

# Resumo – Fundamentação para pontos de corte clínicos do EUCAST

**Agente:** Delamanida  
**Versão:** 1.2 (04/07/2019)

---

## 1. Introdução

- **Classe:** derivado nitro-dihidro-imidazooxazol.
  - **Mecanismo de ação:** inibe a síntese de ácidos micólicos.
  - **Especificidade:** ativo contra *Mycobacterium tuberculosis*, inclusive em formas intracelulares e dormentes.
  - **Pró-fármaco:** ativado pela via dependente da coenzima F420.
  - **Aprovação:** tratamento de **TB resistente a múltiplos fármacos (TB-RMF)** em adultos, em combinação com regime otimizado (OMS).
  - **Administração:** oral.
- 

## 2. Posologia

- **Dose padrão:** 100 mg, 2x/dia.
  - **Formulações:** comprimidos de 50 mg.
- 

## 3. Farmacocinética (PK)

- **Biodisponibilidade:** ↑ 2,7 vezes com alimentos.

- **Ligação a proteínas:** >99,5%.
  - **Metabolismo:** principalmente pela albumina plasmática; parcialmente por CYP3A4.
  - **Meia-vida terminal:** 30–38 h.
  - **AUC e Cmax aumentam de forma dose-dependente.**
- 

## 4. Farmacodinâmica (PD)

- **Alvo AUC/C CMI:** não estabelecido.
  - **EBA (atividade bactericida precoce):** significativo a partir do 2º dia.
    - Ex.: 0,040 log<sub>10</sub> UFC/mL escarro/dia (média em 14 dias, várias doses).
  - **Correlação:** exposição (Cmax) relacionada à atividade bactericida, com platô em  $\geq 300$  mg.
- 

## 5. Dados clínicos

- **Ensaio randomizado (161 pacientes):** maior conversão de cultura de escarro (45,4% vs 29,6% com placebo).
  - **Estudo de extensão:** menor mortalidade (1% vs 8,3%) e maior sucesso terapêutico (74,5% vs 55%) com >6 meses de uso.
  - **Outro ensaio (327 pacientes):** sem diferença no tempo de conversão de cultura entre Delamanid e placebo em 6 meses.
  - **Segurança:** bem tolerado até 400 mg/dia; sem toxicidade significativa em 14 dias.
- 

## 6. Pontos de corte clínicos (EUCAST)

- **Provisórios, espécie-relacionados:**
    - *M. tuberculosis*:  $S \leq 0,06$  mg/L /  $R > 0,06$  mg/L
    - Dose de referência: **100 mg 2x/dia**.
  - **ECOFF provisório recomendado:** 0,016 mg/L (meio Middlebrook 7H11).
  - **Atenção:** mutantes resistentes descritos apresentam CIM  $\geq 0,5$ –1 mg/L.
- 

## 7. Considerações finais

- Pontos de corte são **provisórios**, sujeitos a revisão conforme novos dados de CMI, PK/PD e eficácia clínica.

- O EUCAST não recomenda uso de pontos de corte em métodos comerciais (ex.: MGIT).
- Até o momento, não há **modelo PK/PD ou simulação de Monte Carlo** disponível para o Delamanida.

Seção	Parâmetro / Informação	Valor / Comentário
<b>Classe</b>	Derivado	Nitro-dihidro-imidazooxazol
<b>Mecanismo de ação</b>	Síntese de ácidos micólicos	Inibição
<b>Atividade</b>	Especificidade	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (intracelular e dormente)
<b>Pró-fármaco</b>	Ativação	Via dependente de coenzima F420
<b>Indicação</b>	TB resistente a múltiplos fármacos (TB-RMF)	Uso adulto, em combinação (OMS)
<b>Administração</b>	Via oral	Disponível
<b>Posologia</b>	Padrão	100 mg 2x/dia
	Formulação	Comprimidos de 50 mg
<b>PK – Biodisponibilidade</b>	Com alimentos	↑ 2,7 vezes
<b>PK – Ligação proteica</b>	Principal metabólito	>99,5%
<b>PK – Metabolismo</b>	Principal	Albumina plasmática
	Secundário	CYP3A4
<b>PK – Meia-vida terminal</b>		30–38 h
<b>PD – AUC/CIM alvo</b>		Não estabelecido
<b>PD – EBA</b>	Média em 14 dias (100–400 mg)	0,040 log <sub>10</sub> UFC/mL escarro/dia
<b>PD – Relação exposição/efeito</b>	C <sub>max</sub> vs EBA	Correlação moderada; platô ≥300 mg
<b>Dados clínicos (ensaio randomizado, 161 pacientes)</b>	Conversão de escarro	45,4% (Delamanid) vs 29,6% (placebo)
<b>Estudo de extensão</b>	Mortalidade	1% (>6 meses uso) vs 8,3% (<2 meses)
	Sucesso terapêutico (OMS)	74,5% vs 55%
<b>Outro ensaio (327 pacientes)</b>	Tempo até conversão	Sem diferença (Delamanid vs placebo)
<b>Segurança</b>	Até 400 mg/dia	Bem tolerado; sem toxicidade significativa em 14 dias

<b>Seção</b>	<b>Parâmetro / Informação</b>	<b>Valor / Comentário</b>
<b>Pontos de corte clínicos (EUCAST)</b>	<i>M. tuberculosis</i>	S ≤ 0,06 mg/L / R > 0,06 mg/L
<b>ECOFF recomendado</b>	Dose de referência	100 mg 2x/dia
<b>Resistência descrita</b>	Middlebrook 7H11	0,016 mg/L
<b>Situação atual</b>	Isolados mutantes	CIM ≥ 0,5–1 mg/L
	Pontos de corte	Provisórios, sujeitos a revisão
	Métodos comerciais	Não recomendados pelo EUCAST
<b>Monte Carlo / PK/PD</b>	Simulações	Não disponíveis