TAG Treatment Action Group

ascent Adherence Support Coalition to End TB

KNCV TB PLUS

GUIA DO ATIVISTA PARA TRATAMENTO DE CURTA DURAÇÃO

DA TUBERCULOSE DROGARRESIS TENTE

março 2025

GUIA DO ATIVISTA PARA TRATAMENTO DE CURTA DURAÇÃO

DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE

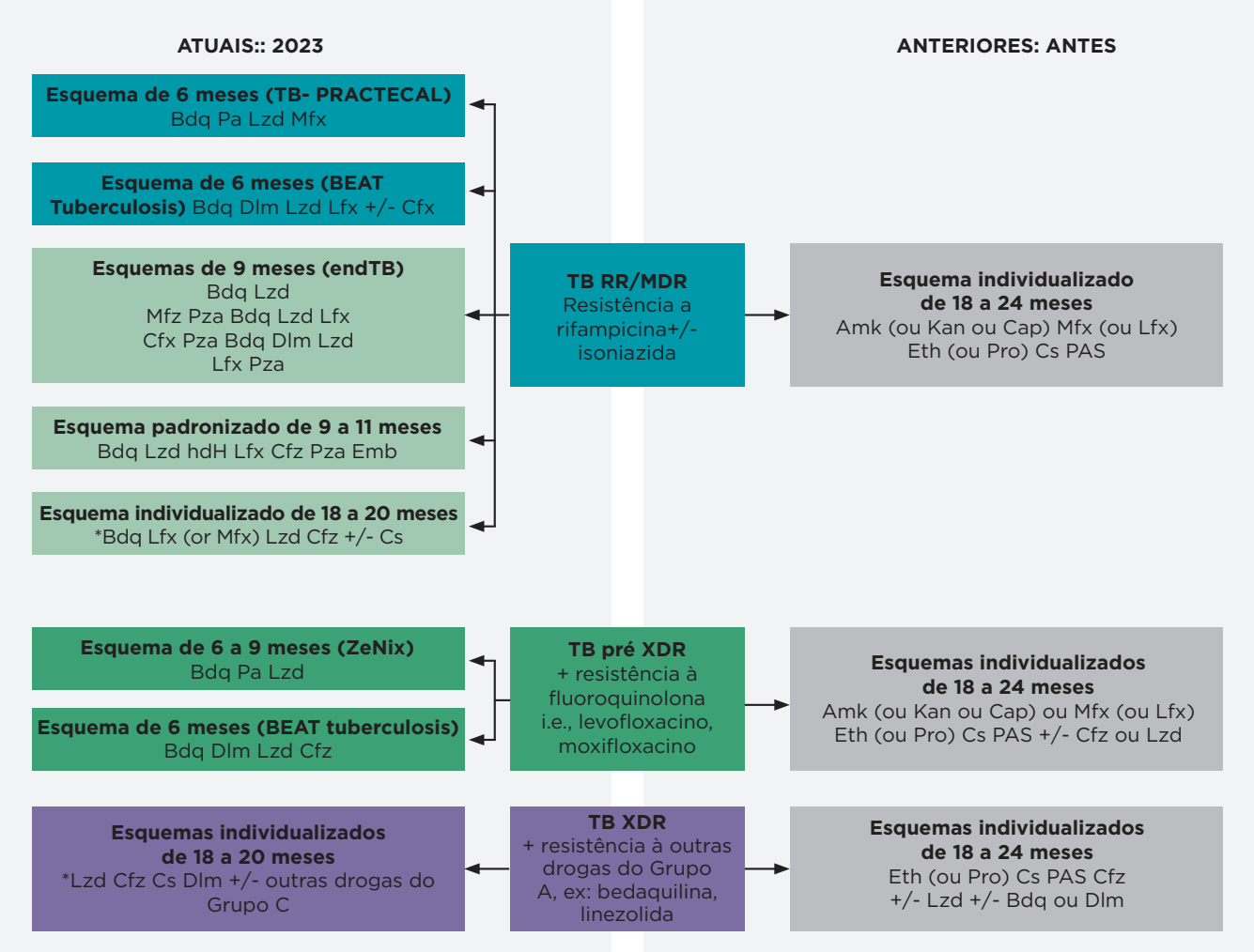
março 2025
Autor: Lindsay McKenna
Revisores: Francesca Conradie, Tejaswini Dharmapuri Vachaspathi, Joelle Dountio Ofimboudem, Jennifer Furin, Mansa Mbenga, Brian Kaiser, Fuad Mirzayev, Christophe Perrin, Nguyên Thi Kim Dung, Lesya Tonkonog, Aisha Linatu Abdulrahman

I. CONTEXTO E INTRODUÇÃO

Em 2025, a Organização Mundial da Saúde (OMS) atualizou o Módulo 4 de suas Diretrizes *Consolidadas sobre o Tratamento da Tuberculose*, introduzindo mudanças importantes nas recomendações para o tratamento da tuberculose drogarresistente (TB DR).[1] s recomendações atualizadas ampliam o uso dos esquemas de tratamento de seis e nove meses indicados para o tratamento da tuberculose resistente à rifampicina (TB RR) ou multirresistente (TB MDR), com ou sem resistência adicional a fluoroquinolonas (TB pré XDR). Este Guia para Ativistas analisa os estudos clínicos que fundamentam as recomendações da OMS — **TB-PRACTECAL**, **ZeNix**, **BEAT Tuberculosis e endTB** — e traz informações para apoiar a defesa do acesso aos melhores esquemas terapêuticos disponíveis.

Em 2016 a OMS apresentou pela primeira vez as diretrizes que apoiavam o uso de um esquema padronizado de 9 a 11 meses para a tuberculose drogarresistente.[2] o longo de vários anos, e em resposta a novas evidências, a OMS modificou a composição do esquema padronizado de curta duração que recomenda, substituindo o agente injetável por bedaquilina e apoiando o uso de linezolida em vez de etionamida, com base na experiência do programa da África do Sul.[3] Na versão de 2022 das Diretrizes, a OMS endossou o uso de um esquema de seis meses composto por bedaquilina (B), pretomanida (Pa) e linezolida (L), com ou sem moxifloxacino (M), dependendo da presença de resistência a fluoroquinolonas (por exemplo, moxifloxacino). Esse esquema de seis meses — conhecido como BPaL(M) — permanece como a opção de tratamento preferencial para a tuberculose drogarresistente. No entanto, a recomendação mais recente da OMS sobre esquemas que não utilizam pretomanida permite que crianças, adolescentes mais jovens, gestantes e outras populações — que, de outra forma, estariam excluídas do acesso ao esquema BPaL(M) de seis meses — se beneficiem de esquemas terapêuticos mais curtos para tuberculose drogarresistente.

FIGURA 1. ESQUEMAS TERAPÊUTICOS PARA TUBERCULOSE: ATUAIS E ANTERIORES



*exemplos de esquemas terapêuticos empregando 4 a 5 medicamentos selecionados de acordo com a tabela de medicamentos prioritários da OMS; a associação das drogas varia dependendo do perfil de resistência a medicamentos do indivíduo e, potencialmente, de outros fatores.

COMO UTILIZAR ESTE GUIA

Elaboramos este guia para oferecer aos ativistas informações sobre esquemas de tratamento mais curtos para a TB drogarresistente, incluindo os resultados de estudos clínicos recentes, considerações importantes para populações específicas, e barreiras de acesso previstas. O guia também fornece ações que podem ser realizadas pelos ativistas e argumentos que podem usar para justificar o acesso a esses esquemas de tratamento mais curtos.

O guia apresenta os esquemas de forma resumida: os números indicam a duração do tratamento em meses, as letras representam cada um dos medicamentos que compõem cada esquema e as barras separam as fases intensiva e de manutenção do tratamento. Por exemplo, **6BPaLM** representa seis meses de tratamento com bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacino. A tabela de referência rápida abaixo apresenta as abreviações comumente utilizadas para cada medicamento contra a TB.

TABELA DE REFERÊNCIA RÁPIDA - DROGAS ANTI-TB - ABREVIATURAS

amoxicilina-ácido clavulânico	AMX-CLV	**linezolida**	Lzd, Lz
Amicacina	Am	**meropenem**	Mpm
Bedaquilina	B, Bdq	**moxifloxacina**	M, Mfx, Mx
Clofazimina	C, Cz, Cfz	**ácido p-amino salicílico**	PAS
Cicloserina	Cs	**pretomanid**	Pa
Delamanid	D, Dlm	**prothionamide**	Pto
Etambutol	E, Emb	**pyrazinamide**	Z, Pza
Etionamida	Eto	**rifampicin**	R, Rif
alta dose	hd	**rifapentine**	P, Rpt
imipenem-cilastatina	Imp-Cln	**estreptomicina**	S
Isoniazida	H, Inh	**terizidone**	Trd, Tzd
Levofloxacino	Lfx, Lx		

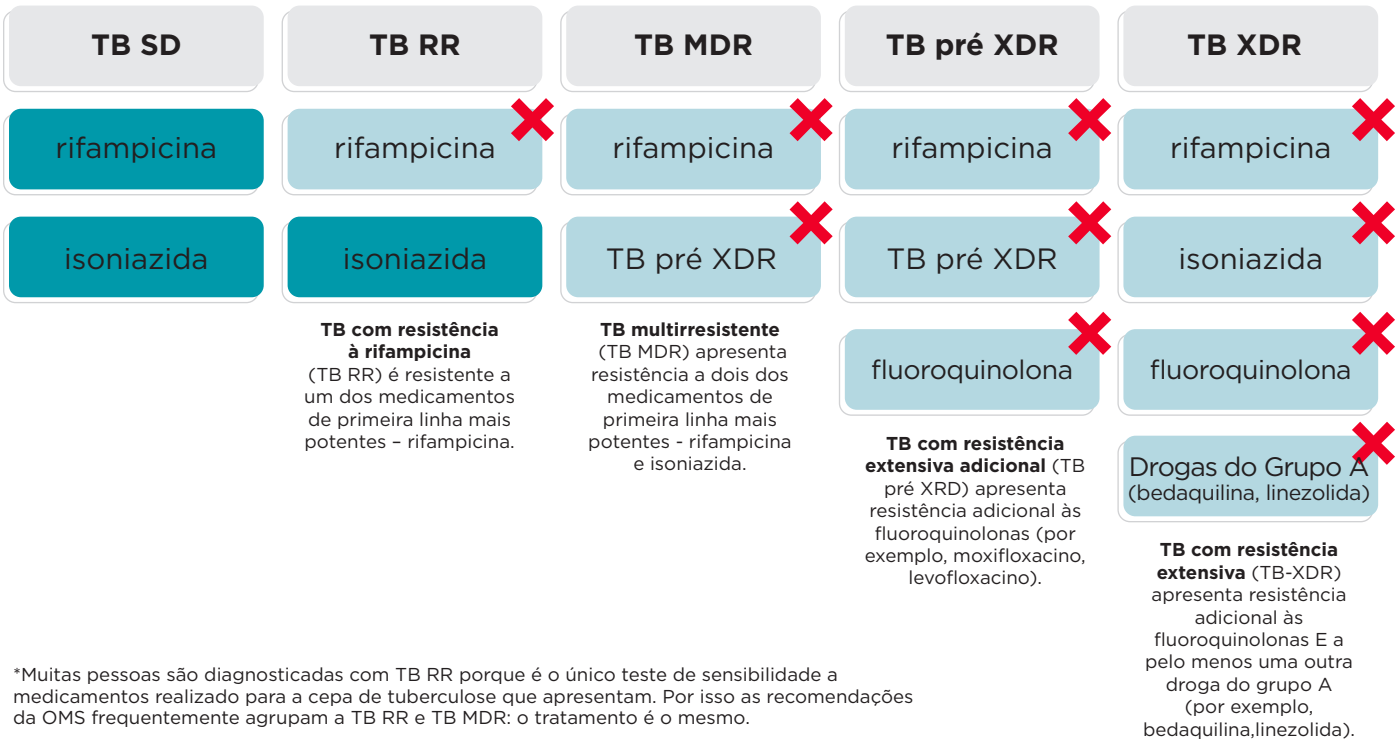
DEFININDO A RESISTÊNCIA À DROGAS NA TUBERCULOSE

Cada um dos medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose (TB) possui um **mecanismo de ação** que inativa ou elimina as bactérias causadoras da doença. Certas alterações bacterianas (isto é, "mutações") podem impedir que um medicamento exerça a ação pretendida, seja inativando - o ou bloqueando sua entrada ou permanência no interior da célula bacter iana da TB. As mutações que conferem resistência podem ocorrer naturalmente ou desenvolver - se ao longo do tempo em decorrência de exposição inadequada ou irregular aos medicamentos. A TB drogarresistente pode ser transmitida de pessoa para pessoa — situaçã o denominada resistência primária ou transmitida — ou desenvolver - se devido a um tratamento inadequado causado por subdosagem, má absorção ou interrupção/não conclusão do tratamento, o que é chamado de "resistência adquirida".

Estima - se que 500.000 pessoas adoeçam com TB drogarresistente a cada ano; no entanto, apenas 30% são diagnosticadas e iniciam o tratamento. As taxas globais de sucesso do tratamento entre indivíduos diagnosticados e tratados variam de 60% a 70%.[4] A TB drogarresistente apresenta - se de diversas formas. As subcategorias que se enquadram na classificação geral de TB drogarresistente são definidas pelos fármacos aos quais as bactérias da TB apresentam resistência.

MECANISMO DE AÇÃO
processo(s) através do qual (dos quais) uma droga antituberculose inativa ou elimina as bactérias da TB, por exemplo, inibindo a produção de energia (bedaquilina) ou o crescimento bacteriano por interferir na síntese da parede celular (pretomanida) da bactéria.

FIGURA 2. DEFININDO RESISTÊNCIA A DROGAS NA TB



*Muitas pessoas são diagnosticadas com TB RR porque é o único teste de sensibilidade a medicamentos realizado para a cepa de tuberculose que apresentam. Por isso as recomendações da OMS frequentemente agrupam a TB RR e TB MDR: o tratamento é o mesmo.

II. FICÁCIA E SEGURANÇA DOS ESQUEMAS DE SEIS MESES PARA TB DROGARRESISTENTE

TB-PRACTECAL (NCT02589782)

O objetivo do estudo TB-PRACTECAL foi avaliar a segurança e a eficácia de três esquemas de seis meses baseados em bedaquilina, pretomanida e linezolida para o tratamento de adultos e adolescentes com TB resistente à rifampicina (TB RR) ou multirresistente (TB MDR). Os três esquemas experimentais foram: (1) BPaL, (2) BPaL mais clofazimina (BPaLC) e (3) BPaL mais moxifloxacino (BPaLM). Cada um dos três braços experimentais foi comparado a um braço de controle, composto por participantes que receberam um esquema padrão de tratamento recomendado pela OMS, com duração de 9 a 11 meses ou de 18 a 20 meses. O TB- PRACTECAL incluiu 552 participantes de sete centros em três países: Bielorrússia, África do Sul e Uzbequistão. Os participantes do estudo representaram um grupo diversificado de pessoas com TB, incluindo adolescentes a partir de 15 anos de idade (4%), pessoas vivendo com HIV independentemente da contagem de células CD4 (27,6%) e pessoas com **apresentação cavitária da doença** (60,7%).

O estudo foi realizado em duas fases. Todos os três esquemas experimentais apresentaram bom desempenho na primeira fase, mas apenas um (BPaLM) prosseguiu para a segunda fase por razões logísticas. O esquema BPaLM de seis meses demonstrou ser não-inferior (não pior que) e superior (melhor que) aos esquemas padrão de tratamento de 9 a 20 meses. Os desfechos desfavoráveis do tratamento (ou seja desfecho composto por óbito, falha terapêutica, interrupção do tratamento — por exemplo, alteração de dois ou mais medicamentos, perda de seguimento ou recidiva da TB) observados entre as pessoas randomizadas para receber o esquema BPaLM de seis meses foram

A **APRESENTAÇÃO CAVITÁRIA DA DOENÇA** é um marcador da gravidade da tuberculose — pessoas com lesões pulmonares mais extensas (cavitações medidas por radiografia de tórax) caracteristicamente apresentam doença mais grave.

NÃO-INFERIOR significa que a intervenção não é pior do que o controle em uma magnitude pré-especificada (chamada de margem de não inferioridade).

SUPERIOR significa que a intervenção foi melhor do que o controle por uma margem pré- especificada.

significativamente menos frequentes (16/138; 11,7%) do que aqueles observados entre as pessoas randomizadas para receber os esquemas padrão de tratamento de maior duração (56/137; 40,9%).[5] A diferença nos desfechos desfavoráveis foi impulsionada pela interrupção precoce do tratamento no braço controle, principalmente devido a **eventos adversos**.[6] Verificou-se que o esquema BPaLM de seis meses era mais seguro do que os esquemas padrão de tratamento de maior duração, com 23% versus 48% dos participantes apresentando pelo menos um evento adverso grave ou um evento adverso de grau 3 ou superior. Com base nesses dados, o estudo foi interrompido pelo comitê de monitoramento de dados e segurança (DSMB, na sigla em inglês) antes de atingir a inclusão completa. Isso pode afetar a capacidade de avaliar plenamente o desempenho do esquema em subpopulações, e em outras medidas de desfecho, como mortalidade e falha terapêutica, uma vez que o número de participantes incluídos foi menor do que o planejado.

EVENTO ADVERSO é um sinal ou sintoma clínico desfavorável e não intencional, que ocorre em associação com o uso de um medicamento ou esquema terapêutico. Em estudos clínicos, os eventos adversos são frequentemente "classificados por grau", utilizando-se escalas padronizadas. A escala geralmente varia de 1 a 5, sendo 1 um evento leve, e 5, óbito.

ZeNix (NCT03086486)

O objetivo do estudo ZeNix foi otimizar a segurança e a tolerabilidade do esquema BPaL de seis meses, utilizando diferentes doses e durações de tratamento com linezolida em adultos e adolescentes com TB pré XDR (TB MDR com resistência adicional a fluoroquinolonas). O ZeNix se baseou em um estudo de intervenção de braço único chamado Nix-TB (NCT02333799), que estabeleceu inicialmente a eficácia do esquema BPaL de seis meses para cepas de TB altamente resistentes a medicamentos, com desfechos de tratamento bem-sucedidos observados em 90% (98/109) dos participantes do estudo.[7] No estudo Nix-TB, a linezolida foi administrada na dose de 1.200 mg/dia durante todos os seis meses de tratamento; no entanto, apenas 37 participantes (34%) completaram seis meses de uso de linezolida sem qualquer interrupção, e somente 16 participantes (15%) completaram seis meses de linezolida na dose originalmente prescrita de 1.200 mg/dia. Um total de 62 participantes (57%) apresentou eventos adversos de grau 3 ou superior durante o tratamento. **Neuropatia periférica** foi diagnosticada em 88 participantes (81%) e **mielossupressão** , em 52 participantes (48%).

NEUROPATIA PERIFÉRICA é lesão nos nervos das extremidades, que pode causar dormência e dor, começando nos dedos das mãos e dos pés e propagando-se de forma ascendente.

MIELOSSUPRESSÃO é uma redução na produção de células sanguíneas pela medula óssea. Pode se manifestar como anemia (glóbulos vermelhos; causando fadiga), neutropenia (glóbulos brancos; aumentando o risco de infecções graves) ou trombocitopenia (plaquetas; levando a hematomas ou sangramentos com facilidade).

O estudo ZeNix avaliou o esquema BPaL para tentar melhorar sua segurança e tolerabilidade, e utilizou quatro abordagens diferentes quanto à dose (1.200 mg x 600 mg/dia) e à duração (dois x seis meses) da administração de linezolida. O ZeNix incluiu 181 participantes de 11 centros em quatro países: África do Sul, Geórgia, Moldávia e Rússia. A população do estudo incluiu adultos e adolescentes com 14 anos ou mais e pessoas vivendo com HIV com contagem de células CD4 de pelo menos 100 células/mm^3 (20%). O esquema BPaL com linezolida administrada na dose de 600 mg/dia durante seis meses demonstrou o melhor equilíbrio entre segurança e eficácia (perfil risco-benefício mais favorável), com 40 dos 45 participantes (89%) apresentando desfecho favorável, e 6 dos 45 participantes (13%) necessitando de modificações na dose de linezolida.[8] Entre os participantes randomizados para receber BPaL com linezolida na dose de 600 mg por seis meses, relatou-se neuropatia periférica de grau 3 ou inferior em 11 dos 45 participantes (24%) e mielossupressão em 1 dos 45 participantes (2%). Ao contrário do estudo TB- PRACTECAL, o desenho do ZeNix não incluiu **grupo-controle** com o tratamento padrão, o que limita comparações diretas entre o ZeNix e outros esquemas recomendados pela OMS com duração de 9 a 11 meses ou de 18 a 20 meses.

GRUPO CONTROLE reduz o risco de viés em um estudo e permite aos pesquisadores comparar diretamente o desempenho de um novo medicamento ou esquema terapêutico com o padrão de tratamento existente.

BEAT Tuberculosis (NCT04062201)

O estudo BEAT Tuberculosis foi um estudo clínico randomizado controlado que avaliou a eficácia e a segurança de um esquema de seis meses composto por bedaquilina, delamanid e linezolida, administradas em conjunto com levofloxacino e/ou clofazimina dependendo da resistência a fluoroquinolonas (esquema 6BDLz + Lx ou C), para pessoas com TB RR/TB MDR e TB pré XDR. O estudo incluiu 402 participantes de dois centros na África do Sul. Os participantes foram randomizados para receber o esquema BEAT Tuberculosis ou o tratamento padrão de 9 a 11 meses* para TB RR/TB MDR, ou ainda um esquema individualizado de maior duração caso fosse detectada resistência a fluoroquinolonas entre os participantes randomizados para o tratamento padrão. A população do estudo incluía pessoas vivendo com HIV (50%).[9] Poucos participantes (16%) apresentavam resistência a fluoroquinolonas, o que limitou a capacidade do estudo de tirar conclusões definitivas sobre o desempenho do esquema BEAT Tuberculosis de seis meses contra a TB pré XDR. Outro estudo focado especificamente na TB pré XDR, denominado endTB-Q, avaliou o mesmo esquema (BDLzC) administrado por seis ou nove meses e constatou que, embora o esquema BDLzC fosse mais seguro e mais bem tolerado, seu desempenho não era tão bom quanto o dos esquemas de maior duração que compunham o braço controle.[10] A diferença de desempenho foi particularmente evidente nos participantes com resistência mais extensiva. Os dados do estudo endTB-Q ainda não foram analisados pela OMS.

A efetividade e segurança do esquema BEAT Tuberculosis foram comparáveis ao tratamento padrão de 9 a 11 meses ou mais longos, com resultado terapêutico favorável observado em 86,1% dos participantes um ano após o término do tratamento (em comparação com 86% entre os participantes que receberam o tratamento padrão).[11,12] Setenta e quatro (37%) e 63 (31,2%) participantes no grupo BEAT Tuberculosis e no grupo controle, respectivamente, apresentaram eventos adversos graves durante o tratamento, e 10 participantes em cada grupo morreram.[13] Um estudo semelhante de braço único conduzido na Índia concluiu que o esquema de seis meses com bedaquilina e delamanid era seguro e eficaz, com um resultado favorável do tratamento observado em 86% dos participantes seis meses após o término do tratamento.[14]

É importante ressaltar que o estudo BEAT Tuberculosis realizado na África do Sul incluiu gestantes e crianças de até seis anos de idade, populações atualmente inelegíveis para acesso aos benefícios do esquema BPaL(M) de seis meses. Esses dados permitem que gestantes e crianças se beneficiem do acesso a um esquema de quatro medicamentos com duração de seis meses, mesmo enquanto as lacunas de dados sobre o uso de pretomanida nessas populações ainda estão sendo preenchidas (mais sobre isso adiante).

endTB (NCT02754765)

O endTB foi um estudo clínico randomizado controlado, com o objetivo de determinar a melhor forma de combinar medicamentos novos e **reposicionados** para encurtar o tratamento da TB RR/TB MDR). O estudo endTB comparou cinco esquemas experimentais de nove meses contendo bedaquilina e/ou delamanid a um grupo controle composto principalmente por participantes que receberam tratamento com esquemas de 18 a 20 meses (o tratamento padrão na maioria dos países quando o estudo foi aberto para inclusão, em 2017). O estudo incluiu 754 participantes de 12 centros em sete países: Geórgia, Índia, Cazaquistão, Lesoto, Paquistão,

MEDICAMENTOS REPOSICIONADOS foram inicialmente desenvolvidos e indicados para outras doenças e reposicionados para tratar tuberculose (por exemplo, a clofazimina foi desenvolvida originalmente para tratar hanseníase).

Peru e África do Sul. A população estudada incluiu adolescentes com até 15 anos de idade (3,6%), pessoas vivendo com HIV independentemente da contagem de células CD4 (14,1%), e pessoas com apresentação cavitária da doença (56,9%).

Três dos esquemas experimentais demonstraram não inferioridade em relação ao grupo controle — 9BLzMZ, 9BLzLxCZ e 9BDLzLxZ (esquemas de nove meses compostos por bedaquilina, linezolida, pirazinamida, mais moxifloxacino ou levofloxacino, com ou sem delamanid ou clofazimina).[15] Os três esquemas endTB não inferiores apresentaram desempenho comparável, com resultados de tratamento favoráveis variando de 85% a 90% (contra 81% no grupo controle).[16] Os três esquemas endTB não inferiores também foram comparáveis ao esquema controle em relação à segurança, com o número de participantes que apresentaram eventos adversos graves variando de 14,3% a 15,8% (contra 16,7% no grupo controle) e eventos adversos de grau 3 ou superior variando de 54,8% a 61,4% (contra 62,7% no grupo controle). A hepatotoxicidade foi mais frequente entre os participantes que receberam os esquemas endTB em relação ao grupo controle, variando de 6,3% a 18,3% em comparação com 7,1% — provavelmente devido à inclusão de pirazinamida nos esquemas endTB.

*De 9 a 11 meses de levofloxacino, clofazimina, pirazinamida e etambutol, suplementados por bedaquilina nos primeiros seis meses, linezolida nos primeiros dois meses e isoniazida em dose elevada nos primeiros quatro a seis meses.

Efeitos colaterais e Interações medicamentosas

Esses esquemas mais recentes e mais curtos representam um avanço notável no tratamento da tuberculose drogarresistente, mas, como em qualquer esquema terapêutico, é importante garantir que as pessoas sejam monitoradas regularmente quanto a efeitos colaterais, alguns dos quais podem ser assintomáticos. Vários efeitos colaterais importantes do tratamento estão associados aos esquemas BPaL(M), BEAT Tuberculosis e endTB, e incluem:

- **mielossupressão:** redução na produção de células sanguíneas pela medula óssea. Pode se manifestar como anemia (glóbulos vermelhos; causando fadiga), neutropenia (glóbulos brancos; aumentando o risco de infecção grave) ou trombocitopenia (plaquetas; levando a hematomas ou sangramentos fáceis);
- **hepatotoxicidade:** dano ou lesão hepática induzida por medicamentos;
- **cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QTc):** distúrbio na atividade elétrica do coração que pode levar a distúrbios do ritmo graves (e, às vezes, fatais);
- **neuropatia periférica:** lesão em nervos das extremidades, que pode causar dormência e dor começando nos dedos das mãos e dos pés e se espalhando de forma ascendente;
- **neuropatia óptica:** lesão no nervo que transmite informações visuais do olho para o cérebro, que pode causar dor ocular e alterações na visão; e
- **hiperpigmentação da pele:** escurecimento e outras alterações cutâneas (associadas ao uso de clofazimina).[17]

É importante que as pessoas com tuberculose reconheçam os sinais e sintomas desses efeitos colaterais conhecidos associados ao tratamento (ver Figura 3) e informem seus(suas) profissionais de saúde assim que surgirem, para que se possa realizar os exames necessários e adotar as medidas adequadas.

Esses efeitos colaterais geralmente podem ser avaliados por exames de monitoramento realizados no início do tratamento e em intervalos regulares ao longo de sua duração. Os exames de monitoramento incluem **eletrocardiograma (ECG)**, avaliações clínicas para neuropatia periférica, testes de acuidade visual e de visão de cores para neuropatia óptica, e **exames de sangue** (por exemplo, hemograma completo para detectar anemia e outras manifestações de mielossupressão, testes de função hepática).[18] Esses exames de rotina geralmente permitem detectar sinais precoces de efeitos colaterais em desenvolvimento, alertando os(as) profissionais de saúde para que tomem providências visando proteger os(as) pacientes contra danos.

ELETROCARDIOGRAMA (ECG) é um exame que mede a atividade elétrica do coração para verificar a presença de ritmos irregulares.

EXAMES DE SANGUE fornecem uma avaliação laboratorial da função hepática e renal, contagem das células sanguíneas, e outros exames de função de órgãos que podem ser monitorados através do sangue.

FIGURA 3. SINTOMAS RELACIONADOS AOS EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO

Sintomas de **MIELOSUPRESSÃO** podem incluir fadiga, fraqueza, tontura, falta de ar e palidez de pele, lábios e leito ungueal.

Sintomas de **HEPATOTOXICIDADE** podem incluir náusea, vômito, fadiga, mal-estar, prurido (coceira na pele), febre, dor no quadrante superior direito do abdome (ou dor aguda abaixo da caixa torácica) e icterícia (amarelamento da pele e da parte branca dos olhos).

PROLONGAMENTO DO INTERVALO QTC é frequentemente assintomático, mas casos graves podem causar palpitações (sensação de tremulação no peito), falta de ar, dor no peito, tontura, pré-síncope ou desmaio.

SINTOMAS DE NEUROPATIA ÓPTICA podem incluir dor ocular, visão turva, pontos cegos, redução da visão de cores (por exemplo, perda da distinção entre as cores vermelho e verde), ou perda total da visão.

E sintomas de **NEUROPATIA PERIFÉRICA** que podem incluir dormência e formigamento nos pés ou nas mãos, dor em queimação, em pontada ou em fisgada nas áreas afetadas, além de perda de equilíbrio e coordenação.

Os efeitos colaterais dos medicamentos podem, às vezes, ser agravados por outros fármacos. Por exemplo, dois medicamentos podem apresentar o mesmo efeito colateral, aumentando o risco e a gravidade desse efeito quando administrados em conjunto. Algumas vezes, um medicamento pode interferir na forma como o organismo processa o outro, o que pode resultar em níveis mais altos ou mais baixos do fármaco e em risco aumentado de efeitos colaterais (fenômeno conhecido como interação medicamentosa). Como as interações medicamentosas podem agravar os efeitos colaterais relacionados ao tratamento, é necessária vigilância e monitoramento redobrados quando certos medicamentos são administrados simultaneamente. Por exemplo, a administração de bedaquilina e moxifloxacino junto com outros medicamentos que prolongam o intervalo QTc (como clofazimina, metadona e antimaláricos) requer mais vigilância e monitoramento através de ECG. Quando a linezolida é administrada com outros medicamentos serotoninérgicos (como inibidores seletivos da recaptação de serotonina usados para tratar depressão e antipsicóticos), deve haver monitoramento rigoroso para a **síndrome serotoninérgica**.[19] No que diz respeito aos antirretrovirais, a terapia antirretroviral (TARV) baseada em inibidores de integrase (por exemplo, dolutegravir) é preferível para pessoas vivendo com HIV que estejam utilizando o esquema BPaL(M) ou outros esquemas contendo bedaquilina, visto que inibidores de protease potencializados por ritonavir (como lopinavir/ritonavir) aumentam os níveis de bedaquilina, enquanto o efavirenz reduz os níveis de bedaquilina e pretomanida.[20] Além da bedaquilina, outros medicamentos para tuberculose utilizados nos esquemas BEAT Tuberculosis e endTB não interagem com antirretrovirais. Ainda não existem dados sobre como os medicamentos para tuberculose drogarresistente (TB DR) interagem com os antirretrovirais mais recentes, incluindo aqueles administrados por meio de formulações injetáveis de longa duração (como cabotegravir).

SÍNDROME SEROTONINÉRGICA é uma condição potencialmente fatal, induzida por medicamentos, causada pelo excesso de serotonina nas sinapses cerebrais.

Os efeitos colaterais dos medicamentos para tuberculose também podem ser agravados por certos comportamentos e doenças subjacentes ou comorbidades. Por exemplo, o consumo de álcool pode aumentar o risco de hepatotoxicidade e/ou neuropatia periférica. Pessoas com doença hepática preexistente apresentam risco aumentado de hepatotoxicidade. Diabéticos(as) correm maior risco de desenvolver neuropatia periférica e neurite óptica já que o diabetes também pode afetar esses sistemas. Quaisquer efeitos colaterais do tratamento da tuberculose (TB) devem ser controlados como parte da assistência e notificados ao Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) ou à Unidade de Farmacovigilância (FV), para que a segurança geral dos medicamentos e esquemas para TB possa ser monitorada em nível mais amplo — prática conhecida como **monitoramento e manejo ativos de segurança de medicamentos para TB** (ADSM, da sigla em inglês para *active TB drug safety monitoring and management*).

MONITORAMENTO ATIVO DE SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS (ADSM, SIGLA EM INGLÊS) Conjunto de requisitos e procedimentos que, quando implementado juntamente com novos medicamentos e esquemas terapêuticos, pode ajudar a detectar, manejar e notificar toxicidades medicamentosas suspeitas ou confirmadas.

E quanto às pessoas que vivem com HIV?

Pessoas que vivem com HIV (PVHIV) participaram de todos os três estudos fundamentais que compõem a base de evidências para a recomendação da OMS sobre os esquemas BPaL(M), apesar dos números reduzidos. Nos estudos Nix-TB, ZeNix e TB-PRACTECAL, 56 (51%), 36 (20%) e 140 (27,6%) participantes, respectivamente, eram PVHIV. A mediana da contagem de células CD4 foi de 343 (55-1023), 421 (122-1480) e 330 (209-547) células/mm^3, respectivamente. Os desfechos do tratamento e a segurança (ou seja, a frequência e gravidade de eventos adversos) foram semelhantes entre os indivíduos com e sem HIV que participaram dos estudos Nix-TB e ZeNix. No estudo ZeNix, 32 de 36 (89%) PVHIV apresentaram desfecho de tratamento favorável com BPaL, em comparação com 126 de 145 (87%) participantes sem HIV.[21]

DIFERENÇA DE RISCO é a diferença entre o risco de um desfecho no grupo exposto e no grupo não exposto. Trata-se da diferença entre o risco de um desfecho desfavorável entre os participantes randomizados para receber BPaLM e aqueles submetidos aos esquemas de maior duração no grupo-controle.

Uma diferença de risco negativa significa que a exposição (BPaLM) reduziu o risco de um desfecho desfavorável. Nesse caso, o efeito protetor do BPaLM.

No estudo TB-PRACTECAL, os desfechos do tratamento também foram melhores entre PVHIV randomizados para receber BPaLM em comparação com os esquemas de maior duração do braço controle (ver Tabela 1); essa diferença, no entanto, não foi tão acentuada nem estatisticamente significativa em uma subanálise que avaliou se o risco de desfecho de tratamento desfavorável diferia para as PVHIV no estudo — provavelmente devido ao número reduzido de PVHIV incluídas na pesquisa.

TABELA 1. ANÁLISE DO SUBGRUPO DE INDIVÍDUOS VIVENDO COM HIV DO ESTUDO CLÍNICO TB-PRACTECAL

População	Desfechos desfavoráveis		Diferença de Risco (Intervalo de Confiança)
	BPaLM	Controle	
HIV-positivo	7/34 (20,6%)	9/38 (23,7%)	-3.1% (-23,8 to 17,6%)
HIV-negativo	9/103 (8,7%)	47/99 (47,5%)	-38.7% (-50,9 to -26,6%)

Nos estudos clínicos BEAT Tuberculosis e endTB, 98 (49%) e 98 (14,1%) participantes, respectivamente, eram pessoas vivendo com HIV (PVHIV). A mediana da contagem de células CD4 foi de 168 (85-298,5) e 296 (118-497) células/mm^3, respectivamente. Em ambos os estudos, os desfechos de tratamento e segurança foram semelhantes entre pessoas vivendo com e sem HIV. No estudo BEAT Tuberculosis, 82,9% das PVHIV apresentaram desfecho de tratamento favorável com o esquema de

seis meses, em comparação com 89,7% dos participantes sem HIV.[22] No estudo endTB, os desfechos de tratamento favoráveis variaram de 70,6% a 100% para PVHIV tratadas com o esquema de nove meses, em comparação com 78% a 89,1% dos participantes sem HIV.[23]

Os esquemas recomendados pela OMS para o tratamento da TB drogarresistente são os mesmos para pessoas vivendo com ou sem HIV, independentemente da contagem de células CD4. No entanto, algumas interações medicamentosas entre fármacos para TB e HIV e a sobreposição de toxicidades exigem atenção e conduta cuidadosa. Por exemplo, as PVHIV em uso de inibidores de protease ou efavirenz precisarão substituir seus medicamentos para HIV por inibidores de integrase (de preferência) ou ser monitoradas rigorosamente durante o tratamento da TB drogarresistente, devido às interações entre esses fármacos e a bedaquilina. As PVHIV também podem necessitar de ajustes em seus esquemas de tratamento para HIV e/ou TB drogarresistente devido à sobreposição de toxicidades (por exemplo, alguns medicamentos para HIV também causam neuropatia periférica e mielossupressão).

E quanto a crianças e jovens?

A recomendação da OMS para o esquema BPaL(M) aplica-se apenas a pessoas com 14 anos ou mais, pois ainda não existem dados sobre a dose e a segurança da pretomanida em crianças.

O estudo BEAT Tuberculosis incluiu crianças a partir de seis anos de idade e o estudo endTB, adolescentes e crianças com 14 anos ou mais. Espera-se que ambos os esquemas funcionem tão bem em crianças quanto em adultos, especialmente considerando que as crianças frequentemente apresentam **TB paucibacilar**. Todos os medicamentos dos esquemas BEAT Tuberculosis e endTB já foram utilizados no tratamento da TB drogarresistente em crianças; portanto, são recomendados pela OMS para uso em crianças de todas as idades. As apresentações pediátricas de todos os medicamentos de segunda linha, exceto pretomanida, estão disponíveis por meio do ***Global Drug Facility*** **(GDF)** da *Stop TB Partnership*.[24]

A TB Alliance está colaborando com a International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT) Network, financiada pelo National Institutes of Health (NIH) dos Estados Unidos — em um estudo pediátrico de **farmacocinética (PK)** e segurança da pretomanida (IMPAACT 2034; NCT05586230). Atualmente, o estudo está recrutando apenas crianças do sexo feminino, pois foi observada redução da fertilidade em ratos e camundongos machos tratados com pretomanida. Uma meta-análise de dados sobre hormônios masculinos em humanos provenientes de estudos com pretomanida[25,26] e dados adicionais de um estudo de segurança reprodutiva focado na contagem de espermatozoides (PaSEM; NCT04179500) sugerem que a pretomanida não exerce efeitos negativos sobre a função reprodutiva de homens.[27] Um estudo de doses múltiplas precisará suceder ao IMPAACT 2034 antes que as crianças possam se beneficiar do acesso ao esquema BPaL(M) de seis meses.

E quanto às gestantes?

A gestação foi um critério de exclusão nos estudos clínicos que formaram a base para os esquemas mais curtos para TB drogarresistente, exceto no estudo BEAT Tuberculosis, que incluiu 10 gestantes, das quais 4 foram randomizadas para o esquema de seis meses do BEAT Tuberculosis. Todas as 10 gestações resultaram em nascimento de bebês saudáveis.[28] No estudo endTB, 8 das 10 participantes que engravidaram durante a terapia continuaram com o tratamento. Entre as sete participantes com desfechos de gravidez conhecidos, houve dois nascidos vivos (incluindo um par de gêmeos prematuros), quatro abortos eletivos e um aborto espontâneo.[29] Considerando esses dados em conjunto com informações disponíveis de pequenas coortes de gestantes tratadas com esquemas contendo bedaquilina e delamanid[30,31,32] — além de uma combinação de dados de estudos em animais, opiniões e experiências de especialistas e análises de risco-benefício,[33] a OMS sugere que esses esquemas podem ser utilizados com segurança durante a gravidez.

Os dados disponíveis sobre o uso de pretomanida durante a gestação são mais limitados. No estudo TB-PRACTECAL, 16 participantes engravidaram durante a participação no estudo. Entre as 14 participantes com desfechos de gravidez conhecidos, houve 10 nascidos vivos, 3 abortos eletivos e um aborto espontâneo.[34,35] Quatro participantes engravidaram durante a participação nos estudos Nix-TB e ZeNix, com os seguintes desfechos: um bebê saudável, uma interrupção médica da

gestação, uma gravidez ectópica e um aborto espontâneo.[36] Os dados em animais não sugerem **teratogenicidade** ou efeitos no embrião ou feto com o uso de pretomanida durante a gestação,[37] mas ainda são necessários dados em humanos.

TERATOGENICIDADE é a capacidade de causar defeitos em um feto em desenvolvimento.

E quanto às pessoas com tuberculose extrapulmonar?

As pessoas com formas extrapulmonares de tuberculose — isto é, tuberculose fora dos pulmões — geralmente não são incluídas em estudos clínicos como os descritos acima. Por isso, não sabemos como esses esquemas poderiam funcionar em pessoas com tuberculose extrapulmonar (TB-EP). As pessoas com TB-EP frequentemente apresentam a doença em locais do corpo aonde alguns medicamentos não chegam bem (por exemplo, o líquido cefalorraquidiano/líquor ou ossos e articulações). Essas formas de tuberculose exigem 12 meses de tratamento, mesmo quando sensíveis aos medicamentos. Por isso, pessoas com formas de tuberculose fora dos pulmões geralmente não são elegíveis para esses esquemas mais curtos e totalmente por via oral.

III. DIRETRIZES DE TRATAMENTO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

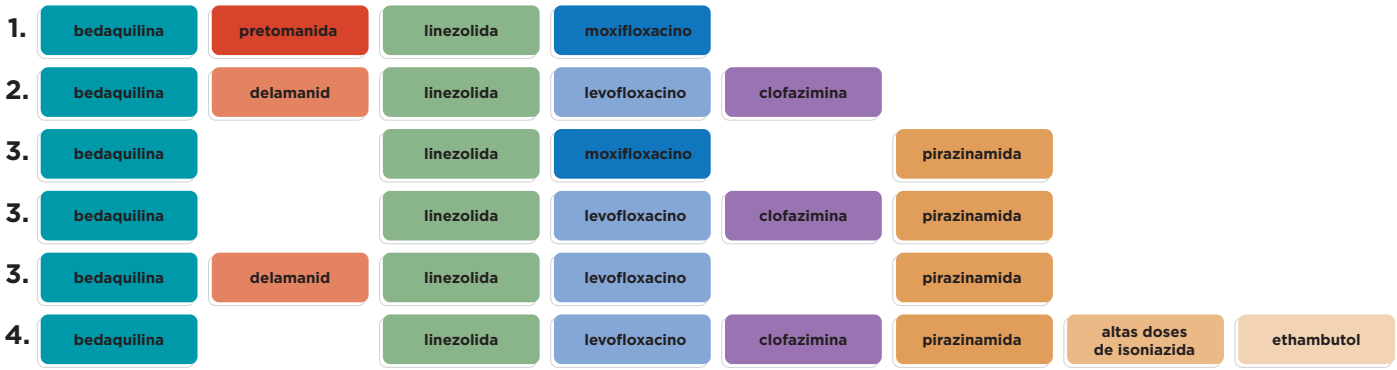
Em agosto de 2024, a OMS lançou a publicação *"Rapid Communication: Key Updates to the Treatment of Drug-Resistant TB"* [Comunicação Rápida: Principais atualizações sobre o tratamento da TB drogarresistente].[38] O padrão global de cuidado para a TB drogarresistente continua sendo o esquema de seis meses composto por bedaquilina, pretomanida e linezolida, com ou sem moxifloxacino — o esquema BPaL(M) — para adultos e adolescentes a partir de 14 anos. No entanto, nessa Comunicação Rápida, a OMS também recomenda os esquemas BEAT Tuberculosis (seis meses) e endTB (nove meses) para o tratamento da TB drogarresistente, enfatizando seu uso para ampliar as opções de tratamento mais curtos disponíveis para populações adicionais, especificamente crianças, adolescentes e gestantes.

Assim como o BPaL(M), o esquema BEAT Tuberculosis é indicado para o tratamento de pessoas com e sem resistência a fluoroquinolonas. Se for detectada resistência a fluoroquinolonas, levofloxacino é suspenso e clofazimina é mantida. Se a resistência a fluoroquinolonas for desconhecida, tanto levofloxacino quanto clofazimina são mantidos. Os esquemas endTB, por outro lado, são recomendados apenas para pessoas nas quais a resistência a fluoroquinolonas tenha sido descartada. Embora os esquemas nunca tenham sido comparados diretamente, na Comunicação Rápida, a OMS os classificou considerando a duração, o número de medicamentos e o custo. Entre os três esquemas endTB, a OMS recomenda o uso de BLzMZ em vez de BLzLxCZ, e de BLzLxCZ em vez de BDLzLxZ. As diretrizes da OMS também incluem o esquema padronizado de 9 a 11 meses e os esquemas individualizados de 18 a 20 meses (elaborados conforme a Tabela 2). O esquema padronizado ocupa a posição mais baixa na classificação e é recomendado apenas para pessoas com TB drogarresistente sensível a fluoroquinolonas; já o esquema individualizado de maior duração é reservado para a elaboração de esquemas de resgate para pessoas com padrões mais complexos de resistência a medicamentos (por exemplo, resistência a dois ou mais medicamentos do grupo A) e/ou que não apresentam boa evolução com os esquemas mais curtos.

Os fatores a serem considerados na escolha de um esquema terapêutico incluem o **perfil de suscetibilidade a medicamentos** do indivíduo, a exposição prévia aos principais medicamentos de segunda linha para tuberculose, o tipo/localização e a gravidade da doença, a idade, a condição de gravidez, a preferência e o histórico de tratamento do paciente, a presença de outras coinfecções, comorbidades ou doenças, e o risco de eventos adversos.

PERFIL DE SENSIBILIDADE A MEDICAMENTOS refere-se aos medicamentos aos quais um indivíduo apresenta sensibilidade documentada (ou ausência de resistência).

FIGURA 3. ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DE CURTA DURAÇÃO RECOMENDADOS PELA OMS



1. **6BPaL(M): seis meses de bedaquilina, pretomanida e linezolida administradas com moxifloxacino para TB RR/MDR e sem moxifloxacino para TB pré XDR.** A extensão do tratamento para um total de nove meses pode ser considerada se as culturas de escarro permanecerem positivas entre o quarto e o sexto mês de tratamento. Caso ocorra perda de doses, a duração do tratamento também pode ser estendida para compensar o número de doses não administradas (por até um mês). Existem duas opções de dosagem recomendadas para a bedaquilina: (1) 400 mg/dia por duas semanas, seguidos de 200 mg três vezes por semana, ou (2) 200 mg/dia por oito semanas, seguidos de 100 mg/dia. A pretomanida e o moxifloxacino são administrados nas doses de 200 mg e 400 mg/dia, respectivamente. A dose recomendada de linezolida no esquema BPaL(M) é de 600 mg/dia. Modificações na dose de linezolida são permitidas — mas apenas após as primeiras nove semanas de tratamento — para controlar a toxicidade e eventos adversos, como neuropatia periférica, neurite óptica e mielossupressão. Atualmente, não há dados sobre a substituição do moxifloxacino por levofloxacino.

2. **6BDLz + Lx e/ou C (esquema BEAT Tuberculosis): seis meses de bedaquilina, delamanid e linezolida administradas com levofloxacino para TB RR/MDR ou clofazimina para TB pré XDR.** O esquema pode ser administrado com levofloxacino e clofazimina caso a informação sobre resistência a fluoroquinolonas não esteja disponível no momento do diagnóstico. O tratamento pode ser prolongado se as culturas de escarro permanecerem positivas ao final do quarto mês de tratamento. No esquema BEAT Tuberculosis, a bedaquilina é administrada na dose de 400 mg/dia por duas semanas, seguida de 200 mg três vezes por semana. A linezolida é administrada na dose de 600 mg/dia durante todo o tratamento, mas pode ser temporariamente suspensa ou descontinuada para sempre devido a eventos adversos.

3. **9BLzMZ, 9BLzLxCZ, 9BDLzLxZ (os esquemas endTB, nessa ordem): nove meses de bedaquilina, linezolida e pirazinamida administradas em associação com moxifloxacino; ou levofloxacino e clofazimina; ou levofloxacino e delamanid.** Deve-se realizar teste rápido de sensibilidade a drogas (TS) para descartar resistência a fluoroquinolonas ao iniciar um desses esquemas. Nos esquemas endTB, a bedaquilina é administrada na dose de 400 mg/dia por duas semanas, seguida de 200 mg três vezes por semana; a linezolida é administrada na dose de 600 mg/dia por pelo menos quatro meses e, dependendo da tolerabilidade, a dose pode ser reduzida para 300 mg/dia ou três vezes por semana.

4. **9-11 Bdq Lzd hdH Lfx Cfz Z E: 9 a 11 meses de levofloxacino, clofazimina, pirazinamida e etambutol; suplementados com bedaquilina nos primeiros seis meses, linezolida nos primeiros dois meses, e isoniazida em dose elevada nos primeiros quatro a seis meses para TB RR/MDR.** Se as culturas de escarro permanecerem positivas ao final do quarto mês de tratamento, a duração total do tratamento pode ser prolongada para 11 meses, e o uso de bedaquilina pode ser prolongado de seis para nove meses. A bedaquilina é administrada na dose de 200 mg/dia por oito semanas, seguida de 100 mg/dia. A linezolida é administrada na dose de 600 mg/dia. Não são permitidas alterações na dose de linezolida nesse esquema, pois é administrada apenas nos primeiros dois meses de tratamento. Tanto levofloxacino quanto moxifloxacino podem ser utilizados no esquema de 9 a 11 meses, sendo o levofloxacino associado a um menor risco de prolongamento do intervalo QT. Esse esquema é recomendado apenas para TB-RR/MDR. Caso seja detectada resistência a fluoroquinolonas, os(as) pacientes devem passar a receber um esquema individualizado de maior duração.

5. **Esquema individualizado de 18 a 20 meses: pelo menos quatro medicamentos selecionados de acordo com o perfil de suscetibilidade do indivíduo a fármacos e o agrupamento de medicamentos apresentado na Tabela 2.** Por exemplo, todos os três agentes do grupo A e pelo menos um agente do grupo B; ou dois agentes do grupo A e ambos os agentes do grupo B. Agentes do grupo C são adicionados quando não é possível compor o esquema apenas com agentes dos grupos A e B. Os agentes do grupo C estão ordenados segundo o equilíbrio relativo entre benefícios e riscos; portanto, a seleção dos medicamentos deve ser feita de cima para baixo. O esquema de 18 a 20 meses deve ser utilizado apenas quando não for possível empregar os esquemas mais curtos. Isso inclui situações de ausência de resposta aos esquemas mais curtos ou de resistência adicional a fluoroquinolonas e outros medicamentos do grupo A (ou seja, TB XDR), intolerância aos principais medicamentos utilizados nos esquemas mais curtos, doença grave (incluindo certos tipos de TB extrapulmonar), ou outras complicações que exijam uma abordagem individualizada.

TABELA 2. GRUPO DOS MEDICAMENTOS RECOMENDADOS PARA OS ESQUEMAS INDIVIDUALIZADOS

Grupo [etapas para elaborar um esquema individualizado]	**Medicamento(s)**	**Abreviatura(s)**
Grupo A [incluir todos os três medicamentos]	levofloxacino ou moxifloxacino	Lfx M, Mfx
	bedaquilina	B, Bdq
	Linezolida	L, Lzd
Grupo B [adicionar um ou os dois medicamentos]	clofazimina	Cfz
	cicloserina ou terizidona	Cs Trd
Grupo C [adicionar para completar o esquema de quatro a cinco fármacos eficazes quando medicamentos dos grupos A e B não puderem ser empregados]	Etambutol	E
	Delamanid	D, Dlm
	pirazinamida	Z, PZA
	imipenem-cilastatina ou meropenem	Imp-Cln Mpm
	amicacina (ou estreptomicina)	Am (S)
	protionamida ou etionamida	Pto Eto
	ácido p-aminossalicílico	PAS

IMPORTÂNCIA DOS TESTES DE SENSIBILIDADE A MEDICAMENTOS

Os **testes de sensibilidade a medicamentos** (TS) são utilizados para detectar resistência aos medicamentos contra a tuberculose. A realização desses testes é fundamental para orientar a escolha do esquema terapêutico, melhorar os resultados do tratamento, prevenir o surgimento de novas resistências medicamentosas, e evitar riscos desnecessários associados à toxicidade do tratamento.

Dependendo do medicamento em questão, o teste de sensibilidade a medicamentos (TS) pode ser realizado por meio de **testes genotípicos** ou testes fenotípicos **baseados em cultura**. Testes genotípicos rápidos (também chamados de testes moleculares) estão disponíveis para detectar resistência à rifampicina, isoniazida e fluoroquinolonas, e estão em desenvolvimento para a bedaquilina.[39] Testes moleculares rápidos são geralmente realizados em laboratórios descentralizados, próximos ao local de atendimento, e podem fornecer resultados em menos de duas horas. **Plataformas de testes moleculares de alto rendimento** também estão disponíveis para detectar resistência a rifampicina e isoniazida em laboratórios centralizados; no entanto, muitas vezes dependem de sistemas de encaminhamento e transporte de amostras que podem atrasar significativamente o tempo de entrega dos resultados. Testes de sensibilidade adicionais para medicamentos não abrangidos pelos testes moleculares rápidos ou de alto rendimento são geralmente realizados por meio de **ensaios genotípicos de sondas em linha (LPA)** ou cultura, para determinar outras resistências medicamentosas e a necessidade de quaisquer ajustes no esquema terapêutico. Em 2023, a OMS também endossou o uso de **tecnologias de nova geração de sequenciamento direcionado (tNGS)**.[40] Porém, devido à escassez de dados sobre mutações que conferem resistência a medicamentos novos e reposicionados (por exemplo, bedaquilina, linezolida e pretomanida)[41] — informações necessárias para definir os alvos moleculares —, a cultura ainda é necessária para descartar a resistência a esses medicamentos.

Para mais informações sobre os métodos e tecnologias utilizados na realização de testes de sensibilidade a medicamentos, bem como sobre as necessidades e mensagens de defesa de direitos relacionadas, consulte o Guia do Ativista para Ferramentas de Diagnóstico da Tuberculose [*An Activist's Guide to Tuberculosis Diagnostic Tools*].

TESTES DE SENSIBILIDADE A MEDICAMENTOS (TS) são testes usados para determinar a resistência a medicamentos.

TESTES GENOTÍPICOS (por exemplo, GeneXpert, Truenat) detectam a tuberculose e a resistência a medicamentos por meio da amplificação do DNA bacteriano e da detecção de mutações genéticas que conferem resistência a medicamentos específicos.

TESTES BASEADOS EM CULTURA detectam a tuberculose e a resistência a medicamentos ao tentar cultivar as bactérias da tuberculose, inclusive na presença de medicamentos antituberculose (um teste fenotípico).

PLATAFORMAS DE TESTE DE ALTO RENDIMENTO (HIGH-THROUGHPUT) estão localizadas em laboratórios centralizados, capazes de realizar testes moleculares em múltiplas amostras simultaneamente (um teste genotípico).

ENSAIOS DE SONDAS EM LINHA (LPAS) são testes que detectam a resistência a medicamentos utilizando sondas que se ligam ao DNA bacteriano e mudam de cor na presença de mutações que conferem resistência a medicamentos específicos (um teste genotípico).

TECNOLOGIAS DE SEQUENCIAMENTO DIRECIONADO DE NOVA GERAÇÃO
Testes genotípicos rápidos capazes de realizar uma análise abrangente de resistência para até 15 medicamentos contra tuberculose, incluindo rifampicina, isoniazida, moxifloxacino, bedaquilina e linezolida. Essa tecnologia é considerada a mais adequada para uso em laboratórios centralizados.

IV. INFORMAÇÕES SOBRE PREÇO E ACESSO

Os esquemas terapêuticos recomendados pela OMS para o tratamento da TB drogarresistente exigem uma combinação de medicamentos mais recentes (por exemplo, bedaquilina, pretomanida, delamanid) e medicamentos reposicionados (como moxifloxacino, levofloxacino, linezolida). Ao contrário da situação de alguns anos atrás, atualmente existem múltiplos fornecedores dos medicamentos mais recentes para TB (ver Tabela 3). Como resultado, o preço dos medicamentos mais recentes para TB e o custo dos esquemas terapêuticos melhoraram drasticamente. Também estão disponíveis apresentações para uso pediátrico. Os custos dos esquemas são listados abaixo, caso sejam adquiridos através de Global Drug Facility (GDF):[42]

- 357 a 382 dólares americanos para o esquema BPaL(M) de seis meses;
- 1.091 a 1.170 dólares americanos para o esquema BEAT Tuberculosis de seis meses;
- 224 a 1.767 dólares americanos para os esquemas endTB de nove meses;
- 309 dólares americanos para o esquema padronizado de 9 a 11 meses; e
- 488 (ou mais) dólares americanos para o esquema individualizado de 18 a 20 meses, dependendo da duração e da composição medicamentosa.

Utilizando as apresentações pediátricas disponíveis por meio do GDF, os custos dos esquemas são:[43]

- 787 a 1.286 dólares americanos para o esquema BEAT Tuberculosis de seis meses;
- 447 a 2.087 dólares americanos para os esquemas endTB de nove meses;
- 627 a 900 dólares americanos para o esquema padronizado de 9 a 11 meses; e
- 745 (ou mais) dólares americanos para esquemas individualizados de maior duração, dependendo do peso, da duração e da composição medicamentosa.

TABELA 3. O CENÁRIO DE ACESSO A MEDICAMENTOS MAIS RECENTES CONTRA A TUBERCULOSE COM GARANTIA DE QUALIDADE EM PAÍSES DE BAIXA E MÉDIA RENDA - PBMR

Medicamento	Fornecedores	Preço	Abrangência geográfica
Bedaquilina	Johnson & Johnson	130 dólares*	Global (incluindo Pharmstandard via GDF; excluindo Pharmstandard via outros mecanismos de aquisição)
	Pharmstandard	1.650 dólares†	Rússia, Armênia, Azerbaijão, Bielorrúsia, Geórgia, Quirguistão, Cazaquistão, Moldávia, Tajiquistão, Turcomenistão, Uzbequistão
	Lupin	90 dólares*	Todos os PBMR‡
	Macleods	90 dólares*	Todos os PBMR ‡
	MSN Labs India	Descon-hecido	Todos os PBMR ‡
Pretomanida	Viatris	224 dólares*	214 países (70 exclusivos) — ver medspal.org
	Macleods	238 dólares*	143 países — ver medspal.org
	Lupin	Descon-hecido	140 países — ver medspal.org
	Hongqi	Descon-hecido	China
	Remington	Descon-hecido	Paquistão
Delamanid	Otsuka	1.190 dólares	Global, exceto 10 países exclusivos da ViatrisΦ
	R-Pharm	1.488 dólares†	Rússia, Armênia, Azerbaijão, Bielorrússia, Geórgia, Quirguistão, Cazaquistão, Moldávia, Tajiquistão, Turcomenistão, Ucrânia, Uzbequistão
	Viatris	800 dólares	Global, exceto 32 países exclusivos da OtsukaΦ

A abrangência geográfica descreve os territórios onde os titulares das patentes retiveram ou licenciaram direitos de comercialização dos produtos, e não os territórios onde as patentes foram concedidas, estão pendentes ou tiveram o pedido depositado.

O preço é apresentado em dólares americanos para tratamento de seis meses e aplica-se apenas a países de baixa e média renda.

* Preço disponível por meio do GDF. Países que compram diretamente das empresas podem pagar um preço diferente.

† Preço disponível para a Rússia.

‡ Em setembro de 2023, a Johnson & Johnson comprometeu-se publicamente a não exercer seus direitos sobre patentes secundárias da bedaquilina no tratamento da tuberculose drogarresistente (TB DR) em 134 países de baixa e média renda.

Φ A lista de países com alta carga de tuberculose exclusivos da Otsuka inclui Azerbaijão, Bielorrússia, Quirguistão, Moldávia, Tajiquistão, Ucrânia e Uzbequistão. África do Sul é o único país com alta carga de tuberculose com exclusividade da Viatris.[44]

Os pesquisadores da Universidade de Liverpool estimaram que os medicamentos mais recentes contra a tuberculose poderiam ser produzidos e vendidos por fabricantes de genéricos a preços mensais de 8 a 17 dólares para a bedaquilina, 11 a 34 dólares para a pretomanida, e 5 a 16 dólares para a delamanid.[45] Essas estimativas basearam-se na premissa de volumes anuais de 108.000 ciclos de tratamento. Tais preços-alvo foram alcançados apenas para a bedaquilina — atualmente custando 15 dólares por mês[46], após uma campanha bem-sucedida que levou a Johnson & Johnson a se comprometer a não exercer seus direitos sobre patentes secundárias, permitindo assim a entrada de múltiplos genéricos no mercado. Quanto aos demais medicamentos, os preços mais baixos listados na Tabela 3 são 37 dólares por mês para a pretomanida, e 133 dólares por mês para delamanid. Para fins de comparação, os medicamentos reposicionados e sem patente vigente, que possuem múltiplas aplicações além do tratamento da tuberculose e diversos fornecedores, como linezolida e moxifloxacino, custam cerca de 5 dólares por mês cada.

Embora a diferença entre o preço da pretomanida e o custo de produção estimado pelos pesquisadores tenha diminuído recentemente, ainda há margem para melhorias. A pretomanida chegou ao mercado inicialmente custando 364 dólares por um ciclo de tratamento de seis meses. Posteriormente, uma garantia de volume reduziu o preço em 34%, caindo para 240 dólares, e licitações competitivas reduziram-no ainda mais, para 224 dólares. O desenvolvimento da pretomanida foi patrocinado pela TB Alliance — uma parceria sem fins lucrativos voltada ao desenvolvimento de produtos, e financiado integralmente por doadores públicos e filantrópicos. Embora existam vários fornecedores de genéricos licenciados pela TB Alliance para fabricar e comercializar a pretomanida, o preço do medicamento permanece elevado, representando mais da metade (58%) do custo do esquema BPaL(M). Espera-se uma mudança à medida que os outros fornecedores de genéricos listados na Tabela 3 entrarem no mercado e os volumes aumentarem com a implementação do BPaL(M) em mais países.

O preço do delamanid foi sempre excessivamente alto — mesmo depois que a Otsuka concedeu licenças voluntárias a fabricantes de genéricos em 2017. Isso ocorre, em parte, porque essas empresas dependiam da Otsuka para obter o **insumo farmacêutico ativo (IFA)** necessário para produzir delamanid. A transferência de tecnologia do delamanid entre a Otsuka e a Viatris permitiu a entrada no mercado de uma versão genérica do medicamento produzida integralmente pela própria fabricante, mas o preço permanece relativamente alto. Espera-se uma redução de preço com a entrada de um segundo fornecedor de genéricos no mercado em 2025. A recente mudança no papel do delamanid nos esquemas de tratamento da tuberculose drogarresistente (e o consequente aumento na demanda e nos volumes) será fundamental para alcançar uma redução de preço mais significativa para o medicamento. O aumento dos volumes e a realização de licitações competitivas também serão ferramentas importantes para reduzir o preço do pretomanida.

Existem vários outros fatores, além de **barreiras de propriedade intelectual** e preço, que impactam o acesso ao tratamento da tuberculose drogarresistente, como a incorporação das atualizações das diretrizes da OMS em normas nacionais; a inclusão de novos medicamentos e esquemas terapêuticos em planos estratégicos e propostas de financiamento nacionais; e a existência de barreiras regulatórias locais — especialmente para novas apresentações genéricas que, embora tenham sua **qualidade garantia** pelo Painel de Revisão de Especialistas do Fundo Global ou pelo Programa de Pré-qualificação da OMS, ainda não foram registradas junto às autoridades regulatórias nacionais. Outras questões importantes que afetam principalmente comunidades em países em transição para a aquisição nacional com recursos internos incluem a falta de estoque de medicamentos devido a falhas em licitações nacionais e/ou da incapacidade de fornecedores locais realizarem a entrega no momento necessário, e o uso de produtos inadequados

INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (IFA) é o componente de um medicamento que produz seu(s) efeito(s).

PROPRIEDADE INTELECTUAL é a categoria de propriedade, incluindo conhecimento e produtos, sobre a qual as empresas podem reivindicar a titularidade.

Medicamentos com **GARANTIA DE QUALIDADE** foram avaliados e aprovados por uma autoridade reguladora rigorosa (por exemplo, *Food and Drug Administration* ou *European Medicines Agency*), pelo programa de pré-qualificação da OMS ou pelo Painel de Revisão de Especialistas (ERP) do Fundo Global.

(por exemplo, comprimidos isolados quando deveriam estar disponíveis combinações de dose fixa, apresentações modificadas para adultos quando deveriam estar disponíveis apresentações pediátricas, etc.), ou medicamentos de qualidade desconhecida. Além disso, o acesso a triagem, diagnóstico e testes de sensibilidade a medicamentos (TS) para tuberculose é extremamente importante, pois, sem isso, as pessoas não são diagnosticadas nem encaminhadas para tratamento ou colocadas no esquema terapêutico adequado. Para uma visão geral abrangente das questões relacionadas ao acesso a medicamentos para tuberculose, consulte o relatório "DR-TB Drugs Under the Microscope" [Medicamentos para TB DR sob a lupa], da organização Médicos Sem Fronteiras.[47]

PACOTES ASSISTENCIAIS ABRANGENTES E CENTRADOS NO(A) PACIENTE

A inclusão de apoio ao tratamento como parte integrante da implementação de esquemas terapêuticos mais curtos é fundamental. Os pacotes de apoio ao tratamento devem incluir diversas medidas e intervenções baseadas nas necessidades dos(as) pacientes para promover adesão, retenção no cuidado, e resultados terapêuticos favoráveis. Tais pacotes e intervenções devem abordar os aspectos do tratamento da tuberculose que representam os maiores desafios para as pessoas afetadas e suas famílias, como o estigma e a discriminação, a insegurança econômica e habitacional e a nutrição. O apoio deve ser oferecido por meio de modelos de cuidado diferenciados, realizados presencialmente na comunidade ou de forma virtual, com o auxílio de tecnologias de saúde digital.

Tecnologias digitais de adesão (TDAs), como porta-comprimidos inteligentes ou tratamento com suporte por vídeo, são projetadas para monitorar e apoiar a adesão ao tratamento.[48] Os dados coletados por meio das TDAs podem ser utilizados para identificar pessoas que talvez necessitem de apoio adicional para concluir o tratamento. As TDAs devem ser apenas uma parte de um pacote de apoio múltiplo e centrado no paciente, disponibilizado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT). Outros componentes podem incluir: campanhas de conscientização comunitária, especialmente para combater o estigma;[49] apoio à saúde mental e psicossocial; aconselhamento e suporte sobre adesão e educação terapêutica conduzidos por agentes comunitários de saúde e/ou pares; tratamento oportuno e eficaz de efeitos colaterais; envolvimento de pacientes na tomada de decisões sobre seu próprio cuidado; e assistência financeira por meio do fornecimento de alimentos, moradia, auxílio-transporte e/ou programas de proteção social.[50]

V. PARTICIPE

Há várias ações que ativistas podem realizar para superar as barreiras discutidas nas seções anteriores e promover o acesso equitativo a esquemas terapêuticos mais curtos para a tuberculose (TB).

1. **Compartilhe os resultados dos estudos clínicos com suas comunidades.** Divida as informações contidas neste documento para compartilhar na comunidade, inclusive por meio do desenvolvimento de materiais educativos interativos (ex.: vídeos, infográficos) que expliquem, de maneira acessível, os resultados dos estudos, esquemas e efeitos colaterais. Promova diálogos na comunidade para discutir as implicações dos resultados e abordar preocupações. Estabeleça parcerias com a mídia local para ampliar o alcance dessas mensagens. Traduza essas informações para idiomas locais e facilite sua disseminação entre as redes da sociedade civil e comunidade. Identifique oportunidades para conscientização sobre os esquemas mais curtos em fóruns comunitários presenciais e virtuais. Anote as perguntas dos participantes de suas redes que não foram respondidas neste documento e compartilhe-as com o TAG (para que possamos ajudar a obter as informações de que você precisa).

2. **Defenda a atualização das diretrizes nacionais e monitore a implementação.** Entre em contato com o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) para sensibilizá-lo sobre os resultados dos estudos TB-PRACTECAL, ZeNix, BEAT Tuberculosis e endTB, bem como sobre as atualizações correspondentes nas diretrizes de tratamento da OMS. Pergunte quando o programa nacional planeja atualizar suas diretrizes e disponibilizar os novos esquemas de seis e nove meses. Incentive o programa nacional a adotar cronograma e abordagem ambiciosos. Antecipe barreiras aos esforços de mudança e implementação de diretrizes nacionais e subnacionais e identifique aliados e estratégias para superá-las. Monitore a implementação das diretrizes atualizadas e documente quaisquer discrepâncias entre a política e a prática, incluindo eventuais faltas de medicamentos no estoque. Promova diálogos, mesas-redondas ou oficinas que reúnam a equipe do PNCT, profissionais de saúde e outras partes interessadas para discutir a implementação e compartilhar melhores práticas e outros aprendizados, inclusive de outros países ou regiões.

3. **Pressione os financiadores de pesquisas para que preencham as lacunas de dados, permitindo que todos se beneficiem do acesso a esquemas de tratamento mais curtos.** Por exemplo, são necessárias pesquisas adicionais para determinar a dosagem e a segurança da pretomanida para crianças e gestantes.

4. **Exija preços mais baixos para medicamentos e diagnósticos.** Novos medicamentos para TB estão elevando o custo dos esquemas de tratamento, e os testes de diagnóstico molecular continuam caros demais para implementação na escala necessária para erradicar a TB. Os ativistas devem cobrar dos patrocinadores e fabricantes de medicamentos e diagnósticos, além de doadores e projetos que apoiaram a introdução e a expansão da escala desses produtos, e dos governos nacionais para adotarem as medidas necessárias para ampliar e viabilizar o acesso global e equitativo a medicamentos essenciais e ferramentas de diagnóstico para a tuberculose. Os ativistas também devem monitorar os preços locais de medicamentos e diagnósticos para tuberculose a fim de documentar casos de preços abusivos e mobilizar comunidades afetadas, sobreviventes da doença e organizações da sociedade civil para pressionar os tomadores de decisão e conscientizar sobre as barreiras de acesso por meio de campanhas na mídia e ações de defesa de direitos.

5. **Defender que governos nacionais e mecanismos de financiamento aloquem recursos adicionais** para ampliar a triagem e o diagnóstico da tuberculose e apoiar a implementação nacional de esquemas terapêuticos mais curtos para a tuberculose drogarresistente, como parte de um pacote abrangente de cuidados. Serão necessários recursos financeiros adicionais para apoiar o acesso a testes moleculares rápidos de sensibilidade a medicamentos e para financiar a atualização de diretrizes, treinamentos e outras atividades associadas à introdução de novas intervenções nos programas de controle da tuberculose. Evidências para embasar a defesa de recursos adicionais podem ser obtidas por meio de sistemas de monitoramento liderados pela comunidade, que acompanham a implementação nacional de esquemas de tratamento mais curtos, os desafios de acesso e as necessidades dos pacientes.

CAMPANHA É HORA DOS 5 DÓLARES

A campanha "É hora dos 5 dólares" conclama a empresa de diagnósticos Cepheid e sua controladora, a Danaher, a reduzir o preço do cartucho de teste GeneXpert para 5 dólares americanos. Segundo uma análise independente do custo de produtos vendidos (CPV), a produção de um teste GeneXpert custa à Cepheid menos de 5 dólares.[51] No entanto, durante uma década, a Cepheid cobrou de países de baixa e média renda o valor de 10 dólares por teste para tuberculose (TB) e resistência à rifampicina (uma margem de lucro de, pelo menos, 100%) e 15 dólares por teste para resistência à isoniazida e fluoroquinolonas (uma margem de lucro de 200%, no mínimo). Essa prática de preços abusivos tornou proibitiva a implementação de testes moleculares rápidos na escala necessária para alcançar todas as pessoas que deles necessitam. Cartas abertas enviadas à Cepheid e outros materiais da campanha, incluindo uma análise dos investimentos públicos no desenvolvimento das tecnologias de diagnóstico molecular GeneXpert, estão disponíveis em **https://www.msfaccess.org/time-for-5**.

Após intensa pressão de comunidades afetadas pela TB e da sociedade civil, o preço do teste da Cepheid para TB e resistência à rifampicina foi recentemente reduzido de 10 para 8 dólares.[52] Essa redução representa um avanço significativo que ajudará a ampliar o acesso. O Fundo Global estimou que a redução de preço permitiria a aquisição de mais 3,6 milhões de testes Xpert TB por ano (avaliados em 32 milhões de dólares).[53] Contudo, essa redução de 20% fica aquém das demandas das comunidades e da sociedade civil por testes de TB a 5 dólares e não se aplica ao teste da Cepheid para resistência à isoniazida e fluoroquinolonas (necessário para ampliar o acesso a esquemas de tratamento mais curtos para TB sensível e resistente a medicamentos) nem a testes para outras doenças. Reduzir o preço dos testes de TB e quebrar o monopólio de uma década da Cepheid no mercado de diagnósticos de TB através da concorrência e da introdução de novos testes moleculares rápidos será fundamental para expandir o acesso aos testes e ao diagnóstico de TB na escala necessária para erradicar a doença.

VI. SUPERAR A OPOSIÇÃO À IMPLEMENTAÇÃO DE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS MAIS CURTOS

Os ativistas ouvirão muitas justificativas para não implementar os esquemas de tratamento mais curtos recomendados pela OMS. Algumas dessas justificativas previstas estão descritas abaixo, juntamente com as evidências e os argumentos que os ativistas podem utilizar para refutá-las.

JUSTIFICATIVA: Não temos acesso a testes rápidos de resistência a fluoroquinolonas.

RESPOSTA: O acesso a testes rápidos de sensibilidade para fluoroquinolonas não deve atrasar o início do tratamento com os esquemas BPaLM ou BEAT Tuberculosis. É possível iniciar o tratamento com BPaLM ou BDLzLxC e, quando os resultados dos testes estiverem disponíveis, utilizá-los para determinar se moxifloxacino deve ser mantido ou retirado do esquema BPaLM, e se levofloxacino ou clofazimina devem ser retirados do esquema BEAT Tuberculosis. Do ponto de vista logístico, de abastecimento e da perspectiva de pacientes e profissionais de saúde, é mais fácil mudar de BPaLM para BPaL ou de BDLzLxC para BDLzC na presença de resistência a fluoroquinolonas do que mudar de um esquema de 9 a 11 meses para BPaL, BDLzC ou um esquema individualizado de 18 a 20 meses.

JUSTIFICATIVA: A linezolida e o esquema BPaL(M) são muito tóxicos/não são toleráveis.

RESPOSTA: A toxicidade geral do esquema BPaL(M) é muito menor do que a observada com outros esquemas recomendados pela OMS para a TB drogarresistente. A redução da dose de linezolida de 1.200 mg para 600 mg/dia melhorou significativamente a tolerabilidade do esquema BPaL(M) sem reduzir sua eficácia. No estudo ZeNix, entre os participantes que receberam linezolida na dose de 600 mg/dia por seis meses, a taxa de sucesso do tratamento foi de 90%. Além disso, no ZeNix, quando a linezolida foi administrada na dose de 600 mg/dia, apenas 13% dos participantes necessitaram de ajustes de dose ou interrupções (em comparação com 85% dos participantes no estudo Nix-TB expostos a 1.200 mg de linezolida por dia). Por desenho do estudo TB-PRACTECAL, a dose de linezolida foi reduzida de 600 mg para 300 mg após 16 semanas de tratamento; apenas 1,1% dos participantes necessitaram de interrupções no tratamento com linezolida com essa abordagem.[54] Os médicos relataram que os efeitos colaterais da linezolida são manejáveis com o uso de exames adequados para monitorar as reações adversas. A pretomanida foi associada à toxicidade hepática quando estudada em combinação com a pirazinamida para a TB sensível a medicamentos.[55] No entanto, a pirazinamida não faz parte do esquema BPaL(M), portanto, isso não é uma preocupação. No estudo TB-PRACTECAL, a taxa de toxicidade hepática relatada para o esquema BPaL(M) não diferiu daquela dos esquemas do braço de controle (4% x 11%). Os resultados de estudos sobre hormônios masculinos e sêmen em humanos dissiparam as preocupações quanto à toxicidade reprodutiva da pretomanida observada em ratos.

JUSTIFICATIVA: Existem muitos esquemas recomendados atualmente. Por que não pode haver apenas um?

RESPOSTA: A OMS recomenda seis esquemas mais curtos diferentes para o tratamento da TB drogarresistente, que apresentam desempenho semelhante, mas diferem em termos de duração, carga de comprimidos, frequência de consultas nas clínicas, exames de monitoramento, efeitos colaterais, interações medicamentosas, contraindicações e custo. É importante ressaltar que nem todo esquema é recomendado para todas as pessoas; por isso, a disponibilidade de múltiplos esquemas é extremamente importante. A decisão sobre qual esquema de tratamento utilizar deve ser compartilhada, levando em consideração os riscos e benefícios clínicos das diferentes opções, bem como as preferências e necessidades da pessoa em tratamento. É importante também manter o acesso a esquemas mais longos e individualizados, pois continuam sendo utilizados em situações de exposição prévia aos medicamentos ou de falta de resposta aos esquemas mais curtos, ou ainda quando há resistência adicional a fluoroquinolonas e outros medicamentos do grupo A (ou seja, TB XDR), intolerância aos principais medicamentos dos esquemas mais curtos ou doença grave, incluindo certos tipos de TB extrapulmonar.

JUSTIFICATIVA: São necessárias evidências específicas do país para ampliar o acesso a novos esquemas terapêuticos.

RESPOSTA: Estudos clínicos e estudos observacionais frequentemente recrutam participantes de múltiplos centros em vários países para garantir a inclusão de uma população diversa e representativa, assegurando que os resultados possam ser aplicados a diferentes populações, regiões geográficas e contextos. Os programas nacionais podem optar por realizar pesquisas operacionais para compreender melhor e otimizar a implementação de novos esquemas em seus contextos; porém, a realização de estudos clínicos locais não é necessária para estabelecer a segurança e a eficácia dos esquemas recomendados e pode retardar o acesso a esquemas de tratamento aprimorados. As diretrizes da OMS têm aplicação global.

JUSTIFICATIVA: Novos medicamentos contra a tuberculose (TB) devem ser "protegidos".

RESPOSTA: Os(as) profissionais de saúde e programas devem preocupar-se mais em proteger as pessoas com TB que atendem. O impulso de "proteger novos medicamentos" pode ter o efeito oposto, negando às pessoas o direito à saúde e ao benefício do progresso científico. A melhor maneira de proteger novos medicamentos é otimizar os esquemas terapêuticos em que são utilizados, e garantir que as pessoas com TB tenham acesso ininterrupto a medicamentos com garantia de qualidade e recebam o apoio adequado para concluir o tratamento. Reservar medicamentos para uso futuro em pacientes com TB, quando poderiam ser utilizados hoje para otimizar os resultados do tratamento de pessoas com TB drogarresistente, é uma violação dos direitos humanos.

JUSTIFICATIVA: Poucas crianças foram incluídas nos estudos; portanto, é melhor utilizar os esquemas mais antigos.

RESPOSTA: Pode haver mais experiência com os esquemas antigos, visto que existem e são utilizados há mais tempo, mas nunca passaram por avaliação criteriosa em populações pediátricas. Estudos bem controlados demonstram que os esquemas de seis a nove meses são não apenas tão eficazes quanto os esquemas antigos e mais longos, mas também mais seguros. Os medicamentos mais recentes apresentam menos efeitos colaterais do que alguns dos medicamentos antigos, como os agentes injetáveis que causam perda auditiva, e a etionamida, que provoca náuseas e vômitos. Os medicamentos mais recentes que compõem os esquemas de seis a nove meses foram estudados em crianças, estão disponíveis em apresentações pediátricas, são recomendados pela OMS para uso em crianças de todas as idades, e já foram utilizados no tratamento de milhares de crianças. Continuar utilizando os esquemas antigos em crianças não é uma prática recomendada nem baseada em evidências.

DESEJA MAIS INFORMAÇÕES??
Escreva para **communications@treatmentactiongroup.org**

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2025 update. Geneva: World Health Organization; 2025. https://iris.who.int/handle/10665/380799
2. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1061087/retrieve.
3. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. https://www.who.int/teams/glob-al-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022.
5. Bern-Thomas Nyang'wa. TB-PRACTECAL final efficacy and safety results. Presented at: 27th Annual Conference of the Union–North America Region. 2023 February 22-25; Vancouver, BC, Canada. https://bclung.ca/sites/default/files/4.%20220_Nyang%27wa.pdf.
6. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2022 Dec 22;387:2331–2343. doi: 10.1056/NEJMoa2117166.
7. Conradie F, Diacon A, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. 2020 March 5. N Engl J Med; 382:893–902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814
8. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2022 Sep 1;387:810–823. doi: 10.1056/NEJMoa2119430.
9. Conradie, Francesca (University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 10.
10. Guglielmetti L, Patil S, Panda S, et al. endTB-Q: Interim results of a randomised controlled trial testing a shorter treatment strategy for pre-XDR TB [LB02-1213-13]. Oral abstract presented at: Union Conference during the Union-CDC late-breaker. 2024 November 13; Bali, Indone-sia. https://unionconf2024.abstractserver.com/programme/#/details/presentations/2023.
11. Conradie F, Phillips P, Badet T, et al. High rate of successful outcomes treating RR-TB with a delamanid-bedaquiline regimen in BEAT Tuberculosis: an interim analysis. Presented at: Union World Conference on Lung Health during LBTB The Union/CDC late-breaker session on TB. 2022 November 11; virtual. https://theunion.floq.live/event/worldconf2022/dailyprogramme?objectClass=timeslot&objectId=62fb-512dec-b44417ab3bf64b&type=detail.
12. Conradie, Francesca (University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 10.
13. Conradie, Francesca (University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 10.
14. Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, et al. Bedaquiline, delamanid, linezolid and clofazimine for treatment of pre-extensively drug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis. 2022 Jun 29:ciac528. doi: 10.1093/cid/ciac528.
15. Mitnick C, Khan U, Guglielmetti L, et al. SP01 Innovation to guide practice in MDR/RR-TB treatment: efficacy and safety results of the endTB trial. Presented at: Union World Conference on Lung Health. 2023 November 15; Paris, France. https://theunion.floq.live/event/worldconf2023/symposia?objectClass=timeslot&objectId=64ef5819e0400915b209e22f&type=detail.
16. Guglielmetti L, Khan U, Velásquez G, et al. Nine-month, all-oral regimens for rifampicin-resistant tuberculosis. medRxiv preprint. 2024 January 29. doi: 10.1101/2024.01.29.24301679.
17. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116.
18. Ibid.
19. Ibid.
20. University of Liverpool. HIV Drug Interactions [Internet]. https://www.hiv-druginteractions.org/checker. [Cited 2023 August 25].
21. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis.
22. Phillips, Patrick (University of California, San Francisco, CA). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 11.
23. Guglielmetti L, Khan U, Velásquez GE, et al. Oral regimens for rifampin-resistant, fluoroquinolone-susceptible tuberculosis [Supplementary Appendix]. N Engl J Med. 2025 Jan 30;392(5):468-482. doi: 10.1056/NEJMoa2400327.
24. Stop TB Partnership Global Drug Facility. Medicines catalogue. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2023 September. https://www.stoptb.org/global-drug-facility-gdf/gdf-product-catalog.
25. Burke A, Alffenaar J, Denholm J. Evidence of safety for pretomanid and male reproductive health. Int J Tuberc Lung Dis. 2022;26(6):473–474.
26. Boekelheide K, Olugbosi M, Nedelman J, et al. Male reproductive hormones in patients treated with pretomanid. Int J Tuberc Lung Dis. 2022;26(6):558–565.
27. Howell, P. Results of studies on pretomanid: side effects on male fertility and PK/PD in female children. Presented during: WHO BPaLM Accelerator Call. 2024 May 28.
28. Conradie, Francesca (University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 10.
29. Mitnick, Carole (Harvard Medical School, Boston, MA). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 11.
30. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. Clin Infect Dis. 2021 Apr 1;72(7): 1158–1168. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa189.
31. Acquah R, Mohr-Holland E, Daniels J, et al. Outcomes of children born to pregnant women with drug-resistant tuberculosis treated with novel drugs in Khayelitsha, South Africa: a report of five patients. Pediatr Infect Dis J. 2021 May 1;40(5):e191–e192. doi: 10.1097/INF.0000000000003069.
32. Farrukh IL, Lachenal N, Adenov MM, et al. Pregnancy and birth outcomes in patients with multidrug-resistant tuberculosis treated with regi-mens that include new and repurposed drugs. Clin Infect Dis. 2024 Jan 15;78(1):144–148. doi: https://doi.org/10.1093/cid/ciad445.

33. Maugans C, Loveday M, Hlangu S, et al. Best practices for the care of pregnant people living with TB. Int J Tuberc Lung Dis. 2023 May 1;27(5):357–366. doi: 10.5588/ijtld.23.0031.
34. Ahmed S, Lachenal N, Moodliar R, et al. Pregnancy outcomes for patients treated with new and repurposed drugs for drug-resistant tuberculosis (OA 10-268-08). Presented at: Union World Conference on Lung Health. 2022 November 11; virtual.
35. Crocker-Buque T, Lachenal N, Narasimooloo C, et al. Pregnancy outcomes in multidrug-resistant tuberculosis in TB-PRACTECAL. Clin Infect Dis 2024 Aug 15;79(2): 569–570. doi: https://doi.org/10.1093/cid/ciad767.
36. Stephanie Seidel (TB Alliance, New York, NY). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2023 September 14.
37. U.S. Food and Drug Administration. Pretomanid label. 2019 August. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212862s000lbl.pdf.
38. World Health Organization. Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Rapid Communication, June 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. https://www.who.int/publications/i/item/B09123.
39. Dharmapuri Vachaspathi, T. 2024 TB diagnostics pipeline report. New York: Treatment Action Group; 2024 November. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2025/02/2024_pipeline_tb_diagnostics_final.pdf.
40. World Health Organization. Use of targeted next-generation sequencing to detect drug-resistant tuberculosis. Rapid Communication. Geneva: World Health Organization; 2023 July. https://www.who.int/publications/i/item/9789240076372.
41. World Health Organization. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021 June. https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173.
42. Stop TB Partnership. Plan an order. GDF estimated prices for select drug-resistant TB treatment regimens. https://www.stoptb.org/buyers/plan-order. [Cited 2025 February 6].
43. Stop TB Partnership. Plan an order. [Cited 2025 February 28].
44. Stop TB Partnership. Results of the Global Drug Facility's 2024 tender for delamanid: Frequently Asked Questions (FAQ). https://www.stoptb. org/faq-results-global-drug-facilitys-2024-tender-delamanid. [Cited 2025 February 6].
45. Gotham D, Fortunak J, Pozniak A, et al. Estimated generic prices for novel treatments for drug-resistant tuberculosis. J Antimicrob Chemother. 2017 Apr 1;72(4):1243–1252. doi: 10.1093/jac/dkw522.
46. Stop TB Partnership. Bedaquiline is accessible through GDF at new updated pricing. https://www.stoptb.org/what-we-do/facilitate-ac-cess-tb-drugs-diagnostics/global-drug-facility-gdf/new-tools/bedaquiline. [Cited 2025 February 7].
47. Médecins Sans Frontières Access Campaign. DR-TB drugs under the microscope. https://msfaccess.org/drtb-drugs-under-microscope.
48. TB Digital Adherence. Using digital technologies to support TB treatment. https://tbdigitaladherence.org/.
49. KNCV TB. TB stigma and discrimination. https://www.kncvtbc.org/en/tb-stigma/.
50. U.S. Agency for International Development. Delivering comprehensive supportive care to people with drug-resistant tuberculosis. 2019 Feb-ruary. https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00TNZK.pdf.
51. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Technical brief: Time for $5: GeneXpert diagnostic tests. 2019 December. https://msfaccess.org/time-for-5-brief.
52. Global Fund. Global Fund, Stop TB Partnership and USAID announce new collaboration with Danaher to reduce price and increase access to Cepheid's TB test [Press Release]. 2023 September 19. https://www.theglobalfund.org/en/news/2023/2023-09-19-global-fund-stop-tb-partnership-and-usaid-announce-new-collaboration-with-danaher-to-reduce-price-and-increase-access-to-cepheids-tb-test/.
53. Médecins Sans Frontières Access Campaign, Partners In Health, Treatment Action Group. Technical brief: hidden costs: GeneXpert tests and Danaher's delayed audit. 2024 September. https://www.msfaccess.org/hidden-costs-genexpert-tests-and-danahers-delayed-audit.
54. Bern-Thomas Nyang'wa (Médecins Sans Frontières, Amsterdam, NL). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2023 October 23.
55. Eristavi M, Variava E, Haraka F, et al. SimpliciTB results and hepatic safety of pretomanid regimens +/1 Pyrazinamide [OA-109]. Presented at: 2023 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections during Oral Abstracts Session-02 TB and Hepatitis. 2023 February 20; Seattle, Washington.

TAG

Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org
90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004
Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923
tag@treatmentactiongroup.org