

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Avanços Terapêuticos na Tuberculose**

**Andreia Nicole Vieira de Jesus**

Monografia orientada pela Professora Doutora Ana Paula Gameiro  
Francisco, Professora Auxiliar.

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêutica**

**2021**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Avanços Terapêuticos na Tuberculose**

**Andreia Nicole Vieira de Jesus**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Ana Paula Gameiro  
Francisco, Professora Auxiliar.

**2021**



## Resumo

A tuberculose, causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, é considerada um grave problema de saúde pública no mundo, por ser uma doença fatal que é facilmente transmitida de pessoa a pessoa. A TB pode afetar vários órgãos e por isso está dividida em TB pulmonar e TB extrapulmonar. Os seus sintomas mais comuns são febre, tosse, perda de peso, fadiga e suores noturnos.

A sua incidência tem vindo a diminuir em Portugal, mas nos países subdesenvolvidos ainda é a principal causa de morte. O elevado número de mortes provocado pela tuberculose nestes países pode ser devido a uma dosagem inadequada e regimes de tratamento incompletos, assim como o aparecimento de estirpes multirresistentes e extensivamente resistentes, que por serem mais difíceis de tratar obrigam a um prolongamento do período de tratamento, dificultando, deste modo, a adesão à terapêutica.

Os fármacos utilizados no tratamento da tuberculose sensível a fármacos são os mesmos há várias anos, sendo eles a isoniazida, a rifampicina, a pirazinamida e o etambutol. Para o tratamento da tuberculose resistente a fármacos, as guidelines recomendam a utilização de 4 fármacos, três pertencentes ao grupo A (levofloxacina ou moxifloxacina, bedaquilina e linezolida) e pelo menos um do grupo B (clofazimina, e cicloserina ou terizidona). Se o regime não puder ser composto apenas por agentes dos Grupos A e B, os agentes do Grupo C (etambutol, delamanida, pirazinamida, imipenem–cilastatina ou meropenem, amicacina (ou estreptomicina), etionamida ou protionamida, e ácido p-aminosalicílico são adicionados para completá-lo.

Recentemente, houve alguns progressos com avanços significativos, com a aprovação pelas agências reguladoras de novos medicamentos (bedaquilina, delamanida e pretomanida) e o aparecimento de outros agentes que se encontram em desenvolvimento pré-clínico e clínico para o tratamento das estirpes resistentes.

Este trabalho surge no sentido de perceber quais foram os avanços terapêuticos mais recentes na TB, assim como compreender as relações estrutura-atividade das novas moléculas recentemente aprovadas, as em desenvolvimento e também o seu mecanismo.

**Palavras-chaves:** tuberculose; tratamento; resistência; novos medicamentos; terapêutica atual;

# Abstract

Tuberculosis, caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*, is considered a serious public health problem worldwide, as it is a fatal disease that is easily transmitted from person to person. TB can affect several organs and is therefore divided into pulmonary TB and extrapulmonary TB. Its most common symptoms are fever, cough, weight loss, fatigue and night sweats.

Its incidence has been decreasing in Portugal, but in underdeveloped countries it is still the main cause of death. The high number of deaths caused by tuberculosis in these countries may be due to inadequate dosage and incomplete treatment regimens, as well as the emergence of multi-resistant and extensively resistant strains, which, being more difficult to treat, require an extension of the treatment period, thus, making adherence to therapy difficult.

The drugs used in the treatment of drug-sensitive tuberculosis have been the same for several years, namely isoniazid, rifampicin, pyrazinamid and ethambutol. For the treatment of drug-resistant tuberculosis, the guidelines recommend the use of 4 drugs, three belonging to group A (levofloxacin or moxifloxacin, bedaquiline and linezolid) and at least one to group B (clofazimine, and cycloserine or terizidone). If the regimen cannot be composed only of Group A and B agents, Group C agents (ethambutol, delamanid, pyrazinamide, imipenem–cilastatin or meropenem, amikacin (or streptomycin), ethionamide or prothionamid, and p-aminosalicylic acid are added to complete it.

Recently, there has been some progress with significant advances, with the approval by regulatory agencies of new drugs (bedaquiline, delamanid and pretomanid) and the appearance of other agents that are in pre-clinical and clinical development for the treatment of resistant strains.

This work aims to understand the most recent therapeutic advances in TB, as well as to understand the structure-activity relationships of the newly approved molecules, those under development and their mechanism.

**Keywords:** tuberculosis; treatment; resistance; new drugs; current therapy;

# Agradecimentos

Gostava de começar a agradecer à minha família, principalmente aos meus pais, aos meus avós e ao meu irmão, que apesar de longe sempre me ajudaram em tudo o que eu precisei, apoiaram incondicionalmente, que sem eles não teria conseguido chegar onde cheguei.

Aos meus colegas de casa, João Paulo e Mafalda, que ao longo destes anos estiveram sempre presentes e se tornaram irmãos para mim.

Aos meus amigos que fiz na faculdade, que se tornaram um grande apoio e com quem partilhei muitos bons momentos durante estes cinco anos, e que levo dentro do meu coração para sempre.

À minha grande amiga Fátima Agrela agradeço-lhe a força e o carinho que sempre me transmitiu.

E por fim, à minha orientadora, a Professora Doutora Ana Paula Francisco, agradecer a sua disponibilidade em acompanhar-me e ajudar-me ao longo da escrita da minha monografia.

Um grande obrigada a todos que tiveram presente neste percurso.

# Listagem de abreviaturas

ATS- *The American Thoracic Society* – Sociedade Torácica Americana

CDC- *U.S. Centers for Disease Control and Prevention* - Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA

DARQ- *Dual-Affinity Ratiometric Quenching*

DGS- Direção-Geral da Saúde

DOT- *Directly Observed Therapy*- Terapia diretamente observada

DST- *Drug Susceptibility Testing*- Teste de suscetibilidade ao fármaco

E- Etambutol

EMA- *European Medicines Agency*- Agência Europeia de Medicamentos

ERS- *European Respiratory Society*- Sociedade Respiratória Europeia

FDA- *Food and Drug Administration*- Administração de Alimentos e Medicamentos

FQs- Fluoroquinolonas

hERG- Humano *Ether-à-go Related Gene*

HIV- Vírus da imunodeficiência humana

HR- Isoniazida + Rifampicina

HRZ- Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida

HRZE- Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida + Etambutol

IC50- metade da concentração inibitória máxima

IDSA- *Infectious Diseases Society of America*- Sociedade de Doenças Infeciosas da América

INH- Isoniazida

ITBL- Infecção por tuberculose latente

MDR-TB- Tuberculose Multirresistente

Mt- *Mycobacterium tuberculosis*

OMS- Organização Mundial da Saúde



PAMPS- *pathogen-associated molecular patterns*- padrões moleculares associados a patógenos

PMF- *proton motive force*

PRRs- *pattern recognition receptors*- recetores de reconhecimento de padrões

RIF- Rifampicina

RM- ressonância magnética

S- Estreptomicina

SNC- Sistema nervoso central

TAC- tomografia axial computadorizada

TARV- tratamento antirretrovírico

TB- Tuberculose

TLRs- Toll-like

TST- Tuberculin Skin Test- prova cutânea da tuberculina

XDR-TB- Tuberculose Extensivamente Resistente

Z- Pirazinamida

# Índice

|   |             |
|---|-------------|
| <b>Resumo</b> .....   | <b>v</b>    |
| <b>Abstract</b> .....                                       | <b>vi</b>   |
| <b>Agradecimentos</b> .....                                 | <b>vii</b>  |
| <b>Listagem de abreviaturas</b> .....                       | <b>viii</b> |
| <b>Índice de Figuras</b> .....                              | <b>xi</b>   |
| <b>Índice de Tabelas</b> .....                              | <b>xi</b>   |
| <b>1. Introdução</b> .....                                  | <b>1</b>    |
| <b>2. Tipos de tuberculose</b> .....                        | <b>2</b>    |
| 2.1. Tuberculose Pulmonar .....                             | 2           |
| 2.2. Tuberculose Extrapulmonar .....                        | 3           |
| <b>3. Epidemiologia</b> .....                               | <b>4</b>    |
| 3.1 Estatística OMS .....                                   | 4           |
| 3.2 Fatores de risco .....                                  | 5           |
| <b>4. Patogênese</b> .....                                  | <b>6</b>    |
| <b>5. Manifestações Clínicas e Sintomatologia</b> .....     | <b>7</b>    |
| <b>6. Terapêutica Atual</b> .....                           | <b>9</b>    |
| 6.1. Tratamento da TB latente .....                         | 9           |
| 6.2. Tratamento da TB ativa.....                            | 11          |
| 6.3. Tratamento da tuberculose extrapulmonar.....           | 16          |
| 6.4. Tratamento TB com HIV .....                            | 17          |
| 6.5. Tratamento da TB na grávida.....                       | 17          |
| 6.6. Tratamento da TB na criança.....                       | 19          |
| <b>7. Novos avanços na terapêutica</b> .....                | <b>23</b>   |
| 7.1. Bedaquilina .....                                      | 23          |
| 7.2. Delamanida.....  | 26          |
| 7.3. Pretomanida .....                                      | 29          |
| <b>8. Fármacos em desenvolvimento</b> .....                 | <b>33</b>   |
| <b>9. Vantagens e desvantagens dos novos fármacos</b> ..... | <b>35</b>   |
| <b>10. Conclusão</b> .....                                  | <b>35</b>   |
| <b>Referências Bibliográficas</b> .....                     | <b>36</b>   |

## Índice de Figuras

|   |    |
|---|----|
| Figura 1-Espetro de tuberculose pulmonar para simplificar em ambientes clínicos e de saúde pública - da infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> à doença TB ativa (pulmonar) ..... | 2  |
| Figura 2- Fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da TB.....  | 12 |
| Figura 3-Fármacos de segunda linha usados no tratamento da TB .....   | 13 |
| Figura 4- Bedaquilina .....   | 24 |
| Figura 5- Interação de ligação de bedaquilina com ATP sintetase.....  | 25 |
| Figura 6- Bedaquilina e unidades estruturais .....  | 25 |
| Figura 7- Delamanida .....  | 27 |
| Figura 8- Estrutura do CGI-17341 .....  | 27 |
| Figura 9- Pretomanida e resumo da relação estrutura-atividade.....  | 29 |
| Figura 10- Pipeline global dos novos fármacos antituberculose ( <a href="https://www.newtbdugs.org/pipeline/clinical">https://www.newtbdugs.org/pipeline/clinical</a> ).....              | 33 |
| Figura 11- Estrutura da molécula Telacebec .....  | 33 |
| Figura 12- Estrutura da molécula PBTZ-169 .....   | 34 |
| Figura 13- Estrutura da molécula BTZ043 .....   | 34 |
| Figura 14- Estrutura da molécula SQ109 .....  | 34 |
| Figura 15- Estrutura da molécula Sutezolida .....   | 35 |

## Índice de Tabelas

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1-Doses recomendadas de fármacos para o tratamento da ITBL.....                 | 10 |
| Tabela 2- Classificação dos fármacos e doses recomendadas .....                        | 13 |
| Tabela 3- Esquema terapêuticos recomendados em caso de mono ou polirresistência .....  | 14 |
| Tabela 4- Esquemas de tratamento recomendados para novos casos de TB em crianças ..... | 20 |
| Tabela 5- Resumo dos grupos de medicamentos usados para TB resistente.....             | 22 |
| Tabela 6- Relação estrutura-atividade analogos da Pretomanida .....                    | 31 |

# 1. Introdução

A Tuberculose é uma doença que existe há muito tempo, sendo considerada uma das doenças mais antigas (1). O seu principal agente causal é a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, que afeta predominantemente as vias aéreas, atingindo principalmente o pulmão, mas pode afetar outros órgãos do corpo, se for uma manifestação extrapulmonar, como por exemplo, as meninges ou os rins (2).

Em 1882, o cientista Robert Kock conseguiu isolar o bacilo responsável pela tuberculose, tendo esta descoberta se tornado num marco histórico na luta contra esta doença. Nas décadas seguintes desenvolveram-se modos de prevenção e tratamento, como por exemplo a vacina BCG, composta pelo bacilo de Calmette & Guérin, e fármacos antituberculosos, que são utilizados ainda hoje (1).

Apesar de ser uma doença que possamos prevenir ou curar, todos os anos 10 milhões de pessoas adoecem com TB e 1,5 milhão de pessoas morrem, tornando-se a principal causa de morte por infeção no mundo. A maior parte dos casos de TB estão concentrados em países como Bangladesh, China, Índia, Indonésia, Nigéria, Paquistão, Filipinas e África do Sul (3).

Esta doença pode apresentar-se sob duas formas, forma latente e forma ativa, sendo que a latente não é contagiosa, e por isso, não se transmite de pessoa para pessoa. Contudo pode evoluir para a forma ativa, passando a ser transmitida através da inalação de aerossóis que contêm o bacilo (4).

Embora já exista uma vacina e vários fármacos (como isoniazida, rifampicina, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos) para a TB, esta doença ainda é um grande problema em alguns países devido principalmente ao aparecimento de estirpes multirresistentes (MDR TB) e extensivamente resistentes (XDR TB), que surgem pela adesão à terapêutica, ou pelo uso incorreto da toma e também devida a outros fatores sociais, económicos, ambientais ou mesmo por uma condição clínica, como por exemplo co-infeção por HIV (4).

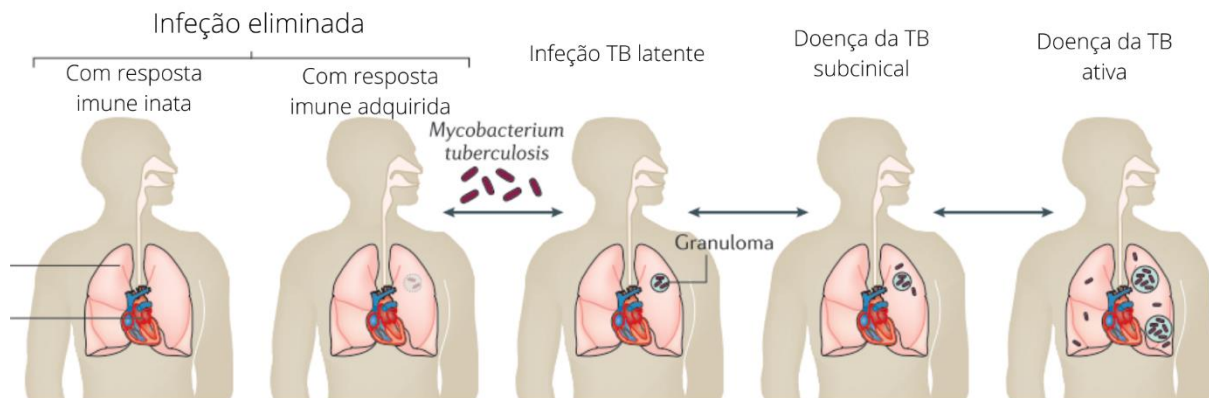
Durante décadas, não surgiu nenhuma nova classe de fármacos contra a tuberculose. No entanto, com o desenvolvimento das resistências aos fármacos já existentes, surgiu a necessidade de procurar fármacos alternativos. Atualmente existem vários novos fármacos em diferentes fases de ensaios clínicos e a próxima década poderá significar um grande passo no tratamento da TB. Estes novos fármacos devem ser eficazes e efetivos, ter atividade bactericida contra *M. tuberculosis* e ser toleráveis pelo paciente. Um novo fármaco ideal deve ser suficientemente efetivo para facilitar a diminuição na duração do regime terapêutico do paciente, de modo a aumentar a adesão do mesmo à terapêutica (5).

## 2. Tipos de tuberculose

A TB pode afetar vários órgãos, por isso pode ser classificada em dois tipos:

### 2.1. Tuberculose Pulmonar

O órgão que é afetado pelo bacilo é o pulmão. O bacilo *M. tuberculosis* pode causar inicialmente uma infecção primária, que raramente resulta em doença aguda, e em seguida por uma fase latente, que pode persistir durante muitos anos sem causar a infecção ou alguma manifestação clínica. Algumas infecções latentes podem posteriormente ser reativadas, levando a uma doença ativa (6).



**Figura 1-Espectro de tuberculose pulmonar para simplificar em ambientes clínicos e de saúde pública - da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* à doença TB ativa (pulmonar)**

Os pacientes com tuberculose são classificados como portadores de infecção latente ou tuberculose ativa. A exposição ao Mt pode resultar na eliminação do patógeno, seja através da resposta imune inata ou através da imunidade de células T adquirida. Se o patógeno não for eliminado e as bactérias persistirem num estado inativo ou latente, estamos perante uma infecção de TB latente. Os pacientes com TB subclínica podem não apresentar sintomas, mas terão cultura positiva. Os pacientes com TB ativa apresentam sintomas como tosse, febre e perda de peso, e o diagnóstico geralmente pode ser confirmado com esfregaço de expectoração, cultura e testes moleculares. Pacientes com TB ativa às vezes podem apresentar resultados negativos devido à anergia induzida pela própria doença ou à supressão imunológica causada por comorbidades, como infecção por HIV ou desnutrição (7).

Nalguns casos podem surgir variantes resistentes à terapêutica. Nestes casos podemos classificar a TB em:

→ Tuberculose Multirresistente (MDR-TB)

Quando esta resistência se observa para medicamentos antituberculosos, de primeira linha, como a isoniazida e rifampicina (6).

→ Tuberculose Extensivamente Resistente (XDR-TB)

Quando a resistência não é apenas à isoniazida e à rifampicina, mas também a pelo menos uma fluoroquinolona ou um aminoglicosídeo (amicacina, canamicina ou capreomicina). Como é resistente aos medicamentos de primeira e segunda linha, as opções de tratamento disponíveis são mais tóxicas, mais caras e muito menos eficazes (6).

## 2.2. Tuberculose Extrapulmonar

Neste tipo existem vários órgãos afetados que não o pulmão, logo, depende do órgão onde se localiza a infecção. A sua sintomatologia depende muitas vezes de parte do corpo onde existe a infecção (6).

Exemplos de TB Extrapulmonar (8):

- A **TB miliar** ou tuberculose hematogénica generalizada, ocorre quando há uma lesão tuberculosa ulcerativa num vaso sanguíneo, propagando milhões de bacilos da tuberculose pela corrente sanguínea ou pelos vasos linfáticos, ao longo do corpo. Frequentemente, são afetados os pulmões, o fígado, o baço ou a medula óssea, mas qualquer local pode ser envolvido.
- A **TB geniturinária** é uma infecção que afeta o rim e que se pode apresentar como pielonefrite sem identificação do patógeno habitual de vias urinárias na cultura de rotina. A infecção geralmente alastra-se para a bexiga e, em homens, para a próstata, as vesículas seminais, ou o epidídimo, provocando um aumento na massa escrotal. A infecção pode se disseminar para o espaço perinefrítico e abaixo do músculo psoas, causando, algumas vezes, um abscesso na coxa anterior.
- A **meningite por TB** ocorre frequentemente nas membranas do sistema nervoso central. É muito comum nos idosos e em pessoas imunocomprometidas. Nas crianças geralmente ocorre entre o nascimento e os 5 anos de idade. Em qualquer idade, a meningite é a forma mais grave de tuberculose e possui alta morbilidade e mortalidade.
- A **peritonite por TB** representa a disseminação de gânglios linfáticos abdominais ou de salpingooforite. É particularmente comum em alcoólatras com cirrose.

- A **pericardite por TB** é desenvolvida a partir dos gânglios linfáticos mediastinais ou da tuberculose pleural. A infecção do pericárdio por tuberculose é uma causa comum de paragem cardíaca.
- A **linfadenite por TB** normalmente afeta os gânglios linfáticos das cadeias cervicais e supraclaviculares posteriores, representa até 40% dos casos de TB extrapulmonar. A linfadenite tuberculosa cervical é caracterizada por edema progressivo dos nódulos linfáticos afetados. Em casos graves, os nódulos podem-se tornar inflamados e sensíveis, e a pele subjacente pode romper resultando numa fístula.
- **Tuberculose cutânea** (escrofuloderma) resulta da invasão direta de um foco de tuberculose subjacente (por exemplo: gânglio regional, osso ou articulação infetados) à pele subjacente, formando úlceras e tratos sinusais.
- O **lúpus vulgar** resulta da disseminação hematogénica ou linfogénica na pele a partir de um local extracutâneo num doente sensibilizado.
- A **tuberculose verrucosa cutis** (verruga do proscutor) ocorre após a inoculação direta exógena da micobactéria na pele.
- A **TB dos ossos e das articulações**: neste tipo de TB as articulações que suportam mais peso são geralmente as mais envolvidas, mas os ossos do punho, da mão e do cotovelo podem também ser afetados.
- A **doença de Pott** é uma infecção na coluna vertebral que começa num corpo vertebral e que pode disseminar-se para as vértebras adjacentes, com estreitamento do espaço discal entre elas.
- A **Tuberculose do fígado** é uma infecção hepática que pode surgir a partir da tuberculose pulmonar avançada e amplamente disseminada ou de tuberculose miliar. Mas, o fígado geralmente cicatriza sem sequelas quando a infecção principal é tratada. A tuberculose no fígado, por vezes, pode disseminar-se para a vesícula biliar, levando à icterícia obstrutiva.

## 3. Epidemiologia

### 3.1 Estatística OMS

Os dados mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que em 2019 cerca de 10,0 milhões de pessoas adoeceram com Tuberculose, dessas 56% eram homens, 32% mulheres e 12% crianças (<15 anos). A tuberculose extrapulmonar representa 16% dos casos notificados (9).

Ainda indicam que houve 1,4 milhão de mortes por TB em 2019, sendo que 208.000 mortes foram de pessoas infectadas com HIV (9).

Geograficamente a maioria das pessoas afetadas eram de regiões do Sudeste Asiático (44%), África (25%) e Pacífico Ocidental (18%), com percentagens menores temos o Mediterrâneo Oriental (8,2%), as Américas (2,9%) e a Europa (2,5%). Oito países representam dois terços do total global: Índia (26%), Indonésia (8,5%), China (8,4%), Filipinas (6,0%), Paquistão (5,7%), Nigéria (4,4%), Bangladesh (3,6%) e África do Sul (3,6%) (9).

Em Portugal, os dados mais recentes da DGS, mostram que em 2018 a incidência de tuberculose é de 15.4 casos por 100.000 de habitantes, número que tem vindo a diminuir ao longo dos anos. Os casos de tuberculose multirresistente, também tem vindo a reduzir, e em 2018 houve no total 7 novos casos (10).

Os distritos com mais taxa de notificação são o Porto e Lisboa e os únicos do País que se mantêm acima dos 20 casos por 100 mil habitantes, 25,3 e 23,7 casos por 100 mil habitantes, respetivamente (10).

### 3.2 Fatores de risco

Os fatores de risco podem ser divididos em dois tipos:

- Sociais, ambientais e económicos
  - Tais como área geográfica, cuidados de saúde, movimentos migratórios, prestação de serviços primários (11).
  
- Condições clínica
  - Há um conjunto de pessoas, que, por apresentarem determinadas características, quer a nível patológico, quer a nível físico ou por apresentarem determinados hábitos, apresentam um maior risco de serem infectadas pela doença. Entre esse grupo de pessoas podemos destacar (12–14):
    - Pessoas com mais de 65 anos e crianças com menos de 6 anos (apesar de todas as faixas etárias poderem estar em risco);
    - Pessoas infectadas com HIV;
    - Diabéticos;
    - Terapia prolongada com corticosteroides (como prednisolona) e outras terapias imunossupressoras;



- Certos tipos de cânceros (por exemplo, leucemia, linfoma de Hodgkin ou câncer da cabeça e pescoço)
- Pessoas subnutridas (3 vezes mais risco);
- Doenças renais graves;
- Pessoas que têm um transtorno por uso de álcool e de tabaco;
- Abuso de drogas;
- Grávidas;

## 4. Patogênese

A tuberculose é transmitida de pessoa a pessoa, em que um dos indivíduos tem a doença pulmonar de forma ativa. A sua transmissão acontece pela inspiração de gotículas através do ar, as quais contêm o agente etiológico, *Mt.* (4) Estas gotículas têm origem quando as pessoas infectadas com o bacilo, tosse, espirram, falam, cantam ou façam outros movimentos respiratórios que possam contribuir para a propagação da doença. A infecção ocorre quando uma pessoa inala as gotículas, que contêm os bacilos. Estes atravessam o nariz, passando pelo trato respiratório superior e brônquios até atingirem, por fim, os alvéolos (6).

A probabilidade de transmissão vai depender de vários fatores: a frequência de contato com uma pessoa que tem TB pulmonar infecciosa, a duração do contato, a proximidade do contato, a quantidade e virulência do patógeno transferido e da suscetibilidade da pessoa exposta. (15) Apesar da TB não ser transmitida através de apertos de mão, de partilha de comida, de bebida, ou de escovas de dentes, de troca de beijos, de casas de banho, estas ações devem ser evitadas para uma maior segurança do indivíduo (16).

A maior parte dos bacilos inalados ficam retidos nas vias respiratórias superiores, sendo expulsos através do sistema mucociliar. Mas algumas dessas partículas infecciosas conseguem atravessar as vias respiratórias e atingir os alvéolos. Nos alvéolos são fagocitados pelos macrófagos devido à resposta imunitária inata do hospedeiro. Os bacilos que conseguiram sobreviver à barreira de defesa, começam a multiplicar-se dentro das células alveolares e dendríticas, promovendo a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1a e IL-1b, por exemplo) (16).

Esta resposta é mediada por recetores de reconhecimento de padrões (PRRs) expressos pelos macrófagos e pelas células dendríticas que reconhecem os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) expressos no *Mt.* Os recetores *Toll-like* (TLRs) ajudam a captar o *Mt.*, o que induz uma cascata de sinalização intracelular para produzir as citocinas. No entanto, as citocinas anti-inflamatórias auxiliam na infecção ao se oporem às respostas

pró-inflamatórias da célula hospedeira. Durante a resposta imunológica inata inicial, o Mt prolifera dentro da célula hospedeira, induzindo a morte das células fagocitárias pelo sistema de secreção do fator de virulência ESX1 tipo VII, retardando a resposta imune adaptativa (17).

As células dendríticas transportam as micobactérias para os gânglios linfáticos mediastínicos, onde ocorre ativação das células T. Os bacilos são transportados para o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II, ativando as células T específicas do antígeno secretoras de IFN- $\gamma$  que se movem para o pulmão. Com a ativação da resposta imune adaptativa, as células T CD4+ e CD8+ são induzidas. Durante esse tempo em que citocinas são produzidas continuamente o Mt pode acumular mutações e alterar a expressão dos seus genes e, portanto, evitar o reconhecimento das células T (17).

Após esta primeira reação inflamatória, irá formar-se um infiltrado celular no pulmão que, mais tarde, irá assumir a estrutura de um “granuloma imunológico” tipo 1, composto por macrófagos, neutrófilos, monócitos, células dendríticas e células T. Este granuloma pode controlar o crescimento do Mt. Pode ocorrer um “granuloma crônico”, que é composto por macrófagos espumosos e epiteliais e uma encapsulação fibrótica, para além dos outros elementos, levando às alterações morfológicas e funcionais do granuloma (17).

## 5. Manifestações Clínicas e Sintomatologia

Em alguns casos, a TB pode desenvolver-se, mas não haver sintomas específicos ou nenhum. Pelo menos dois terços das pessoas com TB pulmonar primária permanecem assintomáticas. Nessa situação, deve-se levar em conta os riscos epidemiológicos do paciente, como viagens ou residência em áreas com prevalência conhecida de TB (16).

Na TB pulmonar primária os sintomas são geralmente leves com febre baixa. Nos exames físicos não apresentam nenhuma alteração revelante, e no exame radiográfico é comum encontrar um adenopatia hilar. Os infiltrados pulmonares são menos comuns nos exames radiográficos (4).

A reativação da TB acontece aproximadamente em 90% dos casos de TB. Os sintomas são mais fortes, e os mais comuns são febre, tosse, perda de peso, fadiga e suores noturnos. Os sintomas menos comuns incluem dor no peito, dispneia e hemoptise. Nos exames físicos as alterações são inespecíficas, e podem incluir estertores ou sinais de derrame pleural. A radiografia de tórax demonstra infiltrados no segmento apical posterior dos lobos superiores. Embora não sendo específicos para TB, os exames tomográficos podem mostrar manchas com uma morfologia de “árvore em botão”, que é manifestada por lesões centrolobulares, nódulos e densidades lineares ramificadas. Cerca de 5% dos pacientes com doença

pulmonar ativa podem apresentar resultados normais na radiografia de tórax. Isso é particularmente digno de nota entre os pacientes co-infectados com HIV, que têm maior probabilidade de apresentar alterações atípicas ou normais na radiografia de tórax (4).

A TB endobrônquica é uma complicação da TB, que se desenvolve a partir de uma fonte de parênquima pulmonar ou inoculação de expetoração na árvore brônquica. Os seus sintomas podem incluir tosse forte com produção de expetoração, e no exame físico pode revelar roncospasmos e chiado no peito; a sibilância pode levar a um diagnóstico incorreto de asma. O diagnóstico e a resposta à terapia podem ser avaliados por meio da broncoscopia (4).

A TB extrapulmonar é responsável por cerca de 15% dos casos de TB e por 50% a 70% dos casos que ocorrem no contexto de co-infecção com HIV. A TB extrapulmonar pode apresentar-se em qualquer órgão por isso as suas manifestações e sintomas são dependentes do órgão que é afetado, mas geralmente incluem febre, mal-estar e perda de peso (4,8).

Na linfadenite tuberculosa um dos sintomas mais típicos é a linfadenopatia de longa duração, unilateral, não dolorosa. Os sintomas sistêmicos geralmente estão ausentes. No exame, o granuloma é tipicamente enrolado e aderente às estruturas circundantes. Se houver suspeita clínica de linfadenite tuberculosa, a punção deve ser realizada, seguida de uma biópsia de gânglios linfáticos se a punção não for suficiente para o diagnóstico. Em casos avançados, os nódulos podem tornar-se inflamados e sensíveis, e a pele subjacente pode romper resultando numa fístula (4,8).

A TB pleural representa cerca de 4% de todos os casos de TB, e é a segunda causa principal de TB extrapulmonar. Para além dos sintomas constitucionais, os pacientes podem apresentar tosse não produtiva e dor torácica pleurítica. Na radiografia de tórax normalmente mostra um derrame unilateral, e a análise do líquido pleural apresenta características exsudativas com predomínio de linfócitos com baixos níveis de glicose e baixo pH (4).

A meningite tuberculosa é clinicamente anunciada por um mal-estar, cefaleia, febre baixa e alterações de personalidade durante 2 a 3 semanas. Este pródromo é seguido primeiro por uma fase meningítica que imita meningite bacteriana (febre, rigidez nuca, estado mental alterado) e, em seguida, por uma fase parálitica caracterizada por rápida progressão para estupor, coma, convulsões, paralisia e morte. Uma manifestação menos comum da doença é o tuberculoma do sistema nervoso central, que é caracterizado por um ou vários focos caseosos conglomerados dentro do cérebro que causam sintomas neurológicos focais e sinais de pressão intracraniana elevada. Ainda pode causar aracnoidite tuberculosa espinal

que é uma doença inflamatória focal que produz um revestimento gradual da medula com défices neurológicos associados (4).

A peritonite tuberculosa é a manifestação mais comum da TB no trato gastrointestinal. Os pacientes apresentam início insidioso de ascite, dor abdominal, perda de peso e febre baixa. Clinicamente, a peritonite tuberculosa pode ser confundida com carcinoma ovariano ou carcinomatose peritoneal. A ascite linfocítica inexplicada deve levar ao teste diagnóstico definitivo para TB peritoneal (4).

Na pericardite tuberculosa, os pacientes podem apresentar derrame pericárdico, pericardite constrictiva ou uma condição mista efusiva e constrictiva. Os sintomas são aqueles de derrame ou constrição por qualquer causa (por exemplo: dispneia, tosse, ortopneia, edema) no contexto de sintomas sistêmicos, os sintomas são suores noturnos, febres baixas, perda de peso (4).

Na TB esquelética, os pacientes apresentam dor localizada no local afetado e os sintomas sistêmicos geralmente estão ausentes. O diagnóstico é confirmado por cultura de espécies obtidos por punção aspirativa ou biópsia (4).

Na TB miliar a apresentação do paciente é variável e os sintomas sistêmicos (como a febre, perda de peso, suores noturnos) são comuns. Quando a TB miliar ocorre no contexto de infecção primária, os pacientes podem apresentar choque séptico e síndrome do desconforto respiratório agudo.(4) Se houver envolvimento de medula óssea pode produzir anemia, trombocitopénia, ou uma reação leucemoide (8).

## 6. Terapêutica Atual

### 6.1. Tratamento da TB latente

O tratamento para ITBL (Infecção por tuberculose latente) é recomendado para pessoas consideradas em risco relativamente alto de desenvolver TB ativa e deve ser iniciado somente após a TB ativa ter sido excluída por avaliações clínicas e radiográficas. O rastreio de ITBL deve ser feito em profissionais de saúde, imigrantes provenientes de países de elevada incidência de TB, toxicodependentes, presos e sem-abrigo. Em indivíduos imunocompetentes é aconselhada apenas uma, e só uma vez, a realização do tratamento da infecção latente. A não exclusão da TB pode resultar em tratamento inadequado e desenvolvimento de resistência aos medicamentos (18).

Segundo a OMS, existem atualmente regimes terapêuticos indicados no tratamento de ITBL(18):

- Monoterapia com isoniazida por 6 meses é recomendada para o tratamento de ITBL em adultos e crianças em países com alta e baixa incidência de TB.
- Rifampicina mais isoniazida diariamente por 3 meses deve ser indicada como alternativa a 6 meses de monoterapia com isoniazida como tratamento preventivo para crianças e adolescentes <15 anos em países com alta incidência de TB.
- Rifapentina juntamente com isoniazida administradas semanalmente durante 3 meses podem ser recomendadas como alternativa a 6 meses de monoterapia com isoniazida como tratamento preventivo para adultos e crianças em países com alta incidência de TB.

Para países com baixa incidência de TB, as seguintes opções são recomendadas para o tratamento de ILTB como alternativas para 6 meses de monoterapia com isoniazida são:

- 9 meses de isoniazida
- Um regime de 3 meses de rifapentina semanal com isoniazida
- 3-4 meses de isoniazida juntamente com a rifampicina
- 3-4 meses de rifampicina sozinha

Há que ter em atenção nos regimes que contêm a rifampicina e a rifapentina, pois devem ser prescritos com cautela para pessoas com HIV positivo que estão a fazer o tratamento antirretroviral devido a potenciais interações medicamentosas (18).

Em locais com alta incidência e transmissão de TB, adultos e adolescentes imunocompetentes que têm uma prova cutânea da tuberculina (TST) inconclusiva ou positiva e provavelmente não têm TB ativa devem receber pelo menos 36 meses de terapia preventiva com isoniazida, independentemente de estarem a fazer o tratamento antirretroviral. A terapia preventiva com isoniazida também deve ser administrada independentemente do grau de imunossupressão, história de tratamento anterior de TB e gravidez. Pessoas com TST negativo não devem receber 36 meses de terapia preventiva com isoniazida. Os locais com alta incidência e transmissão de TB devem ser definidos pelas autoridades nacionais, levando em consideração a epidemiologia local e a transmissão de TB e HIV (18).

**Tabela 1-Doses recomendadas de fármacos para o tratamento da ITBL**

| Regimes terapêuticos                                    | Dose por kg de peso corporal               | Dose máxima |
|---|--|-------------|
| Monoterapia com isoniazida diariamente por 6 ou 9 meses | Adultos- 5 mg<br>Crianças- 10 mg [7–15 mg] | 300 mg      |

|  |  |   |
|--|--|---|
| Monoterapia com rifampicina diariamente por 3-4 meses          | Adultos- 10 mg<br>Crianças- 15 mg [10–20 mg]   | 600 mg  |
| Isoniazida com rifampicina diariamente por 3–4 meses           | Isoniazida:<br>- Adultos- 5 mg<br>- Crianças- 10 mg [7–15 mg]<br>Rifampicina:<br>- Adultos- 10 mg<br>- Crianças- 15 mg [10–20 mg]  | Isoniazida:<br>300 mg<br>Rifampicina:<br>600 mg |
| Rifapentina com isoniazida semanalmente por 3 meses (12 doses) | Indivíduos com idade ≥ 12 anos:<br>Isoniazida: 15 mg<br>Indivíduos com idade 2–11 anos:<br>Isoniazida: 25 mg<br>Rifapentina:<br>10.0–14.0 kg = 300 mg<br>14.1–25.0 kg = 450 mg<br>25.1–32.0 kg = 600 mg<br>32.1–50.0 kg = 750 mg<br>> 50 kg = 900 mg | Isoniazida:<br>900 mg<br>Rifapentina:<br>900 mg |

## 6.2. Tratamento da TB ativa

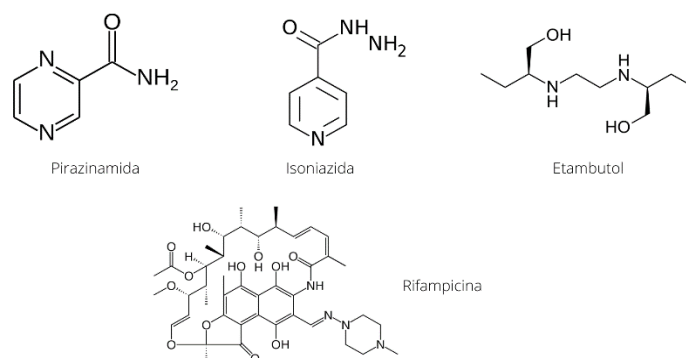
Para o tratamento da tuberculose pulmonar existem vários princípios que temos de ter em conta, por exemplo: terapêutica combinada, duração mínima de 6 meses e toma única diária em regime de toma observada diretamente (19).

Numa fase inicial do primeiro tratamento, para evitar o aparecimento de resistência aos medicamentos e garantir a eficácia máxima, a terapêutica inicial consiste na administração quádrupla dos fármacos isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, durante 2 meses. No final deste período segue-se uma dupla administração de isoniazida e rifampicina, durante 4 ou 7 meses, é chamada a fase de continuação (15).

Em todos os pacientes com TB pulmonar suscetível a medicamentos, é recomendada a frequência diária de dosagem recomendada (20). Os dados de suscetibilidade devem direcionar o tratamento na fase de continuação, que dura 4 meses na maioria dos pacientes. A fase de continuação do tratamento deve ser estendida para 7 meses para os seguintes 3 grupos de pacientes: aqueles que apresentaram TB pulmonar cavitária cuja cultura de expectoração permanece positiva após 2 meses de tratamento; aqueles nos quais a fase inicial do tratamento não incluiu pirazinamida (por exemplo, aqueles que têm doença

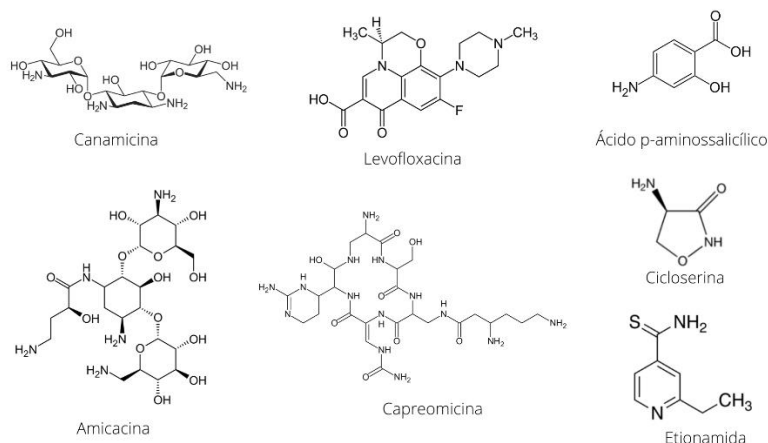
hepática grave ou estão grávidas) e aqueles que estão sendo tratados com isoniazida uma vez por semana e rifapentina cuja cultura de expectoração permanece positiva após 2 meses de tratamento. Prolongar a fase de continuação do tratamento nessas situações reduz a taxa de recidiva (4).

Então os medicamentos de primeira linha vão ser rifampicina (RIF), isoniazida (INH), etambutol (E) e pirazinamida (Z) ([Figura 2](#)). A rifabutina, presente no grupo dos medicamentos orais de primeira linha, pertence ao grupo das rifamicinas, como a rifampicina, mas tem como vantagem causar menos indução do citocromo P450 e, portanto, menos interações medicamentosas (21).



**Figura 2- Fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da TB**

Os medicamentos de segunda linha incluem os aminoglicosídeos (estreptomicina, canamicina e amicacina), o polipeptídeo Capreomicina, o ácido p-aminossalicílico, a cicloserina, as tioamidas (etionamida e protionamida), a linezolina; e várias fluoroquinolonas (por exemplo, moxifloxacina, levofloxacina e gatifloxacina). Estes fármacos são geralmente usados em situações em que houve resistência aos medicamentos de primeira linha, sendo fármacos que provocam maior número de efeitos adversos e que envolvem mais custos e uma maior duração do tratamento (21).



**Figura 3-Fármacos de segunda linha usados no tratamento da TB**

Embora a estreptomicina deva ser considerada um fármaco de primeira linha, ela foi colocada no grupo dos injetáveis de segunda linha, pois pode ser usada sob a forma injetável no regime de MDR-TB se nenhum dos outros três fármacos puder ser usado e se a estirpe não for resistente a ela (21).

Os fármacos como a amicacina, a capreomicina, a canamicina e a estreptomicina têm capacidade bactericida, mas quase nenhuma capacidade esterilizante, o que significa que são ativos apenas na fase intensiva de multiplicação do bacilo. Também deve ser notado que têm toxicidade cumulativa o que limita seu uso prolongado. As FQs são medicamentos essenciais e têm impacto no prognóstico do tratamento da MDR-TB devido ao seu efeito bactericida e esterilizante e à sua toxicidade limitada. Noutro grupo de fármacos temos a cicloserina e as tioamidas (etionamida/protionamida), estas últimas são mais eficazes do que a cicloserina, mas apresentam resistência cruzada com INH. A linezolida é um bom fármaco contra a tuberculose com capacidade bactericida e esterilizante, mas tem como limitações o alto custo e a toxicidade substancial com administração prolongada (21).

**Tabela 2- Classificação dos fármacos e doses recomendadas**

| Nome         | Dose recomendada | Via de administração |
|--------------|------------------|----------------------|
| 1ª Linha     |                  |                      |
| Isoniazida   | 5 mg/kg/dia      | PO, IV, IM           |
| Rifampicina  | 10 mg/kg/dia     | PO, IV               |
| Pirazinamida | 25-30 mg/kg/dia  | PO                   |
| Etambutol    | 25 mg/kg/dia     | PO                   |
| Rifabutina   | 5 mg/kg/dia      | PO                   |



| 2ª Linha                 |                 |   |
|--------------------------|-----------------|---|
| Estreptomicina           | IV, IM          | 15 mg/kg/dia<br>25 mg/kg 3 vezes por semana |
| Canamicina               |                 |   |
| Amicacina                |                 |   |
| Capreomicina             |                 |   |
| Etionamida               | 15-20 mg/kg/dia | PO  |
| Levofloxacina            | 500-1000 mg/dia | PO, IV                                      |
| Moxifloxacina            | 400-800 /dia    | PO  |
| Cicloserina              | 10-15 mg/kg/dia | PO  |
| Linezolina               | 600 mg/dia      | PO, IV                                      |
| Ácido p-aminossalicílico | 8-12 g/dia      | PO  |

O tratamento da TB resistente a medicamentos tornou-se ainda mais complexo, difícil e caro com o surgimento da MDR-TB e da XDR-TB. Os pacientes que apresentam essas resistências devem receber consulta imediata com um especialista. As guidelines gerais para o tratamento de pacientes com TB resistente a medicamentos incluem o uso de vários medicamentos, incluindo um agente injetável ao qual o organismo é suscetível. O tratamento inclui medicamentos de segunda linha que têm muitos efeitos adversos e menos eficazes do que os medicamentos de primeira linha. A supervisão cuidadosa sob a terapia diretamente observada (DOT) é obrigatória para garantir a adesão à terapia (4). Existem vários esquemas terapêuticos recomendados como podemos ver na [Tabela 3](#) (19).

**Tabela 3- Esquema terapêuticos recomendados em caso de mono ou polirresistência**

| Padrão de Resistência | Esquemas recomendados   | Duração mínima tratamento (meses) |
|-----------------------|---|-----------------------------------|
| INH ( $\pm$ S)        | RIF + Z + E   | 6 a 9                             |
| INH e Z               | RIF + E + Fluoroquinolona   | 9 a 12                            |
| RIF                   | H + E + Fluoroquinolona + (Z durante os 2 -3 primeiros meses)     | 12 a 18                           |
| RIF + E ( $\pm$ S)    | H + Z + fluoroquinolona + (injetável durante 2-3 primeiros meses) | 18                                |
| RIF + Z ( $\pm$ S)    | H + E + fluoroquinolona + (injetável durante 2-3 primeiros meses) | 18                                |

Em pacientes com tuberculose confirmada suscetível à rifampicina e resistente à isoniazida, o tratamento com rifampicina, etambutol, pirazinamida e levofloxacina é recomendado por um período de 6 meses, e não é recomendado adicionar estreptomicina ou outros agentes injetáveis ao regime de tratamento (22).

Um regime mais curto contendo bedaquilina oral de 9-12 meses de duração é recomendado em pacientes elegíveis com tuberculose multirresistente confirmada ou rifampicina que não foram expostos ao tratamento com medicamentos de segunda linha usados neste regime por mais de 1 mês, e nos quais a resistência às fluoroquinolonas foi excluída (22).

Em pacientes com tuberculose resistente a múltiplos fármacos ou à rifampicina (MDR / RR-TB) em regimes mais longos, os três fármacos do grupo A (levofloxacina ou moxifloxacina, bedaquilina e linezolida) e pelo menos um dos fármacos do grupo B (clofazimina, e cicloserina ou terizidona) devem ser incluídos para garantir que o tratamento comece com pelo menos quatro agentes de TB provavelmente eficazes, e que pelo menos três agentes sejam incluídos para o resto do tratamento se a bedaquilina for interrompida. Se apenas um ou dois fármacos do Grupo A forem usados, os dois medicamentos do Grupo B devem ser incluídos. Se o regime não puder ser composto apenas por agentes dos Grupos A e B, os agentes do Grupo C (etambutol, delamanida, pirazinamida, imipenem–cilastatina ou meropenem, amicacina (ou estreptomicina), etionamida ou protionamida, e ácido p-aminosalicílico) são adicionados para completá-lo (22).

A canamicina e a capreomicina não devem ser incluídas no tratamento de pacientes com TB multirresistente / resistentes à rifampicina em regimes mais longos. A bedaquilina deve ser incluída nesses regimes para pacientes com 18 anos ou mais. Também pode ser incluída em regimes mais longos de MDR-TB para pacientes com idade entre 6–17 anos, mas com uma recomendação condicional. A delamanida pode ser incluída no tratamento de pacientes com 3 anos ou mais em regimes mais longos (22).

A amicacina pode ser incluída no tratamento de pacientes com TB multirresistente / resistentes à rifampicina com 18 anos ou mais em regimes mais longos, quando a suscetibilidade for demonstrada e medidas adequadas para monitorizar as reações adversas possam ser asseguradas. Se a amicacina não estiver disponível, a estreptomicina pode substituí-la nas mesmas condições (22).

Em pacientes com TB multirresistente / resistentes à rifampicina em regimes mais longos, sugere-se uma duração total de tratamento de 18 a 20 meses para a maioria dos pacientes, mas a duração pode ser modificada de acordo com a resposta do paciente à terapia. Nos regimes que contêm amicacina ou estreptomicina, uma fase intensiva de 6–7 meses é

sugerida para a maioria dos pacientes, mas a duração pode ser modificada de acordo com a resposta do paciente à terapia (22).

### 6.3. Tratamento da tuberculose extrapulmonar

Os princípios básicos do tratamento da TB extrapulmonar são comuns à TB pulmonar. Como pode afetar certos órgãos os esquemas terapêuticos podem ser diferentes, nomeadamente quanto à sua duração ou à necessidade de adição de corticosteroides. Mas normalmente o regime de fase inicial é de quádruplos (HRZE) durante 2 meses e os regimes de continuação incluem INH e RIF e podem variar de 4 a 10 meses dependendo do órgão afetado. Por exemplo a TB disseminada, ou a Osteoarticular, ou a que afeta o SNC (meningite) o tratamento é feito durante 10 meses (19).

A adição de corticosteroides ao tratamento contra a TB é recomendada para pacientes com TB de pericárdio e sistema nervoso central, incluindo as meninges (4). Em pacientes com meningite tuberculosa, deve ser usada uma corticoterapia adjuvante inicial com dexametasona ou prednisolona reduzida ao longo de 6-8 semanas (20).

Num tratamento da TB ganglionar que esteja a ser bem-sucedido e ausente de reincidência, podem persistir ou surgir novos gânglios ou ocorrer fistulização com drenagem. Esses fenómenos são induzidos imunologicamente, pelo que não obrigam ao prolongamento do tratamento, a não ser que se verifique resposta lenta. A excisão ganglionar terapêutica está indicada em situações excecionais. No entanto, a excisão ganglionar não dispensa o tratamento químico contra a TB, pela possibilidade de focos residuais persistentes (19).

No caso de TB da coluna vertebral, deve ser realizada tomografia axial computadorizada (TAC)/ ressonância magnética (RM). A abordagem cirúrgica está indicada em casos de falência terapêutica, instabilidade ou compressão da medula espinhal (19).

No tratamento da tuberculose pericárdica pode desenvolver-se com tamponamento cardíaco e pericardite constritiva, associando-se a elevada morbimortalidade. Pode ser necessário realizar pericardiocentese, pericardectomia ou janela pericárdica (19).

Na TB Pleural, a acumulação de líquido pleural, que é originada pela drenagem de uma cavidade pulmonar para o espaço pleural, necessita frequentemente de abordagem cirúrgica (19).

Na TB Miliar o tratamento não tem uma duração exata, pois depende do envolvimento do SNC, documentada por TC, RM e/ou punção lombar (19).

As obstruções do trato urinário, na TB geniturinária, devem ser resolvidas. A nefrectomia pode ser necessária quando o rim não está funcional, com dor persistente ou HTA associada. Os abscessos tubo-ováricos residuais podem ter de ser removidos cirurgicamente (19).

#### 6.4. Tratamento TB com HIV

Sem ter em conta do estado da infeção pelo HIV, o critério para classificar o tratamento da TB é o mesmo. Assim, o tratamento de MDR TB nos pacientes com HIV é muito semelhante ao tratamento nos pacientes sem HIV, com algumas exceções:

- O tratamento da TB deve ser iniciado primeiro, seguido da terapia antirretroviral (TARV) o mais rápido possível nas primeiras 8 semanas de tratamento. E os pacientes HIV-positivos com imunossupressão profunda (por exemplo, contagens de células CD4 inferiores a 50 células/mm<sup>3</sup>) devem receber TARV nas primeiras 2 semanas após o início do tratamento para TB. Pois o uso do TARV nos pacientes com HIV melhora a sobrevivência de doentes com TB, e, deste modo, deve ser iniciado assim que possível (20).
- Um regime de tratamento padrão de 6 meses é recomendado em vez de um tratamento prolongado por 8 meses ou mais (20).
- As reações adversas são mais frequentes nos pacientes com HIV, sendo que muitos dos medicamentos da MDR TB apresentam alto risco de toxicidade e muitas das vezes, em associação com a TARV, origina interações medicamentosas, que levam a um risco acrescido de reações adversas (19).

Resumidamente, os dois agentes patogénicos de cada uma das doenças exacerbam-se mutuamente contribuindo, desta forma, para o crescimento da morbilidade e mortalidade. O facto de existirem interações medicamentosas que tornam problemático o co-tratamento com antibióticos de primeira linha contra a TB e a terapia antirretroviral, constitui outro obstáculo no tratamento destas duas doenças problemáticas (19).

#### 6.5. Tratamento da TB na grávida

As mulheres grávidas com TB pulmonar ativa e com nenhuma resistência a medicamentos podem ser tratadas com o regime tradicional de quatro medicamentos ou um regime modificado de três medicamentos que exclui a pirazinamida, podendo ter uma duração de nove meses de tratamento. A OMS recomenda que o esquema padrão de quatro medicamentos seja usado em todos os adultos com TB sensível a medicamentos e não faz recomendações específicas para o tratamento na gravidez (23).

No entanto, o uso de pirazinamida na gravidez tem sido muito controverso em alguns contextos devido à relativa falta de dados de segurança. As guidelines do CDC, reconhecem que em algumas circunstâncias (por exemplo, HIV / TB, doença extrapulmonar ou doença grave), os benefícios do uso da pirazinamida podem superar os riscos hipotéticos de toxicidade. A estreptomicina não deve ser usada devido ao alto risco de ototoxicidade fetal. A gravidez pode aumentar o risco de hepatite induzida pela isoniazida e a função hepática deve ser monitorizada durante o tratamento. A suplementação de vitamina K é recomendada para o bebê ao nascer, a fim de reduzir o risco de anemia hemolítica após a exposição à rifampicina através da placenta. O tratamento da TB durante a gravidez em mulheres com HIV é complexo, especialmente se a mulher ainda não iniciou a TARV. Os médicos devem consultar as guidelines adequadas e atualizadas no que diz respeito às interações medicamentosas e à segurança dos medicamentos antirretrovirais na gravidez (23).

O tratamento da TB resistente a medicamentos na gravidez é complicado, pois há uma base de evidências muito limitada para orientar os médicos. Isso ocorre principalmente porque as mulheres grávidas são normalmente excluídas dos ensaios clínicos devido a questões de segurança. A maioria dos medicamentos de segunda linha são classificados como classe 'C' no sistema de classificação anterior da Food and Drug Administration, o que significa que os estudos de reprodução animal mostraram risco e não há estudos adequados e bem controlados em humanos, embora os benefícios do uso de fármacos na gravidez possam superar os riscos potenciais (23).

Os aminoglicosídeos geralmente devem ser evitados na gravidez devido ao risco de ototoxicidade e malformação fetal; a etionamida e a protionamida são potencialmente teratogênicas. Delamanida mostrou evidências de teratogenicidade em estudos com animais e não é recomendado atualmente na gravidez. A bedaquilina não demonstrou risco em estudos com animais, e há relatos de casos do seu uso em mulheres grávidas que estão entrando na literatura. Foi demonstrado que a bedaquilina e a delamanida são excretadas no leite em estudos com animais, um fator que deve ser considerado por mulheres que amamentam (23).

No tratamento para a grávida, ainda é recomendado a administração de piridoxina (25 mg/dia) a todas as mulheres medicadas com isoniazida que estejam grávidas ou em período de amamentação (19).

## 6.6. Tratamento da TB na criança

No tratamento da TB em crianças são usados os mesmos princípios que os do tratamento da TB em adultos. Todas as crianças tratadas para TB devem ser registradas no programa nacional da tuberculose (24).

As dosagens de medicamentos que uma criança deve tomar diariamente para o tratamento da TB são (25):

- Isoniazida- 10 mg / kg (intervalo de 7–15 mg / kg); dose máxima 300 mg / dia
- Rifampicina- 15 mg / kg (intervalo de 10–20 mg / kg); dose máxima 600 mg / dia
- Pirazinamida- 35 mg / kg (intervalo de 30-40 mg / kg)
- Etambutol- 20 mg / kg (intervalo de 15–25 mg / kg)

Há que ter em atenção e evitar a utilização de Etambutol em crianças com idade inferior a 5 anos, devido à dificuldade de avaliar a acuidade visual (26).

As crianças com suspeita ou confirmação de TB pulmonar ou linfadenite periférica tuberculosa e que vivem em ambientes com baixa prevalência de HIV ou de baixa prevalência de resistência à isoniazida e crianças que são HIV-negativas podem ser tratadas com um regime de três medicamentos (HRZ) por 2 meses seguido por um regime de dois medicamentos (HR) por 4 meses nas dosagens especificadas acima. O regime para novos pacientes deve conter rifampicina por 6 meses (24).

Crianças com tuberculose pulmonar suspeita ou confirmada, ou linfadenite periférica de tuberculose, e/ou crianças com doença pulmonar extensa, vivendo em locais onde a prevalência de HIV é alta, e/ou a prevalência de resistência à isoniazida é alta, devem ser tratadas com um regime de quatro medicamentos (HRZE) por 2 meses seguido por um regime de dois medicamentos (HR) por 4 meses (24).

Os bebês com 0–3 meses de idade com suspeita ou confirmação de TB pulmonar ou linfadenite periférica tuberculosa devem ser tratados imediatamente com os regimes de tratamento padrão, conforme os já descritos quando existe baixa ou alta prevalência. O tratamento pode exigir ajuste de dose tendo em conta o efeito da idade e possível toxicidade para esta faixa etária (24).

Durante a fase de continuação do tratamento, os esquemas para crianças não infetadas pelo HIV e que vivem em ambientes com terapia diretamente observada (DOT) bem estabelecida, podem ser selecionados regimes com administração de três vezes por semana. Mas para tratar crianças que vivem em ambientes com alta prevalência de HIV (ou com infeção por HIV positiva) ou crianças com tuberculose pulmonar extensa ou formas

disseminadas de tuberculose, como a tuberculose miliar, esses regimes não devem ser usados para tratamento (24).

Recomenda-se fortemente que a estreptomicina não seja utilizada como um dos medicamentos dos regimes de tratamento de primeira linha para crianças com tuberculose pulmonar ou linfadenite periférica tuberculosa (24).

Para crianças com suspeita ou confirmação de meningite tuberculosa e crianças com suspeita ou confirmação de TB osteoarticular é recomendado um regime de quatro medicamentos (HRZE) por 2 meses, seguido por um regime de dois medicamentos (HR) por 10 meses, a duração total do tratamento sendo 12 meses. As doses recomendadas para o tratamento da meningite tuberculosa são as mesmas descritas para a TB pulmonar (24).

**Tabela 4- Esquemas de tratamento recomendados para novos casos de TB em crianças**

| Categoria de diagnóstico de tuberculose  | Regimes terapêuticos contra TB |                     |
|--|--------------------------------|---------------------|
|  | Fase intensiva                 | Fase de continuação |
| Baixa prevalência de HIV (e crianças HIV -negativas) e locais de baixa resistência à isoniazida  |                                |                     |
| TB pulmonar com esfregaço negativo<br>TB de linfonodo intratorácico<br>Linfadenite periférica tuberculosa  | 2 meses<br>HRZ                 | 4 meses<br>HR       |
| Doença pulmonar extensiva<br>TB pulmonar com esfregaço positivo<br>Formas graves de TB extrapulmonar<br>(exceto meningite tuberculosa / TB osteoarticular)   | 2 meses<br>HRZE                | 4 meses<br>HR       |
| Alta prevalência de HIV ou alta resistência à isoniazida ou ambos  |                                |                     |
| TB pulmonar com esfregaço positivo<br>TB pulmonar com esfregaço negativo<br>com ou sem doença parenquimatosa extensa<br>Todas as formas de TB extrapulmonar,<br>exceto meningite tuberculosa e<br>tuberculose osteoarticular | 2 meses<br>HRZE                | 4 meses<br>HR       |
| Todas as regiões   |                                |                     |
| Meningite tuberculosa e tuberculose osteoarticular   | 2 meses<br>HRZE                | 10 meses<br>HR      |

No tratamento de MDR-TB e XDR-TB em crianças segue os mesmos princípios e usa os mesmos medicamentos de segunda linha que o tratamento em adultos, mas ainda não são conhecidas as durações ideais para cada regime. A MDR-TB está associada a piores

resultados de tratamento e maior mortalidade do que a TB sensível a medicamentos em crianças (24).

Para o tratamento da tuberculose monorresistente à isoniazida, a adição de etambutol à isoniazida, rifampicina e pirazinamida na fase intensiva é recomendada. Para pacientes com doença mais extensa, deve-se considerar a adição de uma fluoroquinolona e uma duração do tratamento de 9 meses. A monorresistência à rifampicina deve ser tratada com isoniazida, etambutol e uma fluoroquinolona pelo menos 12–18 meses, com adição de pirazinamida pelo menos nos 2 primeiros meses (24).

A poliresistência é quando há resistência a dois ou mais medicamentos de primeira linha, mas não à isoniazida e à rifampicina. Existem alguns esquemas de tratamento sugeridos que estão disponíveis nas guidelines de OMS (24).

Na MDR-TB, as crianças são tratadas de forma semelhante aos adultos com MDR-TB. Uma diferença prática é que a confirmação e o teste de suscetibilidade ao fármaco (DST) podem não ser possíveis, de modo que o tratamento empírico é frequentemente necessário para crianças com suspeita de MDR-TB. Embora qualquer um dos medicamentos usados nos adultos possa ser usado no tratamento de crianças com MDR-TB, os dados de segurança em crianças existem apenas para fluoroquinolonas e, portanto, a recomendação da OMS sobre o tratamento de MDR-TB em crianças aborda o uso apenas de fluoroquinolonas. Portanto há que ter em atenção aquando da administração dos outros fármacos de segunda linha, os dados de segurança destes (24).

Na construção de um regime de tratamento para MDR-TB, para uma doença pulmonar extensa ou uma extrapulmonar disseminada, é preciso um mínimo de quatro a seis medicamentos que devem ser incluídos no regime, com base nas suscetibilidades dos bacilos isolados, conforme descrito na seguinte progressão(24):

- 1) Usar um medicamento oral qualquer da primeira linha do Grupo 1 (ver Tabela 5) que tenha eficácia certa, ou quase certa, por exemplo, um medicamento que mostre suscetibilidade no DST. Esses medicamentos devem ser administrados durante a terapia.

- 2) Adicionar um agente injetável do Grupo 2 com base nos resultados do DST e no histórico de tratamento. Este medicamento é normalmente administrado por um período mínimo de 6 meses e por 4 meses após a conversão da cultura. De preferência, deve ser um aminoglicosídeo como a amicacina. Não usar estreptomicina (a menos que outros fármacos do Grupo 2 não estejam disponíveis) por causa das altas taxas de resistência com estirpe da TB e maior incidência de ototoxicidade.

- 3) Juntar uma fluoroquinolona do Grupo 3 com base nos resultados do DST e no histórico



de tratamento, para a duração da terapia. A levofloxacina e a moxifloxacina são preferidas à ofloxacina. Ter em atenção que a ciprofloxacina não é recomendada para crianças.

4) Os medicamentos orais de segunda linha do Grupo 4 devem ser adicionados durante a terapia, até que haja pelo menos quatro medicamentos no regime aos quais o isolado seja suscetível. Os medicamentos do Grupo 4 devem ser escolhidos com base no histórico de tratamento, perfil de efeitos adversos e custo.

5) Se um regime de quatro medicamentos não puder ser desenvolvido com base nos Grupos 1 a 4, é melhor adicionar, em consulta com um especialista em MDR-TB, pelo menos dois medicamentos de terceira linha do Grupo 5.

**Tabela 5- Resumo dos grupos de medicamentos usados para TB resistente**

| <b>Grupo de Fármaco</b>  | <b>Nome do Fármaco</b>   | <b>Dose pediátrica diária (mg/kg)<br/>(Máximo de dose (mg))</b> |
|--|--|---|
| Grupo 1: Fármacos de primeira linha  | Etambutol  | 15  |
|  | Pirazinamida   |   |
| Grupo 2: Agentes injetáveis  |  |   |
| Aminoglicosídeos   | Amicacina  | 15-22.5 (1000)  |
|  | Canamicina   | 15-30 (1000)  |
| Polipéptido cíclico  | Capreomicina   | 15-30 (1000)  |
| Grupo 3: fluoroquinolonas  | Ofloxacina   | 15-20 (800) 2x dia  |
|  | Levofloxacina  | 7.5-10 (750)  |
|  | Moxifloxacina  | 7.5-10 (400)  |
| Grupo 4: Fármacos orais de segunda linha   | Etionamida (ou protionamida)   | 15-20 (1000) 2x dia   |
|  | Cicloserina (ou terizidona)  | 10-20 (1000) 1x/2x dia  |
|  | ácido p-aminosalicílico  | 150 (12 000) 2x/3x dia  |
| Grupo 5: Fármacos de terceira linha de eficácia incerta (não recomendados pela OMS para uso de rotina em pacientes com MDR-TB) | Dose elevada de Isoniazida<br>Linezolid<br>Amoxicilina/ Ácido Clavulânico<br>Clarithromicina<br>Tiacetazona<br>Imipenem/cilastatina<br>Clofazimina |   |

Na terapêutica da criança temos de ter muito cuidado pois, são muito poucos os medicamentos de segunda linha que são produzidos para formulações pediátricas e a sua farmacocinética ainda não foi completamente estudada em crianças. Por isso ainda não existe a dosagem ideal de medicamentos de segunda linha e quando os comprimidos têm de ser quebrados ou cortados, pode levar a dosagens e concentrações sanguíneas imprecisas que podem ser subterapêuticas ou tóxicas. O sabor dos medicamentos geralmente é desagradável para as crianças e vários medicamentos podem causar vômitos e diarreia, e isso pode afetar a quantidade de fármaco absorvido (24).

## 7. Novos avanços na terapêutica

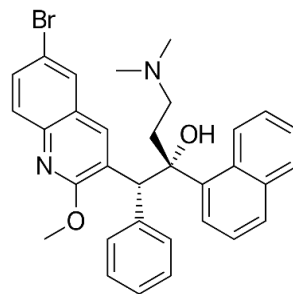
Devido a inúmeros fatores tais como, a complexidade da terapêutica atual instituída para tratar a TB e a sua longa duração, o surgimento de bacilos multirresistentes e extensivamente resistentes e as interações existentes entre os fármacos antituberculosos e os fármacos antirretrovirais, é de extrema importância o desenvolvimento de novos medicamentos mais seguros e com menos interações, principalmente com a TARV, facilitando deste modo o tratamento dos doentes co-infetados com HIV. Recentemente, surgiram três novas moléculas, a bedaquilina, a delamanida e a pretomanida, que tratam doentes com MDR-TB ou XDR-TB, logo têm sido incorporadas nos regimes terapêuticos deste tipo de doentes (27).

Esses medicamentos não estão incluídos no grupo dos principais medicamentos de segunda linha da classificação da OMS. Isso pode ter mais a ver com economia, pois são medicamentos caros, do que com eficácia, embora alguns estudos tenham mostrado que a inclusão desses medicamentos é economicamente viável. Pode haver resistência cruzada entre bedaquilina e clofazimina. A combinação de carbapenémicos e ácido clavulânico provavelmente desempenha um papel cada vez mais importante, ao contrário do ácido para-aminossalicílico (PAS), que praticamente caiu em desuso devido à sua baixa tolerância e baixa eficácia (21).

### 7.1. Bedaquilina

A bedaquilina ([figura 4](#)) foi o primeiro agente antituberculoso aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA desde o final dos anos 1970. Foi aprovada em 2012 para uso no tratamento de TB MDR pela Food and Drug Administration (FDA) e em 2014 pela EMA (28). A potente atividade bactericida e esterilizante da bedaquilina são atribuídas ao seu mecanismo único e específico como inibidor da bomba de prótons da ATP sintetase micobacteriana e ao efeito adicional de desregulação do metabolismo bacteriano. A

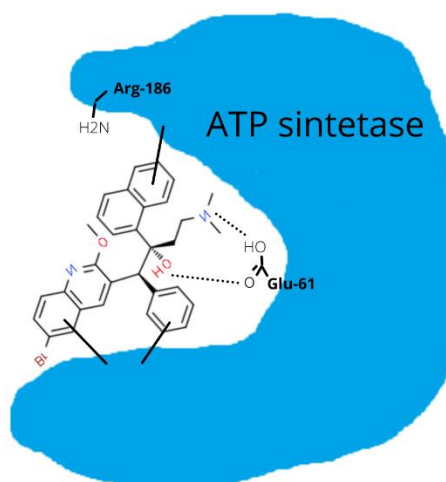
combinação de outros fármacos bactericidas, como fluoroquinolonas de terceira geração, pretomanida (PA-824) ou pirazinamida com a bedaquilina, aumentou significativamente a atividade bactericida em comparação com a bedaquilina sozinha. A meia-vida de eliminação terminal da bedaquilina é visivelmente mais longa do que a dos outros agentes antituberculares, até 5-6 meses, e esta característica farmacocinética tende a afetar muito a duração de administração de bedaquilina em aplicação clínica (29).



**Figura 4- Bedaquilina**

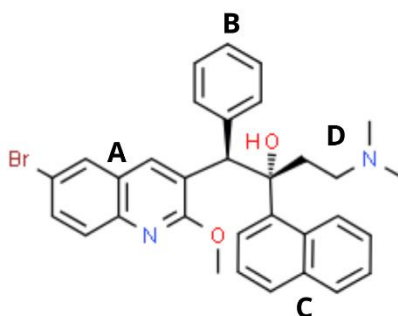
A bedaquilina tem dois mecanismos de ação possíveis: um deles envolve a interação direta com a enzima ATP sintetase (representada na [Figura 5](#)), e que mostre que o composto inibe a transferência de próton da arg-186 para o ácido glutâmico-61 por se ligar através de ligações de H a este resíduo de aminoácido. Outro mecanismo adicional é o desacoplamento do fluxo de prótons transmembranar e o colapso do PMF (*proton motive force*). (28) Além disso, o modo de ação da bedaquilina é altamente específico para o alvo, uma vez que os valores de metade da concentração inibitória máxima (IC<sub>50</sub>) foram 20.000 vezes maiores para as sintetases de ATP mitocondrial humano. (30)

Existem também potenciais interações medicamentosas farmacocinéticas (PK) com medicamentos comuns para TB, por exemplo, rifampicina e rifapentina, que são indutores potentes do CYP3A4, enzima que catalisa a formação do metabolito principal da bedaquilina (30).



**Figura 5- Interação de ligação de bedaquilina com ATP sintetase.**

A bedaquilina é um enantiômero puro e consiste em um núcleo de quinolina central ligado a uma cadeia lateral C3 funcionalizada. O processo de otimização das diarilquinolinas mostrou quais são as principais características para a atividade das 4 unidades estruturais essenciais ([Figura 6](#))(28):



**Figura 6- Bedaquilina e unidades estruturais**

- A quinolina ([Figura 6, A](#)):
  - A substituição em C2 e C6 é muito importante para a atividade, pois se não houver não existe atividade;
  - Halogênios diferentes ou um grupo metilo na posição 6 são permitidos, mas um excesso de densidade de elétrons não é bem tolerado;
  - Um grupo tiometilo pode substituir o metoxilo em C2;
  - A combinação de um halogênio na posição 6 e metoxilo ou tiometilo na posição 2 promove uma atividade ótima;
- O anel benzeno ([Figura 6, B](#)): a incorporação de halogênios, em meta, aumenta a atividade;
- O anel naftaleno ([Figura 6, C](#)):
  - Um grupo lipofílico é essencial para a atividade;

- É necessário um anel aromático;
- Um substituinte atrator de elétrons e di-substituintes no anel fenilo são bem tolerados;
- É preferido um substituinte mais volumoso;
- Pode ser substituído por um anel orto-fluorofenilo que é menos lipofílico, esta substituição aumenta a atividade e diminui a lipossolubilidade (30).
- Cadeia lateral C3 ([Figura 6](#), D): esta unidade não tolera modificações. Os dois aceitadores / doadores de ligações de hidrogénio são cruciais para a atividade e qualquer tentativa de modificar o comprimento da cadeia, a basicidade do grupo amino e a configuração dos dois centros estereoquímicos são prejudiciais.

Num ensaio clínico de Fase IIb para MDR-TB, o seu uso num regime de cinco medicamentos resultou numa rápida eliminação dos bacilos comprovada pela cultura de uma amostra de expectoração dos indivíduos infetados, mas foi relacionado a um risco maior de morte em comparação com o grupo de controlo. No entanto, as mortes nos ensaios não foram associadas aos seus efeitos colaterais, e a bedaquilina está atualmente a passar por vários ensaios clínicos em combinação com outros fármacos, reduzindo a mortalidade geral e melhorando os resultados do tratamento quando adicionada aos regimes MDR e XDR (28).

É uma molécula muito lipofílica (com logP 7,25), este facto deve contribuir para sua longa meia-vida de 5-6 meses. Em geral, os fármacos altamente lipofílicos também estão associados a toxicidade hepática. A bedaquilina também mostra inibição do canal de potássio cardíaco hERG com o risco concomitante de despolarização ventricular retardada (intervalo QTc) e este é um facto que deve ser levado em consideração no planeamento de regimes de combinação com outros medicamentos para TB com efeitos semelhantes (por exemplo: clofazimina (fluoroquinolonas)) (30).

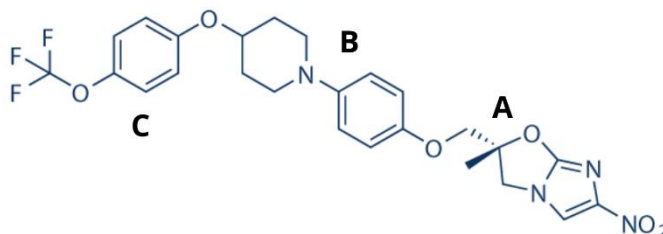
A dose recomendada em adultos e adolescentes (dos 12 anos até uma idade inferior a 18 anos e peso mínimo de 30 Kg) é de 4 comprimidos (contém 100 mg) uma vez por dia durante as primeiras 2 semanas e, em seguida, 2 comprimidos 3 vezes por semana durante as 22 semanas seguintes. Os comprimidos devem ser tomados com alimentos (31).

Os efeitos secundários mais frequentes associados à administração da bedaquilina são dores de cabeça, tonturas, náuseas, vómitos e artralgia (31).

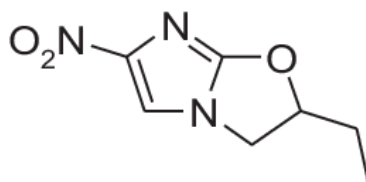
## 7.2. Delamanida

A Delamanida é um pró-fármaco que em condições aeróbias, têm uma atividade inibitória contra a biossíntese de ácido micólico, que é um constituinte chave da parede celular

micobacteriana, e em condições de hipoxia, liberta óxido de nitrogénio intracelular, causando interrupção da cadeia respiratória que mata as bactérias não replicantes. Obteve aprovação da EMA em 2014 para o tratamento da TB multirresistente (32).



**Figura 7- Delamanida**



**Figura 8- Estrutura do CGI-17341**

Em 1989, pesquisadores da Ciba-Geigy relataram a descoberta de um nitroimidazooxazol bicíclico, o CGI-17341 ([Figura 8](#)), com atividade *in vitro* e eficácia *in vivo* favoráveis, no entanto, uma investigação mais aprofundada de CGI-17341 como um agente contra a TB teve que ser interrompida devido à sua mutagenicidade (33). Presumiu-se que a alteração de substituintes na posição 2 do anel oxazol pudesse eliminar a mutagenicidade. Tendo sido introduzidos vários grupos entre os quais heteroátomos que resolveram este problema tendo sido este composto usado como protótipo para o desenvolvimento da molécula (34).

Foram feitos vários ensaios para avaliar a relação de estrutura-atividade (34):

- Anel oxazol ([Figura 7](#), A)
  - Vários substituintes de fenoximetilo foram incorporados e testados para inibição do crescimento aeróbio, o que mostrou que o isómero R era mais ativo do que o isómero S.
  - Metilo preferido sobre o Hidrogénio.
- Anel fenilo ([Figura 7](#), B)
  - Vários análogos com substituintes na posição *para* foram sintetizados e testados para eficácia *in vitro*, bem como *in vivo*. No entanto compostos racionalmente sintetizados para melhorar a biodisponibilidade incorporando um grupo hidrofílico na posição 4 do anel de benzeno, não mostraram eficácia *in vivo* sobretudo os menos solúveis. Deste estudo foi selecionada a

piperidina para desenvolvimento posterior devido à sua eficácia relativa *in vivo*.

- Grupo Fenoxilo ([Figura 7, C](#))
  - Na posição 4 do anel piperidina, o grupo fenoxilo lipofílico foi testado para atividade anti-tubercular e obteve melhoria na atividade.
  - A posição p mostrou melhor atividade e o substituinte  $OCF_3$  foi o que mostrou mais eficácia, mas substituintes como Cl, F ou  $CF_3$  também mostraram alguma resposta *in vivo*.

A Delamanida não é mutagénica, é mais potente *in vitro* do que os medicamentos antituberculosos clinicamente aprovados, é bactericida e tem atividade equipotente contra bacilos sensíveis e resistentes aos medicamentos antituberculosos atuais. Também é considerada superior à RIF, INH e pretomanida contra o crescimento de Mt em macrófagos humanos (34).

Requer a biotransformação por meio do sistema de coenzima micobacteriana F420, incluindo a nitro-redutase dependente de deazaflavina (Rv3547), para ter atividade antimicobacteriana contra micobactérias latentes em crescimento, e mutações em um dos cinco genes de coenzima F420, *fgd*, *fbiA*, *fbiB* e *fbiC* foi proposto como mecanismo de resistência à delamanida. Após a ativação, o radical intermediário formado entre a delamanida e o derivado desnitro-imidazooxazol é capaz de inibir a síntese do ácido metoximicólico e do ceto-micólico, levando à depleção dos componentes da parede celular micobacteriana e à destruição da micobactéria. Pensa-se que o derivado de nitroimidazooxazol gera espécies reativas de nitrogénio, incluindo óxido de nitrogénio (NO) (35).

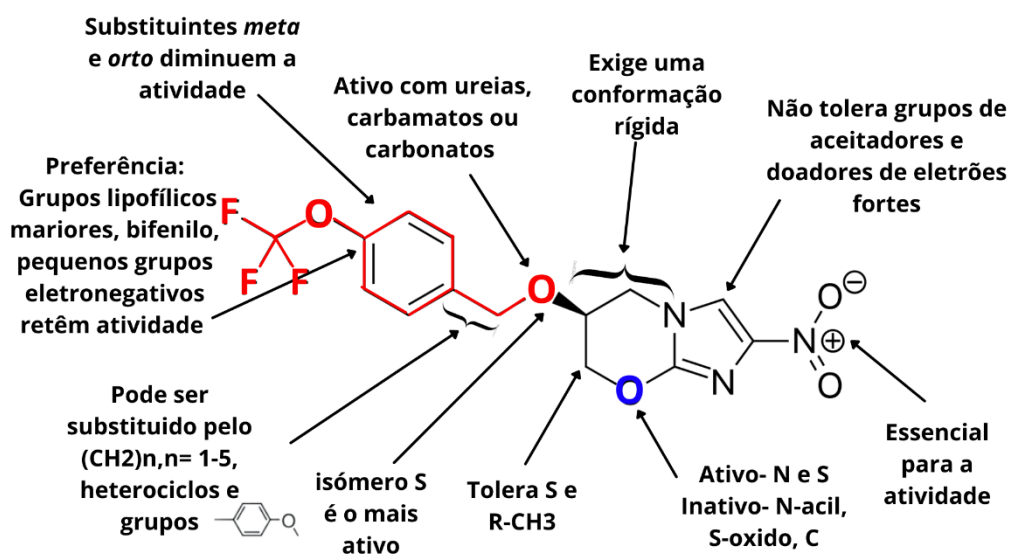
Devido à sua baixa solubilidade em água e baixa absorção, a delamanida é administrada duas vezes por dia para o tratamento de TB multirresistente (32). A dose recomendada para adultos é 100 mg duas vezes ao dia durante 24 semanas. Nos adolescentes e crianças com peso corporal de 50 kg ou mais, a dose recomendada é 100 mg duas vezes ao dia durante 24 semanas. Se o peso for entre 30 kg a 50 kg, a dose recomendada é 50 mg duas vezes ao dia durante 24 semanas. A segurança e eficácia da delamanida em crianças com peso corporal inferior a 30 kg ainda não foram estabelecidas (36).

As reações adversas mais frequentemente observadas nos pacientes que estão a ser tratados com delamanida são náuseas, vômitos, cefaleias, insónia, tonturas, zumbido, hipocaliemia, gastrite, diminuição do apetite e astenia (36).

### 7.3. Pretomanida

A pretomanida é um nitroimidazol, foi recentemente aprovada pelo FDA em agosto de 2019, para ser usado em combinação com a bedaquilina, que tem como alvo a enzima adenosina trifosfato (ATP) sintetase da micobactéria da TB e com a linezolida. Ainda não foi aprovada pela EMA (37).

Pretomanida tem melhores propriedades farmacocinéticas administrada diariamente, mas é menos potente em comparação com a delamanida (32).



**Figura 9- Pretomanida e resumo da relação estrutura-atividade**

A pretomanida mata o bacilo Mt com replicação aeróbia e anaeróbia sem replicação. Foram feitos estudos sobre a relação estrutura-atividade de vários compostos com o mesmo esqueleto da pretomanida (34):

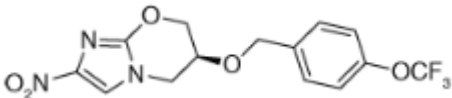
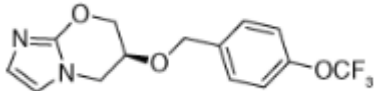
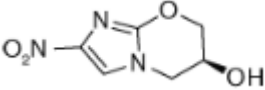
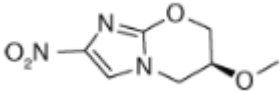
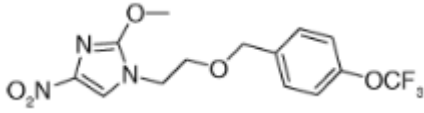
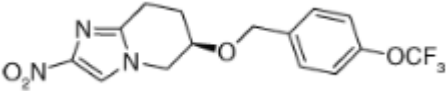
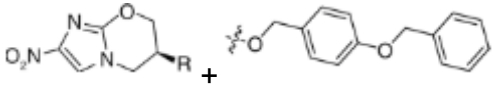
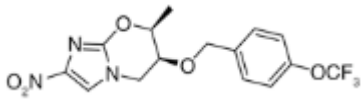
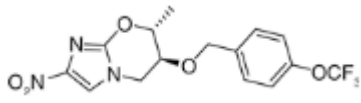
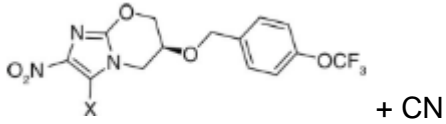
- O grupo NO<sub>2</sub> é essencial para a atividade, pois os autores compararam com um composto Des-nitro PA-824 (**2**) e viram que este não tinha atividade aeróbia nem anaeróbia, afirmando assim a necessidade do grupo nitro para atividade.
- A avaliação da cadeia lateral (Éter trifluoro-metoxibenzílico) ([Figura 9](#), vermelho) também é essencial para a atividade aeróbica e anaeróbica, já que em compostos em que este foi alterado para álcool (**3**) ou éter metílico (**4**) tornou as moléculas inativas.
- A rigidez conferida pelo anel de oxazina ([Figura 9](#), preto) é crucial, uma vez que a forma de anel aberto (**5**) reduz a atividade aeróbia e diminui drasticamente a atividade anaeróbia.
- Para as nitroimidazol [2,1-b] oxazinas, os isómeros S foram 100 vezes mais ativos do que a forma R correspondente.

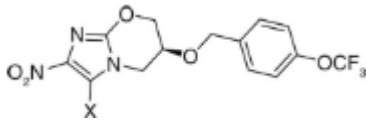
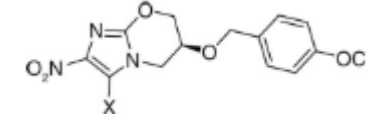
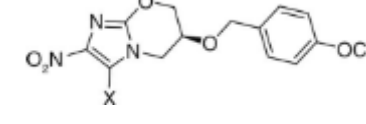


- O potencial de doação de elétrons na posição 2 do anel de oxazina ([Figura 9](#), azul) foi considerado crucial para a atividade, uma vez que a substituição do oxigênio por carbono (**6**) afetou drasticamente a atividade aeróbica e anaeróbica.
- Um dos ensaios usou o substituinte benziloxibenziloxi (**7**) no anel oxazina e observou-se que este composto é mais ativo que a pretomanida, logo sugere a presença de uma bolsa hidrofóbica maior perto do sítio ativo da enzima que interage com o fármaco.
- Para explorar esta bolsa de ligação hidrofóbica foram sintetizados compostos com substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para* do anel bifenilo ligado à nitroimidazooxazina via ligação éter. Os bifenilos com substituintes em *orto* mostraram atividade mais fraca, seguidos pelos análogos ligados em *meta*, enquanto que os análogos de bifenilo ligados em *para* foram os mais ativos do que a pretomanida.
- Numa tentativa de aumentar a solubilidade dos análogos bifenilo, o anel fenilo proximal foi substituído por heterocíclicos hidrofílicos de cinco membros (contendo mono, mistos, di, tri e tetra heteroátomos) todos os compostos, exceto os heterocíclicos tiofeno e tiazol, melhoraram a solubilidade.
- A substituição do anel fenilo pelo anel de piridina mostrou que a posição do azoto no anel terminal não afetou significativamente a atividade para esses análogos. De acordo com os estudos anteriores, as potências classificaram os compostos em termos de atividade do seguinte modo *para* > *meta* > *orto*. Apesar da melhor solubilidade de muitas das séries de piridina substituída em *para*, apenas os análogos trifluorometilo tiveram melhores atividades do que a pretomanida, mas tinham solubilidade consideravelmente menor do que a pretomanida.
- A estrutura cristalina da pretomanida revelou que a orientação pseudoaxial do éter trifluorometoxibenzílico contribuiu para o empacotamento compacto deste composto.
- Com o objetivo de melhorar a solubilidade, foram sintetizados o 7- (S) e o 7- (R) - metil-nitroimidazol-oxazinas (**8 e 9**) e este último revelou encontrar-se numa conformação pseudoequatorial. Embora ambos os isómeros tivessem uma atividade semelhante, não houve melhoria na solubilidade, principalmente para o isómero (R), sugerindo que o empacotamento do cristal do composto não contribuiu para a solubilidade. Também indicou que o sítio ativo da enzima que reconhece a pretomanida tem um pocket relativamente grande.
- Noutro estudo seletivo à substituição do hidrogénio na posição 5 do anel nitroimidazooxazina por um grupo nitrilo (**10**), atrator de elétrons, e um grupo amino (**11**), doador de elétrons, estas substituições geraram compostos inativos sugerindo

que mudanças drásticas na distribuição eletrônica do anel nitroimidazol não são bem toleradas. Os compostos substituídos por halogênio (por exemplo Br **(12)** ou Cl **(13)**) não só mostraram atividade *in vitro* contra Mt de tipo selvagem, mas também contra mutantes que eram resistentes a pretomanida devido à inativação de Rv3547 ou incapacidade de sintetizar F420, ou seja ambos os componentes são necessários para ativação.

**Tabela 6- Relação estrutura-atividade analogos da Pretomanida**

| Número do composto | Estrutura  | MIC (µM) |
|--------------------|--|----------|
| 1                  |     | 0,40     |
| 2                  |     | >160     |
| 3                  |    | >100     |
| 4                  |   | >125     |
| 5                  |   | 6,25     |
| 6                  |   | 25       |
| 7                  |  | 0,08     |
| 8                  |   | 0,2-0,4  |
| 9                  |   | 0,2      |
| 10                 |   | >100     |

|    |  |      |
|----|--|------|
| 11 | <br>+ NH <sub>2</sub> | >100 |
| 12 | <br>+ Br              | 25   |
| 13 | <br>+ Cl              | 25   |

MIC- concentração inibitória mínima contra Mt

Pretomanida é metabolicamente ativada por uma enzima nitro redutase, conhecida como Ddn, produzindo diversos metabolitos ativos, principalmente o óxido nítrico, e que são responsáveis pelas suas variadas ações terapêuticas. A enzima nitro-redutase que ativa a pretomanida é dependente da deazaflavina e depende do cofator F420 reduzido. A redução do anel imidazol da pretomanida na posição C-3 causa a formação dos metabolitos, que incluem um derivado des-nitro. A formação desse derivado leva ao aumento dos níveis de NO, responsável pela atividade bactericida em condições anaeróbicas através da sua ação sobre a cadeia respiratória bacteriana.

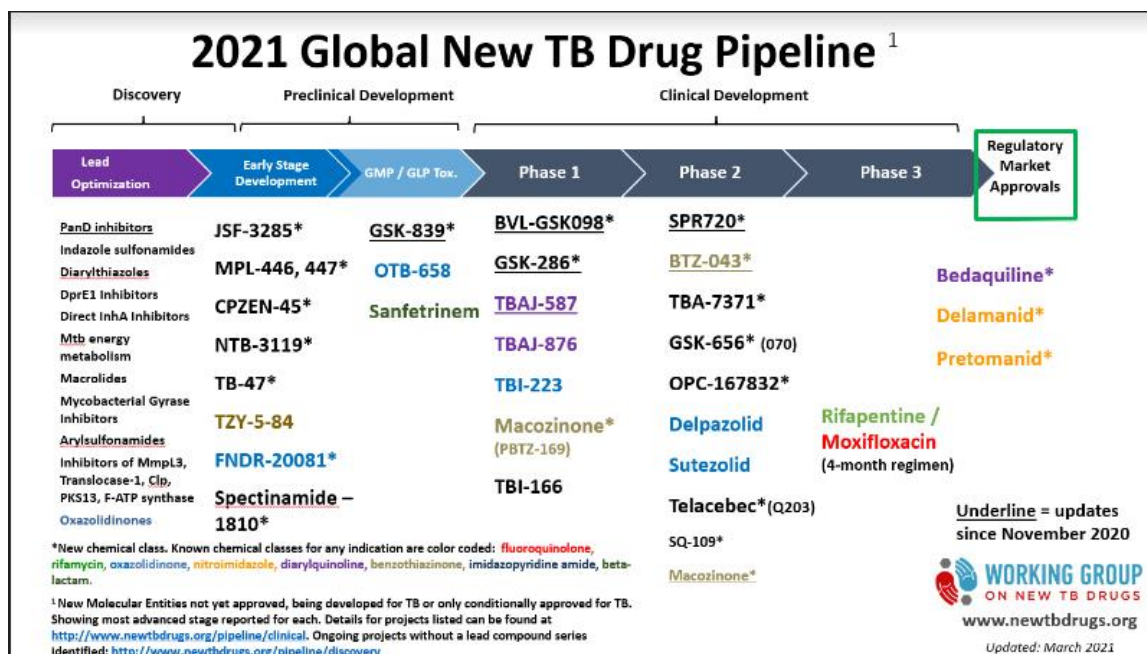
Também exerce efeitos bactericidas aeróbios através da ação inibitória na biossíntese de ácido micólico da parede celular bacteriana. Este mecanismo promove a morte de bactérias Mt de replicação ativa, resultando no tratamento da infecção da TB ativa. O mecanismo molecular de inibição de biossíntese do ácido micólico ainda é pouco conhecido, mas pode envolver efeitos sobre vários genes que afetam a parede celular, incluindo o *fasI* e *fasII*, bem como os operons *efpA* e *iniBAC*. Outros alvos possíveis incluem os genes do operon *cyd* (38).

É administrada por via oral, um comprimido (200 mg) tomado uma vez por dia durante 26 semanas para os adultos. Especificamente, pretomanida 200mg PO / dia x 26 semanas, bedaquilina 400 mg PO / dia x 2 semanas, então, 200 mg 3x / semana com pelo menos 48 h entre as doses por x 24 semanas (total de 26 semanas) e linezolida 1200 mg PO / dia por 26 semanas (37).

Os eventos adversos causados pela pretomanida incluem dormência e formigamento das extremidades, náuseas, vômitos, acne, anemia, dor de cabeça, indigestão, diminuição do apetite, dor abdominal, erupção cutânea, comichão, dor aguda no peito durante a respiração, infecção do trato respiratório inferior, tosse, tosse com sangue, dor nas costas, deficiência visual, hipoglicemia, perda de peso anormal, diarreia (37).

## 8. Fármacos em desenvolvimento

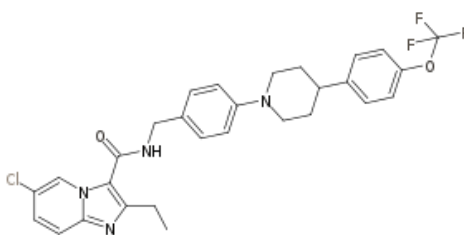
O pipeline atual de medicamentos antimicrobianos para tuberculose mostra onze medicamentos em testes de fase 2-3. Os três novos medicamentos (bedaquilina, delamanida e pretomanida) já estão em aprovações regulatórias do mercado.



**Figura 10- Pipeline global dos novos fármacos antituberculose (<https://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>)**

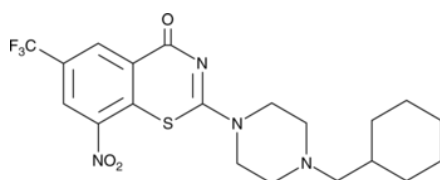
Relativamente aos fármacos em estudo de fase II podemos destacar:

- Telacebec (Q203) ([Figura 11](#)) é o primeiro antibiótico descoberto da classe imidazopiridina amida e está atualmente em ensaio clínico de fase II. O composto foi considerado ativo contra as estripes MDR e XDR de Mt. Telacebec é um inibidor seletivo com alta especificidade para o complexo citocromo bc1 do Mt. Q203 possui uma baixa inibição nanomolar de isolados clínicos MDR e XDR, uma alta seletividade para micobactérias, uma baixa toxicidade de células de mamíferos e uma farmacocinética favorável (39).

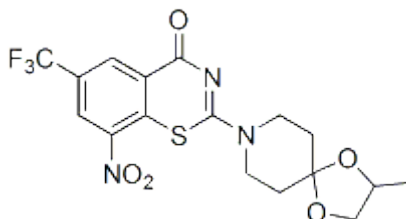


**Figura 11- Estrutura da molécula Telacebec**

- BTZ043 ([Figura 13](#)) e PBTZ-169 ([Figura 12](#)) fazem parte da família das benzotiazinonas, uns compostos nitroaromáticos, e têm como alvo a subunidade flavoproteína essencial, DprE1 (decaprenilfosforil-beta-D-ribose 2-epimerase). Esta enzima é a única capaz de produzir D-arabinose necessária para a biossíntese dos componentes da parede celular (40). As relações estrutura – atividade (SAR) e estudos de mecanismo sugerem que o grupo  $NO_2$  na posição 8 e o átomo de enxofre na posição 1 são essenciais para a atividade, e que o  $CF_3$  na posição 6 desempenha um papel importante na manutenção da atividade e que as modificações estruturais na posição 2 são as mais bem-sucedidas e eficientes. O PBTZ169 tem ligeiramente piores propriedades farmacocinéticas (PK) em relação ao BTZ043, mas a sua potência *in vivo* é melhor por causa de ter uma maior solubilidade por meio da protonação do azoto da amina terciária na piperazina (41).

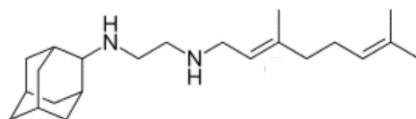


**Figura 12- Estrutura da molécula PBTZ-169**



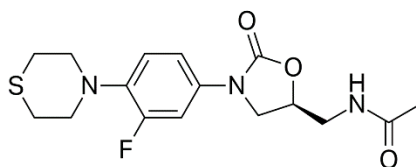
**Figura 13- Estrutura da molécula BTZ043**

- SQ109 ([Figura 14](#)), é uma 1,2-etilenodiamina, que é um derivado estrutural de etambutol, que tem como alvo a proteína de transporte micobacteriana MmpL3, e a síntese de menaquinona (39,42). SQ109 é ativo contra estirpes resistentes ao etambutol, o que indica que o modo de ação do SQ109 é diferente do etambutol (43).



**Figura 14- Estrutura da molécula SQ109**

- Sutezolidida ([Figura 15](#)), uma oxazolidinona, é um análogo tiomorfolinil da linezolidida e atua ligando-se ao ribossoma 23S, resultando na inibição da biossíntese de proteínas. Parece causar menos efeitos adversos do que o fármaco da mesma classe, a linezolidida, portanto, pode ser melhor tolerado por longos períodos de tratamento (44).



**Figura 15- Estrutura da molécula Sutezolid**

## 9. Vantagens e desvantagens dos novos fármacos

Com o objetivo de descobrir novos fármacos, foram efetuados diversos estudos de *screening* de várias bibliotecas de compostos e usando múltiplos alvos, que associados a estudos de genómica e revolucionarem os métodos usados tradicionalmente na descoberta de fármacos. As principais vantagens destas novas abordagens são o facto de permitirem que todos os potenciais alvos quimicamente tratáveis sejam explorados simultaneamente, assim como antecipar os problemas inerentes ao efluxo e à penetração, de modo a que estes possam ser evitados (43).

Em geral, os fármacos mais recentes têm melhores resultados contra o bacilo Mt do que os fármacos clássicos, no entanto apresentam efeitos tóxicos graves que limitam o seu uso.

Por exemplo, a bedaquilina, tem como desvantagens a inibição do hERG, gene que codifica uma proteína da sub-unidade alfa do canal de potássio, levando a um maior risco concomitante de toxicidade cardíaca. Também pode provocar toxicidade hepática e possivelmente fosfolipidose, devido à sua alta lipofilicidade. É de salientar ainda que tem potenciais interações medicamentosas provocando alterações farmacocinéticas destas com medicamentos comuns para a TB, nomeadamente com a rifampicina e rifapentina, o quais são indutores potentes da enzima metabolizadora CYP3A4 principal da bedaquilina (30).

## 10. Conclusão

Nos dias de hoje, a tuberculose ainda é considerada um grave problema de saúde pública, pois o seu tratamento tem-se mantido constante ao longo de quatro décadas. Existe cada vez mais casos de resistência, o que levou ao aumento de estudos clínicos cujo objetivo é desenvolver novas moléculas que sejam capazes de combater eficazmente a TB.

Os novos medicamentos em estudo e os recentemente aprovados (bedaquilina, delamanida, pretomanida) oferecem uma melhoria adicional na luta contra Mt e uma esperança nova para o tratamento de problemas de resistência. Estão a ser analisadas várias hipóteses de maneira a reduzir o tempo e aumentar a eficácia de tratamento.

## Referências Bibliográficas

1. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: From the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 2017;58(1):E9–12.
2. Smith KC, Armitige L, Wanger A. A review of tuberculosis: Reflections on the past, present and future of a global epidemic disease. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2003;1(3):483–91.
3. WHO. Tuberculosis [Internet]. WHO. [cited 2021 May 15]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1)
4. Sia IG, Wieland ML. Current concepts in the management of tuberculosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86(4):348–61.
5. Tiberi S, Buchanan R, Caminero JA, Centis R, Arbex MA, Salazar M, et al. The challenge of the new tuberculosis drugs. *Presse Medicale*. 2017;46(2):e41–51.
6. CDC. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination. 2013;6:1–320.
7. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:1–23.
8. Tierney, Dylan; Nardell EA. Tuberculose extrapulmonar (TB) [Internet]. MSD Manuals. [cited 2021 May 11]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/doencas-infecciosas/micobactérias/tuberculose-extrapulmonar-tb>
9. WHO. GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2020. 2020. 1–232.
10. Direção-Geral da Saúde e Ministério da Saúde. Tuberculose em Portugal 2018 - Programa Nacional para a Tuberculose. 2018. 1–4.
11. Couceiro L, Santana P, Nunes C. Pulmonary tuberculosis and risk factors in Portugal: A spatial analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15(11):1445–54.
12. WHO. TB comorbidities and risk factors [Internet]. WHO. [cited 2021 Mar 14]. Available from: <https://www.who.int/tb/areas-of-work/treatment/risk-factors/en/>
13. Direção-Geral da Saúde (DGS). Tuberculose [Internet]. SNS24. [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/tuberculose/#sec-3>
14. Medecins Sans Frontieres. Tuberculosis-Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries. Médecins Sans Frontières; Partners In Health; 2014. 305.
15. Suárez I, Fünfer SM, Rademacher J, Fätkenheuer G, Kröger S, Rybniker J. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. Vol. 116, *Deutsches Arzteblatt International*. 2019. 729–735.

16. Osório Ferri A, Aguiar B, Mörschbacher Wilhelm C, Schmidt D, Fussieger F, Ulrich Picoli S. Diagnóstico da tuberculose: uma revisão. *Revista Liberato*. 2014;15(24):145–54.
17. Fogel N. Tuberculosis: A disease without boundaries. *Tuberculosis*. 2015;95(5):527–31.
18. WHO. Latent tuberculosis infection. WHO. 2018. 1–78.
19. Antunes A, Carvalho A, Gonçalves A, Ferreira B, Ribeiro C, dos Santos C, et al. Manual de tuberculose e micobactérias não tuberculosas. Programa Nacional para a Tuberculose. 2015. 1–42.
20. WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. WHO. 2017. 1–80.
21. Pascual-Pareja JF, Carrillo-Gómez R, Hontañón-Antoñana V, Martínez-Prieto M. Treatment of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2018;36(8):507–16.
22. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Online annexes. WHO. 2020. 1–120.
23. K.J. S, A. B, G.K. H, S.M. G. Tuberculosis in pregnant women and neonates: A meta-review of current evidence. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2020;36:27–32.
24. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2º. Vol. 2, WHO. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. 1–146.
25. Carvalho I, Goletti D, Manga S, Silva DR, Manissero D, Migliori G. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children. *Pulmonology Journal*. 2018;24(2):106–14.
26. Pereira L, Marques L, Castro C, Guedes Vaz L. Recomendações das Secções Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose em Pediatria. *Acta Pediatria*. 2003;34(2):113–6.
27. Paton NI. New Approaches to the Treatment of Tuberculosis. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2018;47(3):90–1.
28. Appetecchia F, Consalvi S, Scarpecci C, Biava M, Poce G. Sar analysis of small molecules interfering with energy-metabolism in mycobacterium tuberculosis. *Pharmaceuticals*. 2020;13:1–33.
29. Li Y, Sun F, Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. *Drug Development Research*. 2019;80(1):98–105.
30. Patel H, Pawara R, Pawara K, Ahmed F, Shirkhedkar A, Surana S. A structural insight of bedaquiline for the cardiotoxicity and hepatotoxicity. *Tuberculosis*. 2019;117:79–84.
31. European Medicines Agency (EMA). Sirturo (bedaquiline): An overview of Sirturo and why it is authorised in the EU. 2020. 1–3.



32. Ang CW, Tan L, Sykes ML, Abugharbiyeh N, Debnath A, Reid JC, et al. Antitubercular and Antiparasitic 2-Nitroimidazopyrazinones with Improved Potency and Solubility. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;63:15726–51.
33. Liu Y, Matsumoto M, Ishida H, Ohguro K, Yoshitake M, Gupta R, et al. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis*. 2018;111:20–30.
34. Mukherjee T, Boshoff H. Nitroimidazoles for the treatment of TB: Past, present and future. *Future Medicinal Chemistry*. 2011;3(11):1427–54.
35. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 2013;41(6):1393–400.
36. European Medicines Agency (EMA). Delyba, INN-Delamanid. EMA. 2021. 1–28.
37. Andrei S, Droc G, Stefan G. FDA approved antibacterial drugs: 2018-2019. *Discoveries Journals*. 2019;7(4):1–11.
38. Thompson AM, Bonnet M, Lee HH, Franzblau SG, Wan B, Wong GS, et al. Antitubercular Nitroimidazoles Revisited: Synthesis and Activity of the Authentic 3-Nitro Isomer of Pretomanid. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2017;8(12):1275–80.
39. Hasenoehrl EJ, Wiggins TJ, Berney M. Bioenergetic Inhibitors: Antibiotic Efficacy and Mechanisms of Action in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;10:1–26.
40. Makarov V, Lechartier B, Zhang M, Neres J, van der Sar AM, Raadsen SA, et al. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Molecular Medicine*. 2014;6(3):372–83.
41. Lv K, You X, Wang B, Wei Z, Chai Y, Wang B, et al. Identification of Better Pharmacokinetic Benzothiazinone Derivatives as New Antitubercular Agents. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2017;8(6):636–41.
42. Tiberi S, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Dalcolmo M, D'Ambrosio L, Migliori GB. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens. *Pulmonology Journal*. 2018;24(2):86–98.
43. Hoagland DT, Liu J, Lee RB, Lee RE. New agents for the treatment of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016;102:55–72.
44. Pstragowski M, Zbrzezna M, Bujalska-Zadrozny M. Advances in pharmacotherapy of tuberculosis. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2017;74(1):3–11.