

## ICAP Journal Club

O Journal Club do ICAP foi criado para informar a equipe e os colegas do ICAP sobre a literatura científica mais recente, fornecendo um resumo sucinto e uma análise crítica de estudos importantes e discutindo as implicações da pesquisa no trabalho clínico.

### Artigo

Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. **Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis** (Regimes de Bedaquilina-Pretomanida-Linezolida para Tuberculose Resistente a Medicamentos) *N Engl J Med.* 2022;387(9):810-823.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2119430>

### Resumo do Estudo

O estudo parcialmente cego e randomizado ZeNix avaliou a eficácia e segurança de doses alternativas de linezolida num regime de bedaquilina – pretomanida – linezolida por via oral para tratamento da tuberculose (TB) altamente resistente a medicamentos.

### Contexto do Estudo

- Locais de estudo na África do Sul (4), no país da Geórgia (1), na Moldávia (1) e na Rússia (5).

### Métodos

- Inscreveram-se participantes com TB pulmonar extensivamente resistente a medicamentos (XDR), com TB pré-XDR ou com TB resistente à rifampicina.
  - Definiu-se a TB-XDR como sendo a resistência à rifampicina, a uma fluoroquinolona e a um aminoglicósido.
  - Definiu-se a TB pré-XDR como sendo a resistência à rifampicina mais a resistência ou a uma fluoroquinolona ou a um aminoglicósido.
  - Definiu-se a TB resistente à rifampicina como sendo um *Mycobacterium tuberculosis* resistente à rifampicina (com ou sem resistência à isoniazida) que não tenha reagido ao tratamento ou em relação ao qual se tenha interrompido um regime de segunda linha devido a efeitos secundários verificados  $\geq 6$  meses antes da inscrição.
- Excluíram-se os participantes que tivessem uma infecção de HIV e uma contagem de células CD4 de  $< 100/\text{mm}^3$ , o risco de arritmia, níveis de alanina-aminotransferase e de aspartato aminotransferase superiores a 3 vezes o limite superior do intervalo normal, uma neuropatia periférica de grau 3 ou superior, ou que tivessem sido tratados com qualquer dos três medicamentos do estudo ou com delamanida durante  $\geq 2$  semanas antes da inscrição.
- Todos os participantes receberam tratamento durante 26 semanas, com a opção de se prolongar o tratamento para 39 semanas caso se suspeitasse de doença activa em curso entre a 16.<sup>a</sup> e a 26.<sup>a</sup> semanas.

- Atribuíram-se aleatoriamente aos participantes (1:1:1:1) um dos quatro regimes de linezolida, com 1200 mg ou 600 mg diários durante 26 semanas ou 9 semanas. A randomização foi estratificada de acordo com o estado de HIV e a classificação da resistência aos fármacos.
- Para além da linezolida, todos os participantes receberam 26 semanas de bedaquilina (200 mg diários durante 8 semanas, seguidos de 100 mg diários durante 18 semanas) mais pretomanida (200 mg diários durante 26 semanas).
- A dose de linezolida poderia ser gradualmente reduzida (1200 mg, 600 mg, 300 mg ou 0 mg) em resposta a eventos adversos.
- Utilizaram-se placebos correspondentes para cegar os participantes, o pessoal do local do estudo e a equipa do estudo em relação à dose e duração da linezolida.
- A adesão ao tratamento foi monitorizada através de uma observação directa, caso o participante estivesse no hospital, ou através de uma verificação dos cartões e frascos de medicamentos não utilizados nas visitas aos centros.
- As visitas tiveram lugar a intervalos semanais, nas primeiras 8 semanas, a intervalos quinzenais até à 20.<sup>a</sup> semana e a intervalos de 3 semanas até ao final do tratamento. Uma vez concluído o estudo, os participantes foram acompanhados durante pelo menos 78 semanas.
- Na visita de selecção, obtiveram-se amostras de expectoração para microscopias de esfregaço, testes moleculares para determinação da resistência à rifampicina e culturas em meio líquido num sistema de *Mycobacterial Growth Indicator Tube* (MGIT). A seguir obtiveram-se semanalmente amostras para cultura no sistema MGIT durante 4 semanas e na 6.<sup>a</sup>, 8.<sup>a</sup>, 10.<sup>a</sup>, 12.<sup>a</sup>, 16.<sup>a</sup>, 20.<sup>a</sup>, 23.<sup>a</sup> e 26.<sup>a</sup> semanas, e depois em cada visita de acompanhamento após a conclusão do tratamento.
- Enviaram-se ao laboratório central isolados de *M. tuberculosis* de culturas de base e da primeira cultura positiva obtida na ou após a 16.<sup>a</sup> semana em participantes que não estivessem a responder ao tratamento, para verificar a concentração inibitória mínima (CIM) de bedaquilina, pretomanida e linezolida no tubo MGIT, para efectuar testes de sensibilidade aos medicamentos de primeira linha (rifampina, isoniazida, pirazinamida, etambutol e estreptomina), e para uma sequenciação completa do genoma. Analisaram-se isolados de *M. tuberculosis* dos participantes com recorrências de TB, através de uma sequenciação completa de todo o genoma, para diferenciar entre as recaídas e as reinfecções.
- Registaram-se os eventos adversos em cada visita de estudo, e efectuaram-se testes laboratoriais de segurança, semanalmente nas primeiras 8 semanas, e em visitas marcadas durante o tratamento. Efectuaram-se também, a intervalos programados, monitorizações electrocardiográficas, exames de avaliação da visão e avaliações da neuropatia periférica.
- O *end point* primário foi a ocorrência de um resultado desfavorável, definido como sendo a falência do tratamento ou a recorrência da doença (clínica ou bacteriológica) 26 semanas depois da conclusão do tratamento.

- Definiu-se a falência bacteriológica como sendo a incapacidade de alcançar ou manter um estado de culturas negativas durante o tratamento.
- Definiu-se a falência clínica como sendo uma mudança em relação ao tratamento da TB especificado no protocolo devido a uma falta de eficácia clínica, de novo tratamento da TB ou de morte relacionada com a TB, ocorrendo até 26 semanas após a conclusão do tratamento.
- Definiu-se a conversão cultural como sendo pelo menos duas amostras consecutivas de culturas negativas, obtidas com um intervalo de pelo menos 7 dias. Definiu-se a recaída como sendo o estado de conversão cultural negativa que não fosse mantido durante o acompanhamento, e a confirmação de uma cultura positiva de uma estirpe de *M. tuberculosis* como sendo geneticamente idêntica à que tinha estado presente na linha de base.
- Considerou-se que os participantes tivessem um resultado favorável se continuassem a ter um estado cultural negativo durante o tratamento até ao fim do acompanhamento, e se não tivessem já sido classificados como tendo tido um resultado desfavorável.
- Os *end points* secundários incluíam a falência do tratamento, bacteriológica ou clínica e uma recaída até 78 semanas após o final do tratamento, e o período para a conversão da cultura da expectoração.
- Os eventos adversos que ocorreram ou se agravaram durante o período de tratamento foram definidos como sendo eventos que ocorreram entre o início do tratamento e 14 dias após o final do tratamento. Todos os participantes tratados com um mínimo de uma dose de um dos medicamentos do estudo foram incluídos na população da análise de segurança.
- Nas análises primárias utilizou-se uma população modificada de intenção de tratamento, definida como incluindo todos os participantes submetidos à randomização, excepto os que tinham sido excluídos devido a violações do protocolo antes da randomização, os que se determinou não terem TB resistente a medicamentos (tal como confirmado por uma amostra de expectoração, obtida nos 3 meses anteriores à selecção), os que tinham sido perdidos durante o acompanhamento e após um tratamento bem-sucedido, ou os que tinham falecido devido a causas não relacionadas com a TB.

#### População do Estudo e seu Acompanhamento

- Seleccionaram-se ao todo 248 participantes, randomizando-se 181 deles entre Novembro de 2017 e Dezembro de 2019. Atribuíram-se 45 participantes a cada grupo, excepto no grupo tratado com 1200 mg de linezolida durante 9 semanas, o qual incluía 46 participantes.
- Ao todo, 41,4% dos participantes tinham TB -XDR, 47,0% tinham TB pré-XDR e 11,6% tinham TB resistente à rifampicina. Todos os participantes com TB resistente à rifampicina tinham resistência à isoniazida, pelo que foram classificados como tendo TB multirresistente.
- Dos que foram randomizados, 67% eram homens, 64% eram brancos e 80% eram HIV-negativos.

- Dos 143 participantes que tinham tido pelo menos uma cultura positiva analisada entre a data da selecção e a 4.ª semana, 11 tinham isolados de base resistentes a pelo menos um dos medicamentos do estudo.

### **Resultado Primário**

- Nas análises de intenção de tratamento modificada, classificaram-se os participantes como tendo um resultado favorável ao fim da 26.ª semana em:
  - 93% dos participantes tratados com 1200mg de linezolida durante 26 semanas
  - 89% dos participantes tratados com 1200mg de linezolida durante 9 semanas
  - 91% dos participantes tratados com 600 mg de linezolida durante 26 semanas
  - 84% dos participantes tratados com 600 mg de linezolida durante 9 semanas
- A falência do tratamento ou a recaída bacteriológica foram responsáveis por cinco dos 19 resultados desfavoráveis ao fim de 26 semanas de acompanhamento.

### **Resultados Secundários**

- Nas análises de intenção de tratamento modificada, classificaram-se os participantes como tendo um resultado favorável ao fim da 78.ª semana de acompanhamento em:
  - 93% dos participantes tratados com 1200 mg de linezolida durante 26 semanas
  - 89% dos participantes tratados com 1200mg de linezolida durante 9 semanas
  - 89% dos participantes tratados com 600 mg de linezolida durante 26 semanas
  - 80% dos participantes tratados com 600 mg de linezolida durante 9 semanas
- Três participantes tiveram resultados desfavoráveis ao fim de 78 semanas de acompanhamento, sendo que dois deles tinham sido tratados com 600 mg de linezolida durante 9 semanas e tinham sofrido uma recaída bacteriológica, e um tinha tido resistência à bedaquilina e à linezolida na linha de base. Além disso, um participante que tinha sido tratado com 600 mg de linezolida durante 26 semanas recebeu novo tratamento contra a TB ao fim de 39 semanas de acompanhamento, sem quaisquer culturas positivas.
- Os períodos médios de conversão de cultura foram:
  - 4 semanas (intervalo interquartil [IIQ] de 2 a 8) nos grupos tratados com 1200 mg de linezolida durante 26 ou 9 semanas
  - 6 semanas (IIQ de 3 a 8) no grupo tratado com 600 mg de linezolida durante 26 semanas
  - 6 semanas (IIQ de 3 a 10) no grupo tratado com 600 mg de linezolida durante 9 semanas

### **Resultados de Segurança**

- Ocorreu ou piorou pelo menos um evento adverso durante o tratamento em 86,2% dos participantes, e 6,1% deles comunicaram ter sofrido eventos adversos graves.
- A dose de linezolida foi modificada (interrompida, reduzida ou descontinuada) em:
  - 51% dos participantes tratados com 1200 mg de linezolida durante 26 semanas
  - 30% dos participantes tratados com 1200mg de linezolida durante 9 semanas
  - 13% dos participantes tratados com 600 mg de linezolida durante 26 ou 9 semanas
- Registou-se a ocorrência de uma neuropatia periférica de grau 3 ou inferior em:
  - 38% dos participantes tratados com 1200 mg de linezolida durante 26 semanas

- 24% dos participantes tratados com 1200mg de linezolida durante 9 semanas
- 24% dos participantes tratados com 600 mg de linezolida durante 26 semanas
- 13% dos participantes tratados com 600 mg de linezolida durante 9 semanas
- Quatro participantes, que tinham sido tratados com 1200mg de linezolida durante 26 semanas, tiveram neuropatias ópticas que se resolveram.
- Registaram-se mielossupressões confirmadas no laboratório em:
  - 22% do grupo tratado com 1200mg de linezolida durante 26 semanas
  - 15% do grupo tratado com 1200mg de linezolida durante 9 semanas
  - 2% do grupo tratado com 600 mg de linezolida durante 26 semanas
  - 7% do grupo tratado com 600 mg de linezolida durante 9 semanas
- 26% dos participantes de todos os grupos de tratamento sofreram um ou mais eventos adversos de natureza hepática, sendo os números semelhantes em todos os grupos.

### Análise Crítica

O estudo parcialmente cego e randomizado ZeNix descobriu que um regime de bedaquilina – pretomanida – linezolida por via oral, com 600 mg diários de linezolida durante 26 semanas, tem o perfil de risco-benefício mais favorável dos quatro regimes estudados para tratamento da TB altamente resistente a medicamentos. Este regime tinha um perfil de efeitos secundários mais favorável do que o dos regimes com 1200 mg de linezolida, e uma menor incidência de falência do tratamento do que o grupo tratado com 600 mg de linezolida durante 9 semanas.

Ao interpretar as conclusões do estudo, devem considerar-se os seguintes pontos:

- Não se utilizou neste estudo um grupo de controlo de cuidados padrão, o que dificulta a avaliação da eficácia observada dos regimes do estudo. Contudo, a eficácia observada é consistente com a que se observou no estudo Nix-TB.<sup>1</sup>
- Registou-se uma incidência maior de neuropatias periféricas nos participantes sul-africanos do que nos habitantes da Geórgia, Moldávia e Rússia, mas não foi possível identificar factores que o justificassem, incluindo o estado de HIV, o que sugere que esta descoberta merece uma investigação mais aprofundada.
- As análises de subgrupos planeadas constataram que a idade, sexo e estado de HIV não influenciaram os resultados. Porém, 80% dos participantes eram seronegativos, tendo-se excluído os que tinham uma contagem de células CD4 de  $<100/\text{mm}^3$ , o que limita o nível de generalização destas descobertas em populações de pessoas que vivem com HIV, particularmente pessoas com doença de HIV avançada.
- Dos 11 participantes identificados com resistência de linha de base a pelo menos um medicamento do estudo, apenas três tiveram um resultado microbiológico desfavorável e todos eles (3) foram tratados com 1200 mg de linezolida durante 9 semanas. Isto sugere que os que foram tratados durante menos tempo talvez sejam mais vulneráveis a falência do tratamento, salientando a necessidade de efectuar testes de sensibilidade aos fármacos.
- Mesmo com o regime preferido, quase um quarto dos participantes teve neuropatias periféricas. Isto pode dificultar a administração do regime, tanto do ponto de vista dos doentes como dos programas.

## Implicações

O estudo parcialmente cego e randomizado ZeNix de regimes alternativos de linezolida no tratamento com bedaquilina – pretomanida – linezolida de TB altamente resistente a medicamentos revelou que um regime de 600 mg de linezolida durante 26 semanas tem o perfil de risco-benefício mais favorável dos quatro regimes estudados. O regime contendo bedaquilina – pretomanida – linezolida tem a vantagem de ser um regime totalmente oral de grande eficácia, mas a grande incidência de eventos adversos com 1200 mg de linezolida dificulta a sua administração. A dose reduzida de 600 mg tem menos efeitos tóxicos e uma eficácia semelhante, tendo o potencial de melhorar as taxas de conclusão do tratamento da TB e seus resultados.

## Referências

- 1) Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. (Tratamento da Tuberculose Pulmonar Altamente Resistente a Medicamentos). *N Engl J Med.* 2020; 382: 893 -902.