



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



**Delamanida para
tuberculose pulmonar
resistente a múltiplos
fármacos em adultos**

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	5
Estágio de incorporação ao SUS -----	5
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	5
Pergunta -----	5
Métodos -----	5
Critérios de inclusão e de seleção -----	5
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	6
Avaliação da qualidade das evidências -----	6
Evidências -----	7
Síntese dos resultados -----	8
Conclusão -----	8
Referências -----	8
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	9
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	9

Resumo Executivo

Tecnologia

A delamanida é um antibiótico ativo contra *M. tuberculosis*, que apesar de seu mecanismo de ação não ser completamente conhecido, sabe-se que atua bloqueando a produção dos ácidos metoximicólico e cetomicólico (dois componentes essenciais das paredes celulares do *M. tuberculosis*) causando assim a morte da bactéria.

Indicação

Delamanida é um medicamento indicado para adultos com tuberculose resistente a múltiplas drogas, isto é, resistentes a pelo menos isoniazida e rifampicina, no tratamento padrão da tuberculose (TB MDR).

Pergunta

A delamanida é eficaz e segura no tratamento de tuberculose pulmonar resistente a múltiplas drogas em adultos, após falha terapêutica a rifampicina e isoniazida?

Métodos

Foi realizada uma busca nas bases de dados eletrônicas, Pubmed e NICE *Evidence*, seguindo estratégias de buscas predefinidas. A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos foi avaliada pela ferramenta Risco de Viés da Cochrane.

Resultados

Após busca na literatura, foram selecionados dois ensaios clínicos randomizados sobre a delamanida no tratamento da TB MDR, sendo um de fase 2 e outro fase 3. Estes demonstraram resultados contraditórios a respeito da eficácia, medida por meio da conversão de cultura de expectoração. Por outro lado, quanto à segurança, os dados de eventos adversos graves da delamanida indicaram ser semelhantes àqueles do placebo, em ambos os estudos.

Conclusão

Tendo em vista a escassez de evidências sobre a delamanida no tratamento da TB MDR e a inexistência de estudos de comparação direta deste medicamento com as alternativas disponíveis no SUS, atualmente não há evidências científicas que comprovem sua eficácia e segurança frente ao atual esquema terapêutico adotado no SUS. Desse modo, esta revisão rápida considera ser prudente que se aguarde por novas evidências para que se conheça melhor sobre os possíveis benefícios gerados com a incorporação de delamanida para o tratamento de TB MDR, no âmbito do SUS.

Contexto

A tuberculose resistente a múltiplas drogas (TB MDR) é caracterizada pela resistência à, pelos menos, rifampicina e isoniazida (BRASIL, 2018a; WHO, 2018). Entre os casos novos de TB MDR diagnosticados em 2015, 63,3% tiveram êxito no tratamento e 8,0% foram a óbito, de acordo como o Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose – SITE-TB (BRASIL, 2018b).

Em relação ao diagnóstico, no ano de 2014 foi implantando o teste rápido molecular da tuberculose (TRM-TB) no Brasil. Essa tecnologia, que utiliza a amplificação de ácidos nucleicos para detecção de

DNA do *Mycobacterium tuberculosis* e triagem de cepas resistentes à rifampicina pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, possibilita antecipar o diagnóstico dos casos com resistência à rifampicina (BRASIL, 2018a).

No Brasil, a recomendação da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (CGPNCT) é de que os esquemas para TB MDR sejam padronizados e elaborados segundo os princípios de uso racional de fármacos anti-tuberculose e seguindo os critérios de:

- Pelo menos quatro fármacos novos (não usados anteriormente);
- Uma fluoroquinolona (Grupo A);
- Um injetável (Grupo B);
- Dois fármacos acompanhantes (Grupo C);
- Pirazinamida (Grupo D1);
- Etambutol (Grupo D1);
- Se não for possível compor um esquema com pelo menos quatro fármacos novos dentre os relacionados acima, utilizar medicamentos dos grupos D2 e D3.

Dessa forma, o tratamento de pessoas com TB MDR é orientado, pela OMS, de acordo com o Quadro 1, sendo que alguns medicamentos ainda não estão disponíveis no Brasil.

Quadro 1. Medicamentos recomendados para o tratamento de tuberculose multirresistente.

Grupos	Medicamentos
Grupo A - Fluoroquinolonas	Levofloxacino Moxifloxacino Gatifloxacino (não disponível no SUS)
Grupo B - Injetáveis de segunda linha	Amicacina Capreomicina Canamicina (não disponível no Brasil) Estreptomicina
Grupo C - Outros grupos de segunda linha	Etionamida Protionamida (não disponível no Brasil) Terizidona Cicloserina (não disponível no Brasil) Linezolida Clofazimina
Grupo D - Fármacos adicionais	D1 Pirazinamida Etambutol Isoniazida em altas doses
	D2 Bedaquilina (não disponível no SUS) Delamanid (não disponível no Brasil)
	D3 Ácido paraminossalicílico Imipenem-cilastatina (pode ser disponibilizado localmente) Meropenem (pode ser disponibilizado localmente) Amoxicilina + clavulanato de potássio (disponível localmente)

Fonte: BRASIL, 2018a

A delamanida é um antibiótico ativo contra *M. tuberculosis*, que apesar de seu mecanismo de ação não ser completamente conhecido, sabe-se que atua bloqueando a produção dos ácidos metoximicólico e cetomicólico (dois componentes essenciais das paredes celulares do *M. tuberculosis*) causando assim a morte da bactéria.

Registro da tecnologia na Anvisa

Não registrado na ANVISA.

Estágio de incorporação ao SUS

Não foi protocolada solicitação de incorporação no SUS.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Atualmente a tecnologia é recomendada apenas em protocolos internacionais, como o da OMS¹, para o tratamento de tuberculose resistente a múltiplas drogas (TB MDR).

Pergunta

A delamanida é eficaz e segura no tratamento de tuberculose pulmonar resistente a múltiplas drogas em adultos, após falha terapêutica a rifampicina e isoniazida?

P: adultos com tuberculose pulmonar resistente a múltiplas drogas;

I: delamanida;

C: levofloxacino, moxifloxacino, amicacina, capreomicina, estreptomicina, etionamida, terizidona, linezolida, clofazimina, pirazinamida, etambutol, isoniazida em altas doses, ácido paraminossalicílico, imipenem-cilastatina, meropenem, amoxicilina + clavulanato de potássio ou placebo;

O: negatificação da baciloscopia; conversão de cultura de expectoração (SCC); mortalidade; eventos adversos graves;

S: revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Foram selecionadas revisões sistemáticas ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e segurança da delamanida para o tratamento de TB MDR, em adultos, com relação à negatificação da baciloscopia, conversão de cultura de expectoração (SCC), controle radiológico e eventos adversos graves. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma e ano de publicação dos estudos.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE *Evidence Search*, em 4 de junho de 2019. Foi realizada uma estratégia de busca com o termo “Mesh” e seus entretermos por conta dos diversos nomes para a condição clínica em questão. Ademais, o medicamento “delamanid” não possui termo “Mesh”, o que motivou a busca com seu “*Supplementary Concept*” juntamente com o nome do princípio ativo, ligados pelo “OR”. As estratégias são apresentadas na Quadro 2.

¹ World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019.

Quadro 2. Estratégias de busca e bases utilizadas

Base	Estratégias	Resultados
Pubmed	((("Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh]) OR ((Tuberculosis, Multidrug-Resistant OR Multidrug-Resistant Tuberculosis OR Tuberculosis, Multidrug Resistant OR Tuberculosis, MDR OR MDR Tuberculosis OR Tuberculosis, Multi-Drug Resistant OR Multi-Drug Resistant Tuberculosis OR Tuberculosis, Multi Drug Resistant OR Tuberculosis, Drug-Resistant OR Drug-Resistant Tuberculosis OR Tuberculosis, Drug Resistant)))) AND ((delamanid) OR "OPC-67683" [Supplementary Concept])) AND (((((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))) OR (((((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])))	0
NICE Evidence Search	delamanid tuberculosis Systematic Reviews Primary Research	2 8
TOTAL		21

^a Filtro para Health Technology Assessments

Seleção das evidências

Foram identificadas 21 referências, utilizando as estratégias de busca descritas acima. Após retirada de uma duplicata e seleção por título e resumo, restaram 8 publicações. Destas, dois ensaios clínicos randomizados sobre o tema foram selecionados por meio da leitura completo dos artigos.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados selecionados foi avaliada por meio da ferramenta de risco de viés da Cochrane. Os resultados da avaliação são apresentados na Figura 1.

Figura 1. Avaliação do risco de viés, por meio da ferramenta da Cochrane

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gler et al., 2012	+	+	+	?	+	+	+
Groote-Bidlingmaier et al., 2019	+	+	+	?	+	+	+

Evidências

As características e as evidências dos artigos incluídos estão presentes no Quadro 3.

Quadro 3. Características e resultados dos estudos incluídos

Estudo	Delineamento	Pacientes	Comparador	Resultados
Gler et al., 2012	Ensaio clínico randomizado fase 2, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo. Foi considerada a Intenção de Tratar (ITT) modificada.	Pacientes, de 18 a 64 anos, com tuberculose MDR, confirmada por achados microbiológicos e radiografia de tórax (N=481).	Delamanida 100 mg 2x/dia (N=161) ou 200 mg 2x/dia (N=160) ou placebo (N=160) durante 8 meses.	<p>Proporção da conversão de cultura de expectoração, em 2 meses: Delamanida 100 mg vs placebo: 45,4% vs 29,6% (p = 0,008) Delamanida 200 mg vs placebo: 41,9% vs 29,6% (p = 0,04)</p> <p>Tempo de conversão de cultura de expectoração, em 2 meses: Delamanida 100 mg vs placebo: HR 0,58 (IC95% 0,39-0,89) Delamanida 200 mg vs placebo: HR 0,63 (IC95% 0,42-0,96)</p> <p>Eventos adversos graves: Delamanida 100 mg: 9,9% Delamanida 200 mg: 6,3% Placebo: 5,0%</p>
Von Groote-Bidlingmaier et al., 2019	Ensaio clínico randomizado fase 3, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, de superioridade. Foi considerada a Intenção de Tratar (ITT) modificada.	Pacientes, de 18 a 69 anos, com tuberculose MDR pulmonar, confirmada por achados microbiológicos e radiografia de tórax (N=511).	Delamanida 100 mg duas vezes ao dia (2 meses) e 200 mg (4 meses) (N=341). Placebo duas vezes ao dia (2 meses) e uma vez ao dia (4 meses) (N=170).	<p>Tempo de conversão de cultura de expectoração, em 6 meses: Delamanida vs placebo: RR 1,17 (IC95% 0,91-1,51; p = 0,22)</p> <p>Conversão de cultura de expectoração, em 6 meses: Delamanida vs placebo: RR 1,017 (IC95% 0,927-1,115; p = 0,71)</p> <p>Conversão de cultura de expectoração sustentada, em 30 meses: Delamanida vs placebo: RR 0,991 (IC95% 0,872-1,172; p = 0,90)</p> <p>Mortalidade por todas as causas, em 30 meses: Delamanida vs placebo: RR 1,122 (IC95% 0,498-2,527; p = 0,78)</p> <p>Mortalidade por tuberculose, em 30 meses: Delamanida vs placebo: RR 1,122 (IC95% 0,498-2,527; p = 0,78)</p> <p>Eventos adversos graves: Delamanida: 26,1% Placebo: 27,6%</p>

Síntese dos resultados

Os únicos estudos encontrados sobre a delamanida no tratamento da TB MDR foram dois ensaios clínicos randomizados, sendo um de fase 2 (GLER et al., 2012) e outro fase 3 (VON GROOTE-BIDLINGMAIER et al., 2019).

O estudo de Gler e colaboradores (2012) demonstrou que o uso de delamanida (tanto em 100 mg quanto em 200 mg) apresentaram resultados estatisticamente significativos na conversão de cultura de expectoração (45,4% vs 29,6%, $p = 0,008$; e 41,9% vs 29,6%, $p = 0,04$, respectivamente), quando comparado ao placebo, em 2 meses. Já no estudo de von Groote-Bidlingmaier e colaboradores (2019) a utilização de delamanida 100 mg e posteriormente 200 mg, comparado ao placebo, não mostrou resultados estatisticamente significativos em todos os desfechos avaliados, inclusive naqueles relacionados à conversão de cultura de expectoração. Quanto à segurança, em ambos os estudos a ocorrência de eventos adversos graves com delamanida foi bem próxima do observado com o placebo.

Conclusão

Na escassez de evidências sobre a delamanida no tratamento da TB MDR, os únicos estudos disponíveis são ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, fazendo com que não haja comparação direta da delamanida com os medicamentos atualmente disponíveis no SUS. Tendo em vista que os resultados sobre a delamanida ainda são precoces, atualmente não há evidências científicas que comprovem sua eficácia e segurança frente ao atual esquema terapêutico adotado no SUS.

Dessa forma, com base nas evidências disponíveis, esta revisão rápida considera ser prudente que se aguarde por novas evidências para que se conheça melhor sobre os possíveis benefícios gerados com a incorporação de delamanida para o tratamento de TB MDR, no âmbito do SUS.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Brasília: Ministério da Saúde; 2018a.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose [Internet]. 2018b. Disponível em: <http://sitetb.saude.gov.br>.
3. European Medicines Agency: Delyba (delamnid). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/delyba-epar-medicine-overview_pt.pdf. Acesso em: 31/07/2019.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. World Health Organization; 2018.
5. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Betânia Ferreira Leite

Doutoranda em Saúde Baseada em Evidências
Universidade Federal de São Paulo
E-mail: betania.leite@saude.gov.br
Telefone: 61 3315-3000

Daniel da Silva Pereira

Mestrando em Saúde Coletiva
Universidade de Brasília
E-mail: daniels.pereira@saude.gov.br
Telefone: 61 3315-3000

Nayara Corrêa da Silva Marra

Especialista em Análises Clínicas
Centro Universitário de Patos de Minas
E-mail: nayara.marra@saude.gov.br
Telefone: 61 3315-2767

► Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

Os autores declararam não ter conflito de interesse sobre o tema.