

41ª Reunião Clínica de Aids Pediátrica do CRT DST/Aids

Novos esquemas e novas drogas no tratamento da TB

Sumire Sakabe

CRT DST AIDS SP

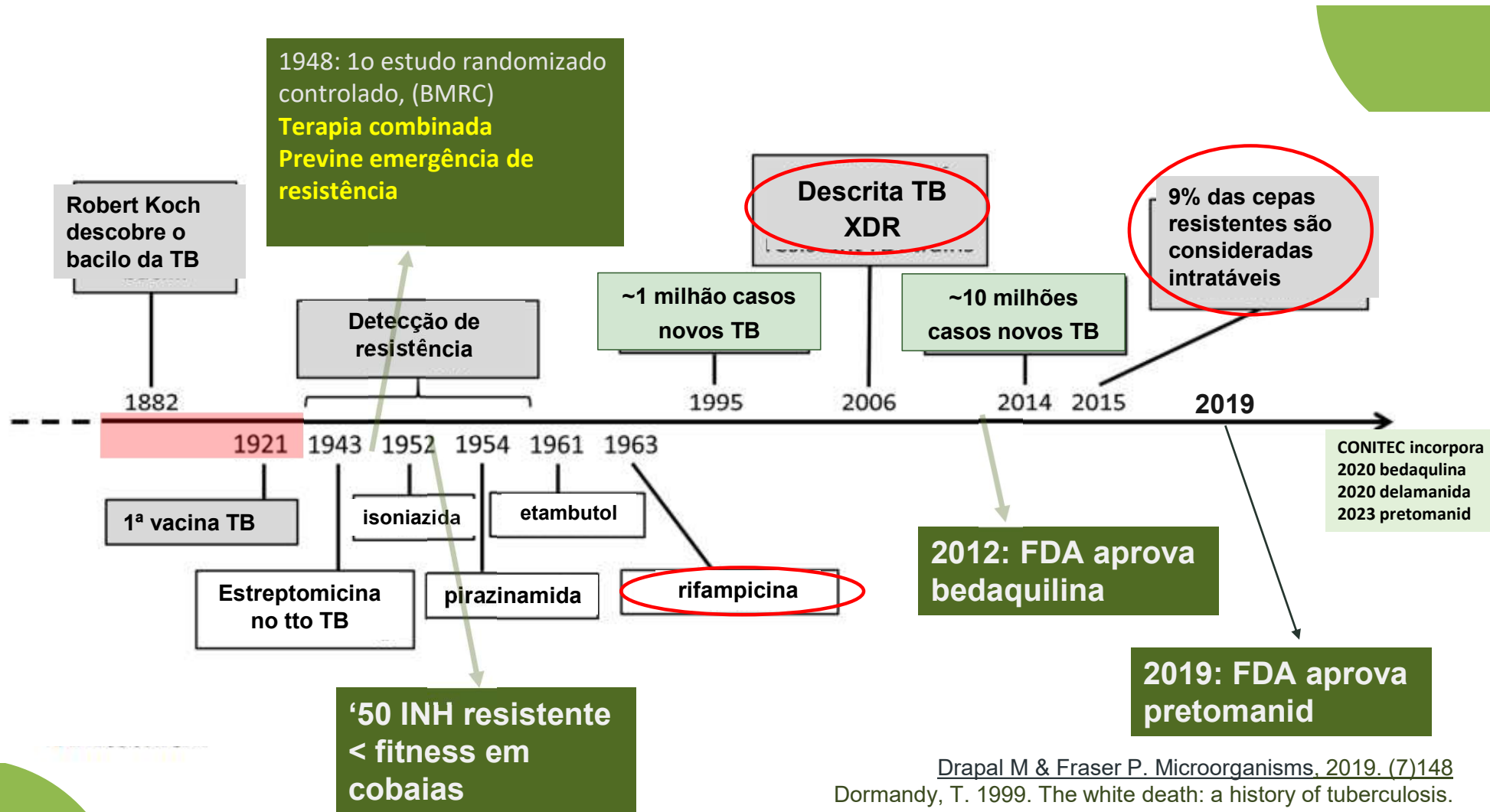
15julho2024



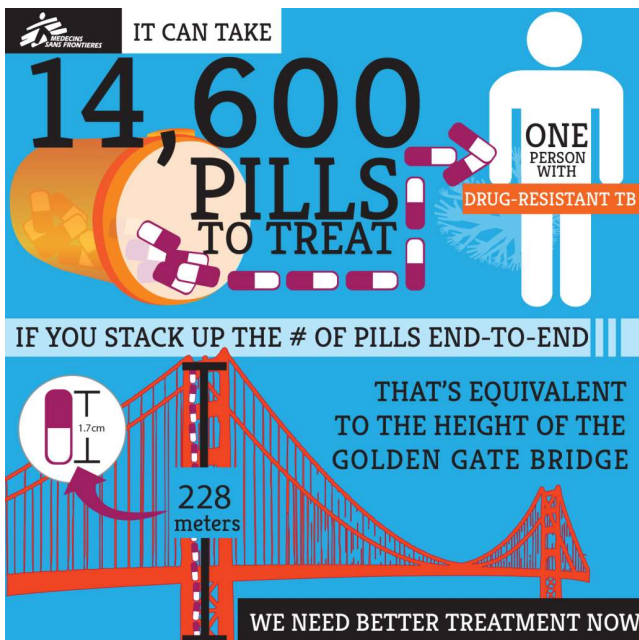


Conflitos de interesse

De acordo com a norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e a Resolução da Diretoria Colegiada 96/2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, declaro não ter conflitos de interesse na apresentação a seguir.



Drapal M & Fraser P. *Microorganisms*, 2019. (7)148
 Dormandy, T. 1999. The white death: a history of tuberculosis.
 Crofton, J., and D. A. Mitchison. 1948. *Br. Med. J.* 2:1009–1015.



<https://www.msfaccess.org/pretomanid-third-new-tb-drug-over-half-century-must-be-affordable>

NOTA INFORMATIVA Nº 08, DE 2016
CGPNCT/DEVIT/SVS/MS

Novas recomendações para tratamento da tuberculose multidrogarresistente e com resistência à rifampicina diagnosticada por meio do Teste Rápido Molecular para Tuberculose no Brasil.

[Nota informativa 8/2016](#)

OFÍCIO CONJUNTO Nº 7/2020/CGDR/.DCCI/SVS/MS Brasília, 27 de maio de 2020.

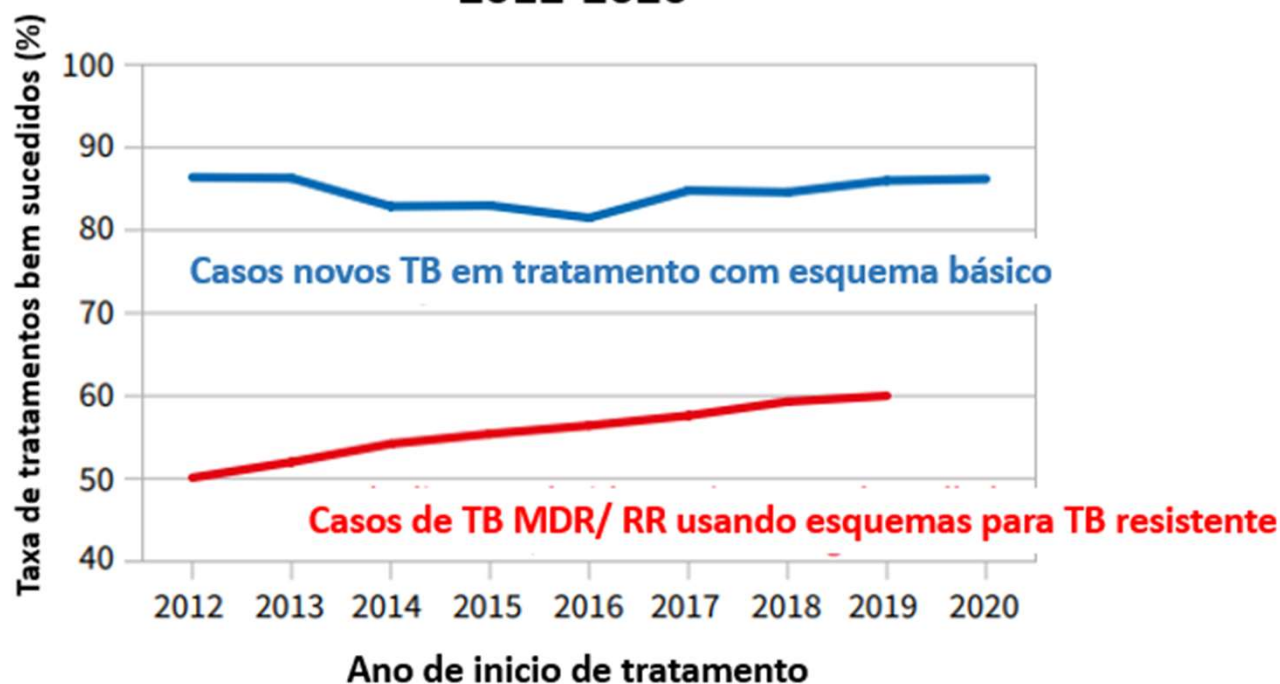
RESISTÊNCIA	ESQUEMA
TB RR	8 Am ₃ LfxTrd E Z/ 10Lfx Trd E ¹

Quadro 5– Esquema padronizado para TB MDR

RESISTÊNCIA	ESQUEMA
R + H	8 Am ₃ LfxTrd E Z/10 LfxTrd E ¹
R + H + E (+/- Z)	8 Am ₃ LfxTrd Et Z/10 LfxTrd Et ¹

Fonte: Adaptado do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2019 (2ª Edição atualizada) R – Rifampicina; Am – Amicacina; Lfx – Levofloxacino; E – Etambutol; Z – Pirazinamida; Trd – Terizidona. 1O primeiro número indica o tempo de tratamento (em meses), o segundo número indica a quantidade de dias durante a semana. Quando não há descrição, consideram-se sete dias na semana.

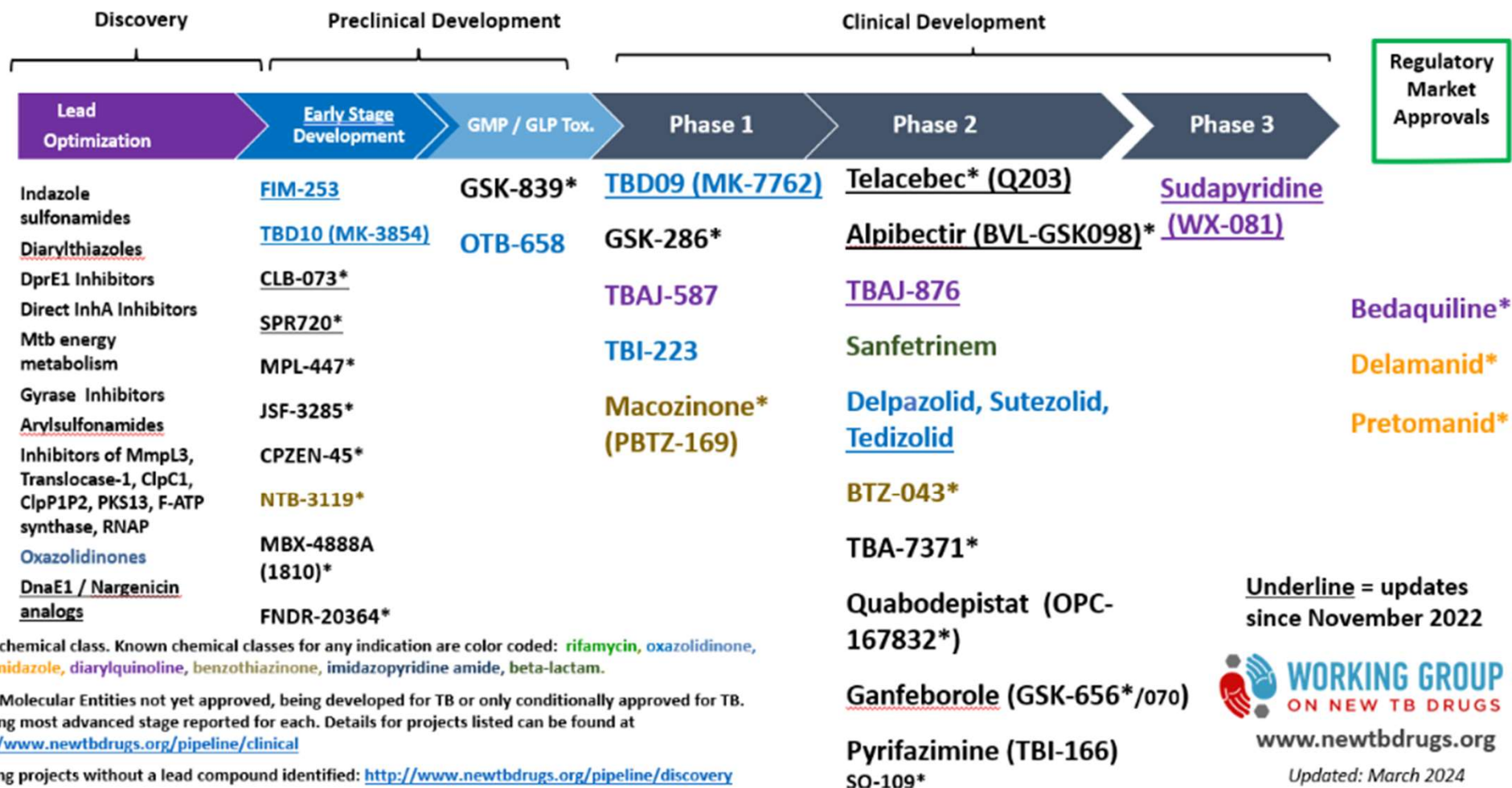
Taxa global de tratamentos TB bem sucedidos, 2012-2020



2012 foi o primeiro ano que a OMS colheu dados sobre os desfechos de tratamento TB MDR / RR

[Global Tuberculosis Report 2022 \(who.int\)](https://www.who.int/tb/global-tuberculosis-report-2022)

2024 Global New TB Drug Pipeline¹



BPaL (bedaquilina, pretomanid, linezolida)

- ✓ Estudo aberto para avaliar segurança e eficácia em 26 semanas
- ✓ 3 centros na África do Sul
- ✓ 109 pacientes
- ✓ 57 (52%) masculino, 56 (51%) PVHA (mediana CD4 343)
- ✓ Desfecho favorável em 6 meses 98/107
- ✓ 7 óbitos
- ✓ 2 recidivas
- ✓ 81% neuropatia periférica
- ✓ 48% mielossupressão

Conradie FC et al. NEJM March 5, 2020.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

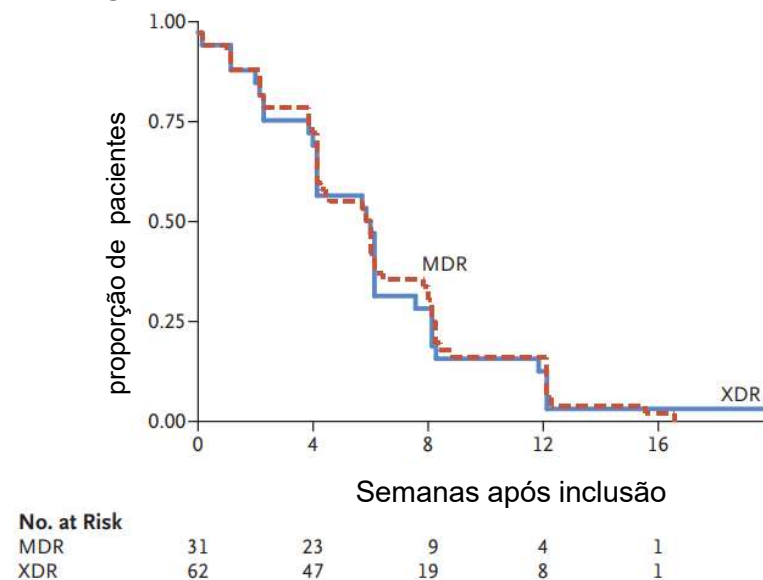
MARCH 5, 2020

VOL. 382 NO. 10

Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

Francesca Conradie, M.B., B.Ch., Andreas H. Diacon, M.D., Nosipho Ngubane, M.B., B.Ch., Pauline Howell, M.B., B.Ch., Daniel Everitt, M.D., Angela M. Crook, Ph.D., Carl M. Mendel, M.D., Erica Egzi, M.P.H., Joanna Moreira, B.Sc., Juliano Timm, Ph.D., Timothy D. McHugh, Ph.D., Genevieve H. Wills, M.Sc., Anna Bateson, Ph.D., Robert Hunt, B.Sc., Christo Van Niekerk, M.D., Mengchun Li, M.D., Morounfolu Olugbosi, M.D., and Melvin Spigelman, M.D., for the Nix-TB Trial Team*

Tempo para negatização da cultura conforme TB MDR ou XDR



Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis

F. Conradie, T.R. Bagdasaryan, S. Borisov, P. Howell, L. Mikiashvili, N. Ngubane, A. Samoilova, S. Skornykova, E. Tudor, E. Variava, P. Yablonskiy, D. Everitt, G.H. Wills, E. Sun, M. Olugbosi, E. Egizi, M. Li, A. Holsta, J. Timm, A. Bateson, A.M. Crook, S.M. Fabiane, R. Hunt, T.D. McHugh, C.D. Tweed, S. Foraida, C.M. Mendel, and M. Spigelman, for the ZeNix Trial Team*

ZeNix: Estudo aberto, com 4 grupos

PARTICIPANT STATS

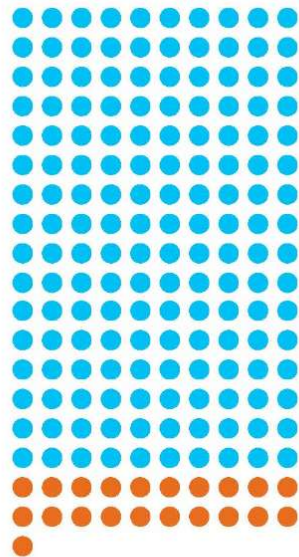
181 Pacientes com TB

160 TB XDR*

88%

21 TB MDR/não toleram ou não respondem a tto

12%



36 PVHIV

20%

Todos receberam TARV durante o estudo

37 Anos (idade média)

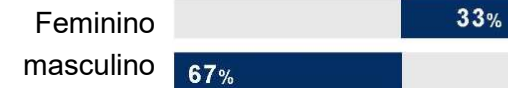
17 37 60

Dados demográficos

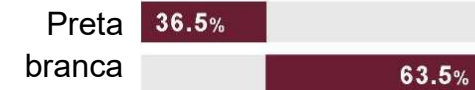
País



Sexo



Raça



*definição de 2020

bedaquilina 200mg/d 8sem -> 100mg/d 18sem
pretomanid 200 mg/d 26 sem
linezolida EM 4 DOSES/DURAÇÕES DIFERENTES

ZeNix: Estudo aberto, com 4 grupos

RESULTADOS

93.4% De todos os pacientes completaram o tratamento

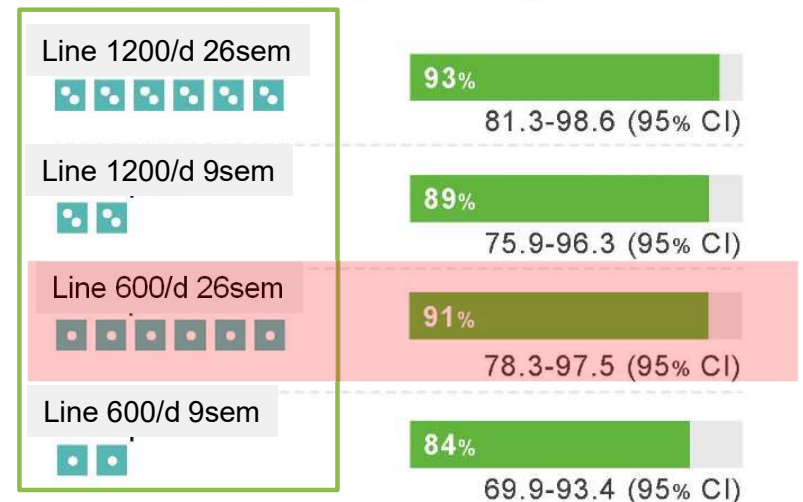


89% De desfechos favoráveis



Resolução clínica e microbiológica
(6m após término tratamento)

Desfechos favoráveis



Dose linezolida/dia

- 1200mg
- 600mg
- = 1 month

Neuropatia periférica grau 3 ou menos:

- 17/ 45 (38%) dos voluntários com linezolida 1200 mg/ 26 sem
- 11/ 46 (24%) do grupo linezolida 1200 mg/ 9 sem
- 11/ 45 (24%) do grupo linezolida 600 mg/ 26sem
- 6/ 45 (13%) do grupo linezolida 600 mg/ 9 sem
- 4 voluntários com linezolida 1200 mg/ 26sem tiveram neuropatia óptica (revertida)

Mielossupressão

- 10/ 45 (22%) no grupo linezolida 1200 mg/ 26 sem, 7/ 46 (15%) 1200 mg/ 9 sem, 1/45 (2%) grupo 600 mg/ 26 sem e 3/ 45 (7%) grupo 600 mg/ 9 sem.
- 47/ 181 (26%) 1 ou mais eventos de hepatotoxicidade, homogeneamente entre os 4 grupos
- 1 em cada grupo (exceto no grupo linezolida 1200 mg/ 26sem) apresentou pelo menos um **evento hepático grave.**

Efeitos adversos

Estudo ZeNix

[Conradie F et al. N Engl J Med 2022;387:810-23](#)

TB Practecal
Innovating MDR-TB Treatment

Estudo de não inferioridade não cego, randomizado, fase 2-3, 7 centros (Bielorrússia, Uzbequistão e África do Sul), para avaliar segurança e eficácia de 3 esquemas para TB resistente a rifampicina comparado com os esquemas standard-care da OMS vigentes na época.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE 22Dez2022

A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis

Bern-Thomas Nyang'wa, M.B., B.S., Catherine Berry, B.Med.,
Emil Kazounis, M.Med.Sci., Ilaria Motta, Ph.D., Nargiza Parpieva, Sc.D.,
Zinaida Tigay, M.D., Varvara Solodovnikova, M.D., Irina Liverko, Sc.D.,
Ronelle Moodliar, M.B., B.S., Matthew Dodd, M.Sc.,
Nosipho Ngubane, M.B., B.Ch., Mohammed Rassool, M.B., B.Ch.,
Timothy D. McHugh, Ph.D., Melvin Spigelman, M.D., David A.J. Moore, M.D.,
Koert Ritmeijer, Ph.D., Philipp du Cros, M.B., B.S., and Katherine Fielding, Ph.D.,
for the TB-PRACTECAL Study Collaborators*

Nyang'wa BT et al. NEJM, 2022, Dec.

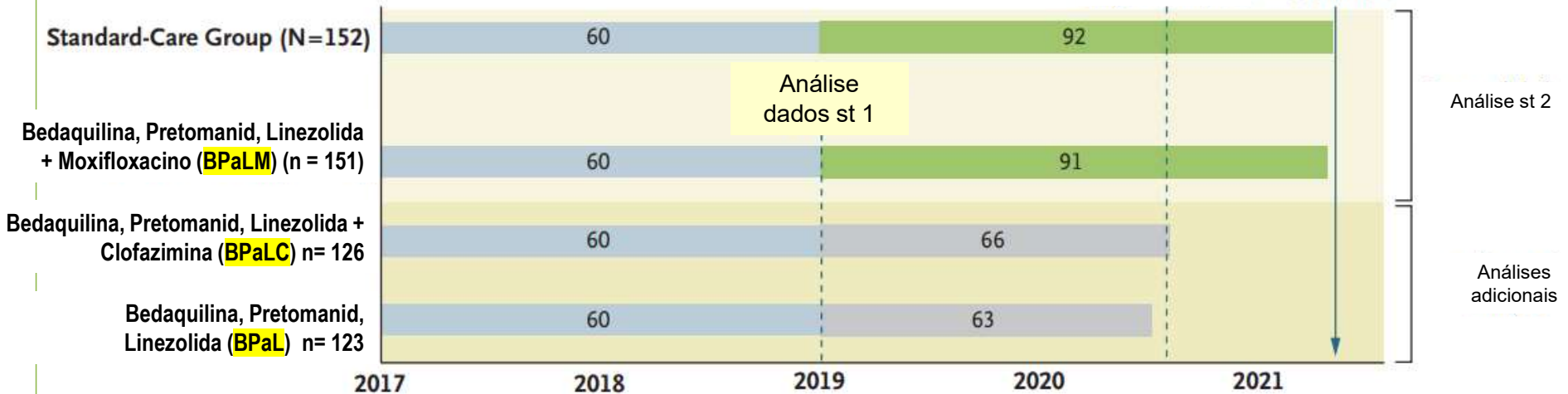
Estudo de não inferioridade não cego, randomizado, fase 2-3, 7 centros (Bielorrússia, Uzbequistão e África do Sul, para avaliar segurança e eficácia de 3 esquemas para TB resistente a rifampicina comparado com os esquemas standard-care da OMS vigentes na época.

A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis

Bern-Thomas Nyang'wa, M.B., B.S., Catherine Berry, B.Med., Emil Kazounis, M.Med.Sci., Ilaria Motta, Ph.D., Nargiza Parpieva, Sc.D., Zinaida Tigay, M.D., Varvara Solodovnikova, M.D., Irina Liverko, Sc.D., Ronelle Moodliar, M.B., B.S., Matthew Dodd, M.Sc., Nazimha Nurbani, M.B., B.Ch., Mohammed Rassoool, M.B., B.Ch., David A.J. Moore, M.D., and Katherine Fielding, Ph.D., Laboratory*

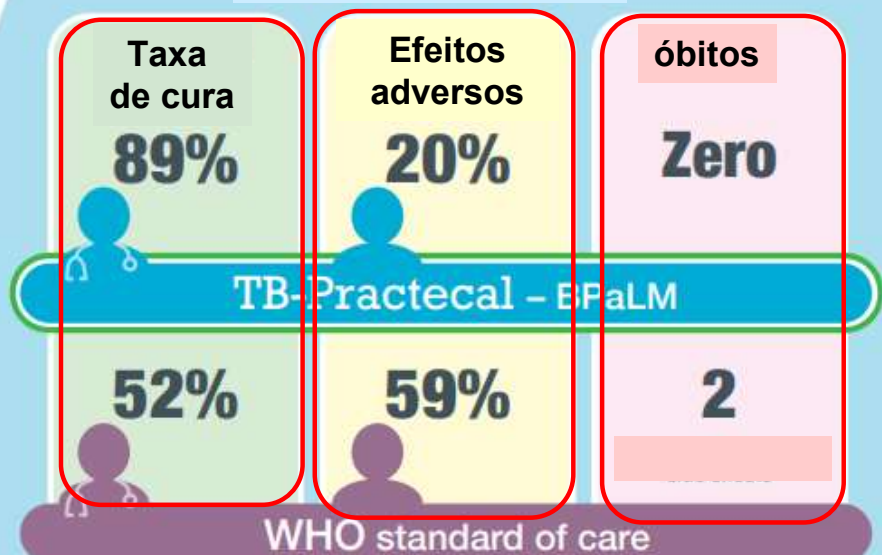
- Desfecho eficácia: negatificação da cultura semana 8
- Desfecho segurança: morte ou suspensão do tratamento semana 8

Desfecho 1º: desfecho desfavorável semana 72
Desfecho 2º: negatificação da cultura semana 12, tempo para negatificação, desfecho desfavorável sem24 e 108 e recidiva sem48
Desfecho de segurança: ef adverso grau 3, prolongamento QTcF sem24



TB Practecal

Resultados



PRACTECAL 6-MONTH TREATMENT
BPaLM

Mais eficaz e seguro que o
standard of care



89%

PRACTECAL 6-MONTH TREATMENT
BPaL and BPaLC

Também foi eficaz e
seguro



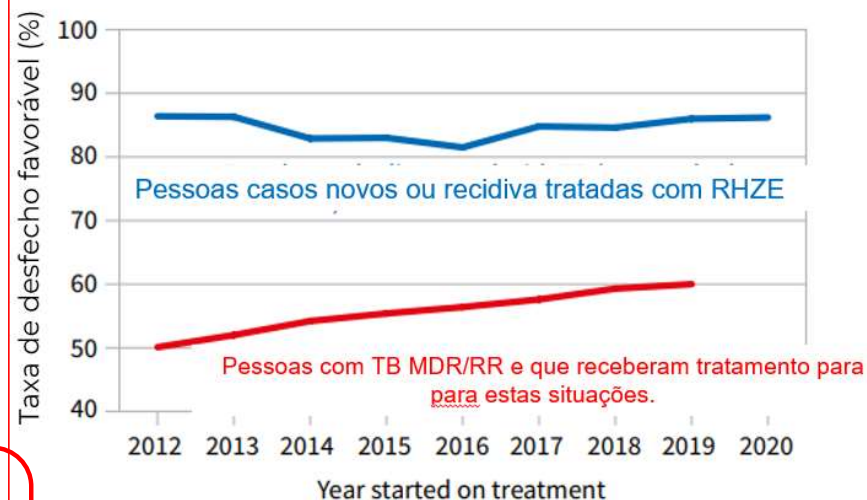
77 e 81 %

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE 22Dez2022

A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis

Taxa global de tratamento de TB bem sucedido, 2012-2020*



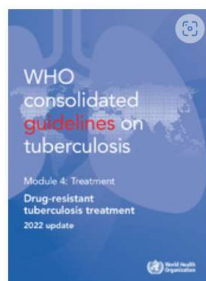
*2012 foi o primeiro ano em que a OMS coletou dados sobre os desfechos de tratamento TB MDR/RR.

Nyang'wa BT et al. NEJM, 2022, Dec.

[Global Tuberculosis Report
2022 \(who.int\)](https://www.who.int/global-tuberculosis-report-2022)

Tratamento de TB MDR/RR com **esquemas longos, 18-20 meses é a duração sugerida para a maioria dos pacientes**, com ajustes individuais, possíveis, conforme evolução.

(recomendação condicional, baixo nível de evidência)



[WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, 2022](#)

Lista de recomendações OMS, Dez 2022 (até novas evidências)

1. Sobre o esquema BPaLM para TB MDR/RR e pre XDR

OMS sugere 6m BPaL600 e BPaLM no lugar de esquemas de 9-18 meses para TB MDR/RR.

(recomendação condicional, baixo nível de evidência)

2. Sobre o esquema 9 meses ORAL para TB MDR/RR

(4–6 Bdq[6]- Lfx[Mfx]-Eto-E-Z-Hh-Cfz / 5 Lfx[Mfx]-Cfz-Z-E).

OMS sugere o uso do esquema 9m ORAL no lugar de esquemas longos (18m) para TB MDR/RR sem resistência a quinolonas.

(recomendação condicional, baixo nível de evidência)

3. Sobre esquemas longos para TB MDR/RR

Para TB MDR/RR em tratamento com esquemas longos, todas as 3 drogas do grupo A (bedaquilina, linezolida, levo/moxifloxacino) devem ser usadas, prevendo pelo menos 4 drogas efetivas, com pelo menos 3 drogas se bedaquilina for suspensa. Se apenas 1 ou 2 drogas do grupo A forem usadas, incluir as duas drogas do grupo B (clofazimina ou ciclosserina/terizidona) devem ser usadas. Usar drogas do grupo C para completar, caso não seja possível fazê-lo com grupos A e B.

(recomendação condicional, baixo nível de evidência)

Tratamento de TB MDR/RR com **esquemas longos, 18-20 meses é a duração sugerida para a maioria dos pacientes**, com ajustes individuais, possíveis, conforme evolução.

(recomendação condicional, baixo nível de evidência)

Lista de recomendações OMS, Dez 2022 (até novas evidências)

1. Sobre o esquema BPaLM para TB MDR/RR e pre XDR

OMS sugere 6m BPaL600 e BPaLM no lugar de esquemas de 9-18meses para TB MDR/RR.

(recomendação condicional, baixo nível de evidência)

2. Sobre o esquema 9 meses ORAL para TB MDR/RR

(4–6 Bdq[6]- Lfx[Mfx]-Eto-E-Z-Hh-Cfz / 5 Lfx[Mfx]-Cfz-Z-E).

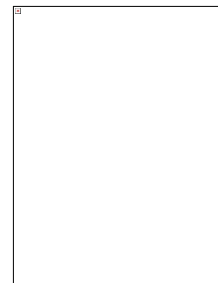
OMS sugere o uso do esquema 9m ORAL no lugar de esquemas longos (18m) para TB MDR/RR sem resistência a quinolonas.

(recomendação condicional, baixo nível de evidência)

3. Sobre esquemas longos para TB MDR/RR

Para TB MDR/RR em tratamento com esquemas longos, todas as 3 drogas do grupo A (bedaquilina, linezolida, levo/moxifloxacino) devem ser usadas, prevendo pelo menos 4 drogas efetivas, com pelo menos 3 drogas se bedaquilina for suspensa. Se apenas 1 ou 2 drogas do grupo A forem usadas, incluir as duas drogas do grupo B (clofazimina ou ciclosserina/terizidona) devem ser usadas. Usar drogas do grupo C para completar, caso não seja possível fazê-lo com grupos A e B.

(recomendação condicional, baixo nível de evidência)



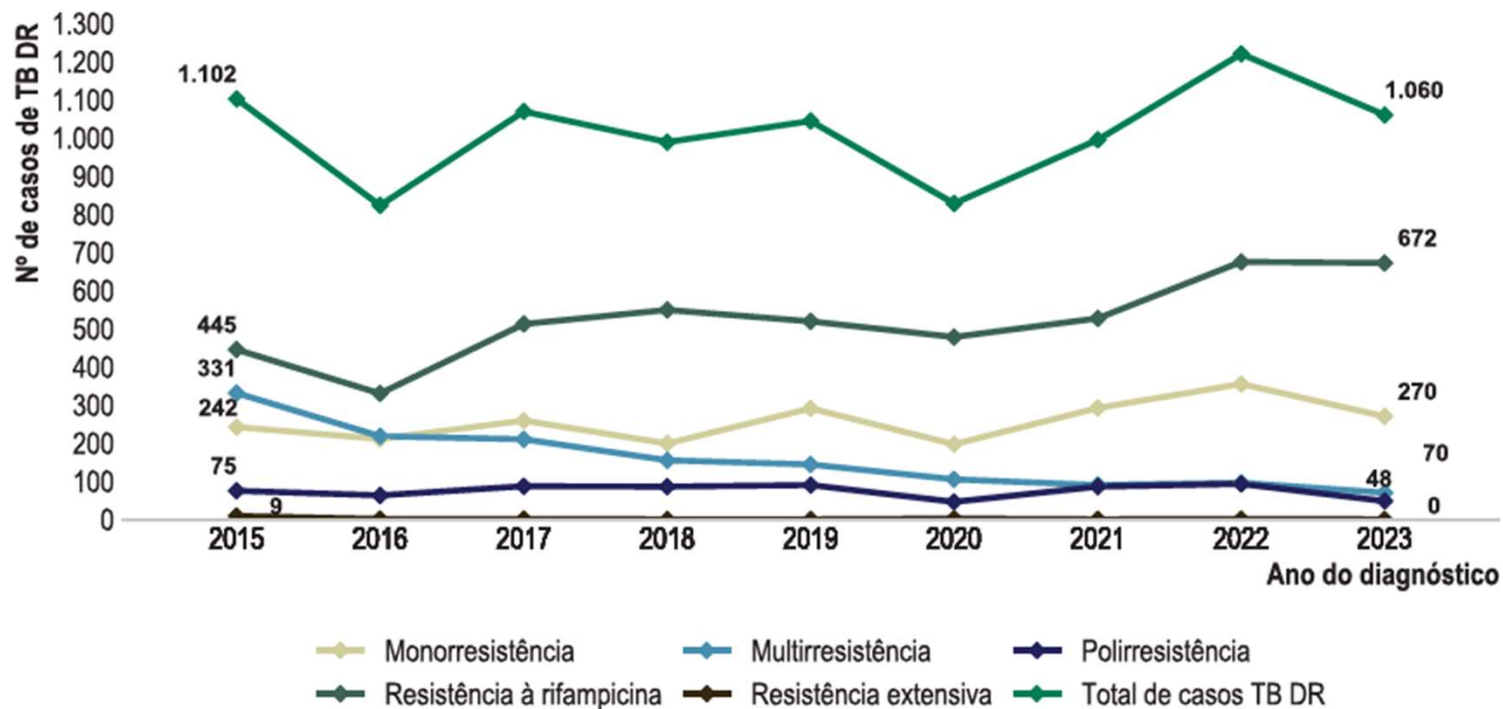
Na vida real

Ago2019: FDA aprova BPaL
6 meses para tratamento de
TB XDR e MDR com
intolerância a outros
esquemas.

Goswami ND et al. NEJM Sep 1, 2022

- 20 pacientes nos EUA ago2019- set2020 com pelo menos 12 meses de seguimento
- 8 TB MDR, 10 pre XDR, 1 XDR e 1 TB sensível com efeito adverso rifampicina
- Idade média 42 anos (23-76), 60% masculino, 85% estrangeiros
- 17/20 (85%) TB pulmonar
- 60% tiveram algum efeito adverso
- 6 neuropatia periférica
- 5 depressão
- 3 distúrbio vestibular
- 2 náusea
- 18/20 (90%) tiveram nível sérico linezolidina monitorada
- **19/20 (95%) completaram o tratamento sem recidivas ou óbitos**

Figura 22 – Número de casos novos de tuberculose drogarresistente segundo o padrão de resistência inicial. Brasil, 2015 a 2023^a



Fonte: Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (Site-TB)/Ministério da Saúde.

Legenda: TB-DR - tuberculose drogarresistente.

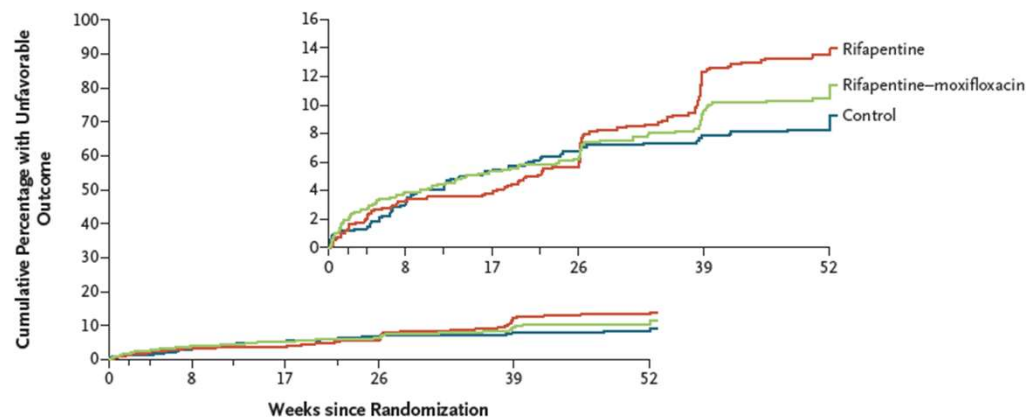
^a Dados extraídos em fevereiro/2024. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

Boletim Epidemiológico - Tuberculose (2024)

ORIGINAL ARTICLE

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

- **Estudo fase 3 randomizado**
- **Casos novos TB pulmonar, 13 países , 2516 voluntários > 12 anos**
- **se PVHA, CD4 > 100**
- **Margem inferioridade 6,6%**
- **Desfecho desfavorável: óbito, saiu do estudo ou cultura positiva na semana 17**



No. at Risk	0	8	17	26	39	52
Rifapentine	784	758	749	727	660	644
Rifapentine-moxifloxacin	791	758	747	728	686	668
Control	768	742	724	711	675	658

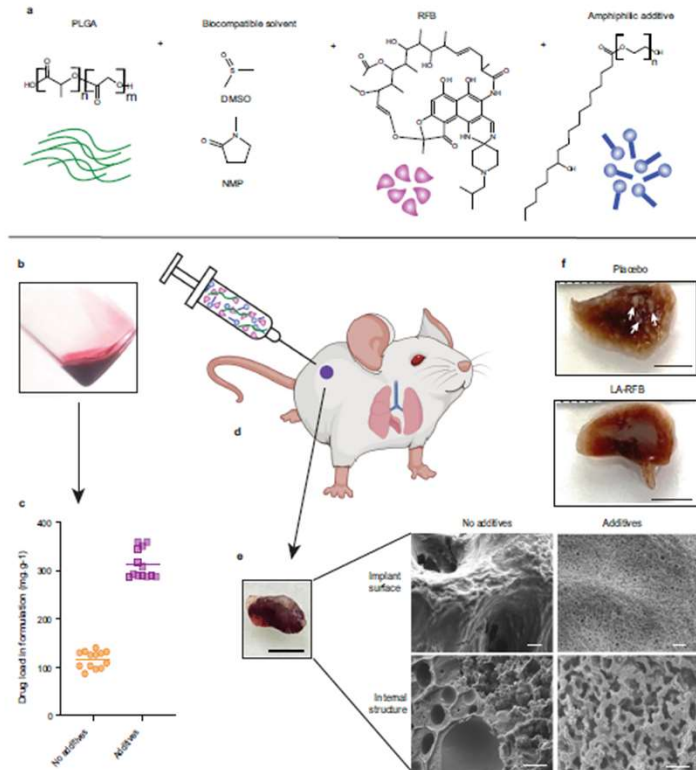
[Dorman S et al. N Engl J Med 2021;384:1705](#)

controle	8 semanas RHZE	18 semanas RH	N = 768
Rifapentina+moxi	8 semanas RFP HZ Moxi	9 semanas RFP H Moxi	N = 791
Rifapentina	8 semanas RFP HZ	9 semanas RFP H	N = 784

- Ensaio não cego randomizado
- 18 – 64 anos, TB pulmonar
- Desfecho desfavorável: óbito, doença ativa ou em tratamento na semana 96
- Margem não inferioridade 12%

controle	8 semanas RHZE	16 semanas RH	N = 181
Rifampicina Line	8 semanas R 35mg/kg Line HZE	+ 4 semanas se sintomático/ BK+ semana 8	N = 184
Beda Line	8 semanas Beda Line HZE		N = 189

A long-acting formulation of rifabutin is effective for prevention and treatment of *Mycobacterium tuberculosis*



7.1. Esquemas padronizados de TB RR/MDR e XDR

Encontre nos Quadros 1, 2 e 3 as recomendações dos esquemas padronizados para TB RR, MDR e XDR.

Quadro 2 – Esquema de tratamento de TB RR

Resistência	Esquema
TB RR	6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzd Trd ¹

Bdq – bedaquilina; Lfx – levofloxacino; Lzd- linezolida; Trd – terizidona;

¹ O primeiro número indica o tempo de tratamento em meses, o segundo número (subscrito) indica a quantidade de dias durante a semana. Quando não há descrição, considerar sete dias na semana.

Quadro 3 – Esquema de tratamento de TB MDR

Resistência	Esquema
R + H	6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzd Trd ¹
R + H + Lfx	A. 6 Bdq Cfz Lzd Trd/12 Cfz Lzd Trd ¹
	B. 6 Bdq Cfz Lzd Trd Am ₃ /12 Cfz Lzd Trd ¹

Bdq – bedaquilina; Cfz – clofazimina; Lfx – levofloxacino; Lzd- linezolida; Trd – terizidona;

Na resistência à R + H + Lfx usar o esquema B) com o injetável (amicacina) na fase de ataque quando doença avançada, principalmente com múltiplas cavidades. Estender a utilização da amicacina por 2 meses, quando negatização tardia da bacilosocpia.

¹ O primeiro número indica o tempo de tratamento em meses, o segundo número (subscrito) indica a quantidade de dias durante a semana. Quando não há descrição, considerar sete dias na semana.



Quadro 4 – Esquema de tratamento de TB XDR

Falência ao esquema de TB DR	Esquema
8 Cm/Am₃ Lfx Trd E Z/10 Lfx Trd E¹	6 Bdq Cfz Lzd Mfx PAS/12 Cfz Lzd Mfx PAS ¹
8 Cm/Am₃ Lfx Trd Et Z/10 Lfx Trd Et¹	6 Bdq Cfz Lzd Mfx PAS/12 Cfz Lzd Mfx PAS ¹
6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzd Trd¹	6 Dlm Am ₃ Mfx Cfz Et/ 2 Am ₃ Mfx Cfz Et/10 Mfx Cfz Et ^{1,2}

Am- amicacina; Bdq – bedaquilina; Cfz – clofazimina; Cm – capreomicina; E- etambutol; Et- etionamida; Lfx – levofloxacino; Mfx – moxifloxacino; Lzd- linezolida; PAS - Ácido Paraminossalicílico; Trd – terizidona;

¹ O primeiro número indica o tempo de tratamento em meses, o segundo número (subscrito) indica a quantidade de dias durante a semana. Quando não há descrição, considerar sete dias na semana.

² Dlm, Mfx e Clz podem prolongar o intervalo QT e potencialmente apresentam efeito sinérgico, recomenda-se fazer ECG pelo menos a cada 2 meses durante a utilização do Dlm. Quando utilização de Dlm em associação com Mfx e Cfz fazer eletrocardiogramas mensais pelo potencial sinérgico de cardiotoxicidade.



CIEDDS

Comitê Interministerial para a
**Eliminação da Tuberculose e de Outras
Doenças Determinadas Socialmente**

Programa nacional para a eliminação de doenças determinadas socialmente

- Ministério da Saúde
- [Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação](#)
- Ministério do Desenvolvimento e Assistência Social, Família e Combate à Fome
- Ministério dos Direitos Humanos e da Cidadania
- Ministério da Educação
- Ministério da Igualdade Racial
- Ministério da Integração e do Desenvolvimento Regional
- Ministério da Justiça e Segurança Pública
- Ministério dos Povos Indígenas
- Ministério das Cidades
- Ministério do Meio Ambiente e Mudança de Clima
- Ministério das Mulheres
- Ministério da Previdência Social
- Ministério do Trabalho e Emprego



Parceiros Estratégicos



- Organizações da Sociedade Civil
- Ministério das Relações Exteriores
- Secretaria de Relações Institucionais
- Secretaria Geral da Presidência da República

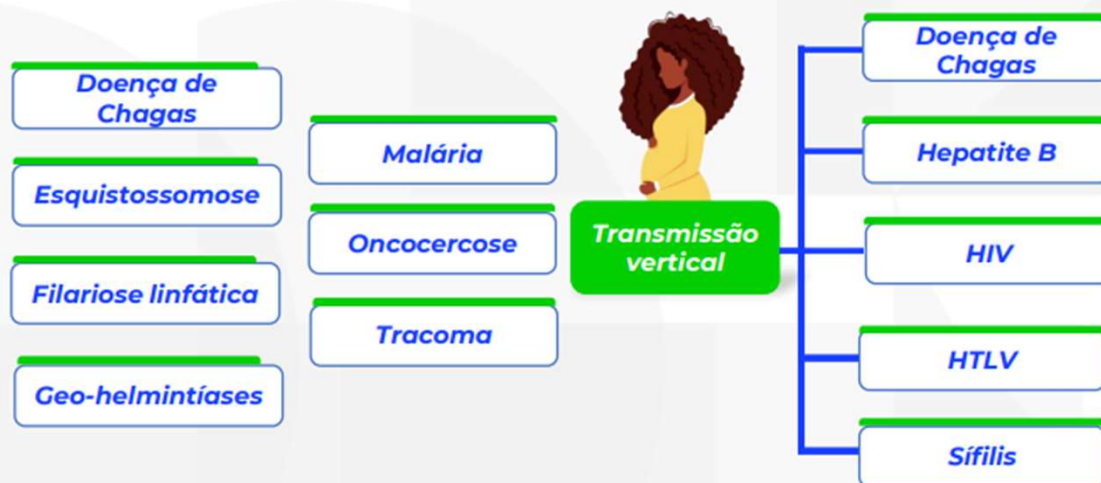


**BRASIL
SAUDÁVEL**
Unir para cuidar



CONHEÇA O PROGRAMA

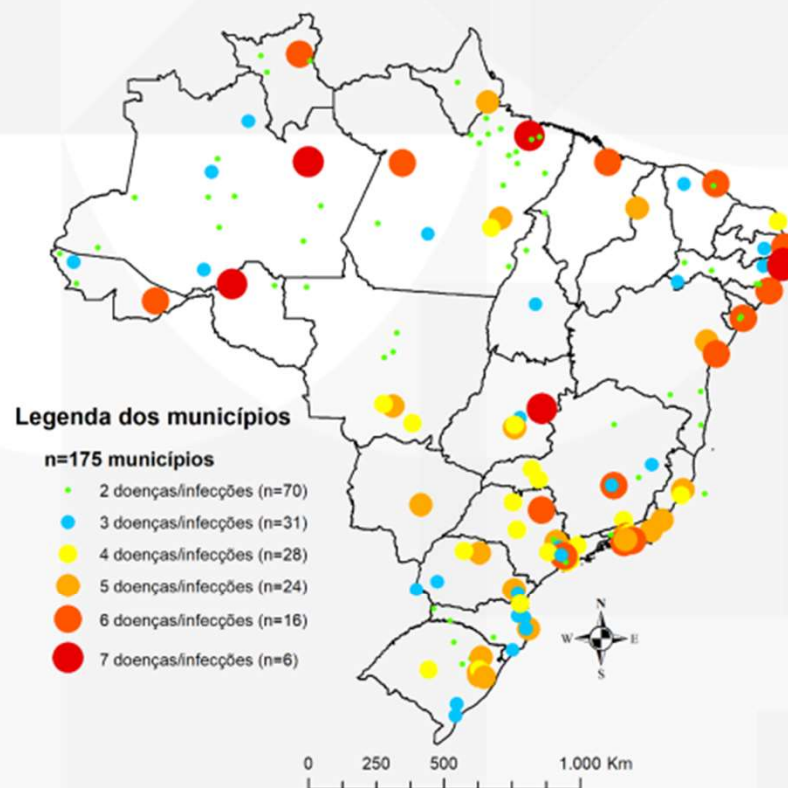
DOENÇAS DETERMINADAS SOCIALMENTE – OBJETOS DO COMITÊ INTERMINISTERIAL



Infecções e doenças com metas operacionais da OMS e do MS até 2030



175 municípios prioritários



Muito obrigada pelo seu tempo
e pelo seu trabalho!



ssakabe@crt.saude.sp.gov.br