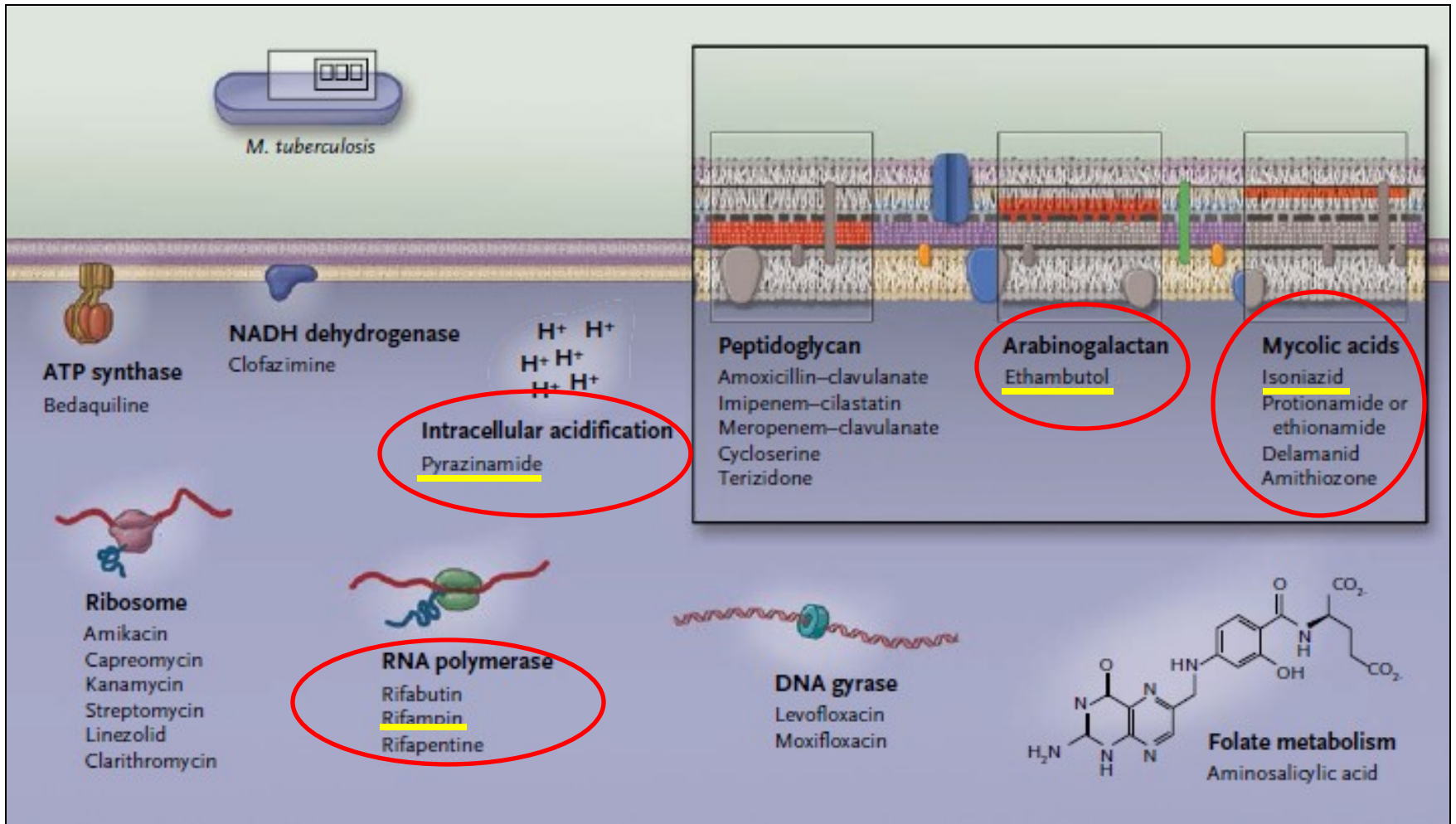


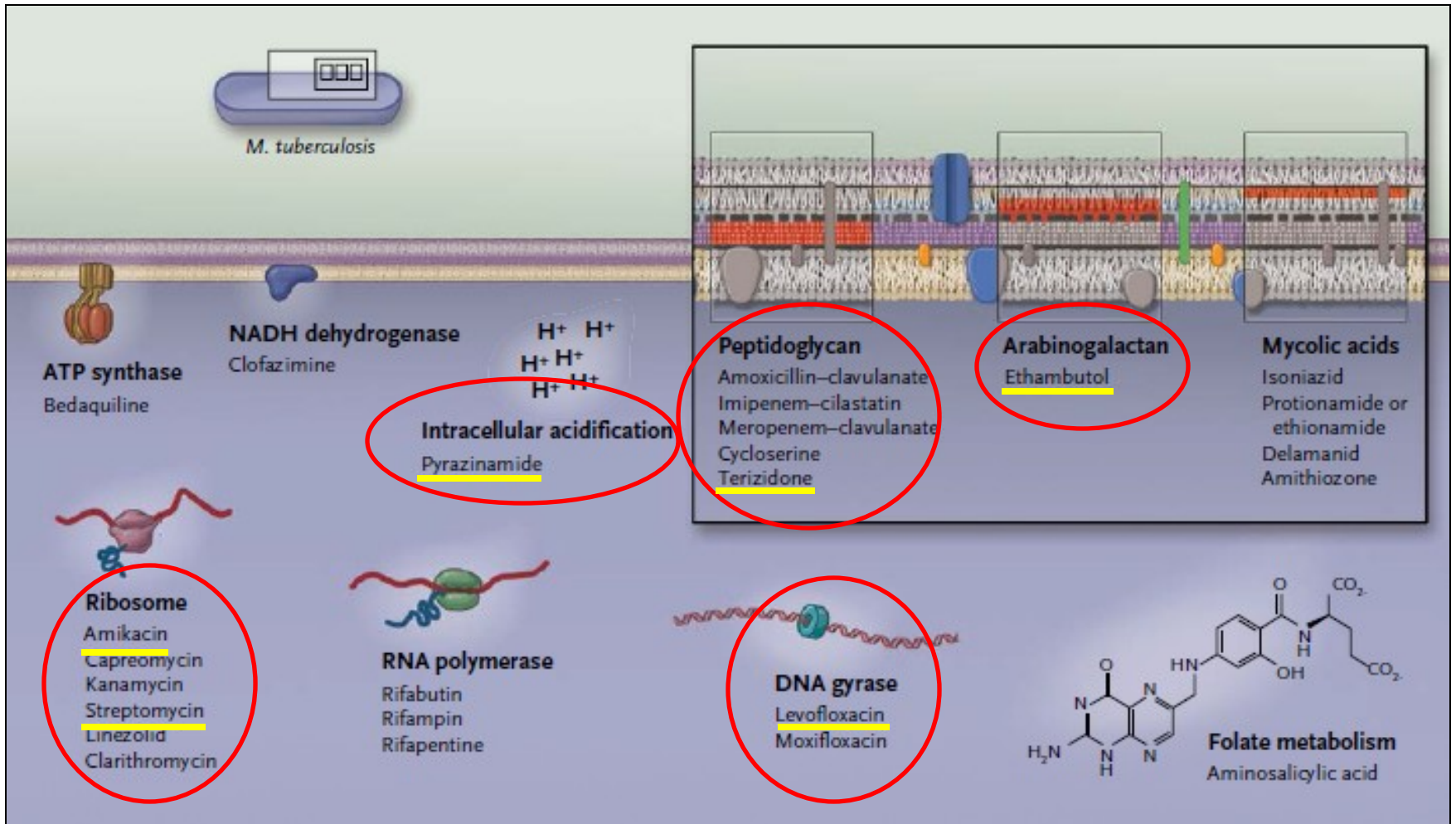
Novas drogas para o tratamento da tuberculose

Sidney Bombarda

2016

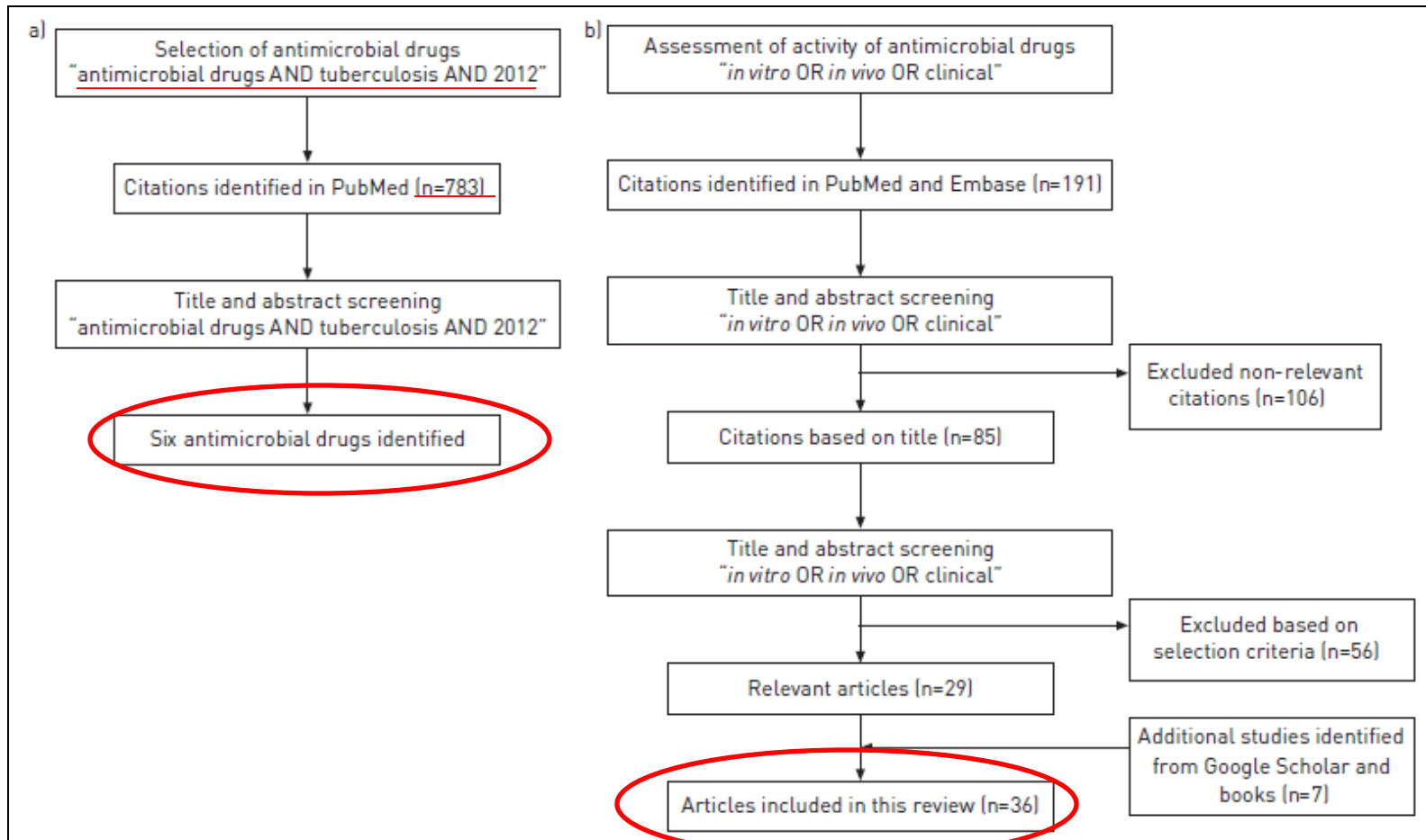


Horsburgh C R, *N Engl J Med*, 2015



Horsburgh C R, *N Engl J Med*, 2015

Drogas potenciais

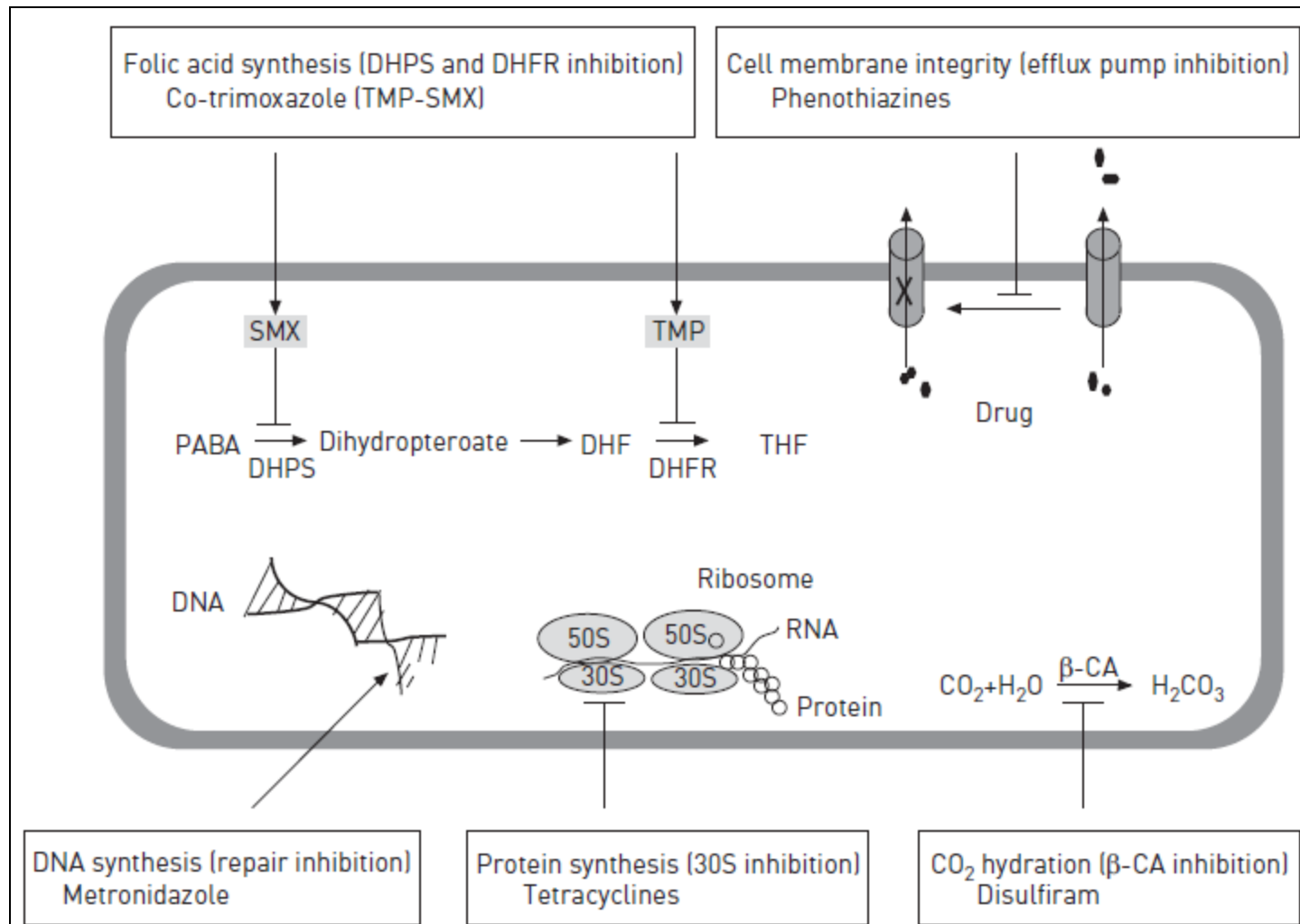


Alsaad N, ESR 2013

Drogas potenciais

Grupo	Droga	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	Recomendações
Fenotiazidas	Tioridazina (Melleril ^R)	+	+	Necessidade de novos estudos
Nitroimidazólicos	Metronidazol	+/-	-	Necessidade de novos estudos MeningoTB
Tetraciclina	Tigeciclina Doxiciclina	- +	ND +	Necessidade de novos estudos MeningoTB
Sulfidrilas	Disulfiran (Antietanol ^R)	+	+	Necessidade de novos estudos
Sulfonamidas	SMT	+	ND	Necessidade de novos estudos MenigoTB

Alsaad N, *ESR* 2013



Alsaad N, *ESR* 2013

TABLE 3 Clinical studies showing response of tuberculosis (TB) patients to the selected drugs

Drug	Treatment regimen	Patient population	Dose regimen	Response	Ref.
Thioridazine	Combination with linezolid and/or moxifloxacin	XDR-TB patients	25 mg per day for 2 weeks; followed by a dose increase of 25 mg weekly until the maximum dose of 200 mg per day was reached	Earlier bacteriological sputum conversion Relapse-free cure	[58]
Metronidazole	Antituberculous regimen (streptomycin, isoniazid and rifampicin)	Advanced pulmonary TB patients	400 mg three times per day for 8 weeks	Significant improvement in clinical response Reduction of sputum quantity Enhanced radiographic improvement Improvement in susceptibility to anti-TB drugs	[50]
Doxycycline		TB patients	20 mg three times per day	Suppress immunopathologic MMPs to reduce tissue damage	[31]
Tigecycline				No clinical data available	
Disulfiram					
Co-trimoxazole	With antituberculous regimen	MDR-TB patients	480 mg, 960 mg per day	No treatment discontinuation No serious side-effects	[55]

TABLE 2 Pros and cons of the six selected antimicrobial drugs

Group	Drug	Pros	Cons	Ref.
Phenothiazine	Thioridazine	Inhibition of growth of MDR-TB	Not useful for treatment of cavitary pulmonary <i>M. tuberculosis</i>	[16, 43–46]
		Treatment of intracellular <i>M. tuberculosis</i>	Increasing the risk of torsade de pointes with subsequent risk of sudden death	
		Adjuvant with other antituberculous drugs	Less distribution to the brain Almost entirely bound to plasma protein	
Nitroimidazole	Metronidazole	Good bactericidal action against dormant <i>M. tuberculosis</i>	Not effective against rapidly growing <i>M. tuberculosis</i>	[21, 27, 47–51]
		Good penetration into CNS and CSF [37]	Not preferable for administering metronidazole to alcoholic patients	
		Beneficial adjuvant role in TB treatment Excellent oral bioavailability Well tolerated		
Tetracyclines	Doxycycline	Good penetration in the brain and sufficient concentration in lung interstitium [52] Safe in humans Well absorbed	Bacteriostatic, not bactericidal against <i>M. tuberculosis</i>	[29, 31]
	Tigecycline	Active against rapidly growing <i>M. tuberculosis</i> High AUC in ELF and good penetration in the lung No serious side-effects Longer half-life than doxycycline	Bacteriostatic antimicrobial drug Not active against slowly growing <i>M. tuberculosis</i> High MIC (8–64 µg·mL ⁻¹) Available only in injectable form No clinical and <i>in vivo</i> data	[28–30, 52–54]
Sulphydryl (-SH, thiol)	Disulfiram	Bactericidal activity <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> No cross-resistance to other antituberculous drugs Active against persisters of <i>M. tuberculosis</i> and enhanced the activity of rifampicin and pyrazinamide Completely absorbed and widely distributed in the tissues	Poor clinical studies for TB indication	[33, 35, 36]
Sulfonamide	Co-trimoxazole	Good penetration into CNS and CSF Penetrate ELF easily Long half-life Safe and well-tolerated Consistent pharmacokinetic profile Cheap Highly susceptible <i>M. tuberculosis</i> strains Synergies with other anti-TB drugs, preventing emergence of resistance of <i>M. tuberculosis</i> when added to isoniazid or rifampicin	<i>In vivo</i> study is not available	[39–42, 55–57]

Drogas

Grupo	Drogas
Primeira Linha	Rifampicina (Rifabutina, Rifapentina), Isoniazida, Etambutol, Pirazinamida
Injetáveis	Estreptomicina*, Amicacina, Capreomicina, Kanamicina
Fluoroquinolonas	Levofloxacino, Moxifloxacino
Outras drogas com eficácia comprovada	Etionamida/Protionamida, Linesolida, Terizidona/Ciclosserina, PAS
Novas drogas com eficácia comprovada	Bedaquilina, Delamanida
Outras drogas com eficácia limitada	Clofazimina, Amoxa/Clavulanato, Claritromicina, Imipenen, Meropenen

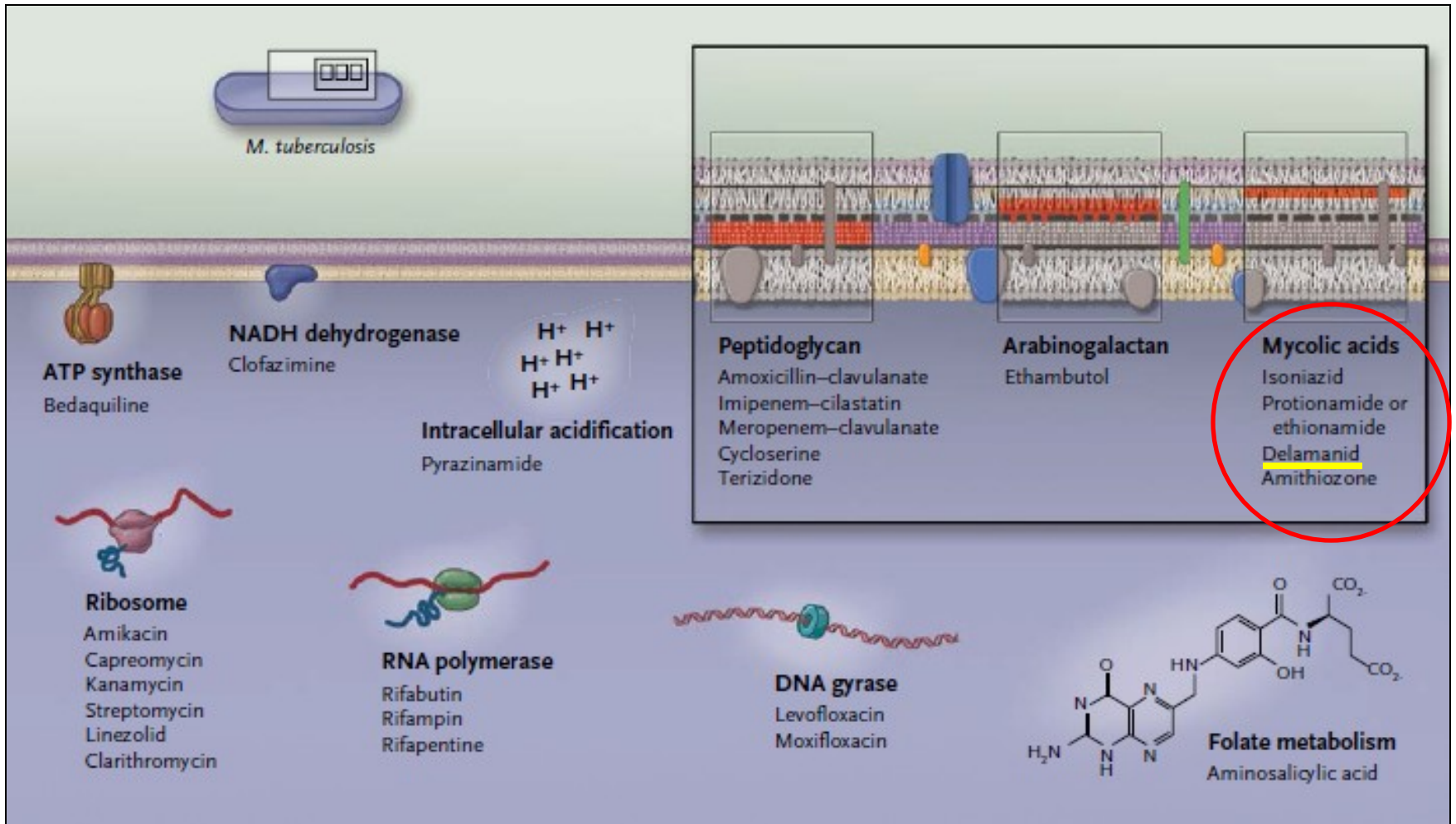
Drogas

Grupo	Drogas
Primeira Linha	Rifampicina (Rifabutina, Rifapentina), Isoniazida, Etambutol, Pirazinamida
Injetáveis	Estreptomicina*, Amicacina, Capreomicina, Kanamicina
Fluoroquinolonas	Levofloxacino, Moxifloxacino
Outras drogas com eficácia comprovada	Etionamida/Protionamida, Linesolida, Terizidona/Ciclosserina, PAS
Novas drogas com eficácia comprovada	Bedaquilina, Delamanida
Outras drogas com eficácia limitada	Clofazimina, Amoxa/Clavulanato, Claritromicina, Imipenen, Meropenen

Delamanida



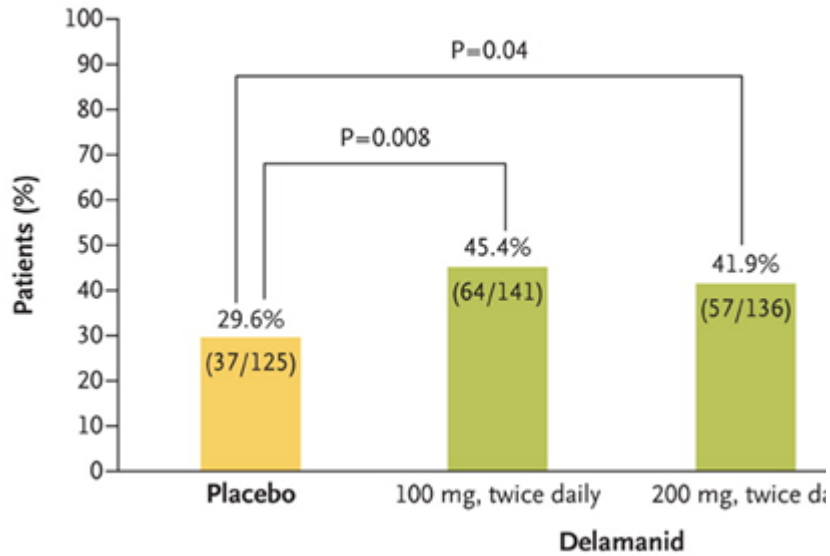
Furin J, *Emerg Infect Dis*, 2016



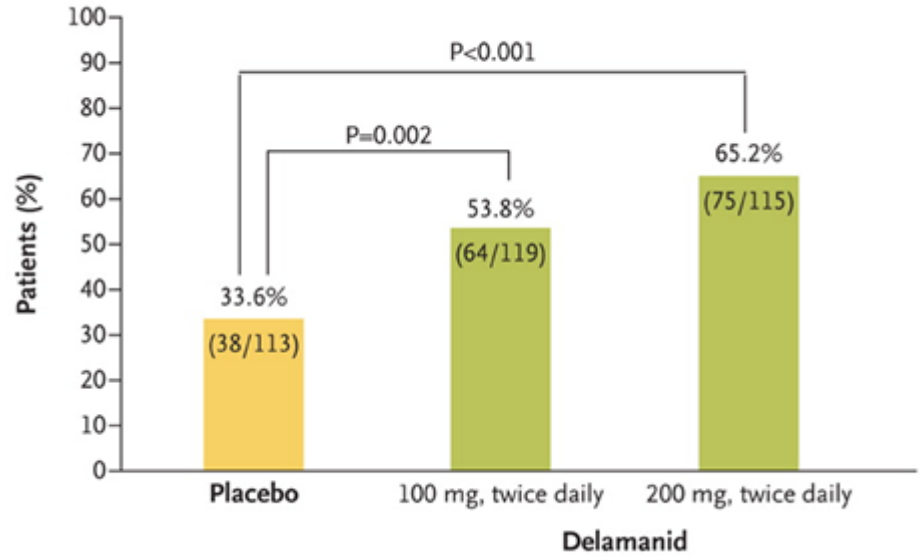
Horsburgh C R, *N Engl J Med*, 2015

Delamanida

A Mycobacterial Growth Indicator Tube System

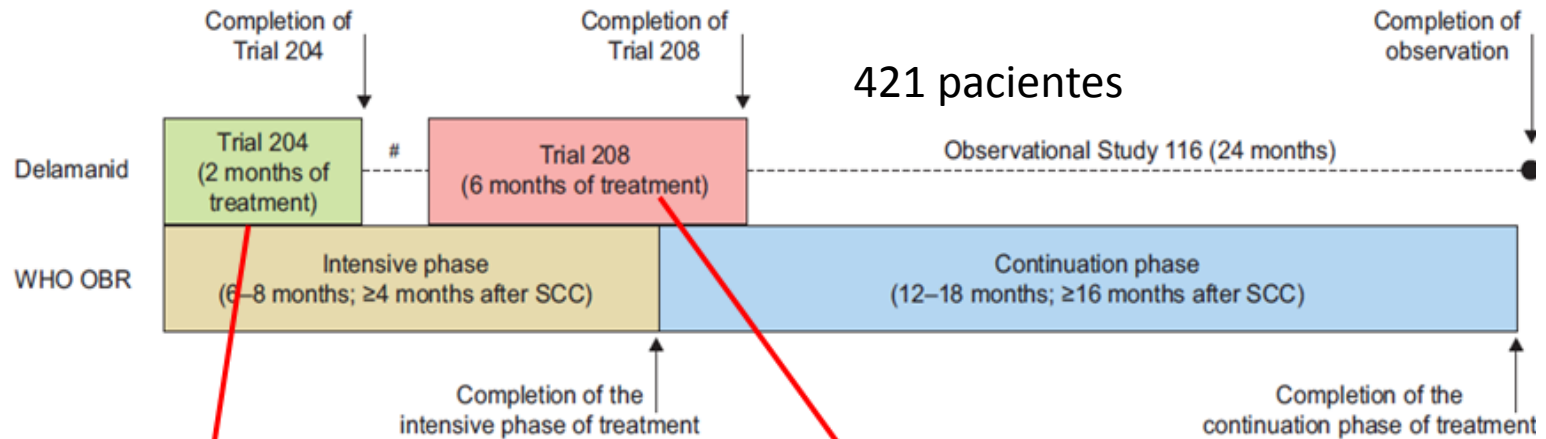


B Solid Medium



Gler, *NEJM*, 2012

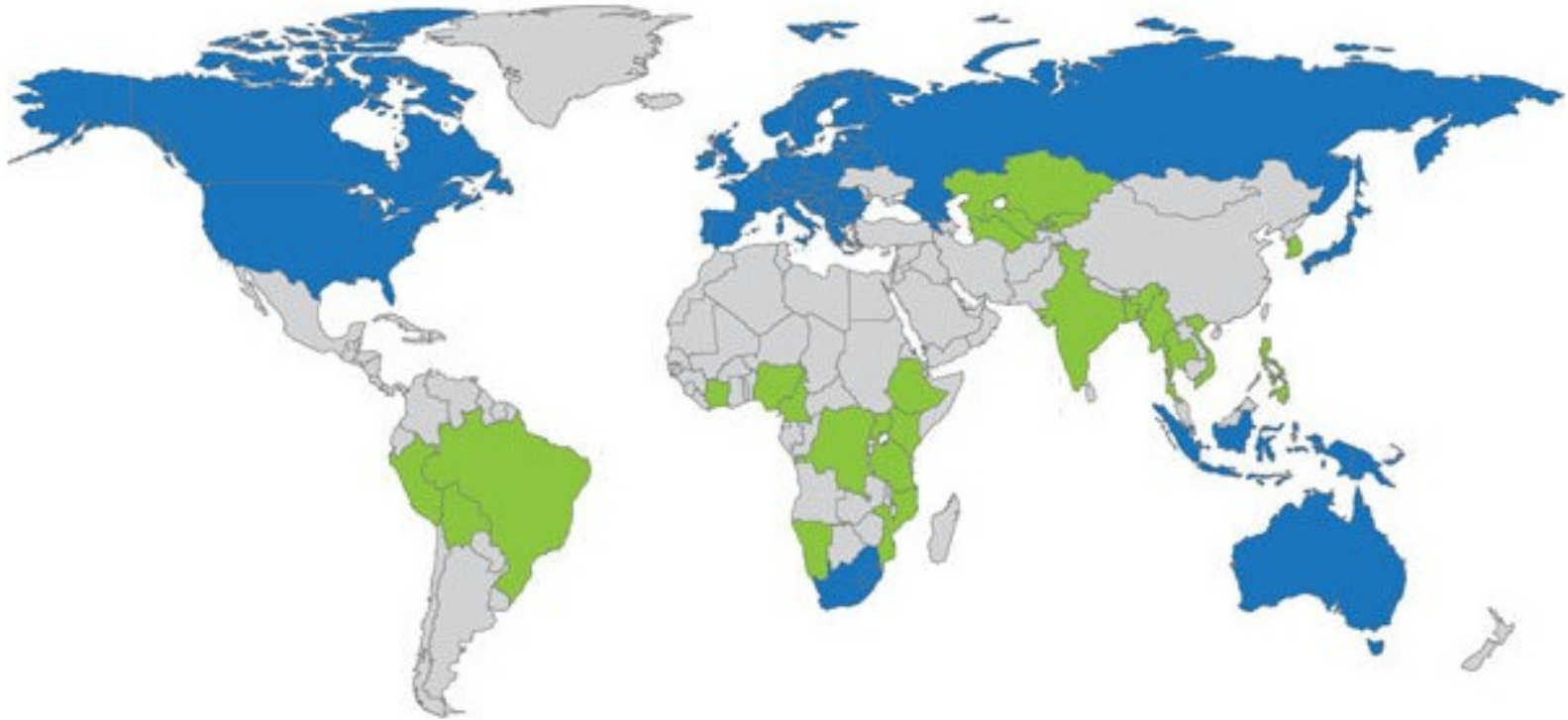
Delamanida



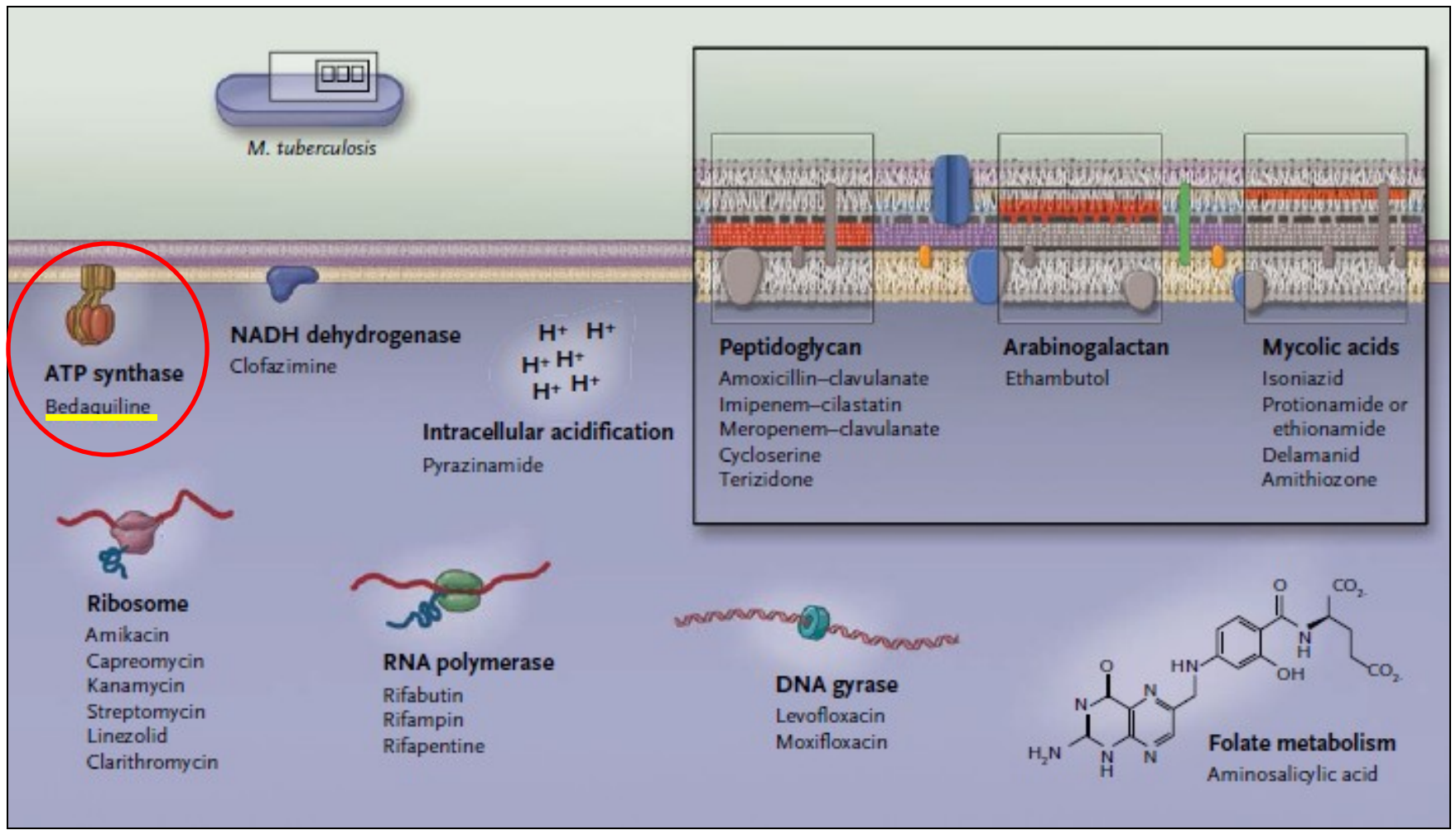
Resultado favorável: 55%
Cura: 48%
Morte: 8,3%

Resultado favorável: 74,5%
Cura: 57,3%
Morte: 1,0%

Bedaquilina



Furin J, *Emerg Infect Dis*, 2016



Horsburgh C R, *N Engl J Med*, 2015

Bedaquilina

- Nota informativa MS 2015
- TCM 207
- FDA - 2012
- Classificação: Agente antituberculose
- Inibe a ATP sintase (parede celular)
- Apresentação: comprimidos de 100mg
- Posologia:
 - 400mg /dia - 2 semanas
 - 200mg / dia - 3 x / semana - 22 semanas

Bedaquilina

- Pacientes entre 18 e 65 anos com TB pulmonar
 - TBXDR
 - Recidiva de TBMR
 - Falência para tratamento de TBMR
 - Reações adversas - TBMR

Bedaquilina

- Tratamento Diretamente Observado
- Farmacovigilância
 - <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>
- TGO / TGP / Bilirrubinas / ECG
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Uso concomitante com álcool

Bedaquilina

- Hepatopatas
 - Doença leve / Moderada / Severa
 - TGO / TGP / Fosfatase alcalina / Bilirrubinas
 - Descontinuar se:
 - * Aumento associado de bilirrubinas
 - * TGO / TGP > 8 vezes da normalidade
 - * TGO / TGP > 3 vezes da normalidade por mais do que 3 semanas

Bedaquilina

- Insuficiência Renal
 - Leve / Moderada / Avançada
- Idosos
 - < 65 anos
- Gestação
 - Categoria B
 - Leite materno
 - Não recomendado

Bedaquilina

- Contra indicações
 - Grávidas
 - Cardiopatas severas
 - HIV
 - > 65 anos
 - TB extrapulmonar

Efeitos colaterais

Reação Adversa	Recomendações	Observações
Prolongamento do intervalo QT no ECG	Fazer ECG ao início do tratamento e na 2ª, 12ª e 24ª semanas. Solicitar dosagem de potássio, cálcio e magnésio no início do tratamento	Ação sinérgica quando associada a outros fármacos que também aumentam o intervalo QT (ver quadro 2).
	Suspender o uso da bedaquilina na presença de arritmia ventricular (QTcF>500ms).	
Efeitos hepáticos	Monitorar função hepática (AST, ALT, fosfatase alcalina e bilirrubinas) ao início do tratamento e quando os pacientes apresentarem sintomas	Ver também condições especiais/hepatopatas
Intolerância digestiva (náusea, vômito e diarreia)	Reformular o horário da administração do medicamento. Considerar o uso de medicação sintomática. Avaliar a função hepática	
Hiperuricemia (com ou sem sintomas)	Orientar dieta hipopurínica e medicar com alopurinol ou colchicina, se necessário.	
Cefaleia	Orientação e considerar o uso de medicação sintomática.	

Interações medicamentosas

Fármaco	Interação	Comentário
Cetoconazol	Aumenta os níveis sanguíneos da bedaquilina. Possivelmente aumenta os efeitos adversos da bedaquilina, inclusive as cardiológicas.	Evitar uso concomitante nas primeiras duas semanas, a menos que os benefícios alcançados sejam maiores que os riscos. Com o uso concomitante monitorar os efeitos adversos.
Clofazimina	Efeito aditivo sinérgico do prolongamento do intervalo QT.	Monitorar periodicamente com ECG.
Efavirenz	Diminuição dos níveis de bedaquilina.	Evitar uso até que mais estudos estejam disponíveis.
Fluoroquinolonas	Efeito aditivo sinérgico do prolongamento do intervalo QT.	Monitorar periodicamente com ECG.
Lopinavir/ritonavir	Aumenta os níveis da bedaquilina.	Uso concomitante deve ser evitado. Ainda há necessidade de mais estudos sobre o tema.
Macrolídeos	Efeito aditivo sinérgico do prolongamento do intervalo QT.	Monitorar periodicamente com ECG.
Rifamicinas (rifampicina, rifabutina e rifapentina)	Diminuição dos níveis da bedaquilina (pode cair em até 52% abaixo do nível terapêutico).	Não usar concomitante.

Fonte: tabela adaptada Janssen Therapeutics. Sirturo® (bedaquiline) tablets prescribing information. Titusville, NJ; 2013 June

Estudos de eficácia

Estudos	Desenho	Intervenção e controle	Nº de pacientes bedaquilina/placebo	Resultados	Deficiência	População
C208 (estágio 1) Kn, P, Of, Et, Te	Ensaio clínico de superioridade, duplo cego randomizado	Regime padrão por 18-24 meses +/- bedaquilina por 8 semanas Desfecho: curva bacteriológica	23/24	Bedaquilina com o regime padrão foi superior ao regime padrão sem a bedaquilina (hazard ratio:11,7). Maior negativação da cultura foi evidenciado em 8 semanas (p=0,004), mas não em 24 semanas.	Mudança de marcador para benefício clínico. Amostra pequena.	Casos novos de TB MDR, HIV com CD4<300 cels/mm3 sem uso de ARV (HIV com ARV foi excluído)
C208 (estágio 2) Autor principal: Diacon et al (2014) Kn, P, Of, Et, Te	Ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego	Intervenção: - Bedaquilina (400 mg por dia durante 2 semanas, seguidas por 200 mg três vezes por semana durante 22 semanas) + Esquema padrão de segunda linha (etionamida, pirazinamida, ofloxacino, canamicina, e cicloserina) Comparador: Placebo + Esquema padrão de segunda linha (etionamida, pirazinamida, ofloxacino, canamicina, e cicloserina) Desfecho: curva bacteriológica	79/81 Idade: 18 a 65 anos	Eficácia: - Tempo de conversão da cultura: - Mais rápida no grupo bedaquilina (83 dias) do que no grupo de placebo (125 dias) - Taxa de conversão da cultura: - Mais pacientes do grupo bedaquilina do que do grupo placebo confirmaram a conversão da cultura em 24 e 120 semanas: 52 de 66 pacientes (79 %) e 38 de 66 pacientes (58%) nos dois grupos, respectivamente, após 24 semanas (P=0,008) e 41 de 66 pacientes (62%) e 29 de 66 pacientes (44%), respectivamente, após 120 semanas (P=0,04).	Mudança de marcador para benefício clínico. Amostra pequena. Os dados foram analisados pelo patrocinador do estudo (Janssen Pharmaceuticals).	Casos novos de TB MDR, HIV com CD4<300 cels/mm3 sem uso de ARV (HIV com ARV foi excluído). Foram pacientes recém-diagnosticados com TBMDR pulmonar.
C209	Estudo observacional não comparativo, aberto	Regime individualizado + bedaquilina por 24 semanas (400 mg por dia durante 2 semanas, seguidas por 200 mg três vezes por semana durante 22 semanas) Desfecho: curva bacteriológica	294	Tempo de negativação da cultura no escarro foi de 57 dias	Mudança de marcador para benefício clínico. Estudo observacional	Pacientes previamente tratados TB pré-XDR e TB XDR, HIV com CD4<250 cels/mm3 foram excluídos

Fonte: Tabela adaptada Centers for Disease Control and Prevention. *Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. MMWR. 2013;62(Nº9).

Estudos de segurança

Estudo	Número de óbitos			
	Grupo da Bedaquilina		Grupo controle	
	Nº	(%)	Nº	(%)
C202 R,H,Be; RHPE	2/45	(4,4)	0	0
C208 (estágio 1)	2/23	(8,7)	2/24	(8,33)
C208 (estágio 2)	10/79	(12,6%)	2/81	(2,46)
C209	16/233	(6,9)	Sem grupo controle	Sem grupo controle

Fonte: Tabela adaptada Centers for Disease Control and Prevention. *Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarato (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. MMWR 2013;62(Nº9).

Custo (100 pacientes)

Apresentação: Bedaquilina 100 mg comprimido	
Nº de comprimidos (400mg/dia por duas semanas)	56
Nº de comprimidos (200mg/dia três vezes por semana, por 22 semanas)	132
Nº total de comprimidos para o tratamento	188
Duração do tratamento (semanas)	24
Número estimado de pacientes que receberão o tratamento	100
Preço unitário (R\$) do comprimido estimado, com base no preço informado pela empresa*	47,87
Custo Anual estimado do Ministério da Saúde (R\$)	900.000,00

* taxa de câmbio considerada: R\$3,00.

TBXDR

Grupo	Drogas	Número
<u>1.</u> Primeira linha	Rifampicina, Isoniazida Pirazinamida e Etambutol	Todas as possíveis
<u>2.</u> Injetáveis	Estreptomicina* Amicacina Capreomicina Kanamicina	Somente 1
<u>3.</u> Fluoroquinolonas	Moxifloxacino Levofloxacino Ofloxacino	Somente 1
<u>4.</u> Segunda linha	Etionamida / Protionamida Terizidona / Ciclosserina PAS	Até completar 4
<u>5.</u> Possível ação contra o <i>M tuberculosis</i>	Linezolida Clofazimina Tiocetazona Claritromicina Imipenen Amoxa/clavulanato Isoniazida (altas doses) Bedaquilina	Até completar 4

TBXDR

Proposta para um futuro próximo

Grupo	Drogas	Número
<u>1.</u> Primeira linha	Rifampicina, Isoniazida Pirazinamida e Etambutol	Todas as possíveis
<u>2.</u> Fluoroquinolonas	Levofloxacino Moxifloxacino	Somente 1
<u>3.</u>	Linesolida Bedaquilina? Delamanida?	
<u>4.</u> Injetáveis	Canamicina Amicacina Capreomicina	Somente 1
<u>5.</u>	Etionamida /Protionamida Clofazimina Carbapenêmicos?	Até completar 4
<u>6.</u>	Terizidona / Ciclosserina PAS Amoxa/Clavulanato	Até completar 4

Obrigado!
sbomba60@gmail.com