



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Centro de Informação Sobre Medicamentos

Pretomanida:

um novo tratamento incorporado no Sistema Único de Saúde eficaz contra a tuberculose resistente a medicamentos.



Raynan Veras de Freitas

João Pessoa - PB
2023



Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

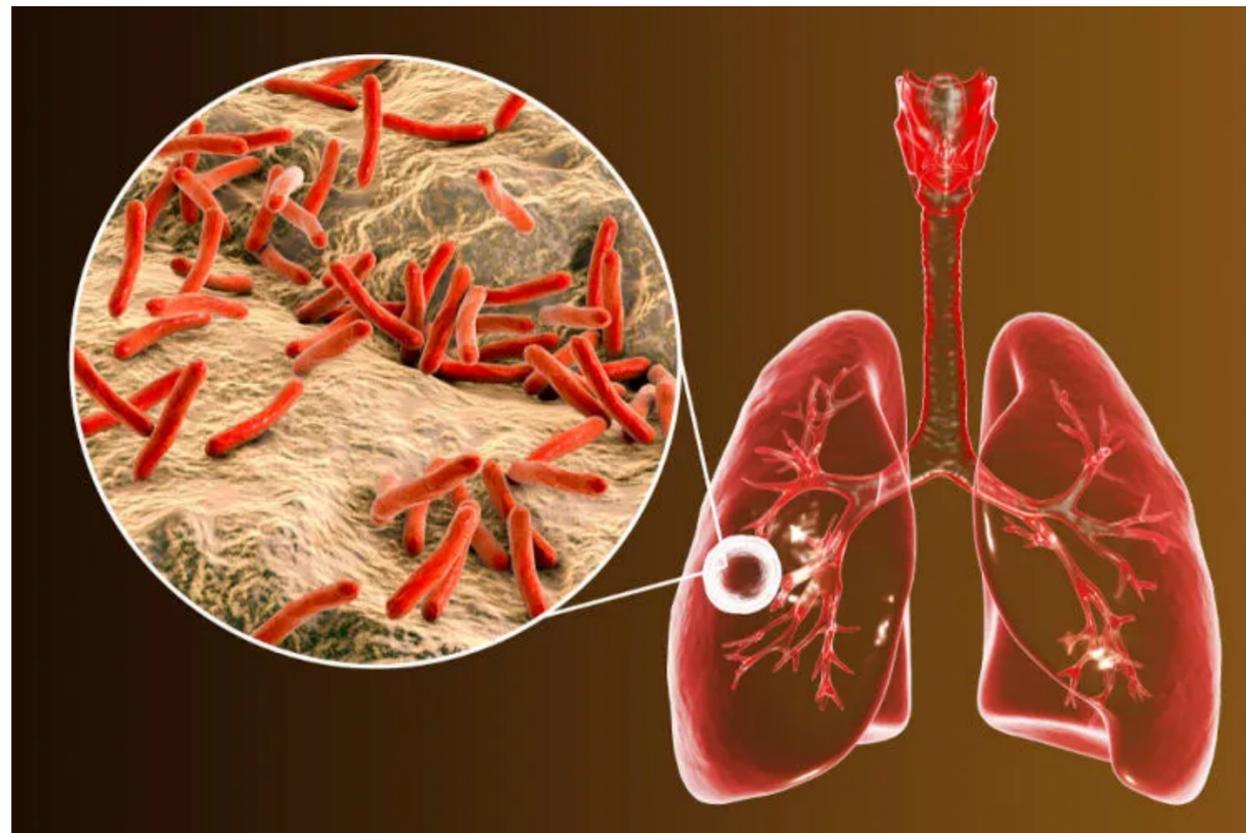
Sumário

1. Tuberculose (Transmissão, Morfologia da *M. tuberculosis*)
2. Processo Infeccioso
3. Sinais e Sintomas
4. Diagnóstico
5. Epidemiologia
6. Formas de tratamento
7. Pretomanida
8. A incorporação da Pretomanida no SUS
9. Análise Clínica e Resultados
10. Análise Econômica

Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

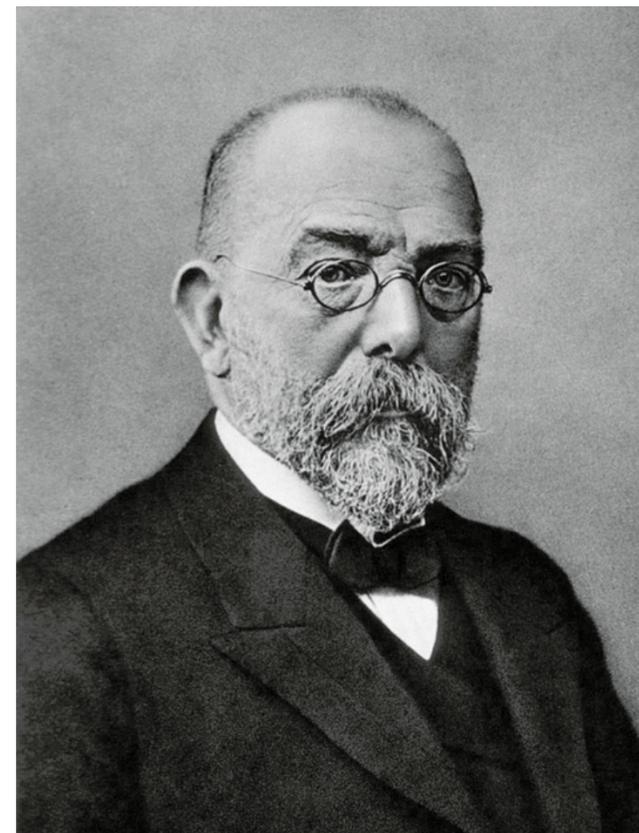
O que é tuberculose?

A tuberculose é uma doença infecciosa e transmissível que afeta prioritariamente os pulmões, a qual é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou **bacilo de Koch**.



News Medical (2022)

Heinrich Hermann Robert Koch



Wikipédia (2023)

Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

Transmissão

A sua forma de **transmissão é direta**, portanto, a aglomeração de pessoas é o principal fator de transmissão. Má alimentação, falta de higiene, tabagismo, alcoolismo, uso de drogas ilícitas ou qualquer outro fator que gere baixa resistência orgânica, também favorece o estabelecimento da doença.



Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

Morfologia da micobactéria

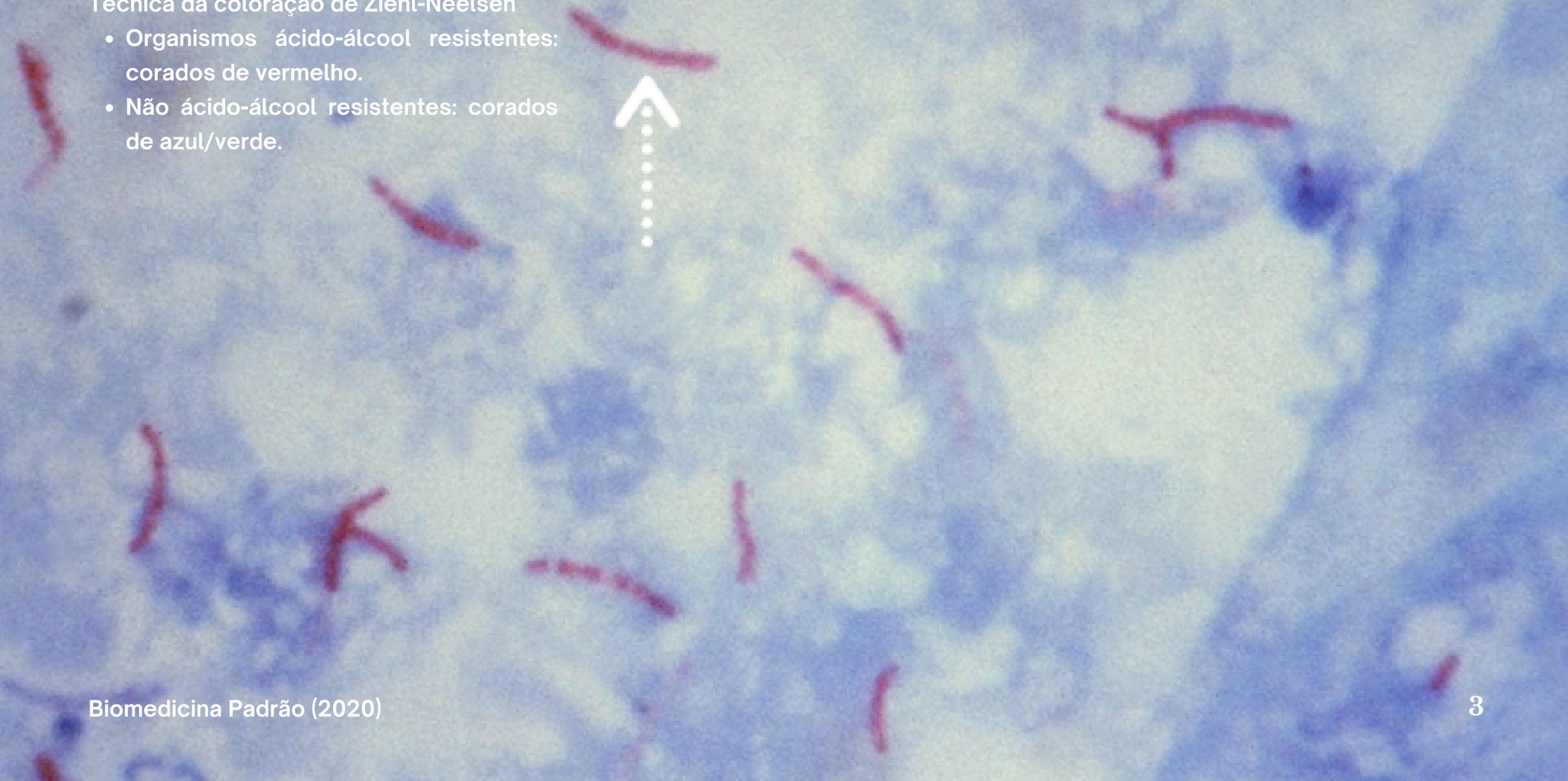
Sua parede é constituída principalmente por **ácidos micólicos**, formando uma barreira hidrofóbica que confere resistência à dessecação, à descoloração por álcool e ácido e a diversos agentes químicos e antibióticos.



Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

Técnica da coloração de Ziehl-Neelsen

- Organismos ácido-álcool resistentes: corados de vermelho.
- Não ácido-álcool resistentes: corados de azul/verde.



Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

Processo infeccioso

O processo de infecção da tuberculose é dividido em (Manual MSD, 2022):

- Infecção primária
- Infecção latente
- Infecção ativa

Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

Processo infeccioso

No processo de **infecção primária**, parte dos bacilos inalados será retida pelos mecanismos físicos de defesa do aparelho respiratório.

Em cerca de **três a quatro semanas**, pode surgir um **foco pulmonar**, em geral único, pequeno e arredondado, periférico e de consistência amolecida - **foco de Ghon**. **Esse foco de Ghon caracteriza a infecção latente da tuberculose.**

A partir do foco de Ghon, há uma disseminação linfática até o gânglio satélite (foco ganglionar). A seguir, pode também invadir a corrente sanguínea, após perfuração da parede de um vaso, e disseminar-se pelo organismo (**disseminação hematogênica**)

Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

Processo infeccioso

Pessoas saudáveis infectadas pela tuberculose têm aproximadamente **5% a 10% de risco** durante a vida de **desenvolver doença ativa** embora a porcentagem varie significativamente de acordo com a idade e outros fatores de risco. (Manual MSD, 2022).

A queda na eficácia da imunidade celular, crucial para a proteção contra a tuberculose, torna consideravelmente **mais fácil a reativação da doença**. Dessa forma, **indivíduos coinfectados pelo HIV**, que não recebem a devida terapia antirretroviral (TARV), **apresentam um risco anual de aproximadamente 10% para o desenvolvimento de doença ativa**.

Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

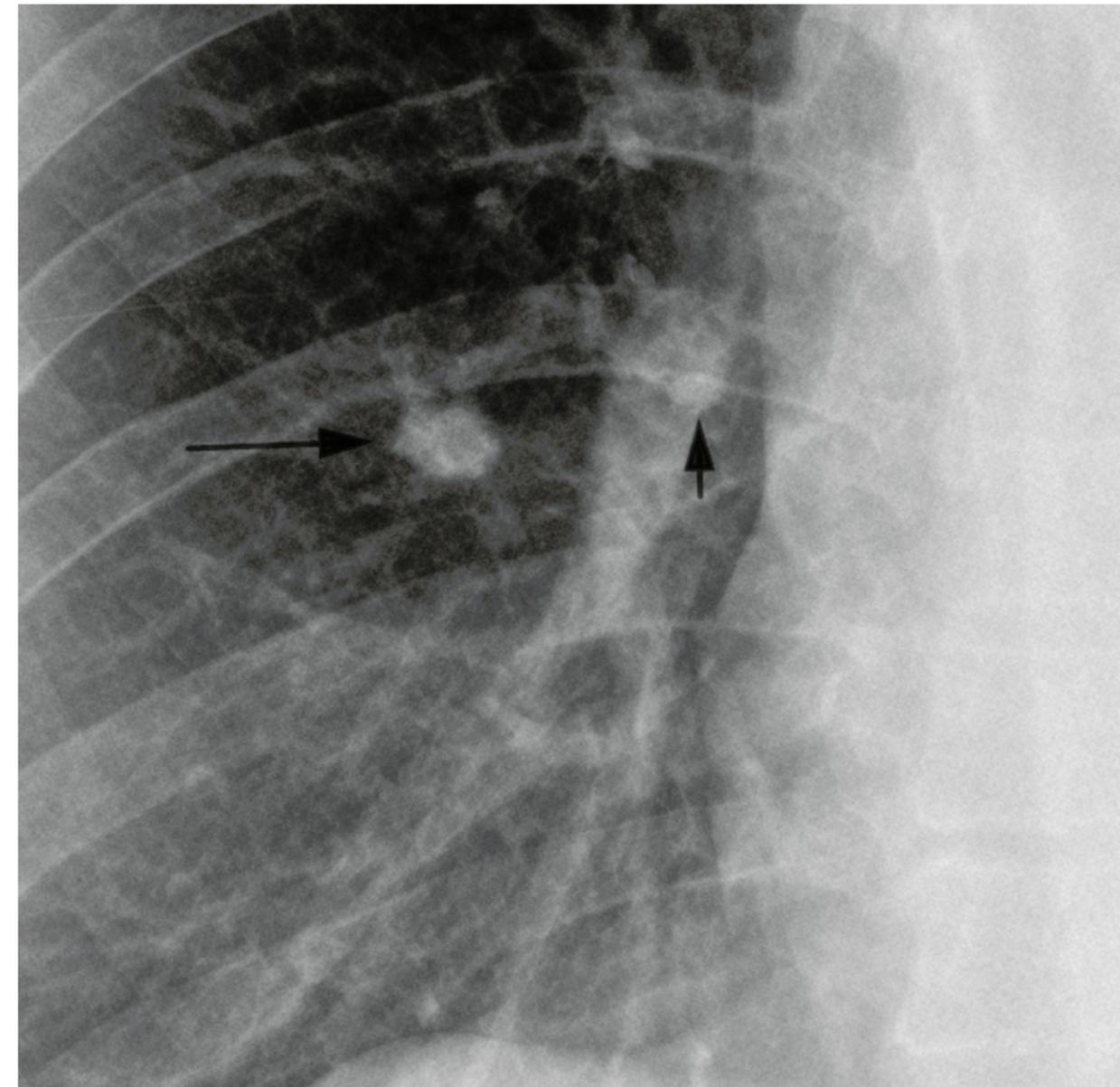
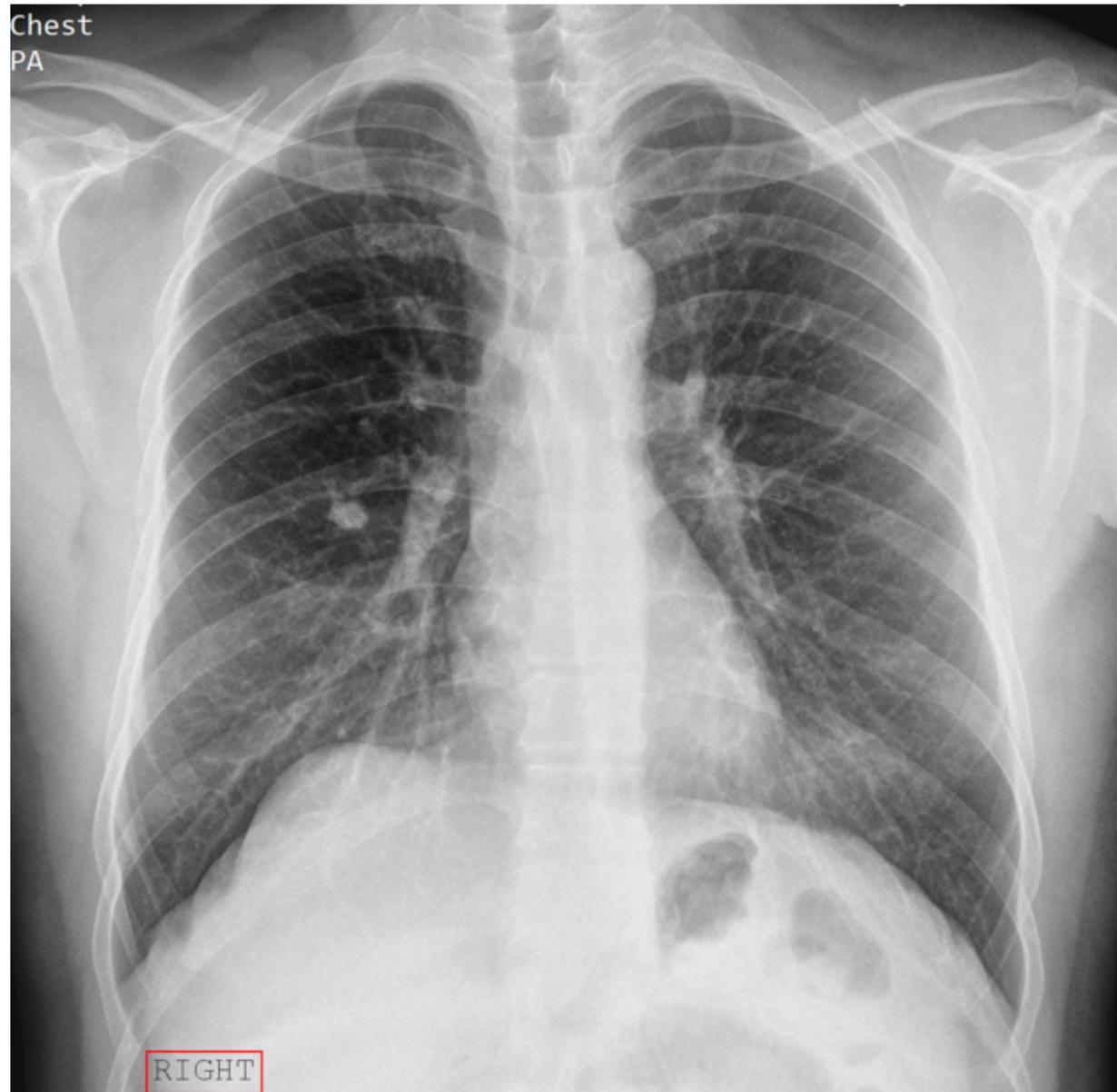
Fatores que facilitam a infecção

Outros fatores de risco que facilitam a reativação, mas em menor grau do que a infecção pelo HIV são

- Diabetes
- Câncer cefálico e cervical
- Gastrectomia
- Cirurgia de derivação jejunoileal
- Nefropatia crônica dependente de diálise
- Perda ponderal significativa
- Uso de fármacos que suprimem o sistema imunitário

Processo infeccioso

Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.



Sinais e Sintomas

Na tuberculose pulmonar ativa, mesmo na doença moderada ou grave, o paciente pode não ter nenhuma sintoma, exceto **mal estar junto com anorexia, fadiga e perda ponderal**, que se desenvolvem gradualmente ao longo de várias semanas, ou ter sintomas mais específicos. Tosse é muito comum. Uma tosse seca contínua no início, depois com presença de secreção por mais de quatro semanas, transformando-se, na maioria das vezes, em uma tosse com pus ou sangue.

Além disso, há também sintomas como:

- cansaço excessivo;
- falta de apetite;
- palidez;
- emagrecimento acentuado;

Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

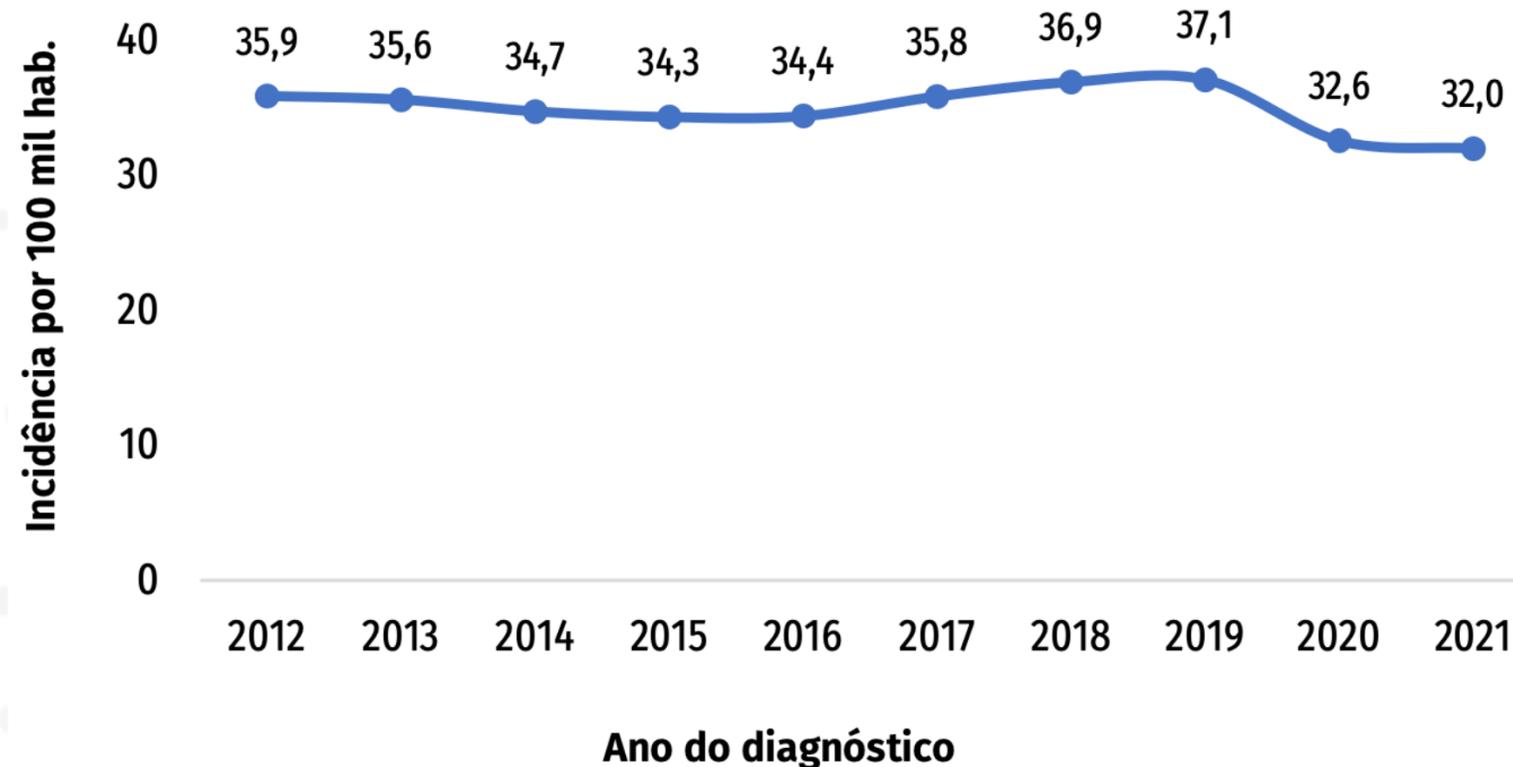
Diagnóstico

- Radiografia de tórax
- Cultura e coloração álcool-ácido resistente
- Teste cutâneo tuberculínico (TCT) e ensaio de liberação de gama interferon (IGRA)
- Quando disponível, teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT)

Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

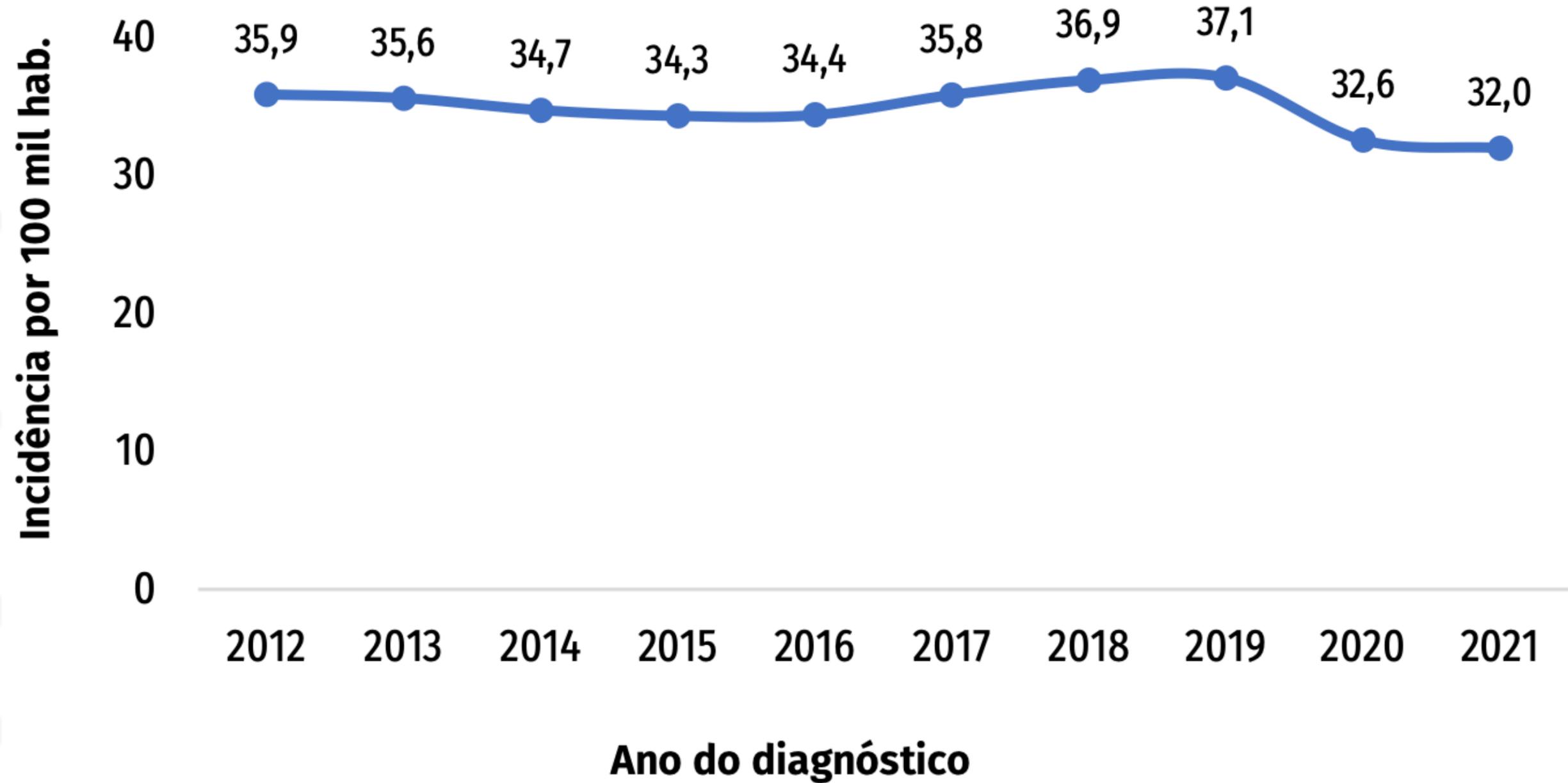
Epidemiologia

No Brasil, a tuberculose afeta cerca de 80 mil pessoas por ano. A estimativa é de que ocorram mais de 5,5 mil mortes devido à doença. Em 2022, cerca de 770 novos casos de tuberculose resistente a medicamentos foram diagnosticados no SUS.



Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde;
Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.



Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

Tratamento

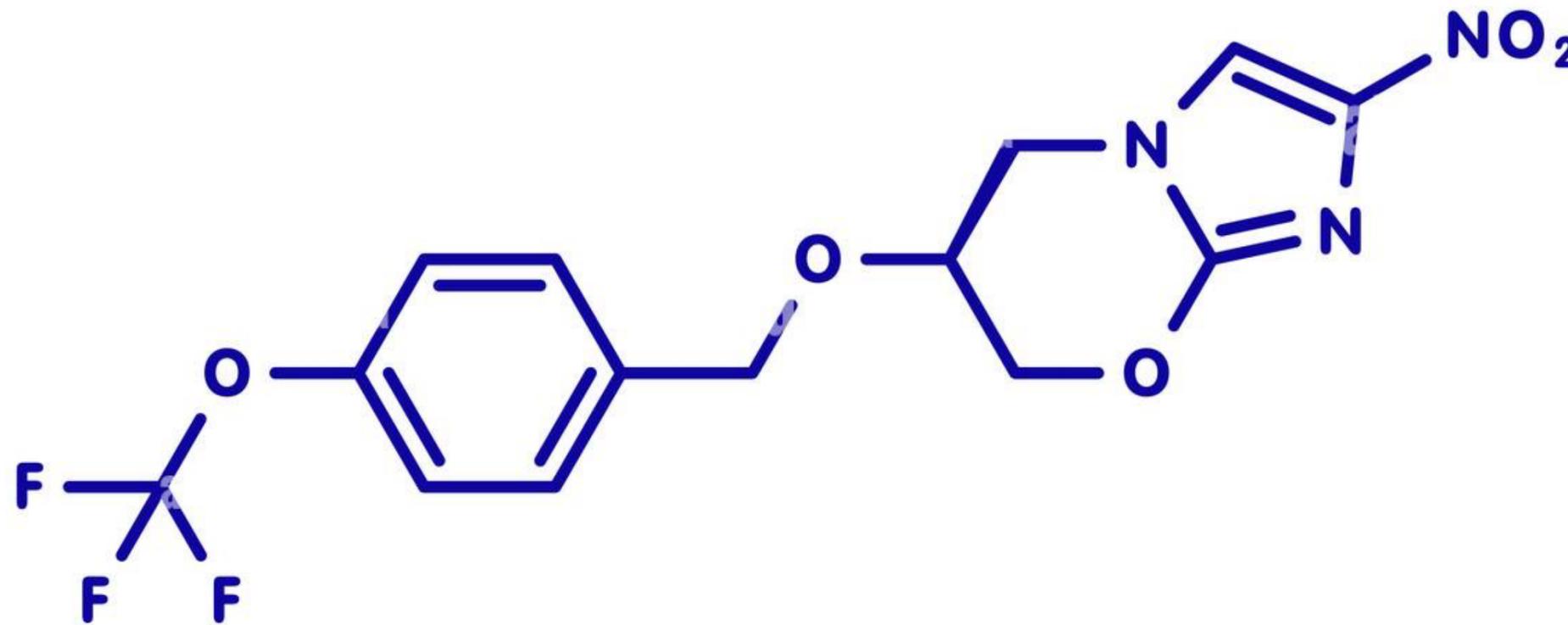
O tratamento recomendado para TB é predominantemente farmacológico, o qual consiste no uso de antimicrobianos, com duração de uso de seis meses. **O tratamento é 100% eficaz, desde que não haja abandono nem irregularidade.** Os medicamentos mais utilizados no tratamento da tuberculose são:

- isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida (durante 2 meses)
- rifampicina e isoniazida (durante um período de 4 meses)

Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

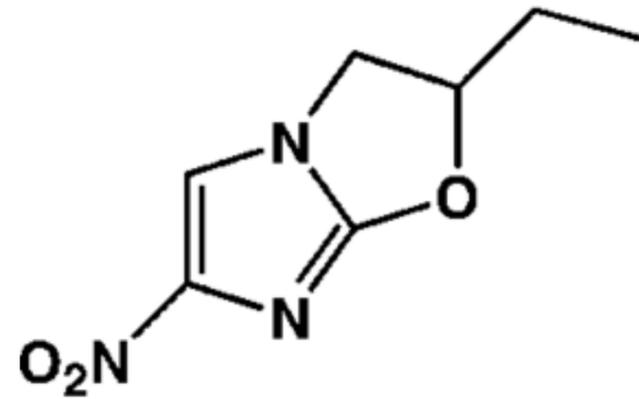
Pretomanida

A pretomanida é um agente antimicobacteriano que faz parte de uma classe de **compostos conhecidos como nitroimidazo-oxazinas**, com **atividade antituberculose e um mecanismo de ação único**. O precursor da pretomanida é o mesmo da delamanida, o composto **CGI-17341**.

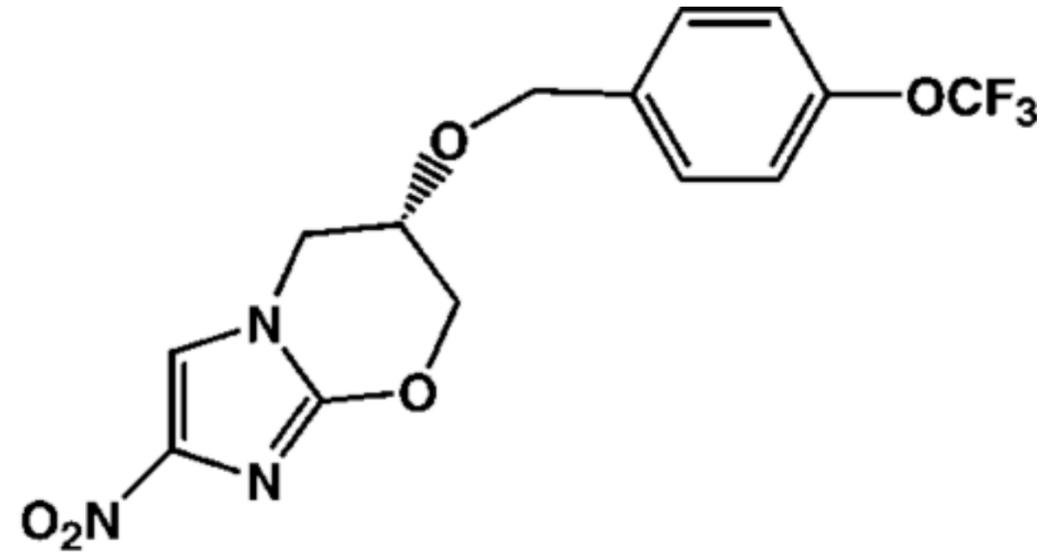


Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

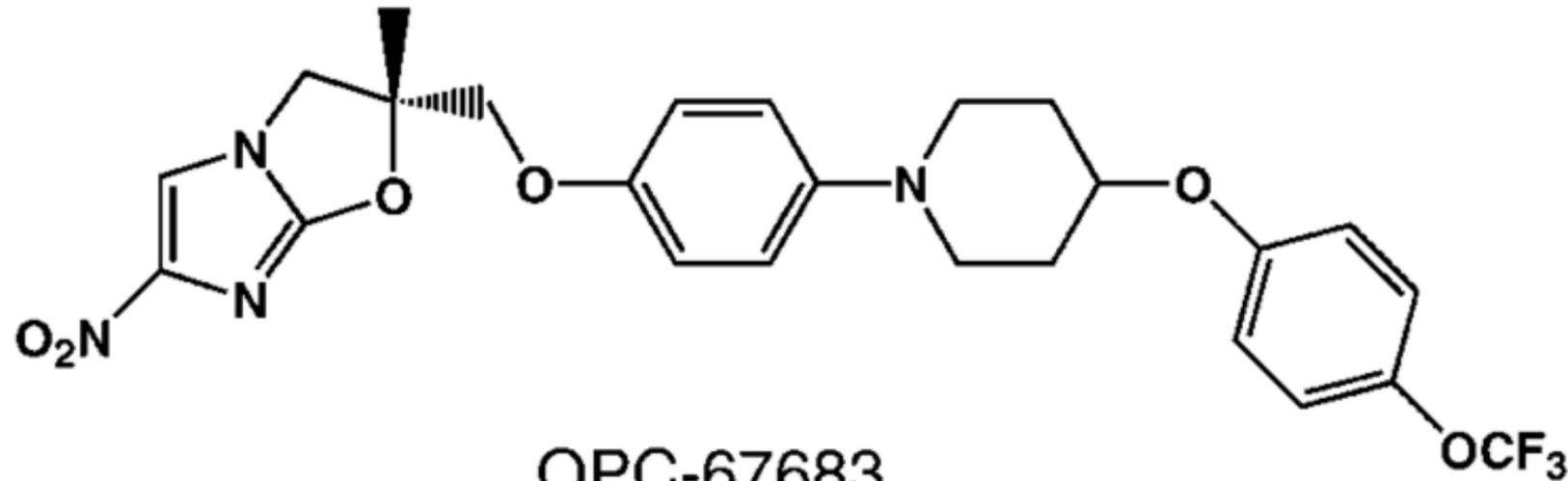
Pretomanida



CGI-17341



PA-824



OPC-67683

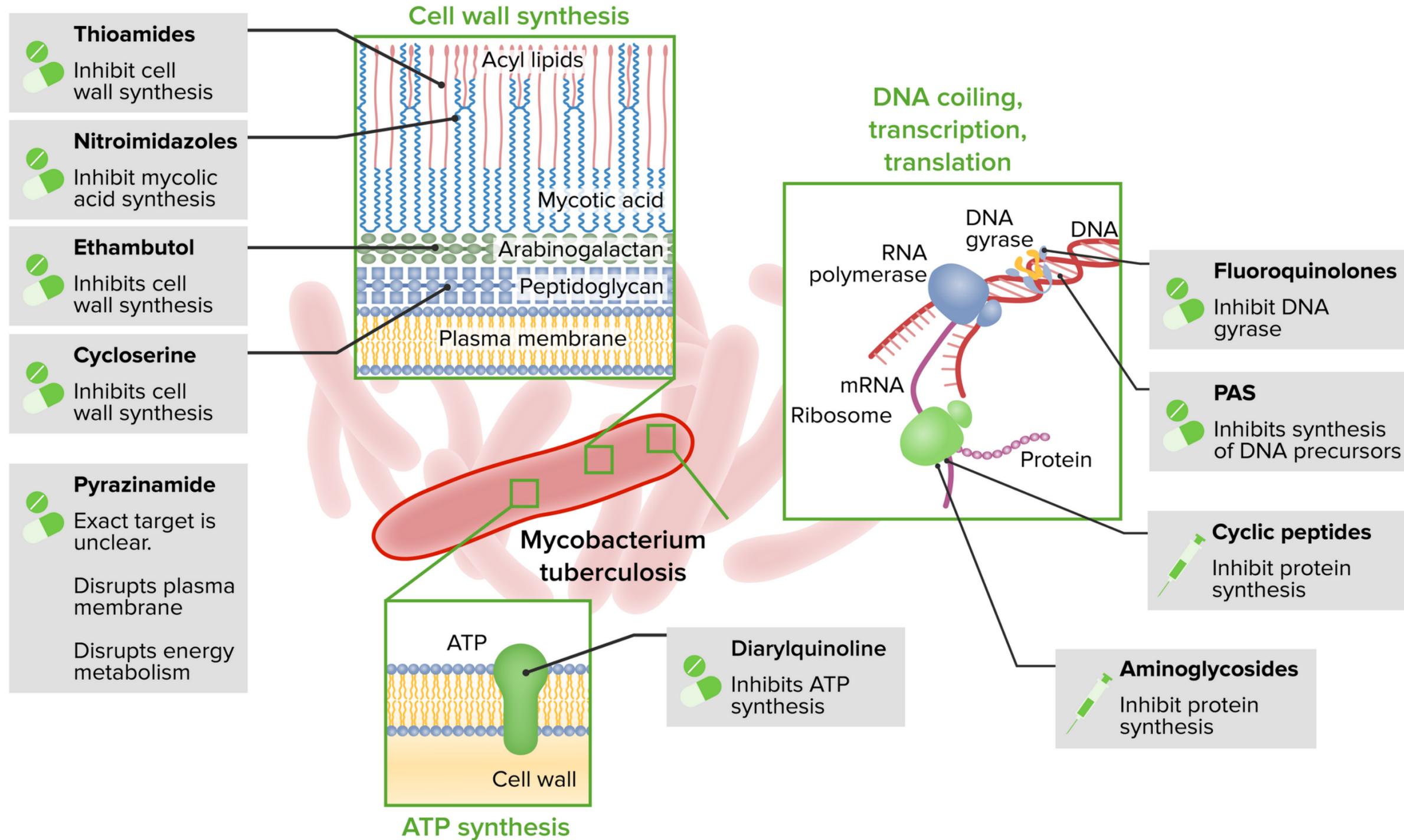
Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

Mecanismo de Ação

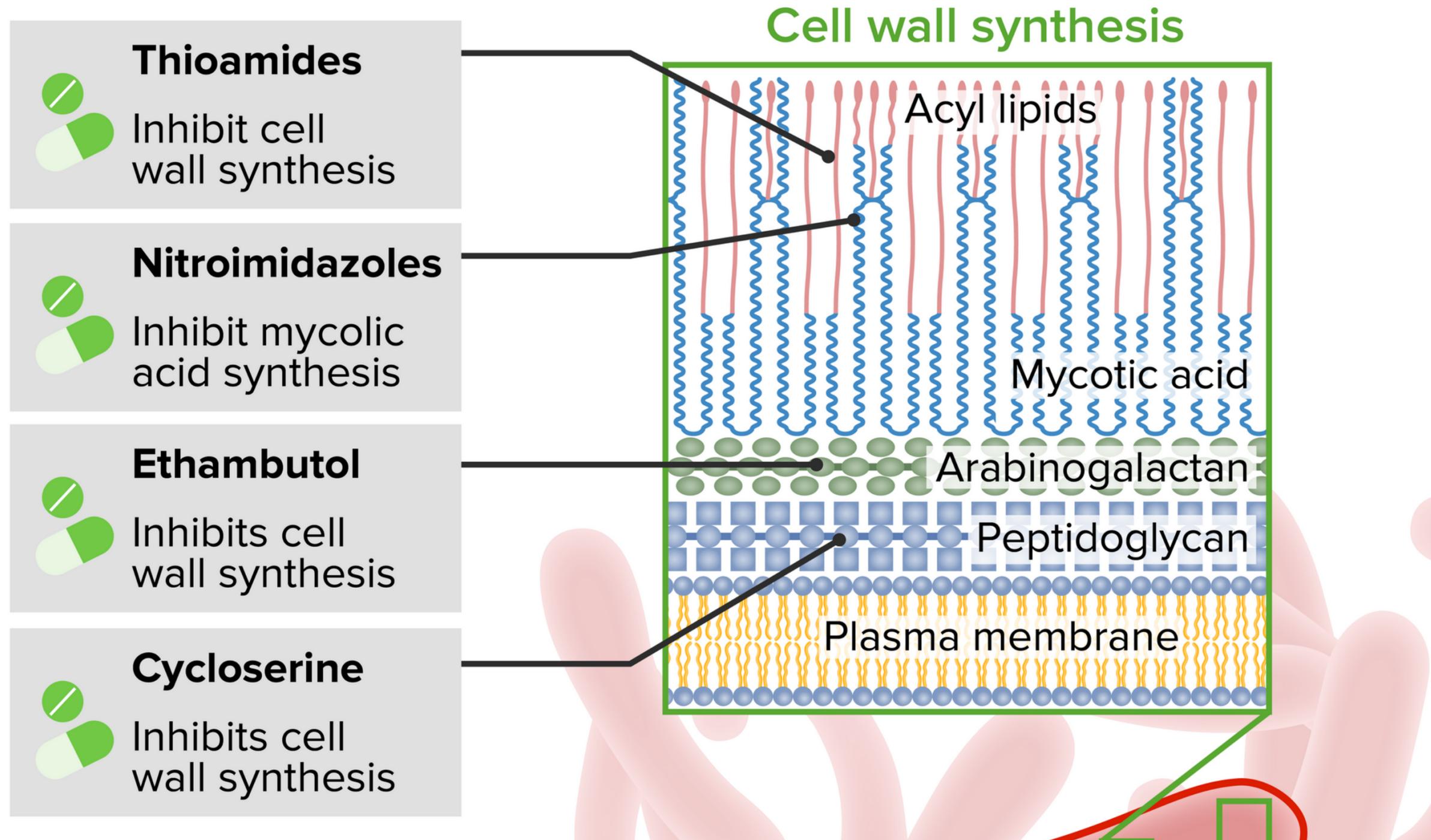
A desidrogenase do ácido hidroximicólico é responsável por oxidar os ácidos hidroximicólicos a cetomicólicos. O gene rv0132c é o responsável por codificar esta desidrogenase que está também dependente da coenzima F420. Assim, em **condições aeróbicas, o PA-824 vai atuar inibindo esta desidrogenase** que acaba por impedir a oxidação do ácidohidroximicólico a cetomicólico.

A pretomanida em **condições anaeróbicas**, vai atuar como uma espécie de **veneno respiratório**. Ocorre a liberação de espécies reativas de nitrogênio intracelular que são libertadas após a formação dos metabólitos desnitro. Assim a libertação de NO, diminuição de ATP e inibição respiratória no Mtb impedem a atividade bactericida da TB

Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.



Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.



Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

Método de uso

Pretomanida está disponível na forma de **comprimidos (200 mg)**. A dose recomendada é de 1 comprimido com alimentos uma vez por dia, durante 6 meses ou mais, se necessário. **Deve ser tomada em associação com bedaquilina e linezolida.**



Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

Riscos de uso

Os efeitos secundários mais frequentes associados a Pretomanida (que podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) são **náuseas (enjoo), vômitos** e análises de sangue que mostram **níveis elevados de enzimas hepáticas** (um sinal de problemas no fígado).

(European Medicines Agency, 2020)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

Incorporação da Pretomanida pela



Conitec

Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

Análise clínica

A partir da busca nas bases Medline (via PubMed), Embase, The Cochrane Library e LILACS, buscou-se por evidências científicas sobre a eficácia/efetividade e segurança do regime terapêutico com pretomanida, considerando a seguinte pergunta de pesquisa: Pretomanida é eficaz e segura como parte do regime de base otimizado, no tratamento de pacientes com tuberculose resistente a medicamentos, quando comparada ao regime de base otimizado sem pretomanida?

Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.

Análise clínica

POPULATION	Pacientes com tuberculose resistente a medicamentos
INTERVENTION	Regime de base otimizado com pretomanida
CONTROL	Regime de base otimizado sem pretomanida
OUTCOMES	Maior relevância: desfechos desfavoráveis (morte, falha no tratamento, descontinuação do tratamento, perda de acompanhamento ou recorrência); eventos adversos graves ou de grau ≥ 3 . Menor relevância: taxa de conversão de cultura confirmada após a randomização, tempo médio para conversão de cultura.
STUDY DESIGN	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados

Resultados

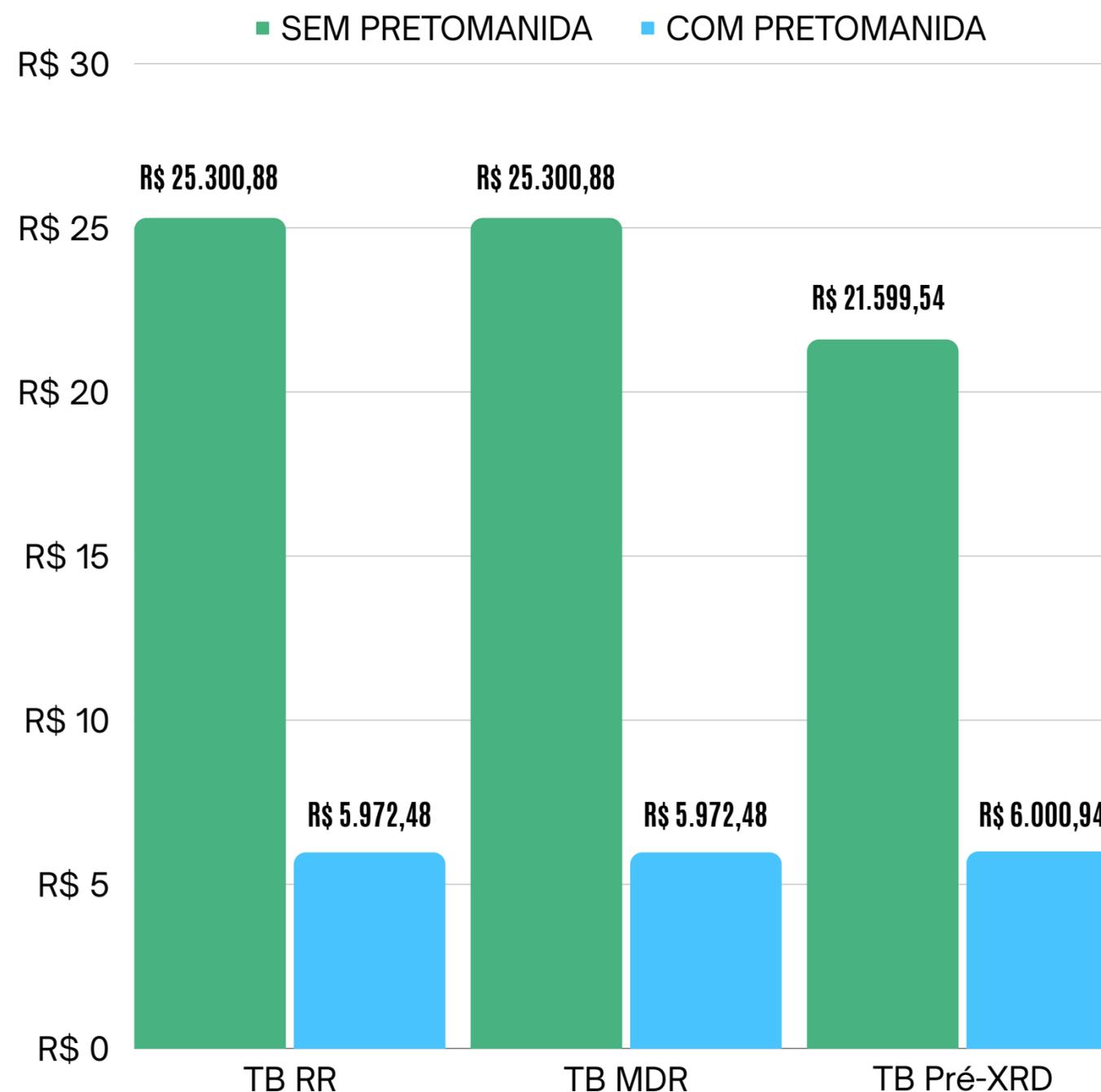
As evidências disponíveis indicam que os regimes com pretomanida são não inferiores quando comparados ao esquema sem pretomanida. A não inferioridade indica que o regime com pretomanida é comparável em eficácia e segurança ao esquema sem pretomanida, ou seja, não houve diferença significativa entre os dois grupos. Essa constatação é relevante clinicamente, pois significa que o uso da pretomanida como parte do regime de tratamento para a tuberculose resistente a medicamentos pode ser uma opção viável.

1–2, 4–7, 10, 13, 15–16, 18–23, 25–32, 36–40

Análise econômica

Considerando a não-inferioridade observada nas evidências clínicas, foi realizada uma análise de custo-minimização, utilizando uma árvore de decisão simples, do regime de base otimizado com pretomanida (BPaLM e BPaL) em comparação ao regime sem pretomanida, para o tratamento da tuberculose resistente a medicamentos (TB RR, TB MDR e TB pré-XDR) na perspectiva do SUS.

Pretomanida: um novo tratamento incorporado no Sistema de Saúde eficaz no tratamento da tuberculose resistente a medicamentos.



Relatório de Recomendação (Adaptado). Ministério da Saúde (2023)



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Centro de Informação Sobre Medicamentos

Pretomanida:

um novo tratamento incorporado no Sistema Único de Saúde eficaz contra a tuberculose resistente a medicamentos.



raynan.veras@acadêmico.ufpb.br

João Pessoa - PB
2023

