

Carla Sofia das Neves Rasteiro Branco

TMC207, que futuro no combate à Tuberculose?

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Ana Maria Cabral e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



Universidade de Coimbra

Eu, Carla Sofia das Neves Rasteiro Branco, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 1996029310, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular . Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 8 de junho de 2014

A Tutora

A handwritten signature in black ink, written in a cursive style, positioned above a horizontal line. The signature appears to read 'Ana Maria Telmo Dias Pereira Vicente Cabral'.

(Professora Doutora Ana Maria Telmo Dias Pereira Vicente Cabral)

A Orientanda

A handwritten signature in black ink, written in a cursive style, positioned above a horizontal line. The signature appears to read 'Carla Sofia das Neves Rasteiro Branco'.

(Carla Sofia das Neves Rasteiro Branco)

Agradecimentos:

No momento final do percurso académico, em jeito de retrospectiva, torna-se inevitável enaltecer quem acompanhou esta caminhada, nem sempre fácil. Foi uma constante viagem de aprendizagem e crescimento, um enorme desafio, com alguns obstáculos difíceis de transpor. Venci tudo isto porque, na conjugação do meu esforço, vontade e dedicação, tive sempre um norte, um guia, um caminho que me orientou. Desde logo, agradeço:

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, ao seu corpo docente e não docente, pela transmissão de conhecimentos científicos e pela sua lição de vivência enquanto pessoas e cidadãos livres.

À Professora Doutora Ana Maria Cabral, minha ilustre orientadora, pela sapiência, disponibilidade e carinho patenteadas durante a realização desta monografia.

Aos meus Pais, porque mantiveram sempre a confiança em mim, acreditando e ficando do meu lado, apoiando-me incondicionalmente.

Ao meu Marido e aos meus Filhos, minha fonte de permanente inspiração para fazer sempre mais e melhor e construir o meu próprio caminho.

À restante Família e Amigos, pela compreensão e absoluto apoio.

A todos os que guardo no coração, por estarem sempre presentes, e me terem conduzido ao porto almejado.

***“Aqueles que passam por nós,
não vão sós, não nos deixam sós.
Deixam um pouco de si,
levam um pouco de nós.”***

(Antoine de Saint-Exupéry)

Índice

Resumo.....	V
Abstract.....	VI
Lista de Abreviaturas.....	VII
Lista de Figuras e Esquemas.....	IX
Introdução.....	I
1- <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2
1.1- Morfologia e Fisiologia.....	2
1.2- Tuberculose: Patologia e Manifestações Clínicas.....	5
2- Diagnóstico.....	5
3- Tratamento.....	6
4- Resistência aos fármacos.....	7
4.1- Resistência intrínseca aos fármacos.....	7
4.2- Resistência adquirida aos fármacos.....	7
5- Antibióticos.....	8
5.1- Antibióticos de 1ª linha.....	8
• Isoniazida.....	8
• Rifampicina.....	9
• Pirazinamida.....	10
• Estreptomicina.....	11
• Etambutol.....	11
5.2- Antibióticos de segunda linha.....	12
• Fluoroquinolonas.....	12
• Canamicina, Amicacina, Capreomicina e Viomicina.....	13
• Etionamida.....	13
• Ácido <i>p</i> -Amino Salicílico (PAS).....	14
• Macrólidos.....	14
• Linezolida.....	14
• Cicloserina.....	15
6- DOTS.....	15
7- Novos fármacos, novos alvos, novos mecanismos de resistência.....	15
• Nitroimidazóis.....	16

• SQ109.....	16
• NAS-21 e NAS-91.....	16
• Fenotiazinas.....	17
• Benzotiazinonas.....	17
• TMC207.....	17
-Relação estrutura-atividade.....	18
-Administração, Farmacocinética e Farmacodinâmica.....	18
-Estudos de eficácia.....	19
-Segurança e Tolerabilidade.....	19
-Dosagem, Administração e Precauções.....	20
-Mecanismo de Resistência.....	20
-Bedaquilina e outros fármacos antituberculoso.....	21
-Sirturo®.....	21
Conclusão.....	22
Bibliografia.....	24

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa grave e contagiosa, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), com uma incidência de quase nove milhões de casos anuais em todo o mundo e com uma taxa de mortalidade de cerca de um quinto dos casos.^[4] A pobreza, a exclusão social, a toxicod dependência e o subdesenvolvimento são, objetivamente, alguns dos principais motivos da doença. Estando esta em franco declínio nos países desenvolvidos, o investimento na investigação de novas técnicas de diagnóstico e terapêutica, bem como os programas de deteção e vigilância foram abrandados, o que provocou limitações quer no tratamento, quer no controlo da patologia.^[5] Em 1925, devido ao microbiologista Albert León Charles Calmette foi descoberta a vacina de BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) que permitiu a prevenção da tuberculose, situação que, ainda hoje se mantém, sendo a única existente para o efeito. Refira-se ainda que foi, no longínquo ano de 1966, sintetizado o último fármaco antibacilar - a Rifampicina -.

É, no entanto, de realçar que novas estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes aos antibacilares estão a surgir, devido a tratamentos incorretos ou inadequados, em que o doente não cumpre a prescrição aconselhada, ou interrompe o tratamento precocemente.

Os doentes com MDR-TB têm um maior risco de insucesso terapêutico, pelo que o diagnóstico precoce e o tratamento ajustado melhoram o prognóstico da doença e o controlo desta na comunidade. São considerados fatores de risco para a multirresistência o contacto com doentes de tuberculose multirresistente, atividade profissional em unidades de saúde, infeção pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH), toxicod dependência, reclusão e imigração de países com alta preponderância de tuberculose.

O tratamento de MR-TB é mais complexo, mais caro e menos efetivo que o tratamento clássico. Embora existam vários antibióticos disponíveis para o tratamento da Tuberculose, estes têm sido cada vez menos eficazes/eficientes devido ao aparecimento das supracitadas estirpes multirresistentes- MDR-TB e XDR-TB-, tornando-se imperiosa a descoberta de novas moléculas.^[6]

No decurso do presente trabalho será dada especial relevância à problemática da tuberculose multirresistente, desde o seu diagnóstico, através de novas técnicas, passando pela identificação da resistência aos fármacos já existentes, bem como a identificação de

novas moléculas com eficácia comprovada, aprofundando um pouco mais a Bedaquilina (TMC207).

I - *Mycobacterium tuberculosis*

I.1 Morfologia e Fisiologia

Esta espécie pertence ao género *Mycobacterium* e à família das *Mycobacteriaceae*. Como agente patogénico, é a causa principal de morte por doenças infecciosas bacterianas.

É composto por uma estrutura bacilar ou cocobacilar, com bacilos finos, retos ou ligeiramente encurvados, apresentando-se isolados, aos pares, ou em pequenos grupos. Possuem grandes dimensões, com uma largura que pode oscilar entre 0,2 a 0,6 μm e um comprimento compreendido entre 1 e 10 μm . É uma bactéria aeróbica, imóvel, não capsulada e não formadora de esporos. É considerada um parasita intracelular facultativo, sendo os principais hospedeiros, os macrófagos alveolares. O período de reprodução do bacilo é lento, cerca de 15 a 20 horas. [7]

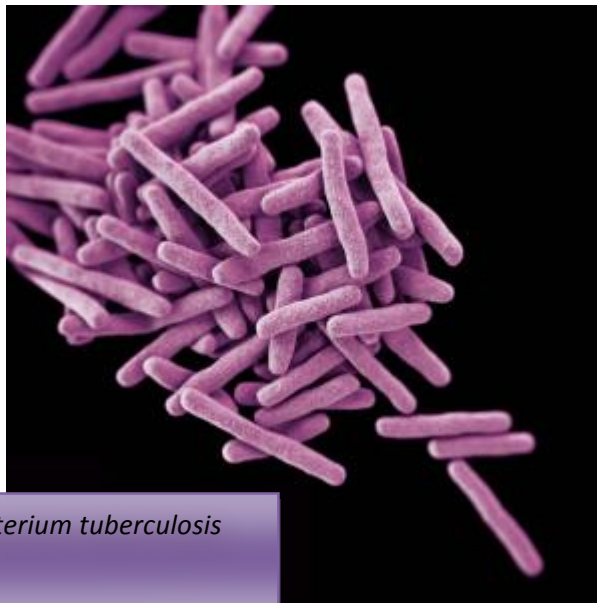


Fig. 1- *Mycobacterium tuberculosis*

From: CIDRAP

A parede celular do *Mycobacterium tuberculosis* possui cerídeos e ácidos micólicos, o que inviabiliza a coloração pela técnica de Gram, pois há impermeabilidade aos corantes. Urge recorrer a outra técnica mais agressiva- a coloração de Ziehl-Neelsen-, onde as células de MTB coram de vermelho, pela fucsina concentrada, e não sofrem coloração pelo soluto de

EBNER, que é composto de álcool e HCl. Por tal motivo/feito, são designados/reconhecidos como “bacilos álcool-ácido resistentes”. [8]

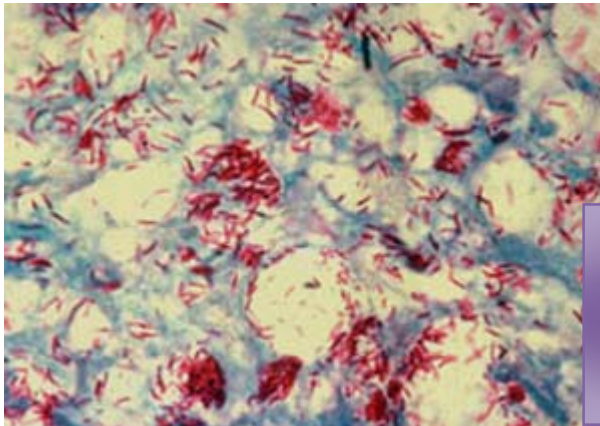


Fig.2-*Mycobacterium tuberculosis* com coloração de Ziehl-Neelsen

From:
<http://people.healthsciences.ucla.edu/>

A virulência da micobactéria está associada à estrutura da parede celular bem organizada e complexa, contendo peptidoglicanos e lípidos complexos, tornando-a impermeável a antibióticos hidrofílicos. A investigação no âmbito do desenvolvimento de vacinas e de novos fármacos antituberculosos é focada nesta característica. [9]

A parede celular é constituída por três tipos de macromoléculas, os peptidoglicanos, o arabinogalactano e os ácidos micólicos. O peptidoglicano situa-se do lado externo da membrana celular e estabelece ligações covalentes com o arabinogalactano, ligando-se este aos ácidos micólicos, também covalentemente. Os ácidos micólicos são lípidos α -ramificados, com ação antimicrobicida.

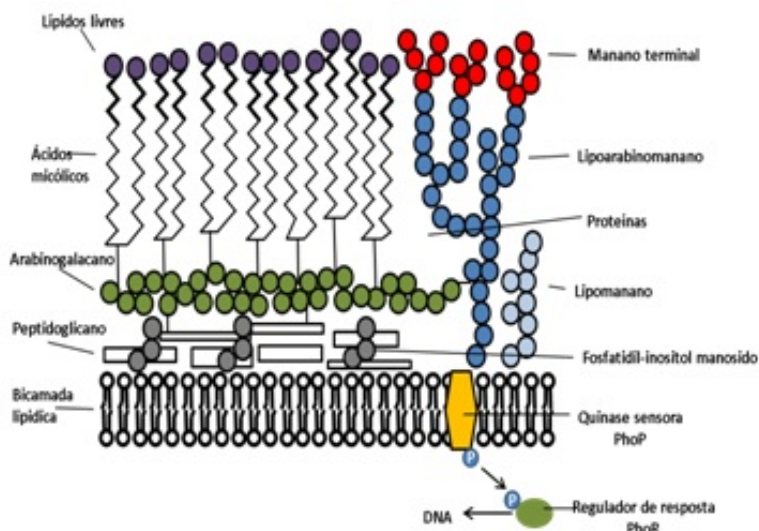


Fig.3-Representação esquemática da parede celular do *Mycobacterium tuberculosis*

From:
<http://www.ff.ul.pt/tuberculose/mycobacterium-tuberculosis/factores-de-virulencia-2/>

A elevada concentração de lípidos na parede celular poder-lhe-á conferir:

- Impermeabilidade aos corantes;
- Resistência aos antibióticos;
- Morte pelos compostos acídicos e alcalinos.

Também a resistência à lise osmótica e à sobrevivência nos macrófagos poderá ser explicada pela composição da parede. ^[9] Embora aparentemente a MTB não produza nenhuma toxina, os seus constituintes proteicos favorecem a imunogenicidade e a antigenicidade. Os polissacáridos, para além de antigenicidade, desempenham ainda efeitos inibidores na resposta imunitária. ^[10]

O MTB dispõe na sua composição de diversos recetores macrofágicos como portas de entrada para o meio intracelular: pode ligar-se, diretamente, ao recetor de manose nos macrófagos, ou indiretamente, via recetores de complemento das células monócito-macrofagocitárias, sendo estes os mecanismos especiais de entrada na célula. Também o crescimento intracelular devido à fagocitose do MTB, permite a sobrevivência deste no interior do fagossoma. O complexo do antígeno 85 (Ag85) é um importante fator de colonização e um contributo para a virulência da micobactéria. ^[11] As proteínas de Choque Térmico são resultantes da interação, agregação ou desagregação, translocação e transporte de proteínas. A desintoxicação dos radicais de oxigénio interage com os intermediários ROS, originados na fagocitose. O extenso período de reprodução do MBT é impeditivo do reconhecimento por parte do hospedeiro, ou a resposta imune desencadeada poderá não ser específica para eliminação da bactéria. A impermeabilidade e resistência aos agentes antimicrobianos são fruto da elevada concentração lipídica na parede celular, o que torna a superfície hidrofóbica.

Além dos fatores acima mencionados, os genéticos contribuem também para a virulência bacteriana.

Como a infeção provocada pelo MTB poderá estar latente durante um longo lapso de tempo, este será um dos maiores obstáculos à erradicação da infeção.

1.2-Tuberculose – Patologia e Manifestações Clínicas

A tuberculose permanece um problema de saúde global, sendo a segunda maior causa de morte devido a processo infeccioso, precedida do HIV. O MTB é um microrganismo oportunista, podendo causar doença em indivíduos imunodeprimidos, idosos, crianças com idade inferior a um ano, doentes submetidos a terapêuticas imunodepressoras e também indivíduos com malnutrição crônica.

A tuberculose pode ser considerada infecção primária ou pós-infecção (reinfeção). A infecção primária provém da inalação de bacilos viáveis, que se instalam nos pulmões e proliferam. A resposta imune surge 4 a 6 semanas após a primoinfecção, sendo a responsável pelo aparecimento da doença.

A infecção pós-primária resulta da propagação gradual das lesões do pulmão.

2- Diagnóstico

Se o diagnóstico da tuberculose for efetuado precocemente e o início do tratamento for célere, há minimização da transmissão e redução da mortalidade e morbidade dos indivíduos. Devido aos sintomas pouco específicos e por vezes traiçoeiros, o diagnóstico clínico é difícil, apresentando imagens radiológicas diversificadas. Atualmente, o diagnóstico da tuberculose apoia-se ainda em exames microbiológicos, que requerem rapidez no transporte da amostra e um manuseio cuidadoso da mesma. O diagnóstico inicial é efetuado através do exame microscópico direto, colocando em evidência os Bacilo Álcool Ácido Resistentes (BAAR). É o método de mais fácil realização, o menos dispendioso e o mais célere apresentando, contudo, uma baixa sensibilidade.

O método mais usual para diagnóstico, é o isolamento de culturas de *Mycobacterium tuberculosis*, que pode demorar várias semanas. O surgimento/aparecimento de sistemas automáticos e semiautomáticos de leitura do crescimento das micobactérias, em meio líquido, constitui um avanço importante na micobacteriologia. Existem também os sistemas radiométricos, os fluorimétricos e os colorimétricos, que demoram entre cinco a quinze dias na obtenção da cultura positiva. Estes meios líquidos têm a desvantagem da não quantificação do crescimento das micobactérias, facilitando também a contaminação por outras bactérias.^[1]

As técnicas bioquímicas de adenosina desaminase e moleculares, como os testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) favorecem uma informação mais rápida ao

prescritor. Além da redução no tempo de obtenção dos resultados laboratoriais, permite também a identificação precoce de resistências aos fármacos utilizados no tratamento.

Na identificação de estirpes de MTB resistentes à terapêutica, os métodos utilizados baseiam-se na técnica de NAAT e na reação de cadeia da polimerase (PCR), permitindo a identificação das sequências genéticas responsáveis pela resistência. ^[12]

3- Tratamento

A história da tuberculose mudou drasticamente após a introdução dos primeiros fármacos com atividade antimicrobiana.

O que era considerado até então como uma doença a ser debelada em sanatórios, transformou-se numa doença a ser tratada com antibióticos. No entanto, pouco tempo depois de surgir o primeiro antibiótico em 1944, a estreptomicina, começaram a surgir as inevitáveis resistências, sobretudo pelo seu uso em monoterapia. É denominada Monorresistência já que consiste somente na resistência a um fármaco de primeira linha.

Após a descoberta de outros fármacos com atividade antituberculosa, tornou-se importante a utilização de vários fármacos em simultâneo, permitindo o controlo da doença e interrompendo a cadeia de transmissão. Recentemente, surgiram novas formas de resistência a antibióticos, causadas por estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* (MT), cuja resistência é a dois fármacos de primeira linha, nomeadamente à rifampicina e isoniazida, as Multirresistentes (MDR-TB). Se além da resistência, anteriormente citada, forem ainda resistentes às fluoroquinolonas e a pelo menos um dos três fármacos injetáveis de segunda linha- Amicacina, Canamicina ou Capreomicina-, estamos na presença de estirpes extremamente resistentes, as XDR-TB (Extensivamente Resistentes). ^[13]

O enorme avanço da biologia molecular e a disponibilidade de novas informações após o decifrar da sequência genómica completa do MT, permitiu a descoberta dos mecanismos de resistência aos principais medicamentos antituberculosos e quais as mutações genómicas associadas a essas resistências. Com quase 500 mil casos de MDR-TB a surgirem anualmente e sendo 5 a 7% destas situações passíveis de se tornarem XDR-TB, o conhecimento alargado dos mecanismos de resistência aos fármacos e dos mecanismos moleculares envolvidos, permitirão melhorar as técnicas de deteção rápida da doença, bem como a descoberta de novos alvos terapêuticos, desenvolvendo novos fármacos antituberculosos. ^[14]

4- Resistência aos Fármacos

4.1- Resistência intrínseca aos fármacos

Esta resistência aos fármacos do MT tem sido atribuída à estrutura invulgar da parede celular da bactéria que, ao ser constituída por ácidos micólicos, lhe confere baixa permeabilidade aos antibióticos e a outros agentes quimioterapêuticos. Recentemente, o papel dos mecanismos de efluxo, também tem sido reconhecido como um fator importante na resistência natural de micobactérias a antibióticos, nomeadamente as quinolonas, tetraciclina e aminoglicosídeos, entre outros. O principal mecanismo para conferir resistência aos antibióticos β -Lactâmicos é a ligação que inibe a atividade das proteínas envolvidas na síntese da parede celular, mas na ligação à penicilina as micobactérias possuem enzimas β -Lactamase que degradam estes fármacos. O uso de antibióticos β -Lactâmicos resistentes a β -Lactamase, ou antibióticos β -Lactâmicos em combinação com inibidores da β -Lactamase demonstrou serem mais eficazes no combate ao MT. Mas a responsabilidade desta resistência aos antibióticos não se deve apenas às barreiras de permeabilidade às β -lactamases, mas também a adaptações fisiológicas que ocorrem dentro das células do hospedeiro. Esta resistência intrínseca é importante pois limita o número de medicamentos disponível para o tratamento, favorecendo o aparecimento de inúmeras estirpes resistentes aos fármacos. Alguns medicamentos inibidores destes mecanismos são potenciais fármacos no combate à doença, embora não estejam ainda a ser utilizados no tratamento da mesma.

4.2- Resistência Adquirida aos Fármacos

No *Mycobacterium tuberculosis*, a resistência adquirida aos fármacos é causada, principalmente, por mutações espontâneas nos genes cromossômicos, o que vai selecionar as estirpes resistentes durante o tratamento, ao contrário de outras bactérias, em que há transferência de plasmídeos, transposões ou integrões. Tal reação poderá estar relacionada com mutações associadas à resistência a um fármaco, que será um passo inicial à resistência a outro.

5- Antibióticos

5.1- Antibióticos de primeira linha

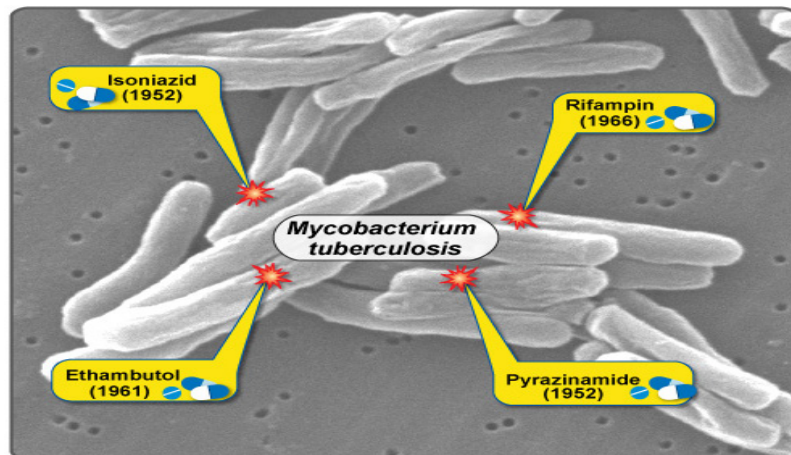


Figura 4: Antibióticos de 1ª linha

From:

<http://www.niaid.nih.gov/topics/tuberculosis/understanding/whatistb/visualtour/pages/firstline.aspx>

- **Isoniazida**

A Isoniazida surge como um dos mais importantes fármacos no combate à tuberculose. É uma hidrazida do ácido isonicotínico obtida por síntese e utilizada desde 1952. ^[15] Possui ação bactericida, por interferência na síntese de DNA da micobactéria, e ação bacteriostática, se usada em doses inferiores. ^[15] A resistência das estirpes à isoniazida é um processo complexo, com mutações em vários genes, incluindo a *KatG* (catalase/peroxidase), *ahpC* (alquil hidroperóxido redutase), *inhA* (enoil redutase), e outros. A isoniazida é um pró-fármaco, tendo de ser ativada para possuir atividade antibacteriana. Esta ativação, mediada pela enzima catalase/peroxidase que é codificada pelo gene *KatG*, leva à produção de várias espécies reativas, que investem em diversos alvos do *Mtb*. A enzima codificada pelo gene *inhA* é o alvo principal da inibição da isoniazida. Esta enzima encontra-se envolvida na síntese das cadeias longas dos ácidos micólicos. As formas ativas (radical acil-isonicotínico e o seu anião), provenientes da ativação da isoniazida ligam-se covalentemente ao co-fator NAD, formando um aducto no sítio ativo da enzima *InhA*, inativando-a. A inibição desta enzima interrompe a biossíntese dos ácidos micólicos, os principais constituintes da parede celular microbateriana. Dois mecanismos moleculares têm demonstrado ser a principal razão da resistência: mutações no gene *KatG* e mutações no gene *inhA*, particularmente na sua região promotora. A diminuição ou perda total da atividade da catalase/peroxidase como resultado de mutações no gene *KatG* são as alterações genéticas mais comuns da resistência. Variadas mutações foram identificadas nestes genes, incluindo missense, nonsense, inserções,

deleções ou deleção total num gene. A mutação S315T colabora na formação do aducto isoniazida-NAD, responsável pela atividade microbiana. ^[16]

As mutações no gene *inhA* conferem resistência à isoniazida e também ao fármaco de 2ª linha de tratamento, a etionamida, que é estruturalmente semelhante. A mutação mais frequente neste gene ocorre na região promotora, normalmente relacionada a estirpes monoresistentes. A inibição desta enzima estabelece o fundamento para a atividade antituberculosa da isoniazida, pois promove a síntese dos ácidos micólicos. ^[14]

A isoniazida é um fármaco bem absorvido por via oral, sendo rapidamente distribuído a todo o organismo, atingindo picos séricos em 1 a 2 horas. Embora seja um fármaco bem tolerado, apresenta hepatotoxicidade e neurotoxicidade como efeitos secundários mais relevantes. Este deve ser incluído em todos os tratamentos antituberculosos pois é o melhor antibacilar disponível, exceto se existir resistência.

- **Rifampicina**

A Rifampicina é um derivado semi-sintético da Rifamicina, sendo produzido por fermentação da estirpe *Strptomyces mediterranei*, desde 1965, tendo sido introduzida na terapêutica nos anos 70. Possui efeito bactericida e a capacidade de esterilização e prevenção de resistências ao MTB. Por conseguinte, juntamente com a Isoniazida, constitui a base da terapêutica tuberculosa a curto prazo. A rifampicina atua desfavoravelmente nas estirpes dormentes, cujo crescimento não esteja ativo. Inibe a RNA polimerase, impedindo a transcrição nas células bacterianas suscetíveis. Liga-se à subunidade β da RNA polimerase, inibindo a ação desta enzima, impedindo assim a síntese de mRNA. A maioria dos isolados clínicos resistentes à rifampicina indicam *mutações no gene rpoB*, que codifica a subunidade β da RNA polimerase, resultante de alterações conformacionais da enzima, desencadeando uma baixa afinidade para o fármaco, logo o desenvolvimento da doença. As mutações na região *hot-spot* no gene *rpoB* 81 pb são constantes nas estirpes resistentes do MTB. Esta região, que abrange os codões 507-533, também é conhecida como região determinante de resistência à rifampicina (RRDT). Os codões 526 e 531 são as mais frequentes de mutação, embora existam estudos que indicam a existência de mutações fora da região *hot spot*.

Uma importante descoberta relacionada com a resistência à rifampicina é que a maioria das estirpes resistentes a esta, também mostra resistência a outros fármacos, em particular à isoniazida. Assim, uma deteção precoce da resistência à rifampicina tem sido proposta como um substituto de marcador molecular da multirresistência. ^[17]

Este fármaco é bem absorvido por via oral, e distribuído ao fígado, ossos, pulmões e fluidos orgânicos. Liga-se fortemente às proteínas plasmáticas. Como na sua fase de excreção biliar, compete com a excreção da bilirrubina, o doente deverá ser informado da possibilidade da expetoração, lágrimas, urina ou fezes adquirirem uma coloração avermelhada.

- **Pirazinamida**

A Pirazinamida é um derivado do ácido nicotínico, tendo uma estrutura molecular similar à Isoniazida. É utilizada desde 1952 como tuberculostático, permitindo reduzir a duração do tratamento de nove para seis meses. Possui atividade bactericida ou bacteriostática, dependendo da concentração atingida no local da infecção e da suscetibilidade do organismo. Tem a capacidade de inibir populações bacterianas em repouso ou em multiplicação, em pH ácido.

A Pirazinamida é o amido do ácido pirazinóico, um análogo sintético pirazínico da nicotinamida. É um pró-fármaco, que necessita de ser convertido a ácido pirazinóico pela enzima pirazinamidase/nicotinamidase (PZase) para se encontrar na forma ativa.

O seu mecanismo de ação é através do ácido pirazinóico, que é excretada da célula por uma bomba de efluxo de fraca atividade, e em condições ácidas, a forma protonada deste ácido é reabsorvida. Acumula-se então no interior da célula devida à ineficiência da bomba, provocando a destruição estrutural da célula.

O mecanismo principal da resistência a este fármaco pelo MTB é a mutação em *pncA*, sendo que a maioria das alterações ocorrem numa região de 561 pb da sua região ORF ou numa região de 82 pb do seu promotor. Todavia, algumas estirpes resistentes à pirazinamida não apresentam mutações em *pncA*, ou na sua região promotora, tendo esta ocorrência sido explicada por mutações num gene desconhecido, regulador do *pncA*.

Este fármaco é altamente específico para o MTB, demonstrando uma baixa especificidade para outras espécies de *Mycobacterium*, devido a alterações do *pncA*, que produz uma forma modificada de PZase, o que lhe proporciona a resistência intrínseca a este composto.

É um fármaco com boa absorção oral, difundindo-se facilmente a todos os tecidos. Atravessa a barreira hematoencefálica, apresentando também uma forte ligação às proteínas plasmáticas. O seu metabolismo é hepático, onde se forma o ácido pirazinóico.^[18] Normalmente, a sua tolerância é elevada, sobretudo desde que as doses foram ajustadas

para evitar a toxicidade hepática a que os doentes estavam expostos. A reação adversa mais frequente é a hiperuricemia, normalmente assintomática. ^[19]

- **Estreptomicina**

Este foi o primeiro fármaco a ser utilizado como terapêutica farmacológica antibacilar, em 1944. É um antibiótico aminoglicosídeo produzido pelo fungo *Streptomyces griseus*. Nos seres procariontes, o seu mecanismo de ação é inibir o processo de transdução proteica, através da sua ligação à subunidade 16S do ribossoma. Ao ligar-se ao ribossoma 30S, inibe a síntese proteica das bactérias suscetíveis, demonstrando a sua ação bactericida.

Como foi um fármaco utilizado em monoterapia, a resistência emergiu rapidamente. Esta resistência deve-se sobretudo a mutações nos genes *rrs* que codifica para a subunidade 16S do rRNA, ou *rpsL*, que codifica para a proteína ribossomal 12S, provocando alterações no local de ligação da estreptomicina. A maioria das mutações pontuais ocorre no gene *rpsL*. Mutações na *gidB*, que codifica uma metiltransferase específica do 16S rRNA, poderão conferir resistência à estreptomicina.

A absorção da estreptomicina não é possível por via oral, tendo de ser administrada por via IM. A passagem da barreira hematoencefálica é diminuta, contudo a passagem da barreira fetoplacentária é facilitada, o que poderá provocar surdez e outras malformações fetais. A ototoxicidade e nefrotoxicidade são os efeitos tóxicos mais relevantes.

- **Etambutol**

Concomitantemente com a isoniazida, rifampicina e pirazinamida, o etambutol é fármaco de 1ª linha de tratamento antituberculoso. A sua ação bacteriostática é eficaz apenas nas bactérias em crescimento, onde interfere na biossíntese da parede celular do arabinoglicano. Atua inibindo a enzima *arabinosiltransferase*, codificada no gene *embB*, responsável pela polimerização de arabinose para arabinogalactano.^[20] A resistência deste fármaco poderá estar relacionada com mutações em *embB*, no codão 306. No entanto, têm surgido estirpes de *MTB* com mutações em *embB306*, que permanecem sensíveis ao etambutol.

Recentemente foi descrito que mutações em *embB306* terão graus diferentes de resistência, podendo algumas destas alterações individuais serem insuficientes para provocarem um grau elevado de resistência ao fármaco.

Existe ainda alguns casos de resistência ao etambutol que não possuem mutações em *embB* o que poderá indicar que poderá existir outro mecanismo ainda por descrever.

O Etambutol possui uma boa absorção oral, transpondo a barreira fetoplacentária e estando presente no leite materno. Tem dificuldade em transitar pela barreira hematoencefálica. É bem tolerado pelo doente, podendo causar nevrite ótica retrobulbar e periférica, em casos excepcionais. [21]

5.2- Antibióticos de segunda linha

Os antibióticos de segunda linha são utilizados apenas perante estirpes multirresistentes a um ou vários antibióticos de primeira linha.

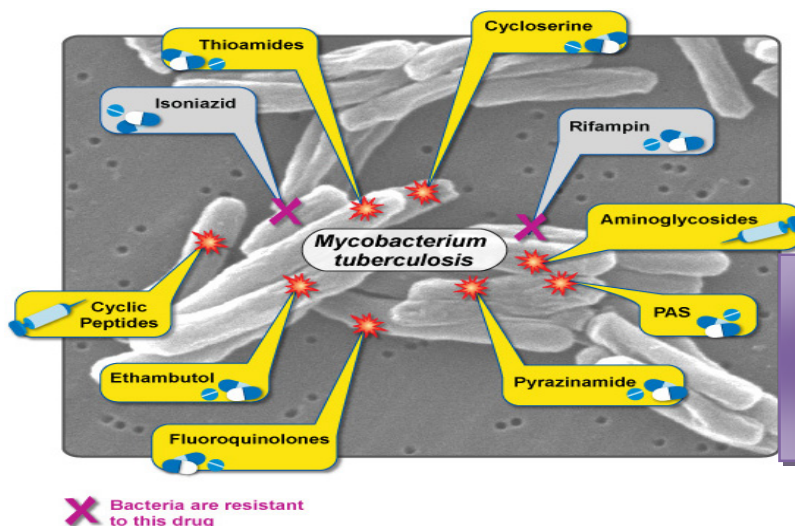


Figura 5: Antibióticos de 2ª linha (MDR-TB)

From:
<http://www.niaid.nih.gov/topics/tuberculosis/understanding/whatistb/visualtour/>

- **Fluoroquinolonas**

São antibióticos bactericidas, derivados do ácido nalidíxico. Os fármacos desta classe mais relevantes são a ciprofloxacina e a ofloxacina. Uma nova geração de fluoroquinolonas, como a moxifloxacina e gatifloxacina estão em avaliação clínica para serem propostos como antibacilares de 1ª linha, com o objetivo de diminuir o tempo de tratamento. O alvo de atividade da fluoroquinolona no MTB é a DNA girase/ topoisomerase tipo II, responsável pela replicação, transcrição, reparação recombinação e transposição do DNA bacteriano. Esta enzima é um tetrâmero constituído por duas subunidades – a A que é codificada pelo gene *gyrA* e a B, codificada pelo gene *gyrB* – que catalisa o superenrolamento do DNA.

A resistência às fluoroquinolonas foi resultado de substituições de aminoácidos no local de ligação ao fármaco por mutações nos genes *gyrA* ou *gyrB*, na denominada região de resistência às quinolonas (QRDR). Mutações no gene *gyrB* conferem resistência à moxifloxacin e a gatifloxacin, fluoroquinolonas de 3ª geração, mas não à ofloxacin, possivelmente devido a diferenças estruturais das moléculas.

A permeabilidade membranar ou o aumento na expressão dos mecanismos de efluxo são também fatores de resistência.

A ofloxacin é bem absorvida por via oral, com elevada biodisponibilidade. A ciprofloxacina também possui elevada absorção oral, embora a sua biodisponibilidade seja menor. As fluoroquinolonas são bem toleradas, embora os efeitos secundários se agravem com o aumento da dose. ^[26]

- **Canamicina, Amicacina, Capreomicina e Viomicina**

A canamicina e a amicacina são antibióticos aminoglicosídeos, enquanto a capreomicina e a viomicina são antibióticos peptídicos cíclicos, utilizados na MDR-TB. A sua ação efetua-se ao nível da transdução proteica. Estes fármacos possuem resistência cruzada entre eles, sendo a administração de dois fármacos do mesmo grupo inaceitável. O motivo de resistência à capreomicina e viomicina é devido a mutações no gene *tlyA*, que codifica a enzima *rRNA metiltransferase*, específica para a metilação da ribose no RNA. Mutações em *A1401G* do gene *rrs* conferem resistência à capreomicina.

Estes antibacilares são administrados apenas em locais especializados. As principais reações adversas são a ototoxicidade e nefrotoxicidade.

- **Etionamida**

Similar à isoniazida, este pró-fármaco requer ativação para formar um aducto com NAD, que subsequentemente inibirá o *enoil-ACP redutase InhA* dependente de NADH. Esta ativação ocorre através da via *EthA mono-oxigenase* produzindo as mutações no aducto de NAD. A resistência à etionamida ocorre devido a mutações na enzima *EthA*. Algumas mutações, como as da enzima *InhA* ou as da região promotora que causa o aumento da expressão do gene *InhA*, levam a resistência cruzada com a isoniazida. Recentemente o gene *mshA*, que codifica para uma glicosiltransferase envolvida na biossíntese do micotiol, tem sido sugerido como possível alvo para a etionamida.

Este fármaco não é muito bem tolerado, provocando graves alterações gastrointestinais, como vômitos, diarreia, estomatite e distúrbios do olfato. [22]

- **Ácido *p*-Amino Salicílico (PAS)**

Este foi um dos primeiros antibióticos bacteriostáticos a ser usado no tratamento da doença, em conjunto com a isoniazida e a estreptomicina. O seu mecanismo de ação está pouco esclarecido. Sendo este fármaco um análogo estrutural do ácido *p*-aminobenzóico (PABA), pensa-se que este poderá competir com o PABA para a enzima necessária na síntese do folato, a *dihidropteroato sintetase*. As resistências a este fármaco ocorrem essencialmente por alterações de genes que codificam as enzimas essenciais para a via metabólica do ácido fólico. Estes genes são o *thy A*, *dfr A*, *Fol C*, *fol PI* e o *fol P2*. A alteração tridimensional destas enzimas provocada pelas mutações, impede a ligação do PAS a estas. [23]

Este é um fármaco bem absorvido oralmente, mas mal tolerado devido à quantidade elevada de produto a ingerir. As perturbações digestivas como náuseas, vômitos e desconforto abdominal, são reações adversas comuns. [24]

- **Macrólidos**

Estes fármacos são utilizados no tratamento de infeções causadas pelo *Mycobacterium avium* e por micobactérias não tuberculosas (NTM), embora tenham muito pouco efeito sobre o *Mycobacterium tuberculosis*. Esta resistência a macrólidos, como a claritromicina poderá estar associada à baixa permeabilidade da parede celular. Como há ocorrência de sinergismo com outros antibióticos antituberculosos em concentrações sub-inibitórias, a utilização de macrólidos é ainda uma questão em aberto.

- **Linezolida**

Este composto é da família da oxazolidinonas, que atua inibindo um passo na síntese de proteínas, na ligação ribossomal da subunidade 50s.

O PNU100480, um análogo estrutural da linezolida, mostra atividade semelhante à da isoniazida e rifampicina, sendo também eficaz no combate do MBTR. As resistências são raras.

- **Cicloserina**

Sendo um análogo da D-alanina, irá inibir a síntese de peptidoglicano, bloqueando a ação da D-alanina- ligase. Também inibe a D-alanina racemase, envolvida na interconversão de L-alanina e D-alanina.

6- DOTS

A Tuberculose, após ter sido declarada pela OMS, em meados da década de noventa, como uma emergência de saúde pública mundial, levou ao desenvolvimento de uma estratégia com o intuito de reduzir o número de casos desta doença, no mundo. Para o efeito foram, ao momento, incrementadas estratégias- as “DOTS - *Directly Observed treatment short-course*”-, que designam um tratamento de curta duração diretamente observado. Baseia-se, esta prática, em pilares fundamentais, como o compromisso político e financeiro, a deteção de casos e a sua confirmação através de exames bacteriológicos, a padronização dos tratamentos de curta duração e fornecimento regular de fármacos.

7- Novos fármacos, novos alvos, novos mecanismos de resistências

Há novos fármacos a serem propostos como possíveis candidatos no tratamento da tuberculose. A sua forma de atuação irá, em muitos casos, ter um alvo diferente dos outros medicamentos antituberculosos. Ainda assim, estes novos medicamentos já possuem mecanismos de resistência, antes da sua utilização no tratamento.

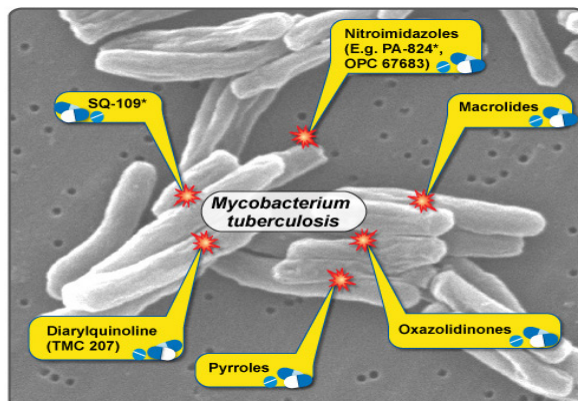


Figura 6- Novos fármacos antituberculosos em desenvolvimento

From:

<http://www.niaid.nih.gov/topics/tuberculosis/understanding/whatistb/visualtour/pages/newdrugs.aspx>

- **Nitroimidazóis**

Os compostos PA-824, uma *nitroimidazo-oxazina*, e o OPC-67683, um *nitroimidazo-oxazina*, mostram atividade contra estirpes do MTB suscetíveis e resistentes aos fármacos clássicos.

O composto PA-824, sendo um nitro-imidazol bicíclico, é um pró-fármaco que necessita de ser metabolizado pelo *Mycobacterium tuberculosis*, para ser ativado. Esta metabolização envolve uma bio-redução efetuada por uma nitroreductase dependente de uma flavina (Rv3547). Este fármaco atua inibindo a síntese proteica e dos lípidos da parede celular.

A resistência a esta molécula estará relacionada com a perda de uma *glucose 6-fosfato desidrogenase* específica ou do seu cofator F₄₂₀ (deazaflavina, que fornece eletrões para a redução). Sendo ambos os compostos essenciais no processo de redução do PA-824, a inexistência de algum deles conferirá resistência ao composto.

O composto OPC-67683, um derivado *nitro-di-hidro-imidazol-oxazole*, inibe a biossíntese dos ácidos micólicos com elevada contra o MTB, inclusive as estirpes multirresistentes. Este é também um pró-fármaco com ativação dependente do MTB. Atua inibindo a síntese de ácidos *metoxi-micólicos* e *ceto-micólicos*, mas não dos ácidos *alfa-micólicos*. Mutações no gene Rv3547 surgem nas estirpes resistentes a este composto.

- **SQ109**

Este é um análogo da 1,2-diamina do etambutol. Embora o seu mecanismo de ação não esteja bem esclarecido, pensa-se que irá interferir na síntese da parede celular das micobactérias, embora de uma forma diferente do etambutol. Nas estirpes resistentes à isoniazida, etambutol e SQ109, há um aumento na regulação do *ahpC*, o que poderá causar a resistência.

- **NAS-21 e NAS-91**

Estes agentes antimetabólicos têm sido utilizados após demonstração da sua potente atividade antimicrobiana. Promove a inibição da biossíntese de ácidos micólicos, alterando profundamente a produção do ácido oleico. O principal alvo poderá ser o *FAZ-II*, codificado pelo RV0636, sendo a resistência provocada pela super-expressão do gene Rv0636.

- **Fenotiazinas**

As fenotiazinas, como a clorpromazina e tioridazina poder-se-ão considerar antagonistas da calmodulina (proteína ligante do cálcio), estando a sua atividade antituberculosa relacionada com a presença da proteína calmodulina-like no bacilo.

- **Benzotiazinonas**

Esta é uma nova classe de agentes antimicobacterianos, com a estrutura da 1,3-benzotiazin-4-ona. O DprE1, subunidade da enzima *decaprenilfosfofosforil-b-o-ribose 2' epimerase*, tem sido identificada como alvo principal. Ainda não foram encontradas resistências a este fármaco.

- **TMC 207**

O composto TMC207/*bedaquilina*, conhecido por R207910, é uma *diaril-alquinolina* com dois centros estrogénicos definidos, R no carbono ligado ao núcleo quinolínico e S no carbono ligado ao hidroxilo, com potente atividade inibitória ao MBT. [25] Este é um composto com elevada atividade. O alvo de atividade deste composto é uma *ATP sintetase* específica do *Mycobacterium* (5-trifosfato de adenosina), uma enzima essencial para a geração de energia no bacilo. A inibição desta enzima conduz a efeitos bactericidas para os bacilos da tuberculose, com ou sem replicação.

A inibição desta enzima, por interação do composto com a bomba de protões, vai impedir a formação do potencial de membrana ou de gradiente químico na constituição de energia da célula bacteriana.

O TMC207 demonstra uma potente atividade inibitória nas estirpes do MTB sensíveis e multirresistentes aos antituberculosos, e também possui uma importante atividade nas estirpes dormentes do bacilo.

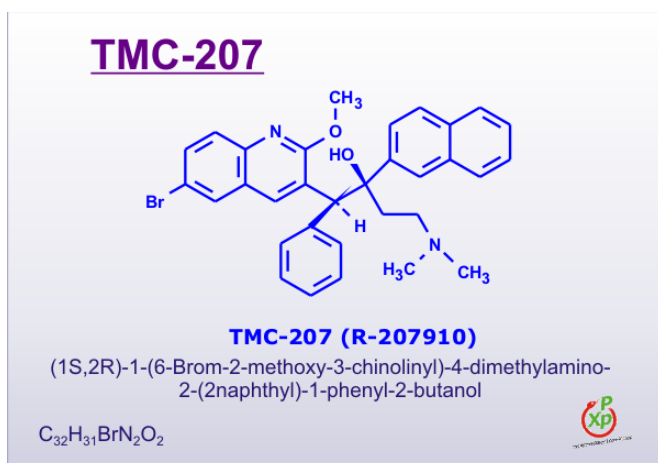


Figura 5 –TMC 207

From: <http://focus-blog.pharmxplorer.at/2009/08/tmc-207-%E2%80%93-seit-etwa-40-jahren-ein-tuberkulostatikum-mit-neuem-wirkmechanismus/>

➤ Relação estrutura-atividade

A atividade destes compostos está relacionada com a configuração dos centros estereogénicos. A configuração R do carbono quiral que está ligado ao núcleo quinolínico, em associação com a configuração S do carbono quaternário adjacente são as responsáveis pelo aumento da atividade antimicrobiana. A existência de halogénios, em particular o bromo, no fenilo do núcleo quinolínico fomenta o aumento da atividade antimicrobiana, bem como a existência do grupo metoxilo no anel piridínico. O aumento da atividade também é incrementado pela ausência de substituintes no fenilo do carbono I e pela presença do grupo naftaleno no carbono 2. Um acréscimo da cadeia alifática entre o carbono 2 e o grupo dietilamina contribui de uma forma negativa para a atividade, bem como a adição de outros grupos que não os metilo no nitrogénio alifático. O despojar da aromaticidade deste anel por adição de grupos com alteração do anel piridínico, também promove a diminuição da atividade.

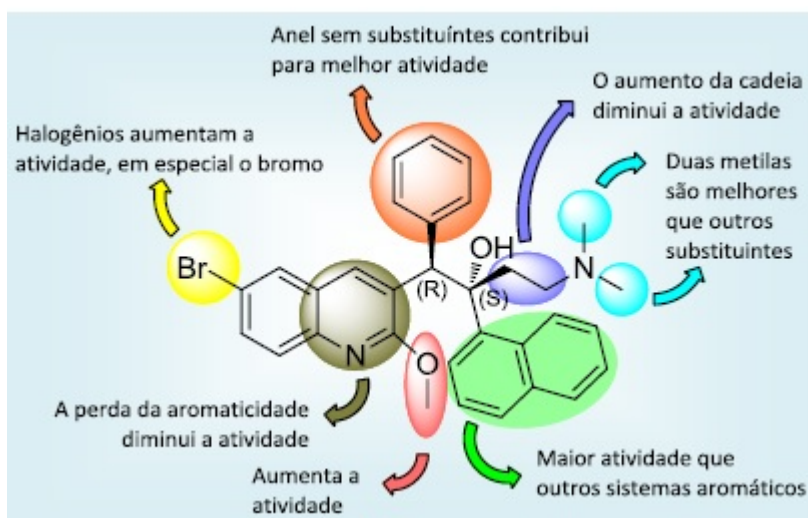


Figura 7: Relação estrutura-atividade da bedaquilina

From: <http://www.uff.br/rvq>

➤ Administração, Farmacocinética e Farmacodinâmica

A bedaquilina é administrada por via oral, sendo atingido o seu pico de concentração cerca de cinco horas após a administração, sendo a sua biodisponibilidade duplicada se for ingerida com alimentos, comparativamente a em jejum. Sofre oxidação principalmente no fígado, pelo Citocromo P3A4 (CYP3A4), a um metabolito menos ativo, o N-monodesmetil (M2). A co-administração de fármacos potenciadores do CYP3A4, como a Rifampicina, reduzirá a eficácia da bedaquilina. Concomitantemente, os fármacos inibidores desta enzima, como

inibidores das proteases, antibióticos macrolídeos e antifúngicos, poderão aumentar as concentrações sistêmicas e a probabilidade de reações adversas.

A distribuição do fármaco é multifásica, com uma semivida efetiva de 24 horas, o que é substancialmente superior aos outros fármacos antituberculosos.

O tempo de eliminação é muito elevado, cerca de 5 meses, podendo os efeitos adversos do mesmo serem muito prolongados, mesmo após interrupção do tratamento.

Perante os vários estudos de segurança, verificou-se que a farmacocinética não seria influenciada pela idade, sexo e peso corporal. Os indivíduos de raça negra terão menores concentrações de bedaquilina que as outras raças, não existindo alterações nos resultados do tratamento neste subgrupo.

➤ **Estudos de eficácia:**

- ❖ **Estudos pré-clínicos-** O fármaco possui atividade antimicrobiana, em conjunto com a isoniazida, rifampicina e pirazinamida.
- ❖ **Estudos clínicos-** Após demonstração de eficácia do potencial antimicrobiano, por ensaios de fase IIb efetuados, houve aprovação do fármaco pela FDA.

Os estudos de eficácia permitiram concluir que o TMC207 quando administrado a doentes com MDR-TB, e em combinação com outros fármacos antituberculosos, permite o tratamento da TB num maior número de casos, havendo diminuição da duração do tratamento. Nos regimes terapêuticos em que o fármaco é incluído, há uma menor incidência de resistências, o que indicia que ao introduzi-lo poder-se-á evitar o crescimento de resistências. ^[26]

➤ **Segurança e tolerabilidade**

As reações adversas comumente palpáveis são náuseas, artralgia e dor de cabeça, hiperuricémia e vômitos. Também a hemoptise e dor no peito são reações relatadas, embora menos frequentes. Alterações do ritmo cardíaco e um aumento do intervalo QT foram também identificadas no decurso do estudo. Em doentes com insuficiência renal ou hepática moderadas verifica-se a necessidade de se proceder a um ajuste posológico. A administração em doentes com insuficiência renal ou hepática grave deverá ser ponderada.

Dever-se-á evitar o álcool e outras drogas hepatotóxicas no momento da administração da bedaquilina.

Foram registadas doze mortes neste estudo, em que dez delas foram no grupo de tratamento com bedaquilina e duas delas do grupo de placebo. A TB foi a causa das duas mortes no grupo placebo e de cinco das dez mortes no grupo de bedaquilina. Neste grupo da bedaquilina, oito das dez mortes ocorreram em conversores de cultura.

➤ **Dosagem, Administração e Precauções**

A forma disponível deste fármaco é em comprimidos de libertação imediata, não revestido, sendo a dose diária recomendada 400mg, durante duas semanas, passando depois a 200mg três vezes por semana, durante 22 semanas, sendo a duração total do tratamento de 24 semanas. A administração deverá ser feita com a ingestão de alimentos, e em combinação com outros medicamentos antituberculosos. ^[27]

O longo tempo de semivida da bedaquilina- cinco anos-, leva-nos à conclusão que tal fármaco irá permanecer no organismo durante um período alargado, o que poderá permitir a dosagem em dias alternados, após duas semanas de administração diária. Contudo, este esquema posológico também poderá interferir com a administração diária dos outros antituberculosos, causando confusão ao utente. Como a bedaquilina permanece no organismo após um longo período de tempo, poderá criar um foco de resistência, principalmente se tiver existido interrupção prematura do tratamento. ^[26]

A monitorização de ECG durante o tratamento deverá ser efetuada para controle das arritmias verificadas.

Se houver aumento para o dobro da bilirrubina total ou um aumento abrupto das transaminases, com persistência para além de duas semanas, o medicamento deverá ser suspenso. ^[28]

➤ **Mecanismos de Resistência**

Estes incluem a modificação do gene alvo *ATP sintetase*. Como nem todos os isolados com elevada concentração mínima inibitória (MIC) apresentam mutações neste gene existirá, certamente, outro mecanismo de resistência. ^[29]

➤ **Bedaquilina e outros fármacos antituberculosos**

Os medicamentos antituberculosos não deverão nunca ser administrados em monoterapia, para que não ocorram resistências. Embora este fármaco pareça seguro e eficaz na maioria dos casos, deverá ser utilizado com precaução com a rifampicina e rifapentina pois reduz a quantidade para metade da bedaquilina, não devendo ser utilizados ao mesmo tempo. Conjuntamente com a Canamicina, a bedaquilina aumenta a quantidade desta, sendo necessário ajustar a dosagem para a eficácia do tratamento. A fluoroquinolona e a moxifloxacina aumentam o QT, sendo problemático para o sistema cardíaco.^[30]

➤ **Sirturo®**

Este fármaco foi desenvolvido pela companhia Johnson & Johnson, ^[31] aprovado nos Estados Unidos pela FDA desde dezembro de 2012. No entanto, a sua utilização só é possível em associação com anti bacilares preexistentes, desenvolvido essencialmente para a TB multirresistente.

Conclusão

À guisa de comentário final direi que:

Com o aumento da MDR-TB e da XDR-TB, por indevida utilização dos fármacos antituberculosos, urge repensar o futuro. Novos fármacos são imprescindíveis e pertinentes para colmatar este problema, não só para evitar a propagação da doença, mas também para diminuir o seu tempo de tratamento, na tentativa de evitar as reações adversas que, muitas vezes, levam à interrupção do mesmo. Os novos fármacos desenvolvidos terão de ser administrados de forma consciente, sempre em combinação com outros, por forma a evitar a resistência. Estes fármacos alternativos só serão utilizados para combater a MDR-TB em adultos, quando todas as outras hipóteses estiverem esgotadas. No futuro, é vital a racionalização do tratamento antituberculoso, pois além de reduzir a mortalidade, permite diminuir a morbidade. Nas últimas décadas têm havido passos significativos dados por algumas empresas farmacêuticas na descoberta de novos fármacos antituberculosos mais eficazes, com um período de tempo de tratamento mais reduzido, e com menos reações adversas.

A segurança e eficácia de TMC207 no tratamento da TB-MR ainda não se encontram bem estabelecidas, sendo necessário aprofundar o estudo deste fármaco. Sendo o mesmo pertencente a uma nova classe de antibióticos, e embora se mostre promissor, antes da generalização da sua utilização, é necessário avaliar a longo prazo os resultados/efeitos do tratamento. Terá de existir controlo dos casos de cura efetiva e as situações em que ocorre falha do tratamento, e/ou recaídas após o ciclo completo da terapêutica. As reações adversas mais narradas, como a hepatotoxicidade e a cardiotoxicidade terão de ser amplamente monitorizadas. As interações farmacológicas deverão também ser consideradas cuidadosamente relatadas. É imperioso encetar e desenvolver estudos em determinados grupos de populações especiais como as crianças, os idosos e doentes que tomem antirretrovirais, com compromisso hepático ou renal graves.

Os estudos disponíveis acerca da utilização de TMC207 são exíguos/escassos, mas no estágio em que a pesquisa se situa parece, salvo melhor opinião, augurar boas perspetivas para que, num futuro não muito longínquo, a utilização do fármaco anteriormente proposto se torne eficaz no combate à MD-TR e, quiçá, numa solução que permita debelar este flagelo social.

A extinção desta doença não passou de pura ilusão. A Tuberculose foi uma doença do passado, é do presente, e por agora, será do futuro. Muito há ainda a fazer para promover a erradicação deste surto. O futuro dependerá da capacidade de evitar a resistência aos fármacos que possam surgir e o diagnóstico dos casos de MDR e XDR-TB terá de ser cada vez mais adequada e precoce. O TMC207 poderá, quem sabe, ser um meio para tornar eficaz esta meta.

- [12] – <http://www.jbc.org/content/287/3/1892>. [Acedido a 02 de maio de 2014].
- [13] – BENTO, J.; SILVA, A. et al.- **Métodos Diagnósticos em Tuberculose**. Acta Med Port 2011; 24: 145-154.
- [14] – SILVA, P.; PALOMINO, J.- **Molecular basis and mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: classical and new drugs**. Antimicrob Chemother. Vol.66, p. 1417-1430 (2011). [Acedido a 2 de Junho de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21558086>
- [15] – ARBEX, M.A.2011.**Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais- parte I: fármacos de primeira linha**. Jornal brasileiro de Pneumologia, 36: 641-656.
- [16] – LEUNG, E.t.; HO, P. L; et al- **Molecular characterization of isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis: identification of a novel mutation in inhA**. Antimicrob Agents Chemother. Vol. 50, nº3 (2006), p.1075-78 [Acedido a 2 de Junho de 2014]. Disponível na Internet: <http://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1426451>
- [17] – TRAORE, H.; FISSETE, K., et al. **Detection of rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from diverse countries by a commercial line probe assay as an initial indicator of multidrug resistance**. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4: 481– 483.
- [18] – ANDRÈ, MOTA,J.2000.**Tratamento Médico da Tuberculose: Os Princípios e os Fármacos**. In.PINA,J. (ed). A Tuberculose na Viragem do Milénio. Lidel, Edições Técnicas, lda; 389-415.
- [19] – MENDES;BERTA.2000.**Reações Adversas aos Antibacilares**. In.PINA,J. (ed). A Tuberculose na Viragem do Milénio. Lidel, Edições Técnicas, lda; 425-440.
- [20] – ARBEX,M.,VARELLA, M., et al; **Drogas antituberculosas: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais**. Parte I: Fármacos de primeira linha Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part I: First-line drugs.
- [21] – MENDES;BERTA.2000.**Reações Adversas aos Antibacilares**. In.PINA,J. (ed). A Tuberculose na Viragem do Milénio. Lidel, Edições Técnicas, lda; 425-440.

[22] – Jornal de Pneumologia; **Drogas antituberculosas: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais.** Parte 2: Fármacos de segunda linha; [Acedido a 10 de maio de 2014]

Disponível em http://jornaldepneumologia.com.br/PDF/2010_36_5_17_portugues.pdf.

[23] – MATHYS,V. et al. 2009.**Molecular genetics of para-aminosalicylic acid resistance in clinical isolates and spontaneous mutants of Mycobacterium tuberculosis.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Vol.53, nº5 (2009), p.2100-09.

[Acedido a 3 de junho de 2014]. Disponível na Internet:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2681553/?tool=pubmed>:

[24] – MENDES;BERTA.2000.**Reações Adversas aos Antibacilares.** In.PINA,J. (ed). A Tuberculose na Viragem do Milênio. Lidel, Edições Técnicas, Ida; 441-445.

[25] – BRANCO, F.S.C. PINTO A. C., et al. **A Química Medicinal de Novas Moléculas em Fase Clínica para o Tratamento da Tuberculose.** *Rev. Virtual Quim.*, 2012, 4 (3), 287-328. Data de publicação na eb: 20 de junho de 2012; [Acedido em 14 de junho de 2014];

Disponível na Internet:

<http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewFile/243/244>

[26] – LESSEM,ERICA; McKENNA, LINDSAY. 2013. **TAG (treatment Action Group) An Activist`s Guide to Bedaquiline (Sirturo)** [Acedido em 12 de maio de 2014]

Disponível na Internet: <http://www.treatmentactiongroup.org/tb/publications/2013/activist-guide-bedaquiline>

[27] – FOX, GREGORY J.; MENZIES,DICK.**A Review of the Evidence for Using Bedaquiline (TMC207) to Treat Multi-Drug Resistant Tuberculosis;** [Acedido em 4 de junho de 2014]. Disponível na Internet:

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40121-013-0009-3>

[28] – International Journal of Drug Development & Research; April-June 2013, Vol. 5, Issue 2. ISSN 0975-9344 | [Acedido em 08 de junho de 2014]

Disponível na Internet <http://www.ijddr.in>

[29] – Resumo das características do medicamento – Anexo I. [Acedido em 07 de junho de 2014]. Disponível na Internet <http://ec.europa.eu/health/documents/community->

[30] – LESSEM, ERICA; McKENNA. 2013. **TAG (treatment Action Group) An Activist`s Guide to Bedaquiline (Sirturo)**. [Acedido em 07 de junho de 2014]. Disponível na Internet <http://www.treatmentactiongroup.org/tb/publications/2013/activist-guide-bedaquiline>

[31] – USA TODAY. FDA approves first new tuberculosis drug in 40 years. [Acedido a 16 de junho de 2014]. Disponível em <http://www.usatoday.com/story/news/nation/2012/12/31/fda-tuberculosis-drug/1800367/>