusivamente orais na tentativa de dispensar o uso de medicamentos injetáveis.

Descritores: Tuberculose/tratamento farmacológico; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos/tratamento farmacológico; Farmacorresistência bacteriana.

INTRODUÇÃO

Em virtude da carga global da tuberculose, esquemas mais curtos de tratamento com medicamentos já existentes ou reaproveitados são necessários para contribuir para o controle da doença. O esquema-padrão de tratamento da tuberculose atualmente recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) consiste em uma fase intensiva de 2 meses com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol e, em seguida, uma fase de continuação de 4 meses com isoniazida e rifampicina. A isoniazida e a rifampicina são os medicamentos com maior atividade bactericida precoce, e a rifampicina e a pirazinamida são os medicamentos com maior poder de esterilização. O etambutol é bacteriostático e é estrategicamente associado aos medicamentos mais potentes para prevenir o surgimento de bacilos resistentes. A principal justificativa para o uso desse esquema de tratamento mais longo é diminuir a recidiva.⁽¹⁾ Além disso, dados publicados anteriormente não apoiam o uso de esquemas mais curtos de tratamento em adultos com diagnóstico recente de tuberculose sensível (TBS). No entanto, a longa duração do tratamento da TBS está relacionada com não adesão e perda de seguimento. Esquemas de tratamento da tuberculose que duram 4 meses e que substituem o etambutol por moxifloxacina ou gatifloxacina ou que substituem a isoniazida por moxifloxacina aumentam substancialmente a recidiva em comparação com esquemas-padrão de 6 meses.⁽²⁾ No entanto, a taxa de sucesso do tratamento da tuberculose multirresistente (TBMR) é baixa (de aproximadamente

50%) com esquemas mais longos, embora estudos recentes com novos medicamentos tenham sugerido que melhores resultados são possíveis também no nível programático.⁽³⁾ A elaboração de esquemas de tratamento eficazes, seguros e mais curtos para TBS e TBMR poderia melhorar significativamente o manejo da tuberculose e as taxas de sucesso do tratamento.⁽⁴⁾

No presente artigo de revisão, relatamos avanços recentes e ensaios clínicos em andamento cujo objetivo é encurtar os esquemas de tratamento de TBS e TBMR.

MÉTODOS

Nesta revisão não sistemática, realizamos buscas no PubMed, Google, Google Scholar e ClinicalTrials.gov à procura de estudos de avaliação de esquemas curtos de tratamento de TBS e TBMR publicados em inglês, espanhol, português, italiano ou francês entre 1º de janeiro de 2014 e 20 de dezembro de 2019. Foram usados os seguintes termos de busca: "treatment" AND "tuberculosis" OR "drug-susceptible tuberculosis" OR "MDR-TB".

ESQUEMAS MAIS CURTOS DE TRATAMENTO DE TBS

O tratamento atualmente recomendado pela OMS para pacientes com TBS dura no mínimo 6 meses: uma fase intensiva de 2 meses (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol) e, em seguida, uma fase de continuação de 4 meses com isoniazida e rifampicina. A longa duração

Endereço para correspondência:

Denise Rossato Silva. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2050, Santa Cecília, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3359-8241. E-mail: denise.rossato@terra.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.

desse esquema de tratamento é uma grande barreira à adesão e tem um impacto negativo significativo no controle da tuberculose.⁽⁵⁾

Evidências atuais provenientes de estudos *in vitro*, estudos com animais e estudos com seres humanos sugerem que a rifampicina em doses mais altas pode diminuir o tempo de tratamento da tuberculose.⁽⁶⁾ Em um ensaio clínico controlado randomizado triplo-cego multicêntrico,^(7,8) 180 adultos sem tratamento prévio e com diagnóstico de tuberculose pulmonar (baciloscopia de escarro positiva) foram divididos em três grupos de tratamento com rifampicina durante a fase intensiva: 10 mg/kg por dia (grupo controle), 15 mg/kg por dia e 20 mg/kg por dia. Houve relação entre doses mais altas de rifampicina e esterilização mais rápida do escarro, com toxicidade semelhante à da dose-padrão.

É um desafio encontrar a dose ideal acima da dose-padrão de rifampicina e evitar a toxicidade. Svensson et al.⁽⁹⁾ avaliaram 336 pacientes com tuberculose pulmonar recém-diagnosticada oriundos de sete locais na Tanzânia e África do Sul e tratados com rifampicina a 10, 20 ou 35 mg/kg. Doses mais altas de rifampicina aumentaram a probabilidade de diminuição do tempo de conversão das culturas, sem limite máximo do efeito, o que sugere que doses > 35 mg/kg poderiam ser mais eficazes.⁽⁹⁾

A clofazimina, um fármaco usado no tratamento da hanseníase, apresentou atividade bactericida e esterilizante significativa em camundongos com TBMR⁽¹⁰⁾ e diminuiu significativamente o tempo de tratamento em pacientes com TBMR.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ Recentemente, a clofazimina foi reaproveitada no novo esquema de curta duração para o tratamento de TBMR.⁽¹¹⁾ Em camundongos, a clofazimina, acrescentada ao esquema de primeira linha para o tratamento de TBS, demonstrou maior atividade quando usada continuamente durante todo o tratamento com os fármacos de primeira linha, e doses de 12,5 mg/kg e 25 mg/kg foram equivalentes.⁽¹⁵⁾ No entanto, ainda não se sabe com certeza qual seria a dose ideal de clofazimina no esquema de primeira linha, principalmente porque a clofazimina pode, dependendo da dose, causar descoloração da pele.^(16,17) Também em camundongos, a atividade bactericida e esterilizante foi maior com a adição de clofazimina e a substituição da rifampicina por altas doses de rifapentina no esquema de primeira linha do que com apenas uma dessas modificações.⁽¹⁸⁾ Em um grande estudo programático realizado no Brasil,⁽¹⁹⁾ a clofazimina foi bem tolerada, com baixa proporção de eventos adversos como queixas gastrointestinais (10,5%) e distúrbios neurológicos (9-13%); entretanto, houve hiperpigmentação em 50,2%.

A linezolida, uma oxazolidinona atualmente recomendada para o tratamento de TBMR,⁽¹¹⁾ pode desempenhar um papel na redução do tempo de tratamento da TBS. Estudos anteriores^(20,21) sugeriram que uma redução da dose, de 1.200 para 600 mg/dia, poderia reduzir a proporção de eventos adversos graves.

Em um recente ensaio aberto randomizado multicêntrico de fase 2 para pacientes com tuberculose

pulmonar em três hospitais da Coreia do Sul,⁽²²⁾ os autores avaliaram o uso da linezolida no lugar do etambutol durante a fase intensiva do tratamento. A proporção de culturas negativas em 8 semanas foi maior com o uso de linezolida na dose de 600 mg uma vez ao dia durante duas semanas do que nos braços de controle.⁽²²⁾ No entanto, a linezolida tem uma janela terapêutica estreita, e seu uso prolongado pode resultar em neuropatia periférica/óptica e supressão da medula óssea.⁽²³⁾ Em um recente estudo global de monitoramento e controle ativo da segurança de medicamentos da *Global Tuberculosis Network* (Rede Global de Tuberculose), a proporção de eventos adversos graves atribuídos à linezolida, tais como neuropatia periférica, neurite óptica, urticária grave, anemia e depressão da medula óssea, foi de 2,8% (15/536).^(24,25)

A Tabela 1 mostra detalhes de ensaios clínicos que estão em andamento e avaliam esquemas mais curtos de tratamento de TBS. O ensaio S31/A5349 (NCT02410772)⁽²⁶⁾ está em andamento e seu objetivo é determinar se um ou dois esquemas de 4 meses de tratamento da tuberculose são tão eficazes quanto o esquema-padrão de 6 meses. O primeiro esquema curto consiste em uma única substituição, isto é, rifapentina em vez de rifampicina: isoniazida, rifapentina, etambutol e pirazinamida durante 2 meses e, em seguida, isoniazida e rifapentina durante 2 meses. O segundo esquema curto consiste em uma dupla substituição, isto é, rifapentina em vez de rifampicina e moxifloxacina em vez de etambutol: isoniazida, rifapentina, moxifloxacina e pirazinamida durante 2 meses e, em seguida, isoniazida, rifapentina e moxifloxacina durante 2 meses.⁽²⁶⁾

O TRUNCATE-TB (NCT03474198)⁽²⁷⁾ é um ensaio aberto randomizado com múltiplos braços e estágios; seu objetivo é testar a hipótese de que o tratamento durante 2 meses (8 semanas, podendo se estender por 12 semanas se a resposta clínica for inadequada) com quatro esquemas potencialmente melhorados não é inferior ao tratamento-padrão.

O ensaio RIFASHORT (NCT02581527)⁽²⁸⁾ é um ensaio aberto com três braços para comparar o esquema-padrão de 6 meses com dois esquemas de 4 meses (com doses aumentadas de rifampicina, isto é, 1.200 ou 1.800 mg) para o tratamento da tuberculose. O objetivo é avaliar se altas doses de rifampicina durante 4 meses resultarão em maior e mais rápida esterilização de bacilos tuberculosos nos pulmões e em taxas de recidiva semelhantes às observadas com o uso do esquema-padrão de 6 meses.

ESQUEMAS MAIS CURTOS PARA O TRATAMENTO DE TBMR

De 2005 a 2011, 515 pacientes foram incluídos em um estudo observacional prospectivo da Fundação Damien em Bangladesh⁽²⁹⁾ para avaliar o primeiro tratamento para TBMR com um esquema padronizado, que consistia em altas doses de gatifloxacina, etambutol, pirazinamida e clofazimina durante pelo menos 9 meses,

Tabela 1. Ensaios clínicos que estão em andamento e avaliam esquemas mais curtos de tratamento de tuberculose sensível.

Identificador ClinicalTrials.gov (nome do estudo)	Fase	População estudada	Grupos estudados	Status	Resultados previstos para (ano)
NCT02410772 (TBTC 31/A5349)	3	2.500 adultos e crianças (idade ≥ 12 anos), HIV+ e HIV-	2 meses de isoniazida, rifapentina, etambutol e pirazinamida, e, em seguida, 2 meses de isoniazida e rifapentina ou 2 meses de isoniazida, rifapentina, moxifloxacina e pirazinamida, e, em seguida, 2 meses de isoniazida, rifapentina e moxifloxacina vs. tratamento-padrão de 6 meses	Ativo, não recrutando	2020
NCT03474198 (TRUNCATE-TB)	2/3	900 adultos, HIV+ e HIV-	Tratamento-padrão de 6 meses vs. esquema B: rifampicina (35 mg/kg), isoniazida, pirazinamida, etambutol e linezolida ou esquema C: rifampicina (35 mg/kg), isoniazida, pirazinamida, etambutol e clofazimina ou esquema D: rifapentina, isoniazida, pirazinamida, linezolida e levofloxacina ou esquema E: isoniazida, pirazinamida, etambutol, linezolida e bedaquilina	Recrutando	2022
NCT02581527 (RIFASHORT)	3	654 adultos, HIV-	2 meses de etambutol, isoniazida, rifampicina (1.200 ou 1.800 mg) e pirazinamida diariamente e, em seguida, 2 meses de isoniazida e rifampicina (1.200 ou 1.800 mg) diariamente vs. tratamento-padrão de 6 meses	Recrutando	2021
NCT03338621	2c/3	450 adultos, HIV+ e HIV-	Esquema BPamZ: bedaquilina 200 mg diariamente durante 8 semanas e, em seguida, 100 mg diariamente durante 9 semanas, juntamente com pretomanida 200 mg + moxifloxacina 400 mg + pirazinamida 1.500 mg diariamente durante 17 semanas (tempo total de tratamento: 4 meses) vs. tratamento-padrão de 6 meses	Recrutando	2022
NCT03561753	2b	300 adultos, HIV-	Esquema PRS: 4 meses de clofazimina, etambutol, protionamida e altas doses de pirazinamida diariamente vs. tratamento-padrão de 6 meses	Incluindo participantes por convite	2021

suplementado durante a fase intensiva (durante pelo menos 4 meses) com canamicina, protionamida e isoniazida. A fase intensiva de 4 meses foi estendida até a conversão da baciloscopia de escarro. Em virtude de doença extensa com conversão tardia do escarro, apenas metade dos pacientes completaram o tratamento em 9 meses; entretanto, 95% conseguiram completar o tratamento em 12 meses, e 84,4% tiveram um desfecho bacteriologicamente favorável. Uma análise externa desse projeto,⁽²⁹⁾ realizada em 2007 pela OMS, concluiu que eram necessários dados adicionais provenientes de um ensaio clínico.⁽³⁰⁾ Segundo as diretrizes de 2011 da OMS, a fase intensiva do tratamento deveria durar 8 meses, e o tratamento completo, 20 meses.⁽³¹⁾

Um ensaio clínico iniciado em 2012 (denominado STREAM) comparou um esquema de 9 meses à base de moxifloxacina com o esquema de 20-24 meses recomendado pela OMS.⁽³²⁾

Em 2016, a OMS introduziu novas diretrizes de tratamento de TBMR, incluindo recomendações de uso

isolado de bedaquilina e delamanida e um esquema mais curto de tratamento de TBMR.⁽¹¹⁾ Segundo a OMS, pacientes com tuberculose resistente à rifampicina ou TBMR sem tratamento prévio com fármacos de segunda linha e nos quais a resistência a fluoroquinolonas e fármacos injetáveis de segunda linha fosse excluída ou considerada altamente improvável poderiam receber um esquema mais curto (de 9-12 meses de duração) de tratamento de TBMR em vez de esquemas mais longos.⁽¹¹⁾

Em 2018, Trébuçq et al.⁽¹²⁾ relataram os resultados de um estudo observacional prospectivo em nove países africanos que avaliaram um esquema padronizado de 9 meses à base de moxifloxacina em 1.006 pacientes com TBMR. A taxa de sucesso do tratamento foi de 81,6%, sem diferença entre pacientes HIV positivos e negativos. Embora se trate de um estudo observacional, seus resultados apoiam a eficácia e boa tolerabilidade do esquema. No entanto, 7,1% dos pacientes apresentaram perda auditiva.

Os resultados iniciais do ensaio supracitado⁽³²⁾ foram publicados em março de 2019.⁽³³⁾ Os autores observaram que, em pacientes com tuberculose resistente à rifampicina, porém sensível a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos, um esquema mais curto (de 9-11 meses, incluindo altas doses de moxifloxacina) não foi inferior ao esquema mais longo (20 meses, em conformidade com as diretrizes de 2011 da OMS) no que tange ao desfecho primário de eficácia (culturas negativas na 132ª semana) e foi semelhante ao esquema mais longo no que tange à segurança. No entanto, os participantes tratados com o esquema mais curto apresentaram mais eventos adversos (de grau 3 ou maior), prolongamento do intervalo QT ou do QTc para 500 milissegundos, resistência adquirida a fluoroquinolonas ou aminoglicosídeos e morte; porém, as diferenças não foram significativas. Um desdobramento desse ensaio clínico,⁽³²⁾ um ensaio também denominado STREAM (NCT02409290),⁽³⁴⁾ atualmente avalia a eficácia de um esquema curto e exclusivamente oral com bedaquilina; espera-se que os resultados sejam conhecidos em 2022.⁽³⁵⁾ Recentemente, um estudo baseado na meta-análise de dados individuais de pacientes⁽³⁶⁾ comparou esquemas mais longos e mais curtos quanto à segurança e eficácia, confirmando substancialmente os resultados do ensaio supracitado.⁽³³⁾

Um esquema aprovado pela *Food and Drug Administration* (EUA) em meados de 2019 (bedaquilina, pretomanida e linezolida durante 6-9 meses) foi recomendado pela OMS em uma comunicação rápida publicada em dezembro de 2019.⁽³⁷⁾ O esquema melhorou os desfechos do tratamento em pacientes com tuberculose extensivamente resistente e pode ser usado em condições de pesquisa operacional naqueles para os quais não é possível criar um esquema eficaz com base nas recomendações existentes, bem como naqueles que não tiveram exposição prévia a bedaquilina e linezolida (< 2 semanas). No entanto, são necessárias mais evidências sobre a eficácia e segurança para o uso programático em todo o mundo.⁽³⁷⁾

A Tabela 2 mostra detalhes de ensaios clínicos que estão em andamento e avaliam esquemas mais curtos de tratamento de TBMR. Um ensaio clínico de não inferioridade, aberto, randomizado, multicêntrico e de fase 2/3, denominado MDR-END (NCT02619994),⁽³⁸⁾ visa comparar um novo esquema mais curto de tratamento com delamanida, linezolida, levofloxacina e pirazinamida durante 9 ou 12 meses (dependendo do tempo de conversão da cultura de escarro) a um esquema convencional de tratamento com fármacos de segunda linha, inclusive fármacos injetáveis, durante 20-24 meses. O desfecho primário é a taxa de sucesso do tratamento 24 meses após o início do tratamento, e espera-se que os resultados sejam conhecidos até 2021.⁽³⁸⁾

O endTB (NCT02754765)⁽³⁹⁾ é um ensaio clínico controlado randomizado aberto multinacional, de não inferioridade e de fase 3, que avalia a eficácia e segurança de cinco novos esquemas mais curtos e

exclusivamente orais para o tratamento de TBMR. Os esquemas estudados combinam os recém-aprovados bedaquilina e delamanida com medicamentos sabidamente ativos contra *Mycobacterium tuberculosis* (linezolida, clofazimina, moxifloxacina/levofloxacina e pirazinamida). Espera-se que os resultados sejam conhecidos até 2021.

O TB-PRACTECAL (NCT02589782)⁽⁴⁰⁾ é um ensaio clínico controlado randomizado aberto multicêntrico, com múltiplos braços e de fase 2/3, cujo objetivo é avaliar esquemas curtos de tratamento com bedaquilina e pretomanida associados a tuberculostáticos existentes e reaproveitados para o tratamento de TBMR. O estudo será dividido em dois estágios: os desfechos primários no estágio 1 são a proporção de pacientes com conversão de cultura em meio líquido e a proporção de pacientes que interrompem o tratamento por qualquer motivo ou morrem 8 semanas após a randomização; o desfecho primário no estágio 2 é a proporção de pacientes com desfecho desfavorável na 72ª semana.

O GRACE-TB (NCT03604848)⁽⁴¹⁾ é um ensaio clínico controlado randomizado aberto multicêntrico com pacientes com TBMR. O objetivo é avaliar a viabilidade e os efeitos de esquemas individualizados para TBMR com base em testes moleculares rápidos de sensibilidade dos principais fármacos de segunda linha por meio de sequenciamento de última geração. O ensaio avaliará um esquema mais curto de tratamento (pirazinamida, amicacina, moxifloxacina, protionamida e cicloserina durante 9 ou 12 meses) em pacientes com TBMR comprovadamente sensível a fluoroquinolonas, fármacos injetáveis de segunda linha ou pirazinamida por sequenciamento de última geração.

O TB-TRUST (NCT03867136)⁽⁴²⁾ é um ensaio clínico controlado randomizado aberto multicêntrico, de fase 3, cujo objetivo é avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de um esquema ultracurto de tratamento com tuberculostáticos exclusivamente orais — levofloxacina, linezolida, cicloserina e pirazinamida (ou clofazimina, em caso de resistência à pirazinamida) — em comparação com o esquema mais curto padronizado pela OMS, de 9-11 meses. O desfecho primário é a taxa de sucesso do tratamento sem recidiva em 24 meses. Espera-se que os resultados sejam conhecidos até 2022.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão mostra que muitos estudos observacionais e ensaios clínicos têm demonstrado o potencial de esquemas mais curtos de tratamento de TBS e TBMR. Além de reduzir custos, o uso de esquemas mais curtos pode melhorar a adesão e, conseqüentemente, a conclusão do tratamento. No entanto, mais estudos, especialmente ensaios clínicos randomizados⁽³²⁾ e ensaios clínicos pragmáticos, são necessários para avaliar esquemas que incluam medicamentos mais novos, medicamentos comprovadamente ou provavelmente eficazes e medicamentos exclusivamente orais na tentativa de dispensar o uso de medicamentos injetáveis.^(43,44) Ressaltou-se recentemente o potencial

Tabela 2. Ensaios clínicos que estão em andamento e avaliam esquemas mais curtos de tratamento de tuberculose multirresistente.

Identificador ClinicalTrials.gov (nome do estudo)	Fase	População estudada	Grupos estudados	Status	Resultados previstos para (ano)
NCT02619994 (MDR-END)	2/3	238 adultos, HIV+ e HIV-	Delamanida, linezolida, levofloxacina e pirazinamida durante 9 ou 12 meses (dependendo do tempo de conversão da cultura de escarro) vs. esquema local de tratamento de TBMR aprovado pela OMS (o esquema da fase intensiva consiste em quatro tuberculostáticos de segunda linha eficazes, inclusive injetáveis, e pirazinamida durante pelo menos 20 meses)	Recrutando	2021
NCT02409290 (STREAM estágio 2)	3	530 adultos e crianças (idade ≥ 15 anos), HIV+ e HIV-	Moxifloxacina, clofazimina, etambutol e pirazinamida diariamente durante 9 meses, inicialmente com isoniazida, canamicina e protionamida diariamente durante 2 meses; ou bedaquilina, clofazimina, etambutol, levofloxacina e pirazinamida diariamente durante 9 meses, inicialmente com isoniazida (altas doses) e protionamida diariamente durante 2 meses (todas elas orais); ou bedaquilina, clofazimina, levofloxacina e pirazinamida diariamente durante 6 meses, inicialmente com isoniazida (altas doses) e canamicina durante 2 meses vs. esquema local de 20-24 meses	Recrutando	2022
NCT02754765 (endTB)	3	750 adultos e crianças (idade ≥ 15 anos), HIV+ e HIV-	Bedaquilina, linezolida, moxifloxacina e pirazinamida diariamente durante 9 meses; ou bedaquilina, linezolida, clofazimina, levofloxacina e pirazinamida diariamente durante 9 meses; ou bedaquilina, linezolida, delamanida, levofloxacina e pirazinamida diariamente durante 9 meses ou delamanida, linezolida, clofazimina, levofloxacina e pirazinamida diariamente durante 9 meses; ou delamanida, clofazimina, moxifloxacina e pirazinamida diariamente durante 9 meses vs. esquema local	Recrutando	2021
NCT02589782 (TB-PRACTECAL)	2/3	630 adultos e crianças (idade ≥ 15 anos), HIV+ e HIV-	Bedaquilina, pretomanida, moxifloxacina e linezolida diariamente durante 6 meses; ou bedaquilina, pretomanida, linezolida e clofazimina diariamente durante 6 meses; ou bedaquilina, pretomanida e linezolida diariamente durante 6 meses (todas elas orais) vs. esquema local	Recrutando	2021
NCT01918397 (Opti-Q)	2	111 adultos (idade > 18 anos), HIV+ e HIV-	Levofloxacina (14, 17 ou 20 mg/kg diariamente) mais esquema de fundo otimizado durante 6 meses vs. levofloxacina (11 mg/kg diariamente) mais esquema de fundo otimizado durante 6 meses	Ativo, não recrutando	2020
NCT02333799	3	109 adultos e crianças (idade ≥ 14 anos), HIV+ e HIV-	Estudo de braço único: bedaquilina (200 mg diariamente durante duas semanas e, em seguida, 200 mg três vezes por semana), pretomanida (200 mg diariamente) e linezolida (600 mg duas vezes por dia) durante 6 meses	Ativo, não recrutando	2021
NCT02454205 (NEXT)	2/3	154 adultos (idade > 18 anos), HIV+ e HIV-	Bedaquilina, linezolida, levofloxacina, pirazinamida e altas doses de isoniazida ou etionamida ou terizidona diariamente (todas elas orais) durante 6-9 meses vs. tratamento convencional (canamicina, moxifloxacina, pirazinamida, etionamida e terizidona durante 21-24 meses)	Ativo, não recrutando	2020

TBMR: tuberculose multirresistente; e OMS: Organização Mundial da Saúde.

Tabela 2. Continuação...

Identificador ClinicalTrials.gov (nome do estudo)	Fase	População estudada	Grupos estudados	Status	Resultados previstos para (ano)
NCT03141060	1/2	48 crianças (idade < 18 anos), HIV+ e HIV-	Estudo de braço único: bedaquilina (100 mg duas vezes por dia) mais esquema de fundo otimizado durante 6 meses	Recrutando	2021
NCT03338621	2c/3	450 adultos, HIV+ e HIV-	Estudo de braço único: bedaquilina, pretomanida, moxifloxacina e pirazinamida durante 6 meses	Recrutando	2022
NCT03086486 (ZeNix)	3	180 adultos e crianças (idade ≥ 14 anos), HIV+ e HIV-	Linezolida (600 ou 1.200 mg diariamente, duplo-cego), bedaquilina (200 mg diariamente durante duas semanas e, em seguida, 100 mg diariamente) e pretomanida (200 mg diariamente) durante 2 ou 6 meses	Recrutando	2021
NCT02354014	2	60 crianças (idade < 18 anos), HIV-	Estudo de braço único: bedaquilina (diariamente durante duas semanas e, em seguida, 3 vezes por semana) mais esquema de fundo otimizado durante 6 meses	Recrutando	2025
NCT02583048	2	84 adultos (idade > 18 anos), HIV+ e HIV-	Bedaquilina mais esquema de fundo otimizado durante 6 meses; ou delamanida mais esquema de fundo otimizado durante 6 meses ou bedaquilina e delamanida mais esquema de fundo otimizado durante 6 meses	Ativo, não recrutando	2021
NCT03604848 (GRACE-TB)	3	488 adultos (idade ≥ 18 anos), HIV-	Pirazinamida, amicacina, moxifloxacina, protionamida e cicloserina durante 9 ou 12 meses vs. esquema de tratamento de TBMR aprovado pela OMS durante 24 meses	Ainda não recrutando	2024
NCT03867136 (TB-TRUST)	3	354 adultos (idade ≥ 18 anos), HIV-	Levofloxacina, linezolida, cicloserina e pirazinamida (ou clofazimina, em caso de resistência à pirazinamida) durante 6-8 meses vs. esquema mais curto padronizado pela OMS, de 9-11 meses	Ainda não recrutando	2022
NCT01859923	2	37 crianças (idade < 18 anos), HIV+ e HIV-	Delamanida mais esquema de fundo otimizado durante 6 meses	Ativo, não recrutando	2020
NCT03896685 (endTB-Q)	3	324 adultos e crianças (idade ≥ 15 anos), HIV+ e HIV-	Esquema BeDeCLI: bedaquilina-delamanida-linezolida-clofazimina durante 24 ou 39 semanas vs. esquema local em conformidade com as diretrizes da OMS	Ainda não recrutando	2022
NCT04062201 (BEAT)	3	400 adultos e crianças (idade ≥ 12 anos), HIV+ e HIV-	Bedaquilina, delamanida e linezolida mais levofloxacina e clofazimina durante 6 meses vs. esquema local durante 9 meses	Recrutando	2023

TBMR: tuberculose multirresistente; e OMS: Organização Mundial da Saúde.

do uso de dados programáticos e de meta-análise de dados individuais de pacientes.⁽⁴³⁾

Novas abordagens precisam ser identificadas para diminuir o tempo de tratamento, incluindo a possibilidade de administrar novos medicamentos (bedaquilina e delamanida, por exemplo) em conjunto, pois evidências recentes sugerem que pode ser mais seguro do que se considerou inicialmente.⁽⁴⁵⁾

É importante ressaltar que o monitoramento e controle ativo da segurança de medicamentos, recomendado pela OMS para novos medicamentos e esquemas para tuberculose resistente, deve ser integrado aos programas de combate à tuberculose.^(24,25,46) Além disso, testes de sensibilidade a medicamentos devem estar disponíveis onde novos esquemas serão implantados, a fim de

permitir a identificação de padrões de resistência e evitar a seleção de cepas resistentes a esquemas novos e promissores.^(37,44)

AGRADECIMENTOS

A presente revisão foi realizada no âmbito dos projetos colaborativos da *European Respiratory Society (ERS)/Asociación Latinoamericana de Tórax* e *ERS/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia* e do plano de pesquisa operacional do *WHO Collaborating Centre for Tuberculosis and Lung Diseases (Tradate, ITA-80, 2017-2020-GBM/RC/LDA)*, bem como no da *Global TB Network*, organizada pela *World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders*.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância das Doenças Transmissíveis [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [cited 2019 Dec 1]. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil 2018. [Adobe Acrobat document, 344p.]. Available from: https://www.telelab.aids.gov.br/index.php/biblioteca-telelab/item/download/172_d411f15deeb01f23d9a556619ae965c9
2. Grace AG, Mittal A, Jain S, Tripathy JP, Satyanarayana S, Tharyan P, et al. Shortened treatment regimens versus the standard regimen for drug-sensitive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12):CD012918. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012918.pub2>
3. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1700387. <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>
4. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2019 Dec 1]. Global tuberculosis report 2017. [Adobe Acrobat document, 265p.]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
5. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2019 Dec 1]. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Available from: https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/
6. Pelloquin C. What is the 'right' dose of rifampin?. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(1):3-5.
7. Milstein M, Lecca L, Pelloquin C, Mitchison D, Seung K, Pagano M, et al. Evaluation of high-dose rifampin in patients with new, smear-positive tuberculosis (HIRIF): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):453. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1790-x>
8. Velásquez GE, Brooks MB, Coit JM, Pertinez H, Vásquez DV, Garavito ES, et al. Efficacy and Safety of High-Dose Rifampin in Pulmonary Tuberculosis. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):657-666. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2524OC>
9. Svensson EM, Svensson RJ, Te Brake LHM, Boeree MJ, Heinrich N, Konsten S, et al. The Potential for Treatment Shortening With Higher Rifampicin Doses: Relating Drug Exposure to Treatment Response in Patients With Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2018;67(1):34-41. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy026>
10. Grosset JH, Tyagi S, Almeida DV, Converse PJ, Li SY, Ammerman NC, et al. Assessment of clofazimine activity in a second-line regimen for tuberculosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(5):608-612. <https://doi.org/10.1164/rccm.201304-0753OC>
11. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2019 Dec 8]. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment 2019. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>
12. Trébucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J, et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(1):17-25. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0498>
13. Tang S, Yao L, Hao X, Liu Y, Zeng L, Liu G, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis.* 2015;60(9):1361-1367. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA3330>
14. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(10):1188-1194. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0075>
15. Ammerman NC, Swanson RV, Bautista EM, Almeida DV, Saini V, Omansen TF, et al. Impact of Clofazimine Dosing on Treatment Shortening of the First-Line Regimen in a Mouse Model of Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(7):e00636-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00636-18>
16. Job CK, Yoder L, Jacobson RR, Hastings RC. Skin pigmentation from clofazimine therapy in leprosy patients: a reappraisal. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(2 Pt 1):236-241. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(90\)70204-U](https://doi.org/10.1016/0190-9622(90)70204-U)
17. Swanson RV, Adamson J, Moodley C, Ngcobo B, Ammerman NC, Dorasamy A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clofazimine in a mouse model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3042-3051. <https://doi.org/10.1128/AAC.00260-15>
18. Saini V, Ammerman NC, Chang YS, Tasneem R, Chaisson RE, Jain S, et al. Treatment-Shortening Effect of a Novel Regimen Combining Clofazimine and High-Dose Rifampentine in Pathologically Distinct Mouse Models of Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(6):e00388-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00388-19>
19. Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Rocha JL, Borgia L, et al. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1602445. <https://doi.org/10.1183/13993003.02445-2016>
20. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JW, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1430-1442. <https://doi.org/10.1183/09031936.00022912>
21. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungoussova OS, et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J.* 2007;30(4):623-626. <https://doi.org/10.1183/09031936.00077307>
22. Lee JK, Lee JY, Kim DK, Yoon HI, Jeong I, Heo EY, et al. Substitution of ethambutol with linezolid during the intensive phase of treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):46-55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30480-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30480-8)
23. Yew WW, Chan DP, Chang KC. Does linezolid have a role in shortening treatment of tuberculosis?. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(9):1060-1062. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.06.020>
24. Borisov S, Danila E, Maryandyshv A, Dalcolmo M, Miliauskas S, Kuksa L, et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J.* 2019;54(6):1901522. <https://doi.org/10.1183/13993003.01522-2019>
25. Akkerman O, Aleksa A, Alffenaar JW, Al-Marzouqi NH, Arias-Guillén M, Bellilovski E, et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study. *Int J Infect Dis.* 2019;83:72-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.03.036>
26. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. TBTC Study 31: Rifampentine-containing Tuberculosis Treatment Shortening Regimens (S31/ A5349) [about 12 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02410772?term=NCT02410772&draw=2&rank=1>
27. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. Two-month Regimens Using Novel Combinations to Augment Treatment Effectiveness for Drug-sensitive Tuberculosis (TRUNCATE-TB) [about 16 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474198?term=NCT03474198&draw=2&rank=1>
28. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. A Randomised Trial to Evaluate Toxicity and Efficacy of 1200mg and 1800mg Rifampicin for Pulmonary Tuberculosis (RIFASHORT) [about 13 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581527?term=NCT02581527&draw=2&rank=1>
29. Aung KJ, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(10):1180-1187. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0100>
30. Rusen ID, Chiang CY. Building the evidence base for shortened MDR-TB treatment regimens. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(1):1-2. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0776>
31. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2010 Mar; cited 2019 Dec 8]. WHO Handbook for Guideline Development [Adobe Acrobat document, 67p.]. Available from: www.who.int/hiv/topics/mtct/grc_handbook_mar2010_1.pdf
32. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PPJ, Chiang CY, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:353. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-353>
33. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F, Dalai D, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1201-1213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811867>

34. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB (STREAM) [about 22 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409290>
35. Moodley R, Godec TR; STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev.* 2016;25(139):29-35. <https://doi.org/10.1183/16000617.0080-2015>
36. Abidi S, Achar J, Neino MMA, Bang D, Benedetti A, Brode S, et al. Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for multidrug-resistant TB. *Eur Respir J.* 2019;1901467. <https://doi.org/10.1183/13993003.01467-2019>
37. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2019 Dec; cited 2019 Dec 26]. Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. [Adobe Acrobat document, 6p.]. Available from: https://www.who.int/tb/publications/2019/WHO_RapidCommunicationMDR_TB2019.pdf?ua=1
38. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs (MDR-END) [about 11 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02619994?term=NCT02619994&draw=2&rank=1>
39. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB (endTB) [about 19 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765?term=NCT02754765&draw=2&rank=1>
40. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. Pragmatic Clinical Trial for a More Effective Concise and Less Toxic MDR-TB Treatment Regimen(s) (TB-PRACTECAL) [about 16 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782?term=NCT02589782&draw=2&rank=1>
41. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. NGS-Guided(G) Regimens(R) of Anti-tuberculosis(A) Drugs for the Control(C) and Eradication(E) of MDR-TB (GRACE-TB) [about 14 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03604848?term=NCT03604848+%28GRACE-TB%29&draw=2&rank=1>
42. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Institutes of Health [cited 2019 Dec 8]. Refining MDR-TB Treatment (T) Regimens (R) for Ultra(U) Short(S) Therapy(T) (TB-TRUST) [about 12 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03867136?term=NCT03867136&draw=2&rank=1>
43. Jonathon R. Campbell JR, Falzon D, Mirzayev F, Jaramillo E, Migliori GB, et al. Improving the quality of individual patient data (IPD) for the treatment of multidrug- or rifampicin-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(3) [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.3201/eid2603.190997>
44. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(10):e93-e142. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1874ST>
45. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, Tadolini M, Visca D, D'Ambrosio L, et al. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: a systematic review. *Eur Respir J.* 2018;52(1):1800934. <https://doi.org/10.1183/13993003.00934-2018>
46. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [updated 2015; cited 2019 Dec 8]. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. [Adobe Acrobat document, 28p.]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf?sequence=1