

Curso de temas avançados de tuberculose - aula 10**Novos fármacos no tratamento da tuberculose.**

New drugs in treatment of tuberculosis.

*Michelle Cailleaux Cezar¹, Renata Leborato Guerra¹, Marcus Barreto Conde¹.***INTRODUÇÃO**

O esquema de tratamento para tuberculose (TB) baseia-se na administração de vários medicamentos por, pelo menos, seis meses. Embora praticamente os mesmos fármacos sejam utilizados em todo mundo, existem diferenças importantes no número de medicamentos e no tempo de tratamento nos diferentes países. No quadro 1 são apresentados os esquemas preconizados por diferentes entidades e organizações internacionais e pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Quadro 1 – Esquemas de tratamento para tuberculose.

Baciloscopia direta do escarro (BAAR)	Organização	Fase inicial	Fase de continuação
positiva	OMS	2RHZE*	6HE (4RH*)
	IUATLD	2RHZE	6HT(E)
	MS Brasil	2RHZ	4RH
	ATS/CDC/IDSA	2RHZE*	4RH*
negativa	OMS	2RHZ*	6HE
	IUATLD	2HT	10HT
	MS Brasil	2RHZ	4RH
	ATS/CDC/IDSA	2RHZE*	4RH*

Sigla: 2RHZ = 2 meses de rifampicina; hidrazida e pirazinamida; OMS = Organização Mundial de Saúde; IUATLD = International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases; MS Brasi = Ministério da Saúde do Brasil; ATS = American Thoracic Society; CDC = Center of Diseases Control; IDSA = Infectious Diseases Society of América; R = rifampicina; H = isoniazida; Z = pirazinamida; E = etambutol; T = tiacetazona; * = uso intermitente.

Como pode ser visto no quadro 1, as principais diferenças entre as recomendações internacionais (tanto para regiões com poucos recursos financeiros quanto para regiões com elevados recursos financeiros) e as recomendações do Brasil são:

1) adoção de quatro drogas no tratamento da TB na fase inicial;

2) possibilidade de regime intermitente sob supervisão direta de tratamento (DOT) com doses maiores;

3) regime e esquema de tratamento variando de acordo com a gravidade do caso (presença de baciloscopia de escarro positiva, extensão radiológica de doença e presença de cavitação).

O esquema e o regime de tratamento da TB preconizados, atualmente, pelo Ministério da Saúde são utilizados no Brasil desde 1979. Entretanto, o Programa Nacional de Combate à TB (PNCT) estuda a possibilidade de introduzir o quarto fármaco ao esquema atual, em todos os casos de TB.

Embora o esquema utilizado possua eficácia de 95%, a administração de múltiplos fármacos, o tempo longo de uso e a presença de eventos adversos comprometem a adesão ao tratamento, fazendo com que a efetividade da terapia varie de 55% a 85%. Assim, a necessidade de novos fármacos que possibilitem menor tempo de duração do tratamento, menor chance de eventos adversos, interação com outros fármacos e alternativas para tratamento, no caso de resistência, impulsiona os estudos clínicos que estão sendo realizados atualmente.

Quais as etapas na pesquisa de novos fármacos?

Para a avaliação de novos fármacos (seja medicamentos novos ou existentes não avaliados ainda em determinada indicação), são inicialmente realizados estudos em cobaias (estudos pré-clínicos) e, na dependência dos resultados, sobretudo os de segurança, obtidos, em seres humanos (estudos clínicos). Os estudos ou ensaios clínicos são conduzidos em quatro diferentes fases.

Estudos clínicos de fase I são os primeiros ensaios envolvendo seres humanos com novas substâncias. Geralmente avaliam voluntários saudáveis, de forma não controlada e nem mascarada (“cegas”). Os estudos

1. Laboratório de Pesquisa Clínica em Tuberculose, do Instituto de Doenças do Tórax (IDT), do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Trabalho realizado no IDT/HUCFF/UFRJ. Não há conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Marcus Barreto Conde. Laboratório de Pesquisa Clínica em Tuberculose do IDT/HUCFF/UFRJ. Rua Prof. Rodolpho Rocco, 255, 6º andar, Cidade Universitária, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: marcusconde@hucff.ufrj.br.

Recebido em 19/02/2009 e aceito em 02/03/2009, após revisão.

de fase I têm como objetivo a avaliação preliminar da segurança, o estabelecimento do perfil farmacocinético e, quando possível, do perfil farmacodinâmico. Nos estudos de fase II, uma amostra pequena de pacientes (100-200 pacientes), para os quais o novo medicamento possa ser benéfico, é avaliada. Estes estudos têm como objetivo demonstrar a atividade e estabelecer a segurança, a curto prazo, do princípio ativo, em pacientes com a enfermidade. Se possível, os ensaios de fase II estabelecem ainda a relação dose-resposta (melhor dose a ser utilizada). Na fase II, o investigador deve privilegiar o conceito de *lowest effective dose*, ao invés do *highest tolerable dose*, uma vez que, nesta fase, o tamanho amostral é pequeno e o poder do teste não é adequado para detectar efeitos adversos incomuns, que podem ser, no entanto, potencialmente graves.

Caso os resultados sejam positivos, o fármaco é, então, avaliado em estudo fase III (ou estudo terapêutico ampliado) que inclui um grande e variado grupo de pacientes. Este estudo tem como objetivos: 1) avaliar o risco-benefício (eficácia e segurança) a curto e a longo prazo; 2) estabelecer o valor terapêutico absoluto e relativo do medicamento; 3) traçar o tipo e o perfil das reações adversas mais frequentes. Os estudos de fase III devem ser realizados nas condições mais próximas possíveis das condições de uso de rotina. Uma vez que mesmo os estudos de fase III não têm tamanho amostral suficientemente grande para detectar a presença de efeitos adversos incomuns, é necessário o seguimento de grande número de pacientes usando o novo tratamento, com o objetivo de avaliar o surgimento de novas e/ou sérias reações adversas e/ou confirmação das já conhecidas, além de avaliar possíveis usos terapêuticos adicionais. Este processo é chamado de "estudo de farmacovigilância" ou "vigilância pós-comercialização" (*postmarketing surveillance*) ou, ainda, "estudo de fase IV".

Qual o objetivo na busca de um novo fármaco para tratamento da TB?

O principal objetivo é validar um medicamento ou um esquema terapêutico que permita a redução do tempo de tratamento.

Quais as características desejadas para o novo medicamento?

Idealmente o novo fármaco deve ter: 1) segurança comparável aos fármacos já utilizados no atual esquema de escolha; 2) um novo mecanismo de ação; 3) administração via oral; 4) se possível, ter propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas compatíveis com dose única diária ou em maior intervalo do que um dia. Além disso, é desejado que haja interação mínima ou inexistente com enzimas do complexo P450 (e, portanto, potencial mínimo de interação com outros fármacos, especialmente com a terapia antiretroviral) e seja de baixo custo.

Para o tratamento de MDRTB e XDRTB, o nível de exigência é um pouco menor, já que os fármacos utilizados atualmente para estas formas de TB são menos eficazes, possuem maior número de eventos adversos associados e são mais caros.

Como é demonstrado em um ensaio clínico que o novo fármaco é eficaz e pode reduzir o tempo de tratamento?

Nos ensaios clínicos que avaliam voluntários com TB, a eficácia dos fármacos é avaliada através da análise de desfechos laboratoriais. Os desfechos laboratoriais que, comprovadamente, correspondem ao desfecho clínico (cura) e são classicamente utilizados em ensaios clínicos de TB são: 1) a atividade bactericida precoce; 2) a taxa de conversão da cultura do escarro de positiva para negativa em dois meses de tratamento; 3) a contagem do número de colônias em amostras de escarro seriadas; 4) a velocidade de conversão da cultura de escarro.

Quais são os fármacos em estudo?

No quadro 2 são apresentados os fármacos que estão sendo estudados para o tratamento da TB no momento.

Quadro 2 – Fármacos em estudo para o tratamento da tuberculose.

Medicamento	Fase de estudo
Fluoroquinolonas (gatifloxacina e moxifloxacina)	Ensaio de fase II concluídos
Diarylquinoline-TMC 207	Ensaio de fase III em andamento
Nitroimidazoles (PA-824 e OPC-67683)	Ensaio de fase II em TB-MDR
	PA-824: ensaio de fase II para TB sensível (em andamento)
	OPC-67683: ensaio de fase II para TB-MDR (em andamento)
Ethylenediamine-Q109	Fase I
Pyrrole-LL-3858	Fase I

Fluoroquinolonas

Inibem a atividade da enzima DNA-girase, o que interfere na replicação, transcrição e reparo do DNA bacteriano. Possuem propriedades farmacocinéticas compatíveis com dose diária única e não interagem, significativamente, com a citocromo P450.

Os eventos adversos descritos em pacientes portadores de outras infecções que não a TB são prolongamento do intervalo QT, alteração da glicemia (relacionado ao gatifloxacino, particularmente em diabéticos e ou idosos), artropatias e, raramente, hepatotoxicidade.

Nuermberger e colaboradores (2004) observaram, em estudo com camundongos, que a associação de moxifloxacino ao esquema de primeira linha melhorou, significativamente, a atividade bactericida no segundo e terceiro mês de tratamento e, além disso, a substituição da isoniazida pela moxifloxacino no tratamento padrão resultou em expressão, ainda maior, na potência de atividade bactericida.

Em 2006, Rosenthal e colaboradores observaram redução maior da CFU (unidade formadoras de colô-

nias), após dois meses de tratamento, em camundongos submetidos ao esquema de administração, duas vezes por semana, contendo moxifloxacino, rifampicina e pirazinamida, comparados aos esquema de administração diária de RMZ ou RHZ.

Ainda em 2006, foi publicado um estudo clínico fase II, conduzido pelo *US CDC TB Trial Consortium* e conhecido com TBTC 27, realizado com pacientes portadores de TB, com baciloscopia positiva, randomizados para receber (associado ao esquema RHZ) moxifloxacino *versus* etambutol, administrados 5 dias na semana *versus* 3 dias na semana (após duas semanas de doses diárias). Foram incluídos 336 pacientes, sendo 227 elegíveis para a análise de eficácia. A associação de moxifloxacino ao esquema RHZ não afetou o *status* da cultura de escarro, em dois meses, quando comparado ao etambutol, mas se observou atividade bactericida mais precoce com moxifloxacino.

Recentemente, um estudo fase II avaliou a taxa de eliminação de *Mycobacterium tuberculosis* em 217 pacientes alocados, randomicamente, em quatro esquemas de tratamento: INH + RMP + INH + EMB ou gatifloxacino ou MOXI ou ofloxacino durante a fase intensiva. Após a análise ajustada, observou-se que o esquema contendo MOXI foi superior em demonstrar queda na contagem de colônias, sendo que o esquema com gatifloxacino demonstrou velocidade similar na eliminação dos bacilos.

Um estudo conduzido no Brasil por Conde e cols (2009), a partir de uma colaboração entre a Universidade Federal do Rio de Janeiro, a Universidade Johns Hopkins e o *Food and Drug Administration* (FDA), incluiu 170 pacientes com TB e baciloscopia direta positiva. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receberem, nos dois primeiros meses de tratamento, RIF, INH, PZA e moxifloxacino (MOXI) ou a RIF, INH, PZA e etambutol (BEM). O desfecho primário analisado foi a cultura ao final da 8ª semana de tratamento. Foi observado que o esquema que incluía a MOXI esterilizou a cultura mais frequentemente e mais rapidamente do que o esquema que incluía o EMB (85% *versus* 65% de culturas negativas na semana 8 – $p=0.02$; tempo mediano para culturas negativas: 36 dias *versus* 42 dias – $p=0.03$). O esquema com MOXI demonstrou ser superior, mesmo constatando que, neste grupo, havia maior número de paciente com cavitação pulmonar. A toxicidade foi similar nos dois braços do estudo. O estudo concluiu que a MOXI tem potencial para encurtar o tratamento da TB, sendo justificado ensaios clínicos utilizando a MOXI em regimes de tratamento com duração de quatro meses.

O terceiro estudo, também de fase II, CDC TBTC Estudo 28, terminou recentemente. O trabalho foi conduzido na América do Norte, Espanha, Brasil, Uganda e África do Sul. Pacientes com suspeita de TB e baciloscopia direta positiva foram randomizados para tratamento com RIF, PZA e BEM, sendo que um grupo rece-

beu INH associado e o outro recebeu MOXI associado, com administração diária durante oito semanas. As conclusões do estudo foram: 1) a taxa de conversão da cultura de escarro, com dois meses de tratamento do esquema MOXI substituindo a INH, não alcançou significância estatística; 2) a menor taxa de conversão aos dois meses de tratamento e as diferenças de resultados dos meios líquidos e sólidos na África necessitam de avaliação adicional, sendo questionada a qualidade do laboratório.

Os resultados dos estudos fase II sugerem que a substituição do EMB ou da INH pela MOXI, no esquema preconizado, não é menos eficaz do que o tratamento padrão da fase intensiva e pode apresentar vantagem em reduzir a CFU nos pulmões. Assim, atualmente há estudos de fase III em andamento. No entanto, há a preocupação de que a resistência às fluoroquinolonas possa se desenvolver rapidamente, já que estes fármacos são utilizados como monoterapia para infecções respiratórias (antes do diagnóstico de TB).

Diarylquinoline - TMC207 (ou R207910)

Este fármaco possui como mecanismo de ação a inibição da ATP (adenosina trifosfato) sintase. *In vitro*, demonstrou potencial significativo para inibir o crescimento de cepas de *M. tuberculosis* sensíveis e multirresistentes. Seu metabolismo ocorre através de enzimas do citocromo P450 e, por isso, tem sido avaliado no tratamento de MDR-TB.

Lounis e colaboradores (2008) realizaram um estudo com camundongos para avaliar o melhor esquema ao qual a associação de TMC207 fosse eficaz em pacientes com contra-indicação ao uso de INH e RIF, seja por MDR-TB, uso concomitante de terapia antiretroviral ou toxicidade. A associação com o esquema recomendado para MDR-TB (amicacina-etionamida-moxifloxacino-pirazinamida) demonstrou ser mais eficaz do que a não associação (em dois meses houve a conversão da cultura em todos os casos).

Neste momento, está sendo conduzido um ensaio clínico com 50 pacientes, que recebem dois meses de TMC207 ou placebo associado ao tratamento padrão de MDRTB, ainda sem resultados apresentados. Prevê-se, ainda, o início de um segundo estudo fase II-III, com 150 pacientes submetidos a tratamento por seis meses.

Nitroimidazoles (PA 824 e OPC 67683)

O fármaco PA824 foi o primeiro da classe descrito e demonstrou, *in vitro*, potência contra *M. tuberculosis* H37Rv e cepas de MDRTB, além de atividade bactericida significativa contra o bacilo não replicante. Isto pode sugerir que possua potencial para diminuir o tempo de tratamento.

Na avaliação em camundongos, foi observada eficácia bactericida nas fases intensiva e de continuação. Outro estudo pré-clínico, publicado recentemente, demonstrou que este fármaco associado a MOXI e PZA resultou

em *clearance* bacilar mais rápido do que o tratamento com os fármacos de primeira linha. O fármaco OPC 67683 demonstrou-se muito potente, *in vitro*, contra *M. tuberculosis* H37Rv e cepas multirresistentes. Foi observado ainda que, em camundongos, houve maior eficácia no tratamento com os fármacos de primeira, quando associados a OPC 67683, inclusive com potencial na redução da duração do tempo de tratamento em dois meses.

Os fármacos desta classe, aparentemente, não apresentam interação significativa com o citocromo P450, podendo ser administrados por via oral e em dose única diária. No momento, estes medicamentos estão sendo avaliados em estudos clínicos fase II.

LEITURA RECOMENDADA

1. American Thoracic Society, Center for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:603-2.
2. AndriesK, Verhasselt P, Guillemont J. A diarylquinoline drug active on the ATP Synthase of Mycobacterium tuberculosis. Science 2005; 307:223-7.
3. Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, Muzanye G, Engle M, Mosher AW et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:331-8.
4. Campos HS. Tratamento da tuberculose. Pulmão RJ 2007; 16 (1):21-31.
5. Conde MB, Efron A, Loredó C, Muzy-De-Souza GR, Graça NP, Cailleaux- Cezar M, Ram M, Chaudhary MA, Bishai WR, Kritski A, Chaisson RE. Moxifloxacin in the Initial Therapy of Tuberculosis: A Randomized, Phase 2 Trial. Lancet 2009. in press.
6. Conde MB, Villarino ME. New agents for the treatment of tuberculosis. Current Respiratory Medicine Reviews 2007; 3(2):101-3.
7. Lounis N, Gevers T, Van Den Berg J, Verhaeghe T, van Heeswijk R, Andries K. Prevention of Drug Carryover Effects in Studies Assessing Antimycobacterial Efficacy of TMC207. J Clinical Microbiology 2008; 46(7):2212-5.
8. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, Ssaki H et AL. OPC-67683, a Nitro-dihydro-imidazoazole derivative with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice. PLoS Med 2006; 3:e466.

Ethylenediamine (SQ109)

Inibe a síntese da parede celular e possui atividade bactericida, inclusive contra cepas resistentes a etambutol.

In vitro, foi observada atividade bactericida sinérgica com RIF e INH. Em camundongos, o tratamento com RIF, INH e SQ109 obteve *clearance* bacilar mais rápido (nas primeiras oito semanas) do que a administração de INH, RIF e EMB.

Pyrrrole (LL3858)

In vitro, demonstrou atividade sinérgica com RIF. Atualmente encontra-se em estudos fase I.

9. Nuermberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S, O'Brien RJ, Vernon AN, Chaisson RE et al. Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:421-6.
10. Nuermberger E, Tyagi S, Tasneen R, Williams KN, Almeida D, Rosenthal I et al. Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis. Antimicrob Agents Chemoter 2008; April:1522-24.
11. Organização Mundial de Saúde. Global Tuberculosis Control: surveillance, planning and financing (WHO/HTM/TB/2008.393), 2008.
12. Rosenthal IM, Williams K, Tyagi S, Peloquin CA, Vernon AA, Bishai WR et al. Potent twice-weekly rifapentine-containing regimens in murine tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:94-101.
13. Rustomlee R, Lienhardt C, Kanyok T, Davies GR, Levin J, Mthiyane T et al. A phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12(2):128-38.
14. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de Tuberculose/ Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. Jornal Bras de Pneumol 2004; 30(Supl 1):S2-S56.
15. Tyagi S, Nuermberger E, Yoshimatsu T, Williams K, Rosenthal I, Lounis N et al. Bactericidal activity of the nitroimidazopyran PA-824 in a murine model of tuberculosis. Antimicrob Agents Chemoter 2005; 2289-93.