



# Novos fármacos e fármacos repropostos para o tratamento da tuberculose multirresistente e extensivamente resistente

Denise Rossato Silva<sup>1,a</sup>, Margareth Dalcolmo<sup>2,b</sup>, Simon Tiberi<sup>3,c</sup>, Marcos Abdo Arbex<sup>4,5,d</sup>, Marcela Munoz-Torrico<sup>6,e</sup>, Raquel Duarte<sup>7,8,9,f</sup>, Lia D'Ambrosio<sup>10,11,g</sup>, Dina Visca<sup>12,h</sup>, Adrian Rendon<sup>13,i</sup>, Mina Gaga<sup>14,j</sup>, Alimuddin Zumla<sup>15,k</sup>, Giovanni Battista Migliori<sup>10,l</sup>

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Division of Infection, Barts Health NHS Trust, Royal London Hospital, London, United Kingdom.
4. Hospital Nestor Goulart Reis, Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo, Américo Brasiliense (SP) Brasil.
5. Faculdade de Medicina, Universidade de Araraquara – UNIARA – Araraquara (SP) Brasil.
6. Clínica de Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias – INER – Ciudad de México, México.
7. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia-Espinho, Porto, Portugal.
8. Epidemiology Research Unit – EpiUNIT – Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Portugal.
9. Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
10. WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Tradate, Italia.
11. Public Health Consulting Group, Lugano, Switzerland.
12. Division of Pulmonology, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Tradate, Italia.
13. Centro de Investigación, Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias, Hospital Universitario, Universidad de Monterrey, Monterrey, México.
13. 7th Respiratory Medicine Department, Athens Chest Hospital, Athens, Greece.
14. Division of Infection and Immunity, University College London and NIHR Biomedical Research Centre, UCL Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom.

Recebido: 1 dezembro 2017.  
Aprovado: 18 janeiro 2018.

Trabalho realizado no WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS – Tradate, Italia.

## Endereço para correspondência:

Giovanni Battista Migliori. WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Via Roncaccio, 16, 21049, Tradate, Italia. Tel.: 39 0331 829404. Fax.: 39 0331 829402. E-mail: giovannibattista.migliori@icsmaugeri.it  
Apoio financeiro: Nenhum.

- a. <http://orcid.org/0000-0003-0230-2734>; b. <http://orcid.org/0000-0002-6820-1082>; c. <http://orcid.org/0000-0001-9424-6551>;  
d. <http://orcid.org/0000-0003-3556-6875>; e. <http://orcid.org/0000-0002-8453-3634>; f. <http://orcid.org/0000-0003-2257-3099>;  
g. <http://orcid.org/0000-0002-7000-5777>; h. <http://orcid.org/0000-0003-2298-1623>; i. <http://orcid.org/0000-0001-8973-4024>;  
j. <http://orcid.org/0000-0002-9949-6012>; k. <http://orcid.org/0000-0002-5111-57>; l. <http://orcid.org/0000-0002-2597-574X>

## RESUMO

A tuberculose multirresistente (TB-MDR, do inglês *multidrug-resistant*) e a extensivamente resistente (TB-XDR, do inglês *extensively drug-resistant*) continuam representando um desafio para os clínicos e as autoridades de saúde pública. Infelizmente, embora haja relatos encorajadores de taxas de sucesso maiores, a taxa global de desfechos favoráveis do tratamento da TB-MDR/XDR é de apenas 54%, ou muito menor quando o espectro de resistência aos fármacos vai além do da TB-XDR. O tratamento da TB-MDR/XDR continua sendo uma tarefa difícil, em razão da alta incidência de eventos adversos, do longo tempo de tratamento, do alto custo dos esquemas utilizados e da drenagem dos recursos de saúde. Diversos ensaios e estudos foram realizados recentemente (alguns já publicados e outros em andamento), todos visando a melhorar os desfechos do tratamento da TB-MDR/XDR por meio da alteração da abordagem geral, redução do tempo de tratamento e desenvolvimento de um esquema universal. O objetivo desta revisão foi resumir o que se conseguiu até o momento, no que se refere a novos fármacos e fármacos repropostos, dando foco especial para delamanid, bedaquilina, pretomanida, clofazimina, carbapenêmicos e linezolida. Após mais de 40 anos de negligência, recentemente foi dada mais atenção à necessidade de novos fármacos para se combater a “praga branca”, e resultados promissores estão sendo relatados.

**Descritores:** Tuberculose/terapia; Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Tuberculose extensivamente resistente a drogas; Antituberculosos.

## INTRODUÇÃO

Em seu Relatório Global de Tuberculose de 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que houve 1,67 milhão de óbitos atribuídos à tuberculose em 2016, indicando que a chamada “praga branca” continua sendo uma prioridade de saúde pública.<sup>(1)</sup> Como 490.000 casos de tuberculose multirresistente (TB-MDR, do inglês *multidrug-resistant*; resistência a pelo menos isoniazida e rifampicina) foram relatados em 2016 e 6,2% desses casos foram atribuídos a infecção por cepas de tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR, do inglês *extensively drug-resistant*; isto é, cepas de TB-MDR com resistência adicional a fluoroquinolonas e a pelo menos um dos fármacos injetáveis de segunda linha), há uma grave preocupação de que a epidemia mundial esteja se tornando resistente aos tratamentos existentes. Infelizmente, embora haja relatos encorajadores de taxas maiores de sucesso,<sup>(2)</sup> a taxa global de desfechos favoráveis do tratamento da TB-MDR/XDR é de apenas 54%,<sup>(1)</sup> ou muito menor quando o espectro de resistência aos fármacos vai além do da TB-XDR.<sup>(3)</sup>

O tratamento da TB-MDR/XDR continua sendo uma tarefa difícil para os clínicos, em razão da alta incidência de eventos adversos, do longo tempo de tratamento, do alto custo dos esquemas utilizados e da drenagem dos recursos de saúde.<sup>(4-9)</sup> Diversos ensaios e estudos foram realizados recentemente (alguns já publicados e outros em andamento), todos visando a melhorar os desfechos do tratamento da TB-MDR/XDR por meio da alteração da abordagem global e talvez até da redução do tempo de tratamento.<sup>(1,4,10-12)</sup> O objetivo desta revisão foi resumir o que se conseguiu até o momento, no que se refere a novos fármacos e fármacos repropostos.

## MÉTODOS

Realizamos uma revisão não sistemática da literatura, utilizando o Google, o Google Scholar, a base de dados PubMed e o site ClinicalTrials.gov, para a identificação de relatos em inglês, espanhol ou português publicados entre 1º de novembro de 2014 e 1º de novembro de 2017. Inúmeras buscas foram realizadas utilizando-se os seguintes termos: "TB", "MDR-TB", "XDR-TB", "drugs", "trials" e "drug development". Buscas individuais também foram realizadas para os seguintes novos fármacos ou fármacos repropostos para tuberculose: bedaquilina, delamanid, clofazimina, levofloxacina, moxifloxacina, pretomanida (anteriormente conhecida como Pa-824), pirazinamida, rifapentina, rifampicina, linezolida, delpazolida, sutezolida, carbapenêmicos, imipenem, meropenem, ertapenem e faropenem. Também realizamos uma busca no Relatório Global de Tuberculose da OMS de 2017 por informações sobre novos fármacos e fármacos repropostos, bem como em sites relevantes: *Global Alliance for Tuberculosis Drug Development (TB Alliance, Aliança Global para o Desenvolvimento de Fármacos contra a Tuberculose)*; *Unitaid*; *Treatment Action Group (Grupo de Ação de Tratamento)*; e *Stop TB Partnership Working Group on New Drugs (Grupo de Trabalho sobre Novos Fármacos da Parceria Stop TB)*. As apresentações orais e os pôsteres apresentados na conferência da *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD, União Internacional contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares)* de 2017 também foram revisados. Empregamos definições aceitas pela OMS.<sup>(13)</sup> Os resultados das buscas estão divididos em três tópicos principais: fármacos repropostos, novos fármacos e ensaios.

## FÁRMACOS REPROPOSTOS

A clofazimina é uma rriminofenazina originalmente utilizada para tratar a hanseníase. Não é tradicionalmente utilizada contra a tuberculose, pois tem pouca atividade bactericida. No entanto, estudos recentes mostraram que ela tem potenciais de esterilização e de encurtamento do tratamento, embora os mecanismos de ação ainda não estejam totalmente esclarecidos. A clofazimina escurece a pele (um efeito colateral que é inaceitável para uma proporção significativa dos pacientes). A clofazimina também pode causar desconforto gastrointestinal e prolonga o intervalo QT (o tempo entre o início da onda Q e o final da onda T no eletrocardiograma). Além disso, pode ocorrer resistência cruzada entre a clofazimina e a bedaquilina. Um ensaio de fase 1 de uma molécula modificada, a TBI-166, concebido para reduzir a ocorrência de escurecimento da pele, encontra-se atualmente em andamento.<sup>(14)</sup> O maior estudo sobre a clofazimina realizado no Brasil conseguiu uma taxa de sucesso de 62%, confirmando resultados anteriores em coortes menores.<sup>(15)</sup> A clofazimina, que estava no grupo 5 de fármacos da classificação anterior da OMS, está atualmente classificada como fármaco do Grupo C

da OMS (outros agentes centrais de segunda linha), conforme mostrado no Quadro 1.

Em razão da sua potente beta-lactamase, BlaC, os carbapenêmicos não são ativos contra o *Mycobacterium tuberculosis*; tornam-se ativos na presença do ácido clavulânico, causando ruptura da parede celular via modulação do peptidoglicano e tornando-se então fortemente bactericidas. Estão atualmente no Grupo D3 da OMS (fármacos não centrais), e a combinação de carbapenêmico com clavulanato provou ser ativa contra TB-MDR/XDR, com excelente tolerabilidade.<sup>(16-18)</sup> As principais desvantagens dos carbapenêmicos são seu alto custo, sua possível contribuição para maior resistência antimicrobiana em bactérias comensais e a necessidade de administração parenteral. Infelizmente, o faropenem, um carbapenêmico oral, não se mostrou ativo contra o *M. tuberculosis*. No entanto, o ertapenem recentemente mostrou ser uma opção adequada de "troca de terapia" para administração por via intramuscular ou intravenosa uma vez por dia em casa.<sup>(19)</sup>

A linezolida, uma oxazolidinona, inibe a subunidade 50S do ribossomo na síntese proteica, demonstra eficácia antimicrobiana e está incluída em muitos esquemas de fármacos em ensaios.<sup>(20)</sup> No entanto, seu perfil de toxicidade limita seu uso para além da tuberculose resistente. No passado, a OMS classificava a linezolida como fármaco do Grupo 5, enquanto agora ela é considerada um agente central de segunda linha, no novo Grupo C da OMS (Quadro 1). A sutezolida e a delpazolida são duas oxazolidinonas de geração mais recente utilizadas em ensaios clínicos iniciais; a esperança é que sejam tão eficazes quanto à linezolida e menos tóxicas. Embora ainda não sejam recomendados pela OMS, os inibidores de bomba de efluxo como o verapamil e a tioridazina possivelmente têm um papel na redução da resistência a fármacos como a bedaquilina e no aumento da atividade antimicrobiana desses fármacos.<sup>(21,22)</sup>

## NOVOS FÁRMACOS

### Bedaquilina

A bedaquilina é uma nova diarilquinolina com atividade específica contra micobactérias, pois inibe a adenosina trifosfato sintase mitocondrial. Atualmente, a OMS recomenda o uso da bedaquilina para o tratamento da TB-MDR/XDR apenas em combinação com três outros fármacos eficazes, excluindo-se o delamanid (Quadros 1 e 2). Uma recente revisão sistemática sobre o uso da bedaquilina foi publicada no *European Respiratory Journal* em 2017, atualizando os resultados de uma revisão realizada em 2016.<sup>(23,24)</sup>

Até setembro de 2017, estima-se que mais de 10.000 casos de TB-MDR tenham sido tratados com bedaquilina, a grande maioria na África do Sul.<sup>(25)</sup> Preocupações quanto à segurança da bedaquilina se basearam nos 10 óbitos (tardios) que ocorreram no braço intervencionista do ensaio de fase 2b (C208) e no risco de prolongamento do Q.<sup>(26)</sup>

**Quadro 1.** Categorização da Organização Mundial da Saúde para fármacos antituberculose de segunda linha recomendados para o tratamento da tuberculose resistente à rifampicina e da tuberculose multirresistente.<sup>(4)</sup>

Grupo A	Fluoroquinolonas	Levofloxacina* Moxifloxacina* Gatifloxacina* <sup>†</sup>
Grupo B	Aminoglicosídeos	Amicacina* Capreomicina Canamicina (Estreptomicina) <sup>‡</sup>
Grupo C	Outros agentes centrais de segunda linha	Etionamida/protionamida Cicloserina/terizidona Linezolida* Clofazimina*
Grupo D	Agentes adjuvantes (esquema não central para TB-MDR)	D1 Pirazinamida Etambutol Isoniazida em altas doses D2 Bedaquilina <sup>§</sup> Delamanid <sup>§</sup> D3 Ácido para-aminossalicílico Imipenem mais cilastatina (requer clavulanato)* Meropenem (requer clavulanato)* Amoxicilina mais clavulanato* Tioacetazona* <sup>  </sup>

TB-MDR: tuberculose multirresistente (do inglês *multidrug-resistant*). \*Antibióticos repropostos. <sup>†</sup>Não disponível no mercado. <sup>‡</sup>Resistência significativa, não recomendado. <sup>§</sup>Aprovado, mas ainda sob investigação. <sup>||</sup>Não para uso em pessoas vivendo com HIV.

Recentemente, um grande estudo observacional retrospectivo relatou os desfechos de 428 casos de TB-MDR tratados com esquemas contendo bedaquilina em 15 países sob condições específicas.<sup>(2)</sup> As taxas de conversão da baciloscopia e cultura do escarro alcançadas ao final do tratamento foram de 88,7% e 91,2%, respectivamente; a taxa de sucesso na coorte como um todo foi de 77%, 10% maior do que a relatada no estudo realizado na África do Sul.<sup>(25)</sup> O risco de prolongamento do QT parece ser menor do que se pensava inicialmente: a bedaquilina foi interrompida por causa de efeitos colaterais em apenas 5.8% dos casos. Um paciente faleceu após ter apresentado anormalidades eletrocardiográficas, que não se mostraram relacionadas à bedaquilina.<sup>(2)</sup>

A bedaquilina, que está sendo estudada atualmente no ensaio Nix-TB da *TB Alliance*, é eficaz no tratamento de casos de TB-XDR e de pré-TB-XDR (resistência a fluoroquinolonas ou fármacos injetáveis), bem como no tratamento de pacientes que sofrem de intolerância medicamentosa ou não respondem ao tratamento prescrito. O Nix-TB é um ensaio aberto e de braço único que avalia o esquema de 6 meses com bedaquilina, pretomanida e linezolida (600 mg duas vezes ao dia); se os pacientes persistem com cultura de escarro positiva após 4 meses de tratamento, os fármacos são administrados por mais 3 meses.<sup>(27)</sup> Os dados mais recentes do ensaio Nix-TB (relatados em 2017) mostram que 26 (86,7%) dos 30 pacientes que concluíram o

tratamento permaneceram livres de recidivas nos 6 meses subsequentes de acompanhamento, embora 4 pacientes tenham falecido na fase inicial do tratamento. É importante mencionar que houve conversão da cultura em todos os pacientes até o 4º mês, a qual ocorreu nas primeiras 8 semanas de tratamento em 65%.<sup>(28)</sup> Em novembro de 2017, o ensaio Nix-TB deu lugar ao novo ensaio ZeNix, que visa a avaliar diferentes doses de linezolida.

Entre os ensaios existentes avaliando a bedaquilina, os mais relevantes são o ensaio *Standard Treatment Regimen of Anti-Tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB* (STREAM, Esquema de Tratamento Padrão com Fármacos Antituberculose para Pacientes com TB-MDR), que está em andamento (no estágio II), com resultados esperados até 2021<sup>(29)</sup>; o ensaio NEXT<sup>(30)</sup>; o *Pragmatic Clinical Trial for a More Effective Concise and Less Toxic MDR-TB Treatment Regimen* (TB-PRACTECAL, Ensaio Clínico Pragmático para um Esquema de Tratamento para TB-MDR Mais Eficaz, Conciso e Menos Tóxico)<sup>(31)</sup>; e o ensaio *Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB* (endTB, Avaliando Fármacos Recentemente Aprovados para TB Multirresistente).<sup>(32)</sup>

O ensaio (aberto) NEXT avalia um esquema sem injeções que consiste em 6-9 meses de tratamento com bedaquilina, etionamida (ou isoniazida em altas doses), linezolida, levofloxacina e pirazinamida, em comparação com o recentemente introduzido esquema mais curto

da OMS disponível para uso em pacientes com TB-MDR que preenchem critérios específicos. O TB-PRACTECAL, que é um ensaio de fase 2-3 com delineamento adaptativo, visa a avaliar a segurança e eficácia do esquema de 6 meses de tratamento com bedaquilina, pretomanida e linezolida, com ou sem moxifloxacina ou clofazimina, administrado em pacientes adultos com TB-MDR/XDR. O endTB, um ensaio de fase 3, é delineado para avaliar diferentes esquemas (contendo bedaquilina, delamanid ou ambos; moxifloxacina ou levofloxacina; e pirazinamida mais linezolida, clofazimina ou ambas), em diversas combinações, em comparação com o esquema individualizado padrão, quanto a sua eficácia no tratamento da TB-MDR/XDR.

Os achados iniciais do ensaio de fase 2 NC-005, em andamento, conforme relatados em 2017, sugerem que a combinação de bedaquilina, pretomanida, moxifloxacina e pirazinamida (o esquema BPamZ) tem boa atividade bactericida e parece ser bem tolerada.<sup>(33)</sup> Outro ensaio de fase 3,<sup>(34)</sup> realizado pela *TB Alliance*, está avaliando ainda mais esse esquema por meio do estudo dos efeitos de diferentes doses de linezolida (variando de 600 a 1.200 mg/dia) para determinar a dose e tempo de tratamento ideais.

O estudo A5343 do *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG, Grupo de Ensaio Clínicos em AIDS) visa a avaliar a combinação de delamanid e bedaquilina dentro do esquema mais curto da OMS para TB-MDR. Em seus três braços, avalia o uso de bedaquilina, delamanid e uma combinação dos dois; a clofazimina é retirada para prevenir o aumento do prolongamento do QT.

Uma revisão sistemática de casos publicados tratados com bedaquilina forneceu, pela primeira vez, detalhes sobre o prolongamento do QT.<sup>(26)</sup> Os autores dessa revisão constataram que informações sobre prolongamento do QT  $\geq 450$  ms estavam disponíveis para apenas 35 (10,6%) de 329 casos, e que informações sobre prolongamento do QT  $\geq 500$  ms estavam disponíveis para apenas 42 (3,2%) de 1.293 casos. Embora a bedaquilina tenha sido suspensa por causa de efeitos colaterais em 44 (3,4%) de 1.293 casos, ela foi suspensa especificamente por causa do prolongamento do QT em apenas 8 (0,9%) de 857 casos. É importante mencionar que a bedaquilina foi reiniciada em 2 desses 8 casos.

### Delamanid

O delamanid, que é da mesma classe de fármacos que o metronidazol (a dos nitroimidazólicos), inibe a biossíntese do ácido micólico. Para o tratamento da TB-MDR/XDR, a OMS recomenda o delamanid apenas se ele for utilizado em combinação com três outros fármacos de eficácia comprovada, excluindo-se a bedaquilina (Quadros 1 e 2).

Estima-se que aproximadamente 700 pacientes tenham realizado tratamento com delamanid até o final de 2017, seja através dos projetos dos *Médecins sans Frontières* (Médicos sem Fronteiras) ou do programa de uso compassivo da *European Respiratory*

*Society/TB Consilium* da OMS.<sup>(25,35,36)</sup> O ensaio de fase 3 do delamanid, batizado de Otsuka, aparece como “concluído” no ClinicalTrials.gov, e espera-se que os resultados finais sejam submetidos para publicação no primeiro ou segundo trimestre de 2018. Resultados encorajadores foram apresentados na Conferência da IUATLD em Guadalajara, no México, em outubro de 2017.<sup>(37-40)</sup> Os estudos Otsuka do delamanid forneceram resultados consistentes com uma alta proporção de desfechos favoráveis: 74,5% (192 casos) no ensaio de fase 2 204<sup>(37)</sup>; 81,4% (339 casos) no ensaio de fase 2 213<sup>(38)</sup>; e 84,2% (19 casos) em um estudo programático realizado na Letônia.<sup>(39)</sup> Os resultados dos casos de uso compassivo são encorajadores, sendo que houve conversão da cultura de escarro em 53 (80,3%) dos 66 casos avaliados.<sup>(40)</sup>

Há dados que apoiam a eficácia e segurança do delamanid em crianças acima dos 6 anos de idade. O ensaio 232, que avalia o perfil farmacocinético e de segurança de 18 dias em um grupo de peso específico, deve disponibilizar resultados em 2018.<sup>(41,42)</sup> O ensaio Otsuka 233 está em andamento, avaliando o perfil farmacocinético e de segurança de 6 meses em todos os grupos de peso pediátricos, com resultados esperados para 2020. O delamanid também está sendo testado em uma série de novos ensaios, com especial destaque para o ensaio endTB (Quadro 2). O ensaio MDR-END está avaliando esquemas de 9 e 12 meses contendo delamanid, linezolida, levofloxacina e pirazinamida. O ensaio H-35265 avaliará os mesmos esquemas avaliados no ensaio MDR-END, com braços para diversas durações mais curtas.

O tratamento combinando bedaquilina e delamanid foi avaliado recentemente, embora, na ausência de dados de ensaios, ele ainda não seja recomendado. No entanto, evidências recentes sugerem que a combinação bedaquilina-delamanid possivelmente seja mais bem tolerada do que se considerava anteriormente. Em um estudo, relatou-se prolongamento do QT em apenas 1 de 5 casos,<sup>(43)</sup> e a condição era transitória, sendo reduzida após uma curta interrupção do fármaco e a inclusão do verapamil no esquema, sem consequência clínicas, conforme relatado em um segundo estudo desse mesmo caso.<sup>(44)</sup> Há dois ensaios que estão atualmente recrutando pacientes para um estudo da combinação bedaquilina-delamanid, embora resultados não sejam esperados até 2020 ou 2021.<sup>(45)</sup> Embora não recomende o uso da combinação bedaquilina-delamanid, a OMS reconhece que os médicos possivelmente necessitem de orientação e forneceu recomendações, incluindo o monitoramento ativo de segurança dos fármacos, que poderia proporcionar uma coleta de dados de segurança de fase 4 mais rápida e robusta.<sup>(46,47)</sup>

### Pretomanida

A pretomanida é um nitroimidazol (da mesma classe que o delamanid), desenvolvida pela *TB Alliance* para testar três diferentes esquemas para o tratamento da tuberculose sensível bem como da TB-MDR. Resultados promissores do ensaio NC-005 apoiam o uso do

**Quadro 2.** Pipeline de desenvolvimento de fármacos contra a tuberculose: classe do fármaco, alvo e fase do ensaio.

Classe	Fármaco(s)	Alvo	Fase	Observações
Diarilquinolina	Bedaquilina	ATP sintase	3	Aprovação condicional de comercialização
Imidazopiridina amida	Q203	Visa à subunidade do citocromo b do complexo do citocromo bc1, essencial para a cadeia respiratória de elétrons, também esgota o ATP intracelular	1	Estudo de fase 1 de escalonamento de dose em andamento (NCT02858973)
		Atividade semelhante à da bedaquilina		Estudo de atividade bactericida precoce que se espera que seja iniciado antes do final de 2017
Nitroimidazol	Delamanid	Inibir a síntese da parede celular e a respiração celular	3	Aprovação condicional de comercialização
	Pretomanida		3	Aguardando aprovação reguladora
Oxazolidinona	Sutezolidia	Síntese proteica no ribossomo 23s	2a	Redução significativa das contagens de unidades formadoras de colônias em estudo sobre atividade bactericida precoce
	Delpazolidia (LCB01-0371)		2	Fase 1a concluída apenas recentemente (NCT03199313), em razão de problemas de licenciamento
1,2-etilenodiamina	SQ109	Inibir a síntese da parede celular (MmpL3)	2-3	Estudo de fase 2 de segurança e atividade bactericida precoce do fármaco que se espera que seja concluído no final de 2017
	PBTZ169		2	Pode ser sinérgico com bedaquilina
Benzotiazinona	OPC-167832	Inibidores DprE1 (inibir a síntese da parede celular)	1	Dois braços contendo SQ109 de um ensaio PanACEA que testava rifampicina em altas doses foram interrompidos precocemente pois os limites pré-especificados de eficácia não foram atingidos
	TBA-7371		1	Sinergias com bedaquilina e clofazimina
Riminofenazina	TBI-166	Membrana externa, cadeia respiratória bacteriana e transportadores de íons	1	Codesenvolvido como fármaco complementar ao delamanid considerando-se um esquema para pantuberculose
Oxaborol	GSK 070, GSK 3036656	Síntese proteica (leucil-RNAt sintetase)	1	Iniciado ensaio de fase 1a (NCT03199339)
				Análogo melhorado da clofazimina
				Início da fase 1 na China em outubro de 2017
				Fase 1 concluída (NCT03075410)

ATP: adenosina trifosfato.

esquema BPamZ.<sup>(33)</sup> No ensaio *Shortening Treatments by Advancing Novel Drugs* (STAND, Encurtamento dos Tratamentos por meio do Avanço de Novos Fármacos), ensaio de fase 3, a pretomanida está sendo combinada com moxifloxacina e pirazinamida em esquemas de tratamento com duas durações distintas (4 e 6 meses). No ensaio Nix-TB, a pretomanida é um dos fármacos centrais. A *TB Alliance* também planeja estudar a combinação bedaquilina-moxifloxacina e pirazinamida dentro do ensaio NC-008. O ensaio NC-008 SimpliciTB é um ensaio de fase 3 que testa um esquema incluindo pretomanida e bedaquilina. A pretomanida está sendo

estudada em múltiplos braços no ensaio de fase 2-3 TB-PRACTECAL.

## ENSAIOS EXISTENTES

Um resumo dos ensaios mais importantes é apresentado no Quadro 2. Há diversos ensaios em andamento que visam a identificar o melhor meio de se manejar a infecção por cepas de tuberculose monorresistentes à isoniazida.<sup>(48-50)</sup> Os ensaios ACTG 5312 e NEXT estão avaliando os efeitos da isoniazida em altas doses quando se identifica resistência de

baixo nível. Os ensaios RIFASHORT e STAND são centrados no encurtamento do atual esquema de tratamento pan-sensível enquanto analisam o papel da rifapentina, da rifampicina em altas doses e de um esquema completamente novo. Um recente ensaio de fase 2 demonstrou que uma alta dose de rifampicina (20 mg/kg) não aumentou a taxa de eventos adversos, embora a eficácia tenha permanecido a mesma.<sup>(51)</sup>

O ensaio PanACEA testou três diferentes doses de rifampicina ((35, 20 e 10 mg/kg) em comparação com o esquema padrão. Os autores constataram que o tempo de conversão da cultura foi menor no braço 35 mg/kg e que a inclusão de SQ109 e moxifloxacina não aumentou a eficácia do esquema.<sup>(52)</sup>

No ensaio TBTC S31/ACTG A5349, um ensaio de fase 3, a rifapentina está sendo testada na dose padrão de 1.200 mg/dia.<sup>(53)</sup> O ensaio de fase 2c estratégia TRUNCATE-TB testará a possibilidade de se encurtar o tratamento da tuberculose sensível para 2 meses por meio da combinação de fármacos novos e fármacos repropostos, incluindo as rifamicinas.<sup>(54)</sup> Recentemente, houve melhora dos desfechos do tratamento com o uso da rifabutina.<sup>(55)</sup>

O ensaio de fase 2 Opti-Q foi delineado para identificar a dose diária ideal de levofloxacina (11, 14, 17 ou 20 mg/kg) para o tratamento da TB-MDR.<sup>(56)</sup> A levofloxacina também está sendo estudada nos ensaios H-35265, NEXT, STREAM e MDR-END.<sup>(57)</sup>

A moxifloxacina está em avaliação em diferentes ensaios como substituta para a isoniazida ou etambutol em casos monorresistentes ou em pacientes com problemas de tolerabilidade. A OMS lançou recentemente o chamado “esquema mais curto”, também conhecido como “esquema Bangladesh”, que é um esquema padronizado de 9 a 11 meses — que consiste em 4-6 meses de tratamento com gatifloxacina/moxifloxacina, canamicina/amicacina, etionamida/protonamida, clofazimina, isoniazida em altas doses (10 mg/kg, máximo de 600 mg/dia), etambutol e pirazinamida, seguido de 5 meses de tratamento com gatifloxacina/moxifloxacina, clofazimina, etambutol

e pirazinamida.<sup>(58,59)</sup> O regime mais curto é indicado para todos os pacientes com TB-MDR pulmonar ou tuberculose resistente à rifampicina (excluindo-se mulheres grávidas e pacientes com tuberculose extrapulmonar), não tratada anteriormente com fármacos de segunda linha e sensível a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos.<sup>(4)</sup> É importante que testes de resistência adequados sejam realizados para se evitar resistência adicional.<sup>(60-62)</sup> Uma meta-análise recente relatou que esquemas mais curtos são eficazes, embora falhas e recidivas tenham sido associadas à resistência às fluoroquinolonas (OR = 46).<sup>(63)</sup>

Há dados limitados disponíveis sobre o uso de esquemas mais curtos.<sup>(64-67)</sup> Resultados provisórios do ensaio STREAM, apresentados na Conferência da IUATLD em Guadalajara, não demonstraram inferioridade dos esquemas mais curtos em comparação com o esquema mais longo e individualizado da OMS, sendo que desfechos favoráveis foram alcançados em aproximadamente 78.1% dos pacientes tratados com o esquema mais curto, contra 80.6% dos tratados com o esquema mais longo.<sup>(68)</sup> A proporção de pacientes que apresentaram prolongamento do QT corrigido foi maior entre os pacientes tratados com o esquema mais curto do que entre os tratados com o esquema mais longo. O segundo estágio do ensaio está avaliando o papel da bedaquilina dentro do esquema mais curto.

Em conclusão, após mais de 40 anos de negligência, a OMS e organizações parceiras agora estão dando mais atenção à necessidade de fármacos e esquemas novos e melhores para se combater a “praga branca”. Esperam-se resultados favoráveis.

## AGRADECIMENTOS

O trabalho é parte de um projeto organizado em conjunto pela *European Respiratory Society*, a *Asociación Latinoamericana del Tórax* e a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2017 [cited 2017 Oct 30]. Global tuberculosis report 2017; [about 2 screens]. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
- Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J.* 2017;49(5). pii: 1700387. <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>
- Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013;42(1):169-179. <https://doi.org/10.1183/09031936.00136312>
- Falzon D, Schönemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J.* 2017;49(3). pii: 1602308. <https://doi.org/10.1183/13993003.02308-2016>
- Winters N, Butler-Laporte G, Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1461-70. <https://doi.org/10.1183/13993003.00649-2015>
- Diel R, Rutz S, Castell S, Schaberg T. Tuberculosis: cost of illness in Germany. *Eur Respir J.* 2012;40(1):143-51. <https://doi.org/10.1183/09031936.00204611>
- Diel R, Vandeputte J, de Vries G, Stillo J, Wanlin M, Nienhaus A. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation. *Eur Respir J.* 2014;43(2):554-65. <https://doi.org/10.1183/09031936.00079413>
- D'Ambrosio L, Bothamley G, Caminero Luna JA, Duarte R, Guglielmetti L, Mu-oz Torrico M, et al. Team approach to manage difficult-to-treat TB cases: experiences in Europe and beyond. *Rev Port Pneumol* (2006). 2017. pii: S2173-5115(17)30163-X. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.10.005>
- Blasi F, Dara M, van der Werf MJ, Migliori GB. Supporting TB clinicians managing difficult cases: the ERS/WHO Consilium. *Eur Respir J.* 2013;41(3):491-4. <https://doi.org/10.1183/09031936.00196712>
- Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, Migliori GB. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J.* 2017;50(1). pii:

1700648. <https://doi.org/10.1183/13993003.00648-2017>
11. Global Alliance for Public Relations and Communications Management [homepage on the Internet]. Lugano: the Alliance. [updated 2017 Nov 19; cited 2017 Nov 21]. Available from: <http://www.globalalliancepr.org/>
  12. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda: National Library of Medicine (US). [updated 2017 Nov 19; cited 2017 Nov 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
  13. World Health Organization. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017.
  14. Lu Y, Zheng M, Wang B, Fu L, Zhao W, Li P, et al. Clofazimine analogs with efficacy against experimental tuberculosis and reduced potential for accumulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;65(5):5185-93. <https://doi.org/10.1128/AAC.00699-11>
  15. Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Rocha JL, Borga L, et al. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil. *Eur Respir J*. 2017;49(3). pii: 1602445. <https://doi.org/10.1183/13993003.02445-2016>
  16. Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Abdo Arbex M, Alarcon Arrascaue E, et al. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate- versus meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1758-66. <https://doi.org/10.1183/13993003.00214-2016>
  17. Tiberi S, Payen MC, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Alarcon Guizado V, Alffenaar JW, et al. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1235-43. <https://doi.org/10.1183/13993003.02146-2015>
  18. Diacon AH, van der Merwe L, Barnard M, von Groote-Bidingmaier F, Lange C, Garcia-Basteiro AL, et al.  $\beta$ -Lactams against Tuberculosis—New Trick for an Old Dog? *N Engl J Med*. 2016;375(4):393-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1513236>
  19. Tiberi S, D'Ambrosio L, De Lorenzo S, Viggiani P, Centis R, Sotgiu G, et al. Ertapenem in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: first clinical experience. *Eur Respir J*. 2016;47(1):333-6. <https://doi.org/10.1183/13993003.01278-2015>
  20. Sotgiu G, Pontali E, Migliori GB. Linezolid to treat MDR-/XDR-tuberculosis: available evidence and future scenarios. *Eur Respir J*. 2015;45(1):25-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145014>
  21. Te Brake LHM, de Knecht GJ, de Steenwinkel JE, van Dam TJP, Burger DM, Russel FGM, et al. The Role of Efflux Pumps in Tuberculosis Treatment and Their Promise as a Target in Drug Development: Unraveling the Black Box. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018;58:271-291. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052438>
  22. Amaral K, Viveiros M. Thioridazine: A Non-Antibiotic Drug Highly Effective, in Combination with First Line Anti-Tuberculosis Drugs, against Any Form of Antibiotic Resistance of Mycobacterium tuberculosis Due to Its Multi-Mechanisms of Action. *Antibiotics (Basel)*. 2017;6(1). pii: E3. <https://doi.org/10.3390/antibiotics6010003>
  23. Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2016;47(2):394-402. <https://doi.org/10.1183/13993003.01891-2015>
  24. Pontali E, D'Ambrosio L, Centis R, Sotgiu G, Migliori GB. Multidrug-resistant tuberculosis and beyond: an updated analysis of the current evidence on bedaquiline. *Eur Respir J*. 2017;49(3). pii: 1700146. <https://doi.org/10.1183/13993003.00146-2017>
  25. DR-TB Scale-Up Treatment Action Team (DR-TB STAT) [homepage on the Internet]. [updated 2017 Sep; cited 2017 Nov 21]. Country Updates. Available from: <http://drtb-stat.org/country-updates/>
  26. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2017;50(5). pii: 1701462. <https://doi.org/10.1183/13993003.01462-2017>
  27. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2018 Jan 26; cited 2017 Nov 21]. A Phase 3 Study Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis; Identifier NCT02333799; [about 13 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799?term=NCT02333799&rank=1>
  28. Conradie F, Diacon AH, Everitt D, Mendel C, van Niekerk C, Howell P, et al. The NIX-TB trial of pretomanid, bedaquiline and linezolid to treat XDR-TB. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [proceedings on the Internet]; 2017 Feb 13-16; Seattle (WA), USA. Abstract Number 80LB. [cited 2017 Nov 21]. Available from: <http://www.croiconference.org/sessions/nix-tb-trial-pretomanid-bedaquiline-and-linezolid-treat-xdr-tb>
  29. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2018 Jan 11; cited 2017 Nov 21]. The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB (STREAM); Identifier NCT02409290; [about 22 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409290?term=NCT02409290&rank=1>
  30. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2016 Oct 26; cited 2017 Nov 21]. An Open-label RCT to Evaluate a New Treatment Regimen for Patients With Multi-drug Resistant Tuberculosis (NEXT); Identifier NCT02454205; [about 14 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454205?term=NCT02454205&rank=1>
  31. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2017 Jan 18; cited 2017 Nov 21]. Pragmatic Clinical Trial for a More Effective Concise and Less Toxic MDR-TB Treatment Regimen(s) (TB-PRACITECAL); Identifier NCT02589782; [about 14 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782?term=NCT02589782&rank=1>
  32. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2017 Nov 17; cited 2017 Oct 15]. Evaluating Newly Approved Drugs for Multidrug-resistant TB (endTB); Identifier NCT02754765; [about 16 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765?term=NCT02754765&rank=1>
  33. Dawson R, Harris K, Conradie A, Burger D, Murray S, Mendel C, et al. Efficacy Of Bedaquiline, Pretomanid, Moxifloxacin & PZA (BPAMZ) Against DS- & MDR-TB. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [proceedings on the Internet]; 2017 Feb 13-16; Seattle, Washington. Abstract Number 724LB. [cited 2017 Oct 18]. Available from: <http://www.croiconference.org/sessions/efficacy-bedaquiline-pretomanid-moxifloxacin-pza-bpamz-against-ds-mdr-tb>
  34. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2018 Feb 8; cited 2017 Oct 15]. Safety and Efficacy of Various Doses and Treatment Durations of Linezolid Plus Bedaquiline and Pretomanid in Participants With Pulmonary TB, XDR-TB, Pre- XDR-TB or Non-responsive/Intolerant MDR-TB (ZeNix); Identifier NCT03086486. [about 20 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086486>
  35. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2014 [cited 2017 Oct 18]. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance [Adobe Acrobat document, 80p.]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO\\_HTML\\_TB\\_2014.23\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTML_TB_2014.23_eng.pdf)
  36. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur Respir J*. 2016;48(3):938-43. <https://doi.org/10.1183/13993003.00705-2016>
  37. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1393-400. <https://doi.org/10.1183/09031936.00125812>
  38. McKay B. New Treatments for Drug-Resistant TB Get a Boost. Posted on October 23, 2017 *The Wall Street Journal*. 2017 Oct 13.
  39. Kuksa L, Barkane L, Hittel N, Gupta R. Final treatment outcomes of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Latvia receiving delamanid-containing regimens. *Eur Respir J*. 2017;50(5). pii: 1701105. <https://doi.org/10.1183/13993003.01105-2017>
  40. Hafkin J, Hittel N, Martin A, Gupta R. Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use. *Eur Respir J*. 2017 Jul 27;50(1). pii: 1700311. <https://doi.org/10.1183/13993003.00311-2017>
  41. Hafkin J, Frias M, Hesseling A, Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, Gler M, et al. Pharmacokinetics and safety of delamanid in pediatric MDR-TB patients: ages 6–17 years. In: Proceedings of the 55th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC);

- 2015 Sep 17-21; San Diego (CA), USA.
42. Hafkin J, Frias M, De Leon A, Hittel N, Geiter L, Wells C, et al. Long-term safety, tolerability and pharmacokinetics of delamanid in pediatric MDR-TB patients, ages 12–17 years. In: Proceedings of the 46th Union World Conference on Lung Health; 2015 Dec 2-6; Cape Town, South Africa.
  43. Maryandyshev A, Pontali E, Tiberi S, Akkerman O, Ganatra S, Sadutshang TD, et al. Bedaquiline and Delamanid Combination Treatment of 5 Patients with Pulmonary Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(10). <https://doi.org/10.3201/eid2310.170834>
  44. Tadolini M, Lingsang RD, Tiberi S, Enwerem M, D'Ambrosio L, Sadutshang TD, et al. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline. *Eur Respir J.* 2016;48(3):935-8. <https://doi.org/10.1183/13993003.00637-2016>
  45. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2017 Dec 7; cited 2017 Sep 28]. Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis; Identifier NCT02583048 [about 12 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02583048?term=NCT02583048&rank=1>
  46. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2017 [cited 2017 Oct 5]. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. [Adobe Acrobat document, 9p.]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258941/1/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf>
  47. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2015 [cited 2017 Oct 5]. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. [Adobe Acrobat document, 28p.]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO-HTM-TB\\_2015.28\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO-HTM-TB_2015.28_eng.pdf)
  48. Santos G, Oliveira O, Gao R, Duarte R. Effect of Isoniazid Resistance on the Tuberculosis Treatment Outcome. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(1):48-51.
  49. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017 Feb;17(2):223-234. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30407-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30407-8)
  50. Stagg HR, Lipman MC, McHugh TD, Jenkins HE. Isoniazid-resistant tuberculosis: a cause for concern? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(2):129-139. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0716>
  51. Jindani A, Borgulya G, de Pati-o IW, Gonzales T, de Fernandes RA, Shrestha B, et al. A randomised Phase II trial to evaluate the toxicity of high-dose rifampicin to treat pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(6):832-8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0577>
  52. Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse R, Diacon AH, Dawson R, Rehal S, et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(1):39-49. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30274-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30274-2)
  53. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2016 Jul 11; cited 2017 Oct 15]. BTC Study 31: Rifampentine-containing Tuberculosis Treatment Shortening Regimens (S31/A5349); Identifier NCT02410772 Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02410772?term=NCT02410772&rank=1>
  54. Papineni P; Phillips P; Lu Q; Cheung YB; Nunn A; Paton N. TRUNCATE-TB: an innovative trial design for drug-sensitive tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2016;45 Suppl 1:404. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.863>
  55. Lee H, Ahn S, Hwang NY, Jeon K, Kwon OJ, Huh HJ, et al. Treatment outcomes of rifabutin-containing regimens for rifabutin-sensitive multidrug-resistant pulmonary tuberculosis *Int J Infect Dis.* 2017;65:135-141. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.10.013>
  56. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2017 Jul 18; cited 2017 Oct 20]. Efficacy and Safety of Levofloxacin for the Treatment of MDR-TB (Opti-Q); Identifier NCT01918397; [about 12 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01918397?term=NCT01918397&rank=1>
  57. ClinicalTrials.gov [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. [updated 2016 May 3; cited 2017 Oct 20]. Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs (MDR-END); Identifier NCT02619994; [about 10 screens]. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02619994?term=NCT02619994&rank=1>
  58. Aung K, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(11):180-7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0100>
  59. Piubello A, Harouna S, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al. High cure rate with standardized short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(11):188-94.
  60. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Zumla A, Migliori GB. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet.* 2016;387(10037):2486-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30729-2)
  61. Sotgiu G, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Fuentes Z, Zumla A, et al. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings. *Int J Infect Dis.* 2017;56:190-193. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.021>
  62. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Alffenaar JW, Caminero JA, et al. Faster for less: the new "shorter" regimen for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1503-1507. <https://doi.org/10.1183/13993003.01249-2016>
  63. Ahmad Khan F, Salim MAH, du Cros P, Casas EC, Khamraev A, Sikhondze W, et al. Effectiveness and safety of standardised shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data meta-analyses. *Eur Respir J.* 2017;50(1). pii: 1700061. <https://doi.org/10.1183/13993003.00061-2017>
  64. van der Werf MJ, Ködmön C, Catchpole M. Shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis should also be applicable in Europe. *Eur Respir J.* 2017;49(6). pii: 1700463. <https://doi.org/10.1183/13993003.00463-2017>
  65. Yassin MA, Jaramillo E, Wandwalo E, Falzon D, Scardigli A, Kunii O, et al. Investing in a novel shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis: to be repeated. *Eur Respir J.* 2017;49(3). pii: 1700081. <https://doi.org/10.1183/13993003.00081-2017>
  66. Barry PM, Lowenthal P, True L, Henry L, Schack G, Wendorf K, et al. Benefit of the Shorter Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Regimen in California and Modified Eligibility Criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(11):1488-1489. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0013LE>
  67. Chee CBE, KhinMar KW, Sng LH, Jureen R, Cutter J, Lee VJM, et al. The shorter multidrug-resistant tuberculosis treatment regimen in Singapore: are patients from South-East Asia eligible? *Eur Respir J.* 2017;50(2). pii: 1700753. <https://doi.org/10.1183/13993003.00753-2017>
  68. Medical Research Council Clinical Trials Unit [homepage on the Internet]. London: MRC Clinical Trials Unit; c2014 [cited 2017 Oct 18]. Preliminary results from STREAM trial provide insight into shorter treatment for multidrug-resistant tuberculosis [about 3 screens]. Available from: [http://www.ctu.mrc.ac.uk/news/2017/preliminary\\_results\\_from\\_stream\\_trial\\_provide\\_insight\\_into\\_shorter\\_treatment\\_for\\_multidrug\\_resistant\\_tuberculosis](http://www.ctu.mrc.ac.uk/news/2017/preliminary_results_from_stream_trial_provide_insight_into_shorter_treatment_for_multidrug_resistant_tuberculosis)