

ICAP Journal Club

O Journal Club do ICAP foi criado para informar a equipe e os colegas do ICAP sobre a literatura científica mais recente, fornecendo um resumo sucinto e uma análise crítica de estudos importantes e discutindo as implicações da pesquisa no trabalho clínico.

Artigo

Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, et al. **Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children** (Tratamento mais curto da tuberculose não grave em crianças africanas e indianas). *N Engl J Med*. 2022;386(10):911-922.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104535>

Resumo do Estudo

O estudo SHINE foi um estudo aberto, aleatorizado controlado e de não-inferioridade, que comparou a eficácia e segurança de quatro meses de tratamento anti-tuberculose (TB) com o tratamento anti-TB normal de seis meses em crianças com TB não grave, de esfregaço negativo, presumivelmente sensível a medicamentos.

Local do Estudo

- Locais de estudo na Índia, Uganda, África do Sul e Zâmbia.

Métodos

- Podiam participar no estudo crianças (<16 anos de idade) com TB sintomática não grave, de esfregaço negativo numa amostra respiratória, que deveriam iniciar um tratamento anti-tuberculose de primeira linha.
 - A TB não grave incluía a TB respiratória em um único lóbulo sem cavidades, sem sinais de TB miliar, sem derrame pleural complexo e sem obstrução clinicamente significativa das vias respiratórias, ou TB em gânglios linfáticos periféricos.
- As crianças com resistência confirmada a medicamentos, ou que tinham sido comprovadamente expostas a um adulto com TB resistente a medicamentos, foram excluídas do estudo.
- Processos de rastreio incluídos:
 - Avaliação dos sintomas de TB e identificação de quaisquer contactos comprovados com TB.
 - Teste cutâneo de tuberculina ou ensaio de gama-interferon, caso esteja disponível.
 - Radiografia torácica.
 - Pelo menos duas amostras respiratórias (aspirado gástrico, expectoração ou expectoração induzida) para uma microscopia de esfregaço, análise Xpert de *Mycobacterium tuberculosis*/rifampicina (Xpert, Cepheid), cultura de micobactérias (sólida ou líquida) e testes de sensibilidade a medicamentos.

- Aspiração de agulha fina em pessoas com TB em gânglios linfáticos periféricos.
- Distribuíram-se aleatoriamente as crianças elegíveis (1:1) pelos grupos de tratamento anti-TB de 4 ou 6 meses, usando a minimização (com um elemento aleatório) de acordo com o centro de estudo, a idade (<3 anos ou ≥3 anos), o estado de HIV e o uso de etambutol.
- Todos os participantes receberam inicialmente 8 semanas de tratamento normal com isoniazida, rifampicina e pirazinamida (formulação combinada de dose fixa), com ou sem etambutol, de acordo com as directrizes locais (fase intensiva). Seguiu-se um tratamento normal com isoniazida e rifampicina (fase de continuação) numa combinação de dose fixa, durante 8 semanas no grupo de 4 meses (intervenção) ou 16 semanas no grupo de 6 meses (controlo).
- Todos os tratamentos anti-TB foram administrados 7 dias por semana, de acordo com as faixas de peso da Organização Mundial da Saúde para tratamento da tuberculose, empregando-se formulações próprias para crianças. Não se fizeram tratamentos directamente observados por profissionais de saúde.
- As crianças foram examinadas nas datas de rastreio e de inscrição, bem como na 2.^a, 4.^a, 8.^a, 12.^a, 16.^a, 20.^a, 24.^a, 28.^a, 36.^a, 48.^a, 60.^a e 72.^a semanas.
- Durante as consultas de rastreio e acompanhamento, recolheram-se amostras de sangue para testes bioquímicos e hematológicos (em todas as crianças) e para análises da carga viral de HIV e contagem de CD4 (nas crianças com infecções de HIV). Repetiram-se as recolhas de amostras respiratórias se as amostras anteriores tivessem sido positivas em testes microbiológicos, caso tal avaliação fosse clinicamente indicada para determinar a recorrência ou insucesso terapêutico, ou caso se tivesse identificado um novo contacto com TB resistente a medicamentos.
- O estado de TB na data da inscrição (confirmado, não confirmado ou improvável) foi determinado por um comité independente de peritos clínicos, com base em todos os dados clínicos, radiológicos e laboratoriais disponíveis.
- Avaliou-se a adesão com base numa contagem de comprimidos em cada consulta, bem como em questionários de adesão, preenchidos no final da fase intensiva e no final do tratamento.
- O resultado primário de eficácia foi um estado desfavorável ao fim de 72 semanas, definido como sendo composto por:
 - Eventos de TB: insucesso do tratamento, incluindo a extensão do tratamento para além da substituição das doses omitidas; substituição do fármaco de tratamento anti-TB ou reinício do tratamento devido a suspeita de insucesso terapêutico; e recorrência da TB;
 - Perda de seguimento durante o tratamento; ou
 - Morte, por qualquer causa.
- O resultado primário de segurança foi um evento adverso de categoria 3 ou mais, durante o tratamento e dentro de 30 dias do fim do tratamento.
- O principal resultado secundário de eficácia foi um estado desfavorável ao fim de 72 semanas nos participantes que o comité de revisão do ponto final determinou terem tido TB na linha de base. Outros resultados secundários incluíram a morte e reacções adversas aos medicamentos.

- A margem de não-inferioridade do resultado primário de eficácia foi definida a 6% e as análises foram ajustadas de acordo com o centro de estudo, com a idade dos participantes (<3 anos ou ≥3 anos), com o seu estado de HIV e com o seu uso de etambutol.
- Utilizou-se uma população com intenção de tratamento modificada para avaliar o resultado primário, a qual incluía todas as crianças aleatorizadas, excepto as que não tinham completado 4 meses de tratamento (quando ambos os grupos tinham o mesmo tratamento), bem como as que tinham sido excluídas tardiamente, com base nos dados recolhidos antes da aleatorização, e as que tinham estado clinicamente bem a seguir à conclusão do tratamento, mas tinham sido perdidas subsequentemente, no seguimento.

População do Estudo e seu Seguimento

- Entre Julho de 2016 e Julho de 2018 rastrearam-se 1461 crianças e aleatorizaram-se 1204 delas, tendo-se atribuído 602 ao grupo de 4 meses e 602 ao grupo de 6 meses.
- Incluíram-se ao todo 376 participantes no Uganda, 364 na Zâmbia, 315 na África do Sul e 149 na Índia.
- Excluíram-se ao todo da análise modificada de intenção de tratamento 59 crianças (30 do grupo de 4 meses e 29 do grupo de 6 meses).
- As características demográficas e clínicas dos participantes eram semelhantes nos dois grupos. A idade média global era de 3,5 anos (variando entre 2 meses e 15 anos), sendo que 52% dos participantes eram do sexo masculino, 88% eram africanos e 11% estavam infectados com HIV.
- Em termos globais, 67% dos participantes tinham tuberculose respiratória, 3% tinham tuberculose dos gânglios linfáticos periféricos e 29% tinham tuberculose mista (doença respiratória e dos gânglios linfáticos periféricos).
- 14% dos participantes tinham TB, bacteriologicamente confirmada com base em culturas ou testes Xpert. Os resultados semi-quantitativos Xpert demonstraram que todos os valores positivos de Xpert eram baixos ou muito baixos.
- A participação na consulta final do estudo, na 72.^a semana, foi de 95% dos indivíduos que se esperava virem à consulta, sendo semelhante em ambos os grupos.
- A adesão foi semelhante nos dois grupos, sendo que 94% das crianças tomaram pelo menos 80% das doses diárias em 120% dos dias marcados para tal.

Resultado Primário de Eficácia

- Na análise primária, observou-se um estado desfavorável em 16 participantes (3%) do grupo de 4 meses, em comparação com 18 participantes (3%) do grupo de 6 meses (uma diferença ajustada de -0,4%; intervalo de confiança [IC] de 95%, -2,2 a 1,5).
- Os resultados nas populações com intenção de tratar e por protocolo foram semelhantes aos da análise primária.
- As razões mais frequentes dos casos de estado desfavorável depois do 4.^o mês foram morte por qualquer causa (7 participantes do grupo de 4 meses e 12 do grupo de 6 meses) e o insucesso do tratamento (9 e 5 participantes, respectivamente).

Resultados Secundários de Eficácia e Segurança

- A análise secundária principal incluiu 958 participantes, que se tinha determinado independentemente terem TB na linha de base (80% da população inscrita); 910 destes participantes foram incluídos na população com intenção de tratamento modificada.
- Destes 910 participantes, 2% do grupo de 4 meses estavam num estado desfavorável, em comparação com 3% no grupo de 6 meses (uma diferença absoluta ajustada de -0,6%; IC de 95%, -2,6 a 1,4).
- As análises dos subgrupos por estado de HIV, região, sexo, idade, faixa de peso, tipo de TB, confirmação bacteriológica e etambutol administrado na linha de base condiziam todas ao resultado primário.
- Ocorreram ao todo 115 eventos adversos de categoria 3 ou superior, durante o tratamento ou até 30 dias depois dele, em 95 (8%) dos participantes (49 eventos em 47 participantes do grupo de 4 meses e 66 eventos em 48 participantes do grupo de 6 meses).
- Os eventos adversos mais comuns foram pneumonia ou outra infecção respiratória (25%) ou eventos relacionados com o fígado (10%), com incidências semelhantes em ambos os grupos.
- Ocorreram ao todo 192 eventos adversos graves em 150 participantes (12%) do estudo, incluindo 31 mortes (12 no grupo de 4 meses e 19 no grupo de 6 meses). Vinte mortes (7 no grupo de 4 meses e 13 no grupo de 6 meses) ocorreram depois do 4.º mês, e 13 mortes (5 no grupo de 4 meses e 8 no grupo de 6 meses) foram consideradas pelo comité de revisão do ponto final como estando relacionadas com a TB.
- Considerou-se que um total de 15 reacções adversas de categoria 3 ou 4 a medicamentos estivessem relacionadas com medicamentos em estudo, incluindo 11 eventos hepáticos. Todas as reacções adversas, excepto 2, ocorreram durante as primeiras 8 semanas de terapia, e 2 participantes interromperam permanentemente a terapia depois de se interromper o seu tratamento devido a uma reacção adversa.

Análise Crítica

O estudo aberto, aleatorizado controlado e de não inferioridade SHINE concluiu que o tratamento anti-TB de 4 meses não era inferior ao tratamento normal de 6 meses em crianças com infecções não graves de tuberculose. A ocorrência de eventos adversos não diferiu significativamente entre os grupos, e a maioria das reacções adversas a medicamentos ocorreu na fase intensiva, durante a qual os dois grupos tiveram o mesmo regime de tratamento.

Ao interpretar as conclusões do estudo, devem considerar-se os seguintes aspectos:

- A configuração aberta do estudo tinha o potencial de resultar em mais extensões de tratamento no grupo de 4 meses, contribuindo para resultados mais desfavoráveis neste grupo. Porém a extensão do tratamento apenas ocorreu em 2 dos participantes do grupo de 4 meses, não tendo impacto nas conclusões finais. O comité de revisão do ponto final, que avaliou os resultados da TB, também não tinha conhecimento das atribuições dos grupos.

- O estudo adoptou uma abordagem pragmática para identificar doenças não graves, aderindo a procedimentos de rastreio de rotina e revendo radiografias torácicas para avaliar a gravidade da TB respiratória. Todavia, pode não ser possível generalizar os resultados em contextos em que não estejam disponíveis radiografias torácicas para caracterizar a TB não grave.
- Para garantir a aplicabilidade dos resultados, o estudo não considerou apenas a TB bacteriologicamente confirmada, e os clínicos locais avaliaram as radiografias torácicas. Estas radiografias foram também revistas retrospectivamente, a nível central, por dois peritos independentes, empregando-se um terceiro perito caso as interpretações fossem discordantes. Foi necessário utilizar um terceiro perito em 37% das radiografias torácicas da linha de base, o que salienta a variabilidade das interpretações das radiografias torácicas.
- O estudo requeria uma microscopia de esfregaço para excluir as formas mais graves de TB respiratória. Em muitos contextos, os testes de diagnóstico molecular rápido substituíram a microscopia de esfregaço, o que dificultaria uma implementação feita à base deste estudo. A maioria dos resultados Xpert deste estudo foi negativa, e as poucas amostras positivas deram resultados semi-quantitativos baixos ou muito baixos. Isso sugere que as conclusões do estudo poderiam ser extrapoladas para crianças com valores negativos ou valores positivos baixos ou muito baixos em Xpert.
- Não houve diferenças no estado de HIV do resultado primário. Porém, apenas 11% das crianças inscritas neste estudo viviam com HIV, o que limita a generalização destes resultados nesta população.

Implicações

O estudo aberto, aleatorizado controlado e de não inferioridade SHINE concluiu que o tratamento anti-TB de 4 meses não era inferior ao tratamento normal de 6 meses em crianças com tuberculose não grave, de esfregaço negativo, sensível a medicamentos. Estes resultados sugerem que o tratamento da tuberculose presumivelmente sensível a medicamentos poderia ser reduzido em crianças com doença não grave de TB, e os métodos do estudo definem uma abordagem para identificar tais crianças. Como a maior parte das crianças com TB sofre de doença não grave, a redução do seu tratamento resultaria em economias de custo para os programas e reduziria a carga medicamentosa para as crianças e prestadores de cuidados.