



Tratamento da tuberculose drogarresistente

Atualização com a bedaquilina e delamanida

Princípios do Tratamento da TB



- **Características de Crescimento e Multiplicação do *M. tuberculosis***
 - Aeróbio estrito (depende de oxigênio e pH)
 - Comportamento Polivalente Segundo o meio

- **Características de Crescimento e Multiplicação do *M. tuberculosis* (população multibacilar)**
 - Bacilos de multiplicação rápida
 - Bacilos de multiplicação lenta
 - Bacilos de crescimento intermitente
 - Bacilos e estado latente

Populações bacilares



- **Bacilos de multiplicação rápida:**



Bactericida

- Meio ótimo é o extracelular, pH 6,5-7, máxima oxigenação (parede da caverna)
- Grande quantidade de bacilos – alta probabilidade de mutações espontâneas (causam as falências)

- **Bacilos de multiplicação lenta:**



Esterilizante

- Localização intramacrofágica, pH ácido e população $<10^5$ (causam recidiva)

- **Bacilos de crescimento intermitente:**



- Condições desfavoráveis, caseun sólido, extracelulares. População $<10^5$. Capacidade de recidivar

- **Bacilos e estado latente:** Não suscetíveis a fármacos.
Recidiva

A origem da Resistência



- **Resistência Natural**

Resistência natural do bacilo devido a sua alta multiplicação. A alta velocidade de multiplicação causam naturalmente mutações genômicas, algumas delas terão manifestação fenotípica com as resistências aos medicamentos.

Bacilos de multiplicação rápida que possuem alta resistência.



Resistências de *M. Tuberculosis*

Mutantes Resistentes segundo população bacilar

- *H* $1 \times 10^5 - 10^6$ Bacilos
- *R* $1 \times 10^7 - 10^8$ Bacilos
- *S* $1 \times 10^5 - 10^6$ Bacilos
- *E* $1 \times 10^5 - 10^6$ Bacilos
- *Z* $1 \times 10^2 - 10^4$ Bacilos
- *Quinolonas* $1 \times 10^5 - 10^6$ Bacilos
- *Outros* $1 \times 10^5 - 10^6$ Bacilos

Resistências de *M. Tuberculosis*

População Bacilar segundo lesões ao Rx

- *TB BK+* $10^7 - 10^9$ Bacilos
- *Cavitária* $10^7 - 10^9$ Bacilos
- *Infiltrado* $10^4 - 10^7$ Bacilos
- *Nódulos* $10^4 - 10^6$ Bacilos
- *Adenopatías* $10^4 - 10^6$ Bacilos
- *TB Renal* $10^4 - 10^6$ Bacilos
- *TB Extrap.* $10^4 - 10^6$ Bacilos

Princípios do Tratamento da TB



- **Bases bacteriológicas do tratamento da TB**

1. Associação de fármacos

Previne o aparecimento de resistências ao evitar a seleção de mutantes resistentes naturais

2. Tratamento prolongado

Permite a ação dos fármacos em todas as populações bacilares (diferentes condições metabólicas)

3. Administração e dose única

Consegue picos séricos;

Efeito pós-antibiótico;

Facilita a supervisão;

Princípios do Tratamento da TB



- **Bases bacteriológicas do tratamento da TB**

1. Associação de fármacos

- Mínimo de 3 em situações muito favoráveis
- Preferível 4 por possível resistência a algum fármaco

2. Tratamento Prolongado:

- Combinação de Fármacos Bactericidas e Esterilizantes
- Vai depender da associação farmacológica

Uma adequada seleção de fármacos é fundamental!!

Princípios do Tratamento da TB



- **Duração do tratamento**

- 1. **Fase inicial ou de ataque**

- **Pelo menos 4 Fármacos**
 - **Atividade bactericida e esterelizante**
 - **Duração segundo fármacos associados**

- 2. **Fase de manutenção:**

- **Pelo menos 2-3 Fármacos**
 - **Atividade esterelizante**
 - **Duração segundo os fármacos**



ATIVIDADE	PREVENÇÃO DE RESISTÊNCIA	ATIVIDADE BACTERICIDA	ATIVIDADE ESTERELIZANTE	TOXICIDADE
Alta	Rifampicina Isoniazida Etambutol	Isoniazida Rifampicina Levofloxacino Moxifloxacino	Rifampicina Pirazinamida Levofloxacino Moxifloxacino	PAS ¹ Etionamida Linezolida Outras
Moderada	Injetáveis FQN ¹ Etionamida Cicloserina PAS ¹ Linezolida	Injetáveis Linezolida Bedaquiina Delamanid	Injetáveis Linezolida Clofazimina Bedaquiina Delamanid	Injetáveis Pirazinamida
Baixa	Pirazinamida	Etionamida Pitazinamida	Isoniazida	Etambutol Rifampicina Isoniazida FQN ¹

Fonte: Adaptado CAMINERO; VAN DEUN; FUJIWARA, 2013.

¹FQN – Fluoroquinolonas; PAS – Ácido paraminossalicílico.



Bedaquilina

Incorporada Portaria
SCTIE-MS nº 36, de 31 de
agosto de 2020

Delamanida

Incorporada na Portaria
da SCTIE-MS nº33 de 24
de agosto de 2020



Possibilita esquemas orais para tratamento da tuberculose
drogarresistente.

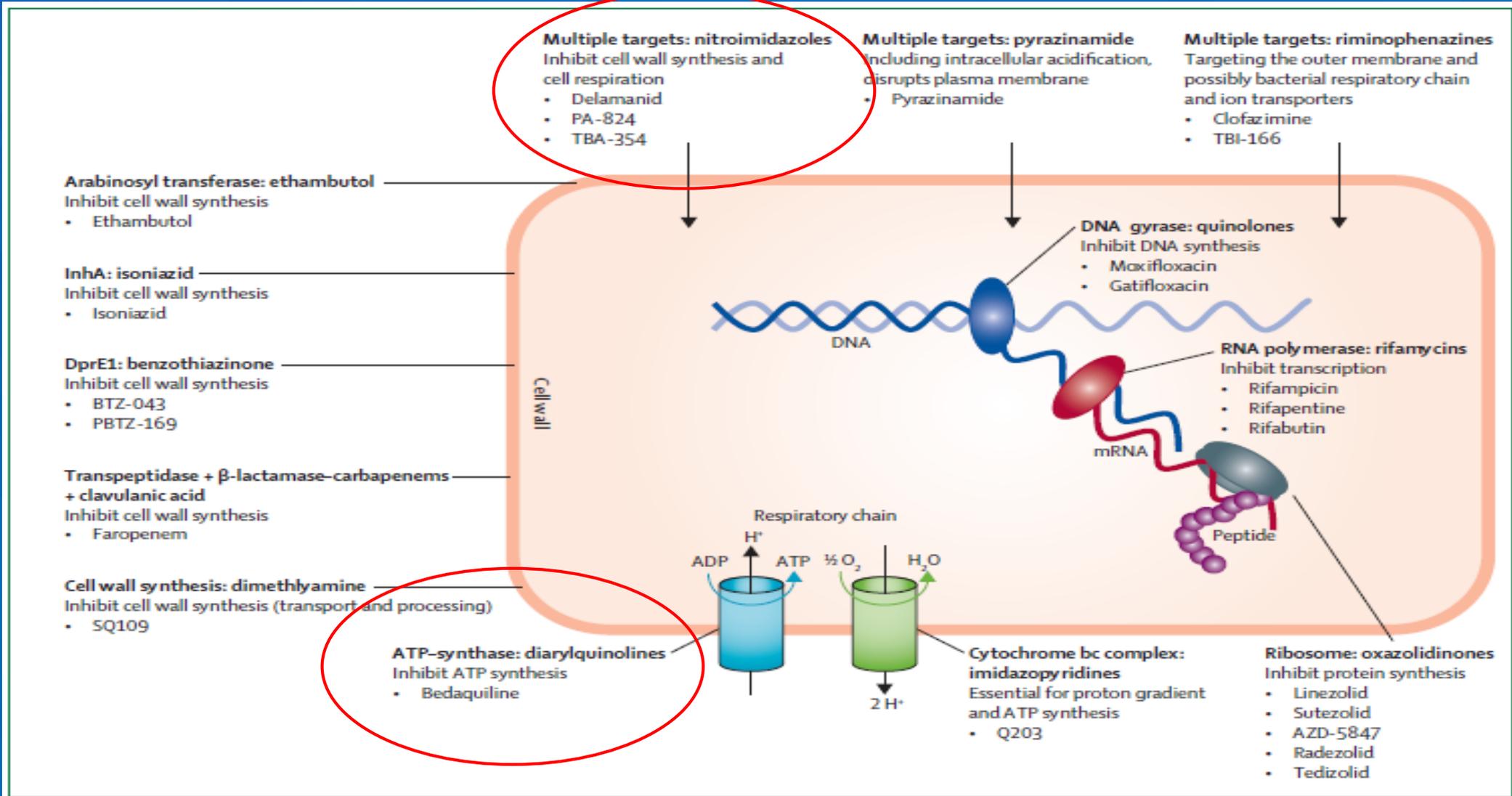


Figure 2: Mechanisms of action of tuberculosis drugs in preclinical development



Bedaquilina (100mg/comp)

Aprovada pelo FDA em 2012, primeiro medicamento aprovado para TB em mais de 40 anos;

Ação bactericida e esterelizante.;

400mg/dia (04 comp) durante 14 dias, seguido de 200mg (02 comp) três vezes na semana durante 22 semanas (total 24 semanas);

Delamanida (50mg/comp)

Ação bactericida;

100mg (02 comp) de 12/12h durante 24 semanas. Nesse momento não recomendamos a utilização da delamanida por tempo superior a esse período;

Classificação da TBDR



- **Monorresistência:** resistência a somente um fármaco antiTB (prioritárias para vigilância monorresistência à R e H)
- **Polirresistência:** resistência a dois ou mais fármacos antiTB, exceto a associação rifampicina e isoniazida.
- **Resistência à rifampicina (TB RR):** resistência à rifampicina identificada por meio do TRM-TB exclusivamente (ainda sem teste de sensibilidade, sem outras resistências conhecidas);
- **Multirresistência (TB MDR):** resistência a pelo menos rifampicina e isoniazida;
- **Resistência extensiva (TB XDR):** resistência à rifampicina e isoniazida acrescida de resistência a fluoroquinolona (qualquer delas) e linezolida ou bedaquilina.

Importante!!



- Todos os casos de TB RR/MDR devem realizar TS (genotípico ou fenotípico);
- Importante conhecer o perfil de sensibilidade aos medicamentos, principalmente as fluoroquinolonas.



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde
Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública

OFÍCIO CONJUNTO CIRCULAR Nº 4/2020/CGLAB/DAEVS/SVS/MS

Brasília, 07 de maio de 2020.

Aos Senhores(as),
Diretores(as) dos Laboratórios da Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública
- LACEN
Coordenadores(as) dos Programas Estaduais de Tuberculose

Assunto: **Definição do Fluxo Laboratorial para amostras suspeitas de Tuberculose de acordo com a nova Rede de Referência Laboratorial para Tuberculose (TB) e Micobactérias não tuberculosas (MNT)**

Laboratório de Referência Regional	Área de abrangência	Contato da Referência
LABORATÓRIO DE BACTERIOLOGIA E BIOENSAIOS do INI/FIOCRUZ	AL, CE, PE, PB, PI, RN, RJ, SP	Tel.: (21) 3865-9508 E-mail: cristina.lourenco@ini.fiocruz.br
LABORATÓRIO CENTRAL DE SAÚDE PÚBLICA do AMAZONAS	AM, AC, AP, PA, RO, RR	Tel: (92) 3182-8750 / 8764 / 8760 E-mail: tuberculose.lacen@yahoo.com.br; lacen@fvs.am.gov.br
LABORATÓRIO CENTRAL DE SAÚDE PÚBLICA do ESPÍRITO SANTO	BA, ES, MG, PR, RS, SE, SC	Tel: (27) 3636-8409 / 8394 E-mail: lacen@saude.es.gov.br; fabiolarib@gmail.com
LABORATÓRIO CENTRAL DE SAÚDE PÚBLICA do DISTRITO FEDERAL	DF, GO, MA, MT, MS, TO	Tel.: (61) 2017-1335 / 3321-0774 / 3225-1435 E-mail: nb.gbm.lacendf@gmail.com; gbm.lacendf.svs@gmail.com

Classificação dos medicamentos para o tratamento da TB RR, MDR e XDR



Grupo A	Levofloxacino (Lfx) ou moxifloxacino (Mfx)
	Bedaquilina (Bdq)
	Linezolida (Lzd)
Grupo B	Clofazimina (Cfz)
	Terizidona (Trd)
Grupo C	Etambutol (E)
	Delamanida (Dlm)
	Pirazinamida (Z)
	Imipenem-cilastatina (Ipm) ou Meropenem (Mpm)
	Amicacina (Am) ou Estreptomicina (S)
	Etionamida (Et)
Ácido Paraminossalicílico (PAS)	



Bactericida e esterelizante

Esquemas padronizados de TBRR/MDR e XDR



Resistência	Esquema
TB RR	6 Bdq Lfx Lzd Trd/12 Lfx Lzd Trd ¹
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 Am3/12 Cfz Lzd Trd ¹

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 negatificação tardia da bacilosocpia.

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 Am3 Mfx Cfz Et/ 2 Am3 Mfx Cfz Et/10 Mfx Cfz Et ^{1,2}

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.

Como montar um esquema individualizado



Medicamento nunca usado anteriormente;

TS sensível (Lembrar das resistências cruzadas entre as fluoroquinolonas, entre os injetáveis e entre a etionamida e a isoniazida);

Nunca usar medicamentos quando o TS indicou resistência;

Compor um esquema de tratamento com três a quatro medicamentos efetivos e com a fase de manutenção com pelo menos três fármacos;

Da seleção e composição dos medicamentos:

- **Usar sempre que possível todos os medicamentos do grupo A e pelo menos um medicamento do grupo B.**
- **Quando não for possível compor um esquema com esses dois grupos, utilizar o grupo C em ordem decrescente de prioridade;**
- **O E e Z devem ser utilizados somente para os casos que receberam o medicamento no esquema básico sem falência identificada;**
- **Não usar a bedaquilina juntamente com a delamanida (aumento do intervalo QT);**
- **A estreptomicina só deve ser utilizada sem histórico de uso anterior e com TS evidenciando sensibilidade;**

Como montar um esquema individualizado



- **Duração do tratamento:**
 - **Fase intensiva de 6 a 8 meses;**
 - **Tempo total de tratamento 18 a no máximo 20 meses;**

Seguimento do tratamento

Procedimentos	Frequência
Consultas	Mensal ou com maior frequência à critério clínico
Avaliação da adesão	Mensal
Baciloscopia	Mensal
Cultura	Mensal até conversão, depois trimestral
Teste de sensibilidade	No caso de baciloscopia e/ou cultura positivas no 6º mês de tratamento ou quando suspeita de falência.
Radiografia de tórax	Quadrimestral ou com maior frequência a critério clínico
Eletrocardiograma	Realizar pelo menos a cada dois meses quando utilizando Bdq ou DIm
Audiometria	Realizar se identificação de sintomas auditivos quando utilizando Am e S

Interações medicamentosas



Bedaquilina

Interação droga a droga	Medicamento	Recomendação
Alta/moderada indução do citocromo P450 (redução do nível sanguíneo da bedaquilina)	Efavirenz, Rifamicinas (rifampicina/rifapentina/rifabutina), Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital, Erva de São João	Evitar a utilização dessas medicações juntamente com a Bdq.
Alta/moderada inibição do citocromo P450 (aumenta o nível sanguíneo da bedaquilina)	Ritonavir, Antifúngicos: itraconazol, fluconazol, Macrolídeos (exceto azitromicina)	Evitar a utilização do ritonavir, trocar por esquemas com dolutegravir ou raltegravir. Caso isso não seja possível, realizar ECG a cada duas semanas durante pelo menos oito semanas. Azitromicina não interage nessa via podendo ser utilizada, porém como também prolonga o intervalo QT deve ser evitada.
Outros medicamentos metabolizados pela via CYP3A4 (aumenta o nível sanguíneo de bedaquilina)	Elvitegravir, Emtricitabina, Tenofovir	Esses medicamentos não foram estudados, porém seu uso concomitante com a bedaquilina por mais de 14 dias consecutivos devem ser evitados pelo risco de aumento de reações adversas graves.



Delamanida

- Não possui sua via metabólica completamente conhecida,
- Sabe-se que a albumina plasmática e a via CYP3A regulam seu metabolismo. Fortes indutores do CYP3A (rifampicina, carbamazepina) reduzem os níveis sanguíneos da delamanida.
- Baixos indutores dessa via não alteraram suas concentrações.
- Medicamentos inibidores da via CYP3A (ritonavir, cetoconazol, amitriptilina, amiodarona, anlodipina) podem aumentar os níveis sanguíneos da delamanida, necessitando de um monitoramento mais frequente do ECG.

Efeitos adversos:



Bedaquilina

- **mais frequentes:** náuseas, vômitos, dor abdominal, artralgia e cefaleia.
- **menos frequentes:** prolongamento do intervalo QT, aumento de aminotransferases, aumento do risco de pancreatite e hiperuricemia.
- **Suspender o uso/não usar:** se intervalo QT > 500ms (confirmado com repetidos ECG), arritmias cardíacas graves e bradicardias clinicamente relevantes, *torsades de pointes* e insuficiência cardíaca descompensada.

Efeitos adversos:



Delamanida

- Mais frequentes: náuseas, vômitos e tonturas;
- Menos frequentes: o prolongamento do intervalo QT
- Evitar uso/não usar: em pessoas com arritmias cardíacas graves e bradicardias clinicamente relevantes.
- Importante o monitoramento do tratamento com ECG
- Suspender a sua utilização quando intervalo QT >500ms (confirmado com repetidos ECG) e albumina sérica inferior a 2.8.

Considerações finais:



- **Novos medicamentos possibilita esquemas orais;**
- **Melhor adesão ao tratamento;**
- **Estratégias de adesão devem ser fortalecidas para evitar selecionar bacilos resistentes;**
 - TDO
 - Consultas mais frequentes
 - Comunicação por wzp, telefone, etc
- **Monitoramento próximo é sempre importante (organizar ECG e outros exames quando indicado)**

fernanda.dockhorn@saude.gov.br
tuberculose@saude.gov.br

OBRIGADA!

MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL

gov.br/saude

[f](#) [@](#) [t](#) [v](#) minsau