

## A Bedaquilina no tratamento de Tuberculose: um estudo original

### Bedaquiline in the treatment of Tuberculosis: an original study

DOI:10.34119/bjhrv6n2-222

Recebimento dos originais: 07/03/2023

Aceitação para publicação: 10/04/2023

#### **Catarina Depieri Michels**

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas)

Endereço: Rua Líbano, 66, Itapoã, Belo Horizonte – MG, CEP: 31710-030

E-mail: catarina.michels@gmail.com

#### **Alice Fernandes Pinheiro Navarro**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas)

Endereço: Rua Líbano, 66, Itapoã, Belo Horizonte – MG, CEP: 31710-030

E-mail: alicefpnavarro@hotmail.com

#### **Beatriz Otoni Pereira**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas)

Endereço: Rua Líbano, 66, Itapoã, Belo Horizonte – MG, CEP: 31710-030

E-mail: beatrizotoni13@gmail.com

#### **Ana Beatriz Tobias da Silva**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas)

Endereço: Rua Líbano, 66, Itapoã, Belo Horizonte – MG, CEP: 31710-030

E-mail: ana.beatriz@aluno.unifenas.br

#### **Ana Luiza de Almeida Freitas**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas)

Endereço: Rua Líbano, 66, Itapoã, Belo Horizonte – MG, CEP: 31710-030

E-mail: a.luizafreitas2112@gmail.com

#### **Yasmin Boa Hora Goulart**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Católica de Pelotas

Endereço: R. Gonçalves Chaves, 373, Centro, Pelotas - RS, CEP: 96015-560

E-mail: yasmin-bhg@hotmail.com

#### **Laysa Rodrigues Corrêa**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)

Endereço: Av. José Acácio Moreira, 787, Dehon, Tubarão - SC, CEP: 88704-900

E-mail: laysaa\_@hotmail.com

**Gabriela Pandini**

Graduada em Medicina

Instituição: Clínica AmorSaúde

Endereço: Avenida Fernando Machado, 685D, Centro, Chapecó - SC

E-mail: gabriela\_pandini@hotmail.com

**RESUMO**

**Introdução:** A tuberculose é uma doença infecciosa e contagiosa causada por um microorganismo chamado "bacilo de Koch". A infecção ocorre pela inalação de partículas pequenas que atravessam as barreiras respiratórias superiores e se depositam na parte inferior dos pulmões em seus espaços subpleurais. A bedaquilina é um dos novos medicamentos desenvolvidos para a tuberculose. É uma diarilquinolina com atividade específica contra micobactérias, pois inibe a adenosina trifosfato sintase mitocondrial. **Metodologia:** O primeiro modelo in vitro avaliado obteve-se 101 isolados respiratórios de MAC foram submetidos à Micobactéria. Foram testados por microdiluição em caldo Mueller-Hinton com ajuste de cátions usaram painéis de microtitulação congelados com concentrações de diluição duplas. **Resultados:** No estudo de Brown-Elliot (2017), foi realizado o teste de suscetibilidade encontrando valores de MIC (concentração inibitória mínima) entre 0,008 a 0,03 g/ml, sendo que alguns indivíduos apresentaram resistência à claritromicina de 128 g/ml, amicacina de 1.024 g/ml e a própria bedaquilina. Na pesquisa de Pang et al (2017), foram comparados diferentes Micobactérias que possuíam MIC diferentes para bedaquilina, sendo que o melhor resultado é o que obteve menor MIC, mostrando assim, o efeito antibactericida que a bedaquilina tem. **Conclusão:** Entre as Micobactérias de crescimento lento a bedaquilina teve maior atividade contra mycobacterium avium com MIC 0,03 e 16mg/L.

**Palavras-chave:** bedaquilina, tuberculose, tratamento da tuberculose, MIC.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Tuberculosis is an infectious and contagious disease caused by a microorganism called "Koch's bacillus". The infection occurs through the inhalation of small particles that cross the upper respiratory barriers and are deposited in the lower part of the lungs in their subpleural spaces. is one of the new drugs developed for tuberculosis. It is a diarylquinoline with specific activity against mycobacteria, as it inhibits mitochondrial adenosine triphosphate synthase. **Methodology:** The first in vitro model evaluated was obtained from 101 respiratory isolates of MAC that were submitted to Mycobacteria. They were tested by microdilution in Mueller-Hinton broth with adjustment of cations used frozen microtiter panels with double dilution concentrations. **Results:** In the study by Brown-Elliot (2017), the susceptibility test was performed finding MIC (minimum inhibitory concentration) values between 0.008 to 0.03 g/ml, and some individuals have showed resistance to clarithromycin 128 g/ml, amikacin 1024 g/ml and bedaquiline itself. In the research by Pang et al (2017), different Mycobacteria that had different MICs for bedaquiline were compared, and the best result is the one that obtained the lowest MIC, thus showing the antibacterial effect that bedaquiline has. **Conclusion:** Among slow-growing mycobacteria, bedaquiline had greater activity against mycobacterium avium with MIC 0.03 and 16mg/L.

**Keywords:** bedaquiline, tuberculosis, tuberculosis treatment, MIC

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa e contagiosa causada por um microorganismo chamado "bacilo de Koch". A infecção ocorre pela inalação de partículas pequenas que atravessam as barreiras respiratórias superiores e se depositam na parte inferior dos pulmões em seus espaços subpleurais. Para dar início à infecção, os bacilos da tuberculose são fagocitados pelos macrófagos alveolares, entretanto não são todos eliminados (PILLER, 2012).

Assim os micro-organismos que sobrevivem se replicam dentro dessas células matando-as no final; células inflamatórias são atraídas para a área, causando pneumonite focal que evolui para os característicos tubérculos observados na histologia. Nas semanas iniciais da infecção, alguns macrófagos infectados são transportados para linfonodos regionais até chegarem a corrente sanguínea seguindo para qualquer parte do corpo (SOUZA et al, 2005).

Após 3 semanas de multiplicação o sistema imune começa a suprimir a replicação dos bacilos. O foco da infecção no pulmão fica em forma de granulomas, locais onde o bacilo da tuberculose pode sobreviver por anos. A relação entre a resistência do hospedeiro e a virulência microbiana determina se a infecção se resolve no final, sem tratamento, se permanece dormente, ou se torna ativa (TIERNEY et al, 2016).

A tuberculose tem tratamento disponível e altamente eficaz desde a década de 60. Entretanto, continua a ser um grande problema de saúde pública visto que um terço da população mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* e em risco de desenvolver a doença. (TIERNEY et al, 2016).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a taxa de incidência da tuberculose vem diminuindo desde 2002 em 1,3% ao ano. A estimativa de novos casos de tuberculose no mundo é de 8,8 milhões em 2010, equivalente a 128/100.000 habitantes. Desse total, 59%, estão na Ásia, 26% na África, 7% na região do Mediterrâneo, 5% Europa e 3% Américas. China, África do Sul, Indonésia e Paquistão estão entre os países com mais casos de tuberculose. O Brasil está em 17 lugar. (PILLER, 2012).

Em relação ao tratamento da tuberculose existe uma variação de acordo com cada país, como será apresentado a seguir. Segundo a comissão de tuberculose da SBPT (2009), o tratamento clássico para tuberculose se realizaria em 2 fases: uma intensiva com duração de 2 meses e uma de manutenção de 4 meses. Na primeira fase, seria administrados Rifampicina (RIF), Isoniazida, Pirazinamida (PZA) e Etambutol e, na segunda, continuaria-se apenas com Rifampicina e com Isoniazida.

O consenso canadense de (2014) sobre o tratamento da tuberculose se assemelha muito com comissão brasileira de tuberculose. A terapia medicamentosa consiste em uma fase inicial e de continuação.

Além disso, de acordo com Souza e Vasconcelos (2005), a utilização de complexos metálicos tem sido explorada para a obtenção de novos fármacos no tratamento da tuberculose. Por exemplo, em Bottari et al, (2001, apud SOUZA; VASCONCELOS, 2005, p.681), o complexo bis (benzoil-hidrazonato) 2,6-diacetilpiridina níquel (II) mostrou possuir potente atividade contra o *M. tuberculosis*, com uma concentração inibitória mínima (MIC) de 0,025 µg mL<sup>-1</sup>, sendo dez vezes mais ativo que a rifampicina e de potência igual à isoniazida<sup>25</sup>.

## 2 DESENVOLVIMENTO DA BEDAQUILINA NA FASE PRÉ-CLÍNICA

A bedaquilina é um dos novos medicamentos desenvolvidos para a tuberculose. É uma diarilquinolina com atividade específica contra micobactérias, pois inibe a adenosina trifosfato sintase mitocondrial (SILVA et al., 2018). A bedaquilina surgiu com o objetivo de tratar a TB-MDR/XDR (tuberculose extensivamente resistente) devido ao surgimento e aumento intenso de cepas de *M. tuberculosis* multirresistente aos fármacos (MDR-TB) e extensivamente resistente aos fármacos (XDR-TB). (FERNANDES; CHIN; SANTOS, 2017).

### 2.1 METODOLOGIA DOS ESTUDOS IN VITRO

O primeiro modelo in vitro avaliado obteve-se 101 isolados respiratórios de MAC foram submetidos à Micobactéria. Isolados foram identificados como MAC pelo AccuProbe e / ou sequência (gene 16S rRNA parcial). (BROWN-ELLIOTT et al, 2016).

Foram testados por microdiluição em caldo Mueller-Hinton com ajuste de cátions usaram painéis de microtitulação congelados com concentrações de diluição duplas (0,008 a 32 g / ml). MICs foram lidos com uma caixa de luz espelhada após incubação durante 7 a 14 dias à 35 ° C, quando houve crescimento evidente. Os antimicrobianos de comparação foram amicacina, claritromicina, moxifloxacina e linezolida (BROWN-ELLIOTT et al., 2016).

De acordo Pang et al (2017) no experimento in vitro, foi avaliado a susceptibilidade à bedaquilina de seis espécies prevalentes de micobactérias patogênicas não tuberculosas coletadas em hospitais na China, com o mesmo material também foram investigados os possíveis mecanismos moleculares que contribuem para a resistência à bedaquilina nas diferentes espécies de MNT.

Durante a realização foram feitos ensaios de microdiluição com caldo de Mueller-Hinton (CAMHB) enriquecido com ácido oleico-albumina-dextrose-catalase (OADC) foi

ajustado para cátions SGM, enquanto CAMHB sem OADC foi usado para RGM com objetivo de determinar a concentração mínima inibitória (MIC) e a susceptibilidade da bedaquilina de cepas NTM, dessa forma a MIC foi definida como a menor concentração que inibiu o crescimento visível.

Já Reddy (2010), realizou um estudo *in vitro* no qual a TMC207 (bedaquilina) foi obtida da Tibotec Pharmaceuticals e as cepas micobacterianas utilizadas foi a *M. tuberculosis* H37Rv, a cepa repórter de luciferase bacteriana *M. tuberculosis* H37Rv e *M. smegmatis* MC2155. SQ109, TMC207 e RIF.

Essas drogas foram isolados ou em combinações de dois ou três fármacos, sendo dispensados nas suspensões de *M. tuberculosis* pSMT1 para dar três concentrações crescentes da MIC (concentração inibitória mínima) de microdiluição da droga individual. Nesse ensaio foi utilizado o *M. tuberculosis* pSMT1, que expressa a luciferase bacteriana, uma enzima que catalisa a oxidação do mononucleotídeo flavina.

## 2.2 RESULTADOS DOS ESTUDOS IN VITRO

No estudo de Brown-Elliot (2017), foi realizado o teste de suscetibilidade encontrando valores de MIC (concentração inibitória mínima) entre 0,008 a 0,03 g/ml, sendo que alguns indivíduos apresentaram resistência à claritromicina de 128 g/ml, amicacina de 1.024 g/ml e a própria bedaquilina.

Na pesquisa de Pang et al (2017), foram comparados diferentes Micobactérias que possuíam MIC diferentes para bedaquilina, sendo que o melhor resultado é o que obteve menor MIC, mostrando assim, o efeito antibactericida que a bedaquilina tem. Entre as Micobactérias de crescimento lento a bedaquilina teve maior atividade contra *mycobacterium avium* com MIC 0,03 e 16mg/L.

Entre as Micobactérias de crescimento rápido as *M. abscessus* e *M. massiliense* foram mais suscetíveis a bedaquilina. Para a determinação da MIC do *M. tuberculosis* H37Rv, foram utilizados os métodos de microdiluição comparando a atividade da bedaquilina com controles positivos obtendo os seguintes resultados: bedaquilina (TMC207) foi de 0,25 g/ml e controles positivos com MIC de SQ109 que foi de 0,5 g/ml, e a de RIF que foi de 0,0078 g/ml. Usando o sistema Bactec, a MIC desses medicamentos contra *M. tuberculosis* H37Rv foram de 0,25, 0,062 e 0,062 g/ml, respectivamente.

Em comparação o sistema Bactec teve 1 ou 2 diluições mais baixa para a MIC do SQ109 ou TMC207 do que método de microdiluição, sendo essa diferença revertida com RIF (REDDY, 2010).

### 2.3 FASE CLÍNICA 1

No primeiro estudo analisado de Winter et al (2015), foram selecionados para o experimento adultos saudáveis (mulheres e homens de 19 a 55 anos, com o IMC entre 19,8 e 31,9 kg/m<sup>2</sup>), para minimizar os efeitos de administrar tratamento não efetivo em pacientes e padronizar resultados colocando um intervalo de IMC. O segundo estudo analisado realizado pelo Dooley et al (2012), participaram dos experimentos adultos saudáveis de 18 a 65 anos de idade. Os indivíduos escolhidos tinham testes negativos de anticorpos para o HIV e valores normais de aspartato aminotransferase sérica, alanina aminotransferase, amilase e lipase.

Foi utilizado como critério de exclusão f hemoglobina  $\leq 12,0$  g / dL (homens) ou  $\leq 11,0$ g / dL (mulheres), contagem de leucocitos  $< 4000$  células / mm<sup>3</sup>, plaquetas  $< 100.000$  células / mm<sup>3</sup>, eletrocardiograma (ECG) com QTc  $> 440$  ou PR  $> 200$  milissegundos, ou evidência clínica de TB ativa. Outros critérios de exclusão incluíam amamentação, uso ou dependência ativa de drogas ilícitas, uso recente de drogas que inibem ou induzem o CYP3A, doenças crônicas e uso atual de medicamentos prescritos. Além disso, mulheres com potencial reprodutivo também foram excluídas.

Já no terceiro estudo de Healan et al (2018), foram selecionados 49 adultos que destes restou 33 devido os critérios de inclusão que são idade entre 18 e 45 anos, não fumante, sem uso de drogas ilícitas, índice de massa corporal de 18 a 35 kg / m<sup>2</sup>, ecrãs negativos para hepatite B e C e vírus da imunodeficiência humana e saudável com base na avaliação clínica, incluindo exame físico, histórico médico, eletrocardiograma, sinais vitais, exame oftalmológico, bioquímica sanguínea, hematologia e urinálise.

Teve como critérios de exclusão indivíduos com evidência clínica de doença aguda, diarreia, história de doença de pele ou oftalmológica, uso atual de azóis ou medicações concomitantes afetando as vias do CYP3A4, ou doação de sangue ou perda similar de sangue dentro de 56 dias, e quem tomou outro medicamento experimental dentro de 60 dias antes da inscrição. Os participantes femininos foram obrigados a usar duas formas de controle de natalidade aceitáveis ao longo do estudo e mulheres grávidas não foram inscritas. Desses então restou 33 participantes saudáveis com idade entre 19 e 38. Vinte e um dos 33 indivíduos eram do sexo masculino, e 28 dos 33 indivíduos auto identificaram-se como caucasianos. A idade média de todos os participantes na triagem foi de 24,9.

Em relação ao perfil farmacocinético, no estudo de Winter et al (2015), foi avaliado a ação da bedaquilina isoladamente fornecendo um AUC (área sobre a curva) de 67,192.8 e da C<sub>máx</sub> (concentração máxima) de 3,500.6. Além disso, foi observado a interação da bedaquilina com a rifapentina sendo o AUC de 28,517.9 e um C<sub>máx</sub> 2, 192.5, como os valores não ficaram

na faixa de 80%-120% houve interferência na ação da bedaquilina pela rifapentina. Nessa pesquisa também foi associado a bedaquilina com a rifampicina mostrando um AUC de 26,165.2 e  $C_{m\acute{a}x}$  de 2,335.4, expressando interação entre esses.

No estudo de Dooley et al (2012) foi avaliado o perfil farmacocinético da bedaquilina com a efavirenz para avaliar se houve interação medicamentosa. A bedaquilina usada isoladamente teve um AUC de 58155, enquanto a  $C_{m\acute{a}x}$  de 3390. Enquanto na associação dos medicamentos a AUC foi de 52135 e a  $C_{m\acute{a}x}$  de 3390, mostrando que não houve alteração da ação da bedaquilina associada.

Por fim, no estudo de Healan et al (2018), foi avaliado a associação da bedaquilina mais a rifabutina fornecendo um AUC de 57.34 e da  $C_{m\acute{a}x}$  de 4.10. Ademais, foi utilizado a bedaquilina mais a rifampicina sendo o AUC de 47.69 e o  $C_{m\acute{a}x}$  de 3.57.

A via de administração, tanto nos estudos de Dooley et al, 2012, como de Winter et al, 2015 e também de Healan et al, (2018), foi via oral.

No estudo de Winter et al (2015) foi utilizado o modelo de dosagem SAD, com as dosagens listadas na tabela 1. Já em outro estudo, foi utilizado o modelo MAD, pois ocorre aumento de dose no mesmo grupo. Os indivíduos receberam uma dose oral única de 400 mg de bedaquilina no primeiro dia do estudo. Nos dias 15 e 28 de estudo, os indivíduos receberam 600 mg de efavirenz por via oral uma vez por noite. No dia 29, foi administrada uma segunda dose de 400 mg de bedaquilina. O Efavirenz 600 mg uma vez à noite foi continuado ao longo do período de amostragem bedaquilina (DOOLEY, et al, 2012).

No estudo de Healan et al (2018), também foi realizado o modelo SAD com uma dose oral e única de 400 mg tendo a  $C_{m\acute{a}x}$  média de bedaquilina de 3,4g/ml (intervalo interquartilico, 2,4 a 4,3 g / ml). Sendo que essa dose foi usada em relação a interação medicamentosa utilizando em um grupo 300mg de rifambutina e no outro com 600mg de rifampicina.

Tabela 1: Study design and subject disposition. (Fonte: WINTER, et al, 2015).

Period 1 – Bedaquiline Single Dose (Groups 1 (n = 16) and 2 (n=16))		Period 2 – Rifapentine (Group 1 (n =16)) and Rifampin (Group 2 (n=13))	
Screening and Checking	Single Dose of Bedaquiline (400 mg) on Day 1	Screening and Checking	Daily Doses of Rifapentine (600 mg) or Rifampin (600 mg) and on Day 29 a Single dose of Bedaquiline (400 mg)
Day -1	Days 1-18	Day 19	Days 20-41

De acordo com Dooley et al (2012) observou-se como efeito colateral nos primeiros 14 dias no uso da bedaquilina, fraqueza generalizada, local de punção venosa edemaciado, diarreia, sintomas de sinusite, febre e calafrios. Já do 15º dia ao 28º dia, relatou-se dificuldade de

concentração, tontura, instabilidade, sensação de alcoolismo, insônia, zumbido e ondas de calor. Dor nas articulações e ossos, dor muscular, dor de cabeça, fadiga e mal-estar foram observadas em ambas as fases. Apesar da observação, os efeitos adversos não foram relevantes ao estudo; uma vez que poucos participantes tiveram tais manifestações clínicas.

Já no estudo de Winter et al (2015) ocorreu como efeitos colaterais Cefaléia quando utilizado rifapentina isolada, dor abdominal quando usou-se bedaquilina mais rifampicina, e náusea quando usado somente rifampicina.

Por fim, no terceiro estudo foram relatados diferentes efeitos colaterais, como no grupo de tratamento com rifabutina os pacientes apresentaram pirexia, cefaleia e dor orofaríngea sendo que a dor de cabeça foi o mais comum relatado por indivíduos tratados com rifabutina, seguido por linfopenia , artralgia, neutropenia, fadiga, náusea, pirexia, calafrios, aumento da gama-glutamil transpeptidase, mialgia, tontura, leucopenia e dor. Já no grupo da rifampicina foram cefaleia, fadiga e congestão pulmonar, tendo como o mais comum a cefaleia seguido de fadiga, náusea, infecção, aumento da AST e bilirrubina (HEALAN et al, 2018).

Tabela 2: Grade 2 or higher clinical or laboratory adverse events, by treatment period. (Fonte: DOOLEY, et al, 2012).

	<b>TMC207 alone (N=37) Study Days 1-14</b>	<b>Efavirenz alone (N=36) Study Days 15-28</b>	<b>TMC207+efavirenz together (n=33) Study Days 29-42</b>
<b>Event</b>	Number with event (%)	Number with event (%)	Number with event (%)
<b>Clinical events*</b>			
<b>Musculoskeletal</b>			
Joint/bone pain	1 (2.7)	1 (2.8)	1 (3.0)
Generalized weakness	1 (2.7)	0	0
Muscle ache	1 (2.7)	1 (2.8)	0
Swollen venipuncture site	1 (2.7)	0	0

<b>Central nervous system</b>			
Headache	3 (8.1)	1 (2.8)	1 (3.0)
Difficulty concentrating	0	3 (8.3)	0
Unsteadiness/dizziness/ drunk feeling	0	4 (11)	2 (6.1)
Insomnia	0	1 (2.8)	0
Tinnitus	0	1 (2.8)	0
<b>Gastrointestinal</b>			
Diarrhea	1 (2.7)	0	0
<b>Other</b>			
Fatigue/malaise	2 (5.4)	3 (8.3)	0
Hot flashes	0	1 (2.8)	0
Fever/chills	1 (2.7)	0	0
Sinus symptoms	1 (2.7)	0	0

\*All clinical AEs reported here were Grade 2. There were no Grade 3 or 4 clinical

## 2.4 AES

Em relação às interações, em um dos estudos houve interações medicamentosas entre bedaquilina e rifapentine e entre bedaquilina e rifampicina ocasionando, em associação, alterações plasmáticas e de parâmetros farmacocinéticos para M2 as quais estão representadas pelo quadro abaixo (WINTER et al, 2015).

Já no estudo de Healen et al (2018), houve interação medicamentosa da bedaquilina com rifambutina e também com a rifampicina. Acredita-se que essa interação ocorre devido a todas agirem sobre o CYP3A4 afetando as concentrações plasmáticas de bedaquilina. O presente estudo foi desenhado para avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética da bedaquilina quando administrada em tal regime de combinação a voluntários adultos . No estudo de Dooley et al ( 2012) não houve interações.

Tabela 3: Summary of plasma bedaquiline and M2 pharmacokinetic parameters. (Fonte: WINTER, et al, 2015)

Parameter <sup>d</sup>	Arithmetic mean ± SD or median (minimum, maximum) for the indicated analyte in samples from:							
	Group 1				Group 2			
	Period 1, bedaquiline alone		Period 2, bedaquiline + rifapentine		Period 1, bedaquiline alone		Period 2, bedaquiline + rifampin	
	Bedaquiline	M2	Bedaquiline	M2	Bedaquiline	M2	Bedaquiline	M2
$C_{max}$ (ng/ml)	3,500.6 ± 1,116.71 (n = 16)	35.25 ± 7.130 (n = 16)	2,192.5 ± 738.29 (n = 16)	65.06 ± 17.814 (n = 16)	3,828.0 ± 1,003.46 (n = 15)	33.55 ± 7.640 (n = 15)	2,335.4 ± 572.55 (n = 13)	67.62 ± 19.038 (n = 13)
$T_{max}$ (h)	4.500 (2.00, 6.00) (n = 16)	12.001 (6.00, 168.00) (n = 16)	2.999 (2.00, 6.00) (n = 16)	8.000 (6.00, 23.92) (n = 16)	3.000 (2.00, 6.01) (n = 15)	11.999 (5.00, 48.00) (n = 15)	4.994 (2.00, 6.00) (n = 13)	5.999 (4.98, 12.00) (n = 13)
$AUC_{0-t}$ (ng · h/ml)	67,192.8 ± 20,160.06 (n = 16)	7,086.4 ± 1,522.36 (n = 16)	28,517.9 ± 7,070.13 (n = 16)	6,060.1 ± 1,318.53 (n = 16)	62,866.6 ± 15,841.09 (n = 15)	6,551.1 ± 1,750.34 (n = 15)	26,165.2 ± 5,559.30 (n = 13)	5,136.6 ± 870.47 (n = 13)
$AUC_{0-inf}$ (ng · h/ml)	78,626.8 ± 22,017.76 (n = 15)	13,960.2 ± 2,848.63 (n = 10)	34,758.3 ± 8,470.65 (n = 12)	7,837.4 ± 1,973.36 (n = 15)	68,733.8 ± 15,170.85 (n = 14)	13,199.9 ± 3,925.61 (n = 10)	33,046.9 ± 8,114.06 (n = 11)	6,497.4 ± 1,043.13 (n = 13)
$k_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	0.003669 ± 0.000868 (n = 15)	0.002137 ± 0.000374 (n = 10)	0.003253 ± 0.000552 (n = 12)	0.003966 ± 0.000739 (n = 15)	0.003914 ± 0.000642 (n = 14)	0.002285 ± 0.000457 (n = 10)	0.002787 ± 0.001110 (n = 11)	0.004330 ± 0.001063 (n = 13)
$t_{1/2}$ (h)	198.7 ± 48.60 (n = 15)	334.4 ± 65.38 (n = 10)	218.8 ± 37.18 (n = 12)	180.6 ± 34.90 (n = 15)	181.3 ± 28.37 (n = 14)	312.2 ± 50.47 (n = 10)	279.9 ± 94.06 (n = 11)	171.6 ± 53.68 (n = 13)
AUCR	0.8651 ± 0.03243	0.5008 ± 0.05056	0.8574 ± 0.04113	0.7668 ± 0.05874	0.8813 ± 0.01938	0.5304 ± 0.07161	0.8258 ± 0.07539	0.7920 ± 0.06949

<sup>a</sup> $AUC_{0-t}$ , area under the concentration-time curve during the dosing interval;  $AUC_{0-inf}$ , AUC extrapolated to infinity; AUCR, ratio of  $AUC_{0-t}$  to  $AUC_{0-inf}$ ;  $C_{max}$ , maximum observed concentration;  $t_{1/2}$ , elimination half-life;  $T_{max}$ , time at which  $C_{max}$  occurs (presented as median then minimum, maximum).

## REFERÊNCIAS

BROWN-ELLIOTT, Barbara A. et al. In Vitro Susceptibility Testing of Bedaquiline Against Mycobacterium avium Complex. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], p.01-04, nov. 2016.

COMISSÃO DE TUBERCULOSE DA SBPT. III diretriz para tuberculose da sociedade brasileira de pneumologia e fisiologia. Brasil, 2009.

DOOLEY, Kelly E, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetic interactions of the antituberculous agent TMC207 (bedaquiline) with efavirenz in healthy volunteers: AIDS Clinical Trials Group study A5267. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**. v. 59, n. 5, p. 455–462. April, 2012.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. Stockholm: ECDC; 2018.

FERNANDES, Guilherme Santos; CHIN, Chung Man; SANTOS, Jean L.. Potenciais alvos moleculares para o desenvolvimento de novos fármacos antituberculose. **Química Nova**, [s.l.], p.572-585, fev. 2017.

HEALAN, Amanda, et al. Impact of Rifabutin or Rifampin on Bedaquiline Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Assessed in a Randomized Clinical Trial with Healthy Adult Volunteers. **American Society for Microbiology**. v. 62, n.1, p.1-15. January, 2018.

PANG, Yu et al. In Vitro Activity of Bedaquiline against Nontuberculous Mycobacteria in China. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 61, n. 5, p.01-10, fev. 2017.

PILLER, Raquel V. B. Epidemiologia da Tuberculose. **Pulmão**, Rio de Janeiro, V. 21, n.1, p. 4-9. 2012.

PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA. **Canadian Tuberculosis Standard**. Chapter 5: Treatment of Tuberculosis Disease. 7th edition. Canada, 2014.

REDDY, V. M. et al. In Vitro Interactions between New Antitubercular Drug Candidates SQ109 and TMC207. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], v. 54, n. 7, p.2840-2846, abr. 2010.

SILVA, Denise Rossato et al. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 44, n. 2, p.153-160, abr. 2018.

SOUZA, Marcus Vinícius Nora de; VASCONCELOS, Thatyana Rocha Alves. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. **Química Nova**, v. 28, n. 4, p. 678-682, 2005.

TIERNEY, Dylan; NARDELL, Edward A. Tuberculose (TB). **Manual MSD**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doencas-infecciosas/micobacterias/tuberculose-tb>>

WINTER, Helen, et al. Evaluation of the Pharmacokinetic Interaction between Repeated Doses of Rifapentine or Rifampin and a Single Dose of Bedaquiline in Healthy Adult Subjects. **Antimicrobial agents and chemotherapy**. v. 59, n. 2, p. 1219–1224. Fevereiro, 2015.