



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE
NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

MARIA JOÃO MENDES DINIS DOS SANTOS

***NOVAS TERAPÊUTICAS DA TUBERCULOSE
MULTIRRESISTENTE***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DRA. SARA FREITAS**

02/2011

RESUMO

A Tuberculose Multirresistente, definida como tuberculose resistente, pelo menos, à Isoniazida e à Rifampicina, constitui actualmente uma ameaça às estratégias de controlo e erradicação da tuberculose. Em todo o mundo, ela é uma causa importante de morbidade e mortalidade, afectando perto de 2 milhões de pessoas e ocorrendo mais de 400.000 novos casos todos os anos. O desenvolvimento de resistência farmacológica decorre, invariavelmente, da monoterapia, seja porque os regimes terapêuticos são inadequados e mal elaborados, seja por interrupção precoce da terapêutica quando o doente começa com melhorias clínicas, ou descontinuação terapêutica devido a efeitos adversos intoleráveis, longa duração do tratamento ou custos elevados. O tratamento actual disponível para a Tuberculose Multirresistente é, por sua vez, ainda mais difícil de concretizar com sucesso, uma vez que faz uso de fármacos menos eficazes, mais tóxicos e durante mais tempo, o que dificulta em tudo a *compliance* dos doentes. Torna-se, assim, urgente a necessidade de investigar novos compostos que se mostrem activos contra estirpes de tuberculose multirresistentes. Estes novos agentes podem ser sintetizados *de novo* ou corresponderem a fármacos já disponíveis no tratamento de outras doenças, tendo sempre como principal objectivo alcançar novos alvos terapêuticos no interior da bactéria, ou mesmo externos a esta, por forma a actuar por mecanismos de acção a que o bacilo não desenvolveu resistência. Destes novos compostos, pede-se que sejam tão ou mais eficazes do que os fármacos de primeira linha, e menos tóxicos do que os de segunda linha. Apesar de o futuro parecer promissor, a investigação de novas terapêuticas para o tratamento da tuberculose implica grandes investimentos e tempo, de modo a poder assegurar a eficácia e a segurança dos fármacos.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose multirresistente; terapêutica da tuberculose multirresistente; investigação terapêutica; novos mecanismos de acção; novos alvos terapêuticos.

ABSTRACT

Multidrug-resistant tuberculosis, defined as tuberculosis resistant to at least both Isoniazid and Rifampicin, represents a threat to current strategies of control and eradication of tuberculosis. Worldwide, it is a major cause of mortality and morbidity, affecting nearly 2 million people, with more than 4000.000 new cases occurring every year. The development of resistance ultimately results from monotherapy, whether because of inadequate and wrongly elaborated therapy regimens, whether because of early interruption of regimens when the patient begins to feel better, or even because of therapy discontinuation due to intolerable side effects, long duration of the treatment or high costs. On the other hand, the current treatment available for multidrug-resistant tuberculosis is even less successful, since it is based on less effective and more toxic drugs, for longer periods of time, which makes the patient compliance process more difficult. Therefore, there is an urgent need to investigate new compounds that are active against multidrug-resistant strains. These new agents can be synthesized *de novo* or may already be available in the treatment for other diseases, the most important goal being the achievement of new therapeutic targets inside the bacteria, or even outside them, in order to act through new mechanisms to which the bacilli has not yet developed resistance. These new compounds need to be equally or more effective than the first-line drugs and less toxic than the second-line drugs. Though the future seems promising, the research for new regimens in the treatment of tuberculosis demands great investment and time, in order to ensure the efficacy and safety of these drugs.

KEY-WORDS: Multidrug-resistant tuberculosis; multidrug-resistant tuberculosis treatment; therapeutics research; new mechanisms of action; new treatment targets.

GLOSSÁRIO

TB – Tuberculose

MDR-TB – *Multidrug-resistant Tuberculosis*

XDR-TB – *Extensively Drug-resistant Tuberculosis*

BK – Bacilo de Koch

DOT – *Directly Observed Treatment*

TSA – Teste de Sensibilidade Antibiótica

OMS – Organização Mundial de Saúde

CIM – Concentração Inibitória Mínima

IFN – Interferão

IL – Interleucina

NK – *Natural Killer*

VIH – Vírus de Imunodeficiência Humana

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

ÍNDICE

RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	3
GLOSSÁRIO.....	4
ÍNDICE.....	5
1. INTRODUÇÃO.....	7
2. TERAPÊUTICA ACTUAL NA TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE (MDR-TB).....	11
2.1. Grupos de fármacos usados no tratamento da MDR-TB.....	13
2.2. Princípios gerais no desenho de um regime terapêutico no tratamento da MDR-TB.....	15
3. NOVAS TERAPÊUTICAS.....	16
3.1. Oxazolidinonas.....	17
3.1.1. Linezolida e PNU100480.....	18
3.1.2. RBx7644 e RBx8700.....	21
3.2. Nitroimidazóis.....	21
3.2.1. PA-824.....	22
3.2.2. OPC-67683.....	23
3.3. Diarilquinolinas.....	23
3.4. Cirurgia.....	25
3.5. Etilenodiaminas.....	31

3.6. Composto 5.....	32
3.7. Fitoterapia.....	33
3.7.1. Pleuromutilina.....	33
3.7.2. Pacidamicina, Caprazamicina e Capuramicina.....	34
3.7.3 Tiolactomicina, Cerulenina e FAS20013.....	34
3.8. Pirróis.....	35
3.9. Interferão Gama e Alfa.....	35
3.9.1. Interferão Gama.....	38
3.9.2. Interferão Alfa.....	40
3.10. Fenotiazinas.....	41
3.11. Entacapona.....	45
4. CONCLUSÃO.....	47
5. BIBLIOGRAFIA.....	49

1. INTRODUÇÃO

A Tuberculose Multirresistente (MDR-TB) consiste na infecção causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* que é resistente, pelo menos, à Isoniazida e à Rifampicina. A resistência medicamentosa pode ser primária (quando uma estirpe resistente infecta um doente que nunca foi tratado anteriormente) ou adquirida (resistência que se desenvolve durante o tratamento da tuberculose susceptível com um esquema terapêutico inapropriado) ^[11]. Anualmente, a MDR-TB afecta entre 1 e 2 milhões de pessoas em todo o mundo ^[1], com cerca de 425.000 novos casos ^[5]. Aproximadamente 5,3% dos casos de tuberculose (TB) identificados podem ser classificados como multirresistentes ^[59]. A MDR-TB representa, assim, um grave problema de saúde em certas regiões do Mundo, especialmente nos países da antiga União Soviética e em certas partes da Ásia ^[11], fazendo com que a Índia, a China e a Rússia reúnam mais de 62% dos casos de MDR-TB, a nível global ^[15]. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), actualmente, em todo o mundo, a proporção de MDR-TB entre novos casos de TB situa-se entre 0% e 28,3% (Mapa 1) e a proporção de MDR-TB entre casos de TB previamente tratados entre 0% e 61,6% (Mapa 2) ^[12].

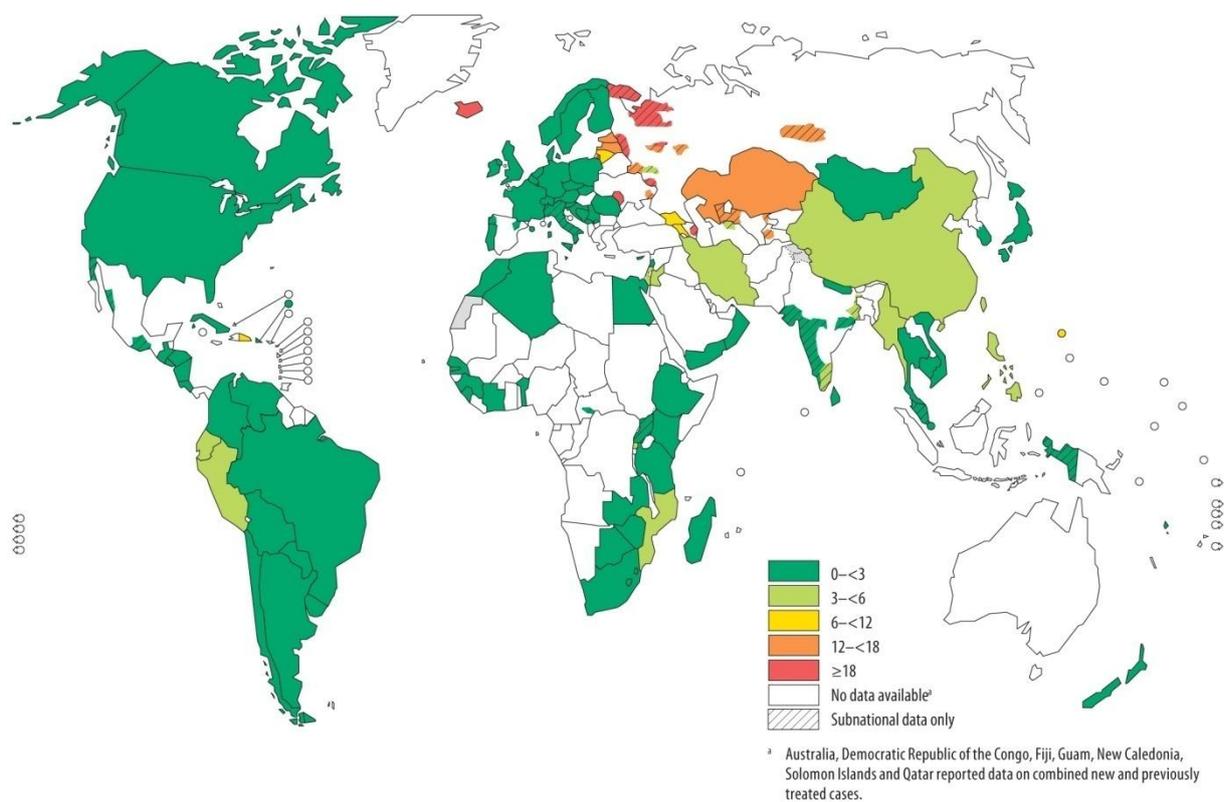
O tratamento médico da MDR-TB apresenta uma taxa de insucesso de 40 a 70% ^[23], sendo que ele é menos bem sucedido em países em desenvolvimento, devido à falta de métodos de diagnóstico rápido, de possibilidade de realização de culturas, de TSA (teste de sensibilidade antibiótica) e de disponibilidade de fármacos de segunda linha ^[4]. Em áreas onde a prevalência inicial de MDR-TB numa população em tratamento para a tuberculose excede os 3%, a taxa de recidiva é superior a 10% ^[6]. O aumento da incidência de estirpes de *M. tuberculosis* resistentes aos fármacos mais eficazes (fármacos de primeira linha) é um importante factor implicado na actual epidemia da tuberculose ^[4], criando um impacto negativo nos esforços de controlo desta doença ^[3] e prova que, quando isoladamente, a

estratégia DOT (*directly observed treatment*) não é capaz de prevenir com sucesso o aparecimento de resistência farmacológica em todos os casos ^[1]. A resistência aos fármacos de primeira linha aumenta a taxa de insucesso terapêutico devido à limitação do número de fármacos disponíveis, baixa eficácia e alta taxa de complicações com os fármacos de segunda linha ^[23].

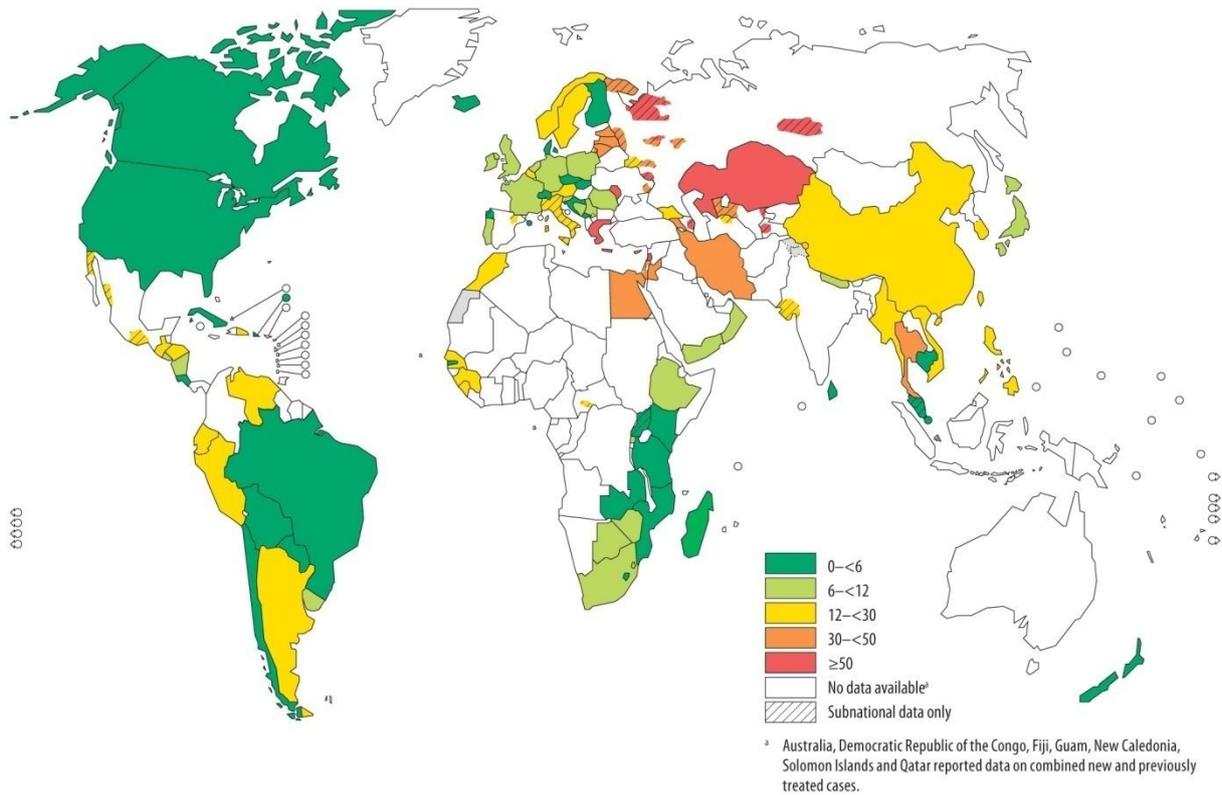
Alguns dos factores mais importantes no desenvolvimento de resistência a fármacos são a presença de cavitações pulmonares, juntamente com baciloscopias e culturas da expectoração positivas, não-adesão à terapêutica devido a vários factores (como o custo dos medicamentos, a longa duração do tratamento, o uso de múltiplos fármacos e as reacções adversas a eles associadas), falhanços terapêuticos, co-infecção pelo VIH (o tratamento concomitante para o VIH pode levar a malabsorção da Rifampicina e Isoniazida, conduzindo a níveis sanguíneos sub-óptimos destes fármacos e facilitando o desenvolvimento de estirpes resistentes), e história de tratamento prévio ^[4]. Um fraco e deficiente controlo no tratamento de tuberculose pan-susceptível é um importante factor de risco para o desenvolvimento de resistência farmacológica ^[1].

Ainda é escassa a informação acerca do modo como se desenvolvem estirpes resistentes, como estas são transmitidas e como estas são diferentes consoante a região do globo. Do mesmo modo, seria importante determinar de que maneira a resposta imunológica do hospedeiro pode contribuir para o desenvolvimento de resistência no tratamento da TB. As respostas a estas questões contribuiriam para a descoberta de novos alvos terapêuticos, assim como para um melhor entendimento do modo de evitar o aparecimento de resistência no futuro ^[31].

Perante o quadro actual no que se refere à epidemiologia da MDR-TB, torna-se imperativo investigar novos compostos que se mostrem activos contra estirpes multirresistentes.



Mapa 1. Distribuição da proporção de MDR-TB entre novos casos de TB. (*Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response.* World Health Organization 2010).



Mapa 2. Proporção de MDR-TB entre casos de TB previamente tratados. (*Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response.* World Health Organization 2010).

2. TERAPÊUTICA ACTUAL NA TUBERCULOSE

MULTIRRESISTENTE (MDR-TB)

O tratamento actual da MDR-TB é dispendioso e complexo ^[2]. O regime terapêutico clássico consiste em, pelo menos, 4 a 5 fármacos a que a estirpe é provavelmente susceptível, incluindo um fármaco injectável, uma fluoroquinolona, e um qualquer fármaco de primeira linha a que a estirpe seja provavelmente susceptível. O reforço com fármacos adicionais pode ter de ser considerado em casos de doença avançada. As recomendações actuais indicam que o tratamento oral da MDR-TB deve durar entre 18 e 24 meses após negatificação das culturas, que devem ser realizadas mensalmente, sendo que o tratamento parentérico deve prosseguir até aos 6 meses ^[1]. Assim, o tratamento eficaz da MDR-TB implica terapia usando vários fármacos de segunda linha, alguns dos quais altamente tóxicos, menos eficazes e mais caros. A duração mínima do tratamento, de pelo menos 18 a 24 meses, é também mais longa, tornando mais difícil a adesão à terapêutica. Outros fármacos, embora não exibindo actividade específica contra o Bacilo de Koch (BK), apresentam actividade importante *in vitro* e *in vivo* e estão a ser usados actualmente no tratamento da MDR-TB como fármacos de terceira linha, incluindo a Claritromicina, a Clofazimina, a Amoxicilina-ácido clavulânico e a Linezolida ^[4].

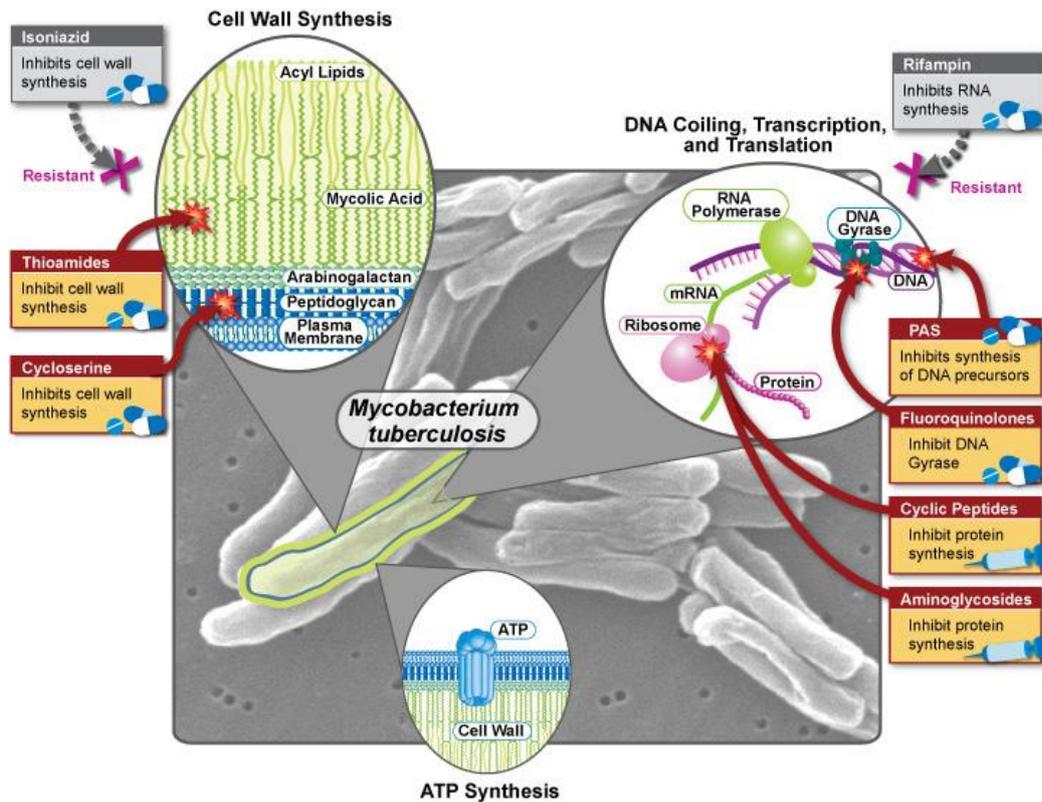


Figura 1. Tuberculose Multirresistente, actuais alternativas terapêuticas e seus mecanismos de acção. Até agora, quando não é possível o uso de Rifampicina e Isoniazida, pelo desenvolvimento de resistência, recorre-se a várias combinações de fármacos de segunda linha, como os Aminoglicosídeos, as Fluoroquinolonas, a Etionamida, o Ácido para-aminosalicílico, a Cicloserina e, mais recentemente, a Linezolid^[41]. (National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Ilustrador: Krista Townsend).

2.1. Grupos de fármacos usados no tratamento da MDR-TB

Para o tratamento da MDR-TB, os fármacos são agrupados de acordo com a eficácia, experiência no seu uso e classe (Tabela 1). Todos os fármacos de primeira linha estão no grupo 1, excepto a Estreptomicina, que é classificada juntamente com outros fármacos injectáveis no Grupo 2. Os fármacos dos Grupos 2-5 (excepto a Estreptomicina) são fármacos de segunda linha, ou de reserva ^[10].

Grupo	Fármacos (abreviações)
Grupo 1: Fármacos 1ª linha orais	<ul style="list-style-type: none">• Pirazinamida (Z)• Etambutol (E)• Rifabutina (Rfb)
Grupo 2: Fármacos injectáveis	<ul style="list-style-type: none">• Canamicina (Km)• Amicacina (Am)• Capreomicina (Cm)• Estreptomicina (S)
Grupo 3: Fluoroquinolonas	<ul style="list-style-type: none">• Levofloxacina (Lfx)• Moxifloxacina (Mfx)• Ofloxacina (Ofx)
Grupo 4: Fármacos bacteriostáticos de 2ª linha orais	<ul style="list-style-type: none">• Ácido para-aminosalicílico (PAS)• Cicloserina (Cs)• Terizidona (Trd)• Etionamida (Eto)• Protionamida (Pto)
Grupo 5: Fármacos com papel incerto no tratamento da MDR-TB	<ul style="list-style-type: none">• Clofazimina (Cfz)• Linezolida (Lzd)• Amoxicilina/ácido clavulânico (Amx/Clv)• Tiocetazona (Thz)• Imipenem/Cilastatina (Ipm/Cln)• Alta dose Isoniazida (alta-dose H)• Claritromicina (Clr)

Tabela 1. Grupos de fármacos usados no tratamento da MDR-TB ^[10].

Os fármacos do Grupo 1 são os mais potentes e mais bem tolerados, e devem ser usados sempre que há evidência da sua eficácia no tratamento de um dado doente em particular. Quando um fármaco deste grupo foi usado num tratamento prévio que falhou, mesmo que os TSA revelem susceptibilidade por parte da estirpe infectante, a sua eficácia deve ser posta em causa. As novas Rifamicinas, como a Rifabutina, apresentam elevadas taxas de resistência cruzada.

Todos os doentes devem receber um fármaco injectável do Grupo 2, se a estirpe for susceptível. Entre os Aminoglicosídeos, a Canamicina ou a Amicacina são a primeira escolha, dado que as taxas de resistência à Estreptomicina na TB resistente é elevada. Para além disso, estes dois agentes são baratos, causam menos ototoxicidade do que a Estreptomicina, e têm sido largamente usados no tratamento da MDR-TB. Uma vez que a Canamicina e a Amicacina mostram ter elevada frequência de resistência cruzada, quando a estirpe é resistente à Estreptomicina e à Canamicina, deve ser usada a Capreomicina.

Todos os doentes devem receber um fármaco do Grupo 3, se a estirpe é susceptível.

As Fluoroquinolonas da nova geração, como a Levofloxacina e a Moxifloxacina, são preferíveis. A Ciprofloxacina não é mais recomendada no tratamento de MDR-TB.

Dentro do Grupo 4, a Etionamida (ou a Protionamida) é muitas vezes adicionada ao regime terapêutico devido aos seu baixo custo. Se o custo não for um factor limitativo, pode ser adicionado em primeiro lugar o Ácido Para-aminosalicílico. Quando são precisos dois fármacos, pode adicionar-se a Cicloserina. A Terizidona pode ser usada em vez da Cicloserina e é considerada igualmente eficaz.

Os fármacos do Grupo 5 não são recomendados pela OMS para uso de rotina no tratameno da MDR-TB, uma vez que a sua contribuição para a eficácia do tratamento da MDR-TB não é ainda clara. Eles podem ser usados quando não é possível desenhar um esquema terapêutico adequado com os fármacos acima referidos, como acontece em doentes com XDR-TB ^[10].

2.2. Princípios gerais no desenho de um regime terapêutico no tratamento da MDR-TB

Os regimes devem consistir em, pelo menos, 4 fármacos comprovadamente eficazes. Muitas vezes é necessário mais do que 4 fármacos, uma vez que a susceptibilidade por parte da estirpe em causa pode ser desconhecida ou os fármacos em causa terem uma eficácia questionável. Cada administração feita ao doente deve ser realizada sob regime DOT ^[10].

Princípios	Comentários
1. Administrar, pelo menos, 4 fármacos com eficácia comprovada	<ul style="list-style-type: none"> • Resistência é reconhecidamente rara; • TSA comprovam susceptibilidade; • O fármaco não é comumente usado na área em causa; • Não há história de tratamento prévio com o fármaco que tenha falhado; não há história de contactos próximos com doentes que tenham resistência ao fármaco.
2. Não administrar fármacos para os quais há a possibilidade de existir resistência cruzada	
3. Excluir fármacos que não são seguros	<ul style="list-style-type: none"> • Qualidade do fármaco é desconhecida; • Alergia ou intolerância; elevado risco de efeitos adversos como insuficiência renal, surdez, hepatite, depressão e/ou psicose).
4. Incluir fármacos dos Grupos 1-5 segundo uma ordem baseada na sua potência	<ul style="list-style-type: none"> • Usar qualquer fármaco do Grupo 1 que seja eficaz; • Usar um Aminoglicosídeo ou Polipeptídeo injectável (Grupo 2), evitando a Estreptomicina; • Usar uma Fluoroquinolona (Grupo 3); • Usar fármacos do Grupo 4 até completar regime com, pelo menos, 4 fármacos eficazes; • Em regimes com menos de 4 fármacos, considerar adicionar dois fármacos do Grupo 5.

Tabela 2. Princípios gerais no desenho de um regime terapêutico no tratamento de MDR-TB ^[10].

3. NOVAS TERAPÊUTICAS

Actualmente, as novas terapêuticas anti-infecciosas são desenvolvidas através de estratégias *de novo* ou através do alargamento da área de acção de compostos químicos disponíveis que têm como alvo terapêutico famílias de proteínas com estruturas e funções semelhantes ou mesmo iguais. A descoberta de fármacos *de novo* envolve técnicas de *screening* na identificação de novos compostos, tanto sintéticos como naturais, que possam ser usados como forma de tratar uma dada doença em causa. No entanto, este processo de desenvolvimento de químicos, primeiro a nível molecular numa fase precoce, e mais tarde em compostos farmacológicos finais é muitas vezes infrutífero. A identificação tanto de alvos moleculares essenciais para a sobrevivência de um agente patogénico, como de compostos que são activos em células intactas, é uma tarefa desafiante. Para além disso, é preciso que se obtenham níveis de eficácia e perfis farmacocinéticos adequados, por forma a alcançar eficácia em pequenos modelos animais de doença. Estes desafios reflectem-se nos elevados custos que envolvem o desenvolvimento de novos fármacos no mercado.

Uma alternativa a este tipo de estratégia consiste numa abordagem mais rápida de alargar as indicações de um fármaco antigo usado no tratamento de outra doença. Isto acontece porque o mesmo fármaco pode ter diferentes alvos de acção e estes alvos de acção podem ser comuns a diferentes células, podendo por isso aplicar-se o mesmo fármaco para alcançar diferentes objectivos. Uma vez que estes fármacos antigos, reconhecidos no tratamento de doenças desde há muito tempo, já foram previamente estudados quanto à sua segurança e biodisponibilidade no ser humano, o tempo dispendido e os custos envolvidos na descoberta destas novas terapêuticas são, assim, significativamente reduzidos, quando comparando com estratégias *de novo* ^[14].

3.1. Oxazolidinonas

As Oxazolidinonas representam uma nova classe de agentes antibacterianos que actuam através de um novo mecanismo de acção que passa pela inibição numa fase precoce da síntese proteica da bactéria, por ligação à subunidade 50S ribossomal ^[64], inibindo a formação do complexo de iniciação ^[19].

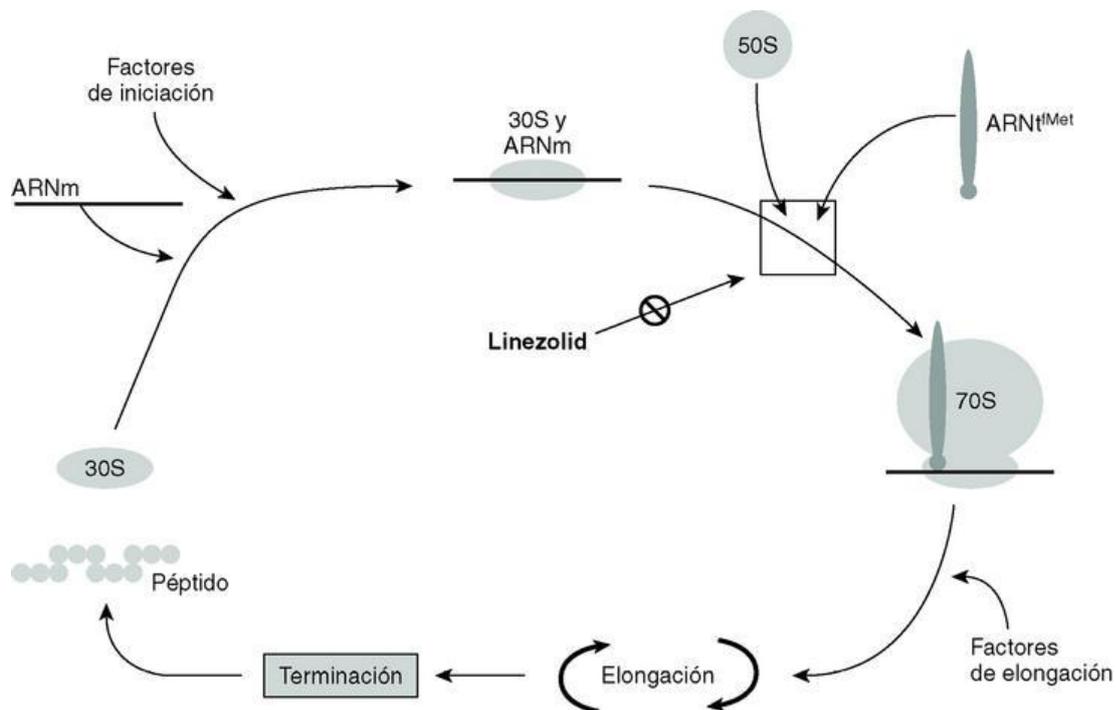


Figura 2. Mecanismo de acção das Oxazolidinonas. As Oxazolidinonas, como a Linezolid, ligam-se à subunidade 50S do ribossoma da célula, inibindo a formação do complexo de iniciação que leva à síntese proteica. (Carmona P. M. *et al.*. *Papel de linezolid en terapéutica antimicrobiana. Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:30-41.)

3.1.1. Linezolida e PNU-100480

Num estudo por Cynamon *et al.* ^[49], foram avaliadas as actividades da Linezolida (PNU-100766; antigo U-100766), Eperezolida (PNU-100592) e PNU-100480 (antigo U-100480) num modelo murino de tuberculose, tendo obtido resultados promissores. O PNU-100480 foi tão activo quanto a Isoniazida, enquanto que a Linezolida foi menos activa do que o PNU-100480 e a Isoniazida. A Eperezolida teve pouca eficácia neste modelo animal, revelando-se menos activo do que a Linezolida ou PNU-100480. Quanto à farmacocinética, o PNU-100480 revelou possuir uma boa absorção. Apesar de a Linezolida ser um fármaco actualmente considerado como de terceira linha no tratamento da tuberculose resistente, este estudo propunha que se investigasse mais aprofundadamente o papel do PNU-100480 no humano, e não o da Linezolida, por esta se mostrar menos activa do que a Isoniazida e do que o PNU-100480, e questionava o facto de, já nessa altura, a Linezolida se encontrar em avaliação clínica e o PNU-100480 não ^[49].

A Linezolida, a única Oxazolidinona comercializada, tem sido usada em combinação no tratamento da MDR-TB, mas a sua contribuição exacta em termos de eficácia nesses regimes não é ainda clara ^[19]. Williams *et al.* ^[19] compararam a farmacocinética e a actividade antituberculosa do PNU-100480 e da Linezolida em diferentes doses, tendo sido possível concluir que a Linezolida apresentava limitada actividade em doses clinicamente relevantes no modelo murino, quando comparado com o PNU-100480, que se revelava como um potente bactericida, mesmo em concentrações baixas. Para além disso, a adição do PNU-100480 melhorou as actividades bactericidas dos regimes contendo fármacos de primeira linha e Moxifloxacina. Quando se testou a combinação de PNU-100480 + Moxifloxacina + Pirazinamida, ou seja, uma combinação que não possui nem Rifampicina nem Isoniazida, aquela foi mais activa do que esta. Tudo isto indica que o PNU-100480 tem o potencial de

permitir um significativo encurtamento da duração do tratamento da tuberculose sensível, assim como multirresistente.

Este estudo prova que, comparando com a Linezolida, o PNU-100480 possui uma actividade bactericida mais potente e é capaz de aumentar significativamente a actividade dos regimes de curta-duração, assim como outras combinações de fármacos antituberculosos de segunda linha. Os achados relacionados com o PNU-100480 são bons indicadores da necessidade e do interesse de uma valiação clínica mais aprofundada deste composto. No entanto, este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, não é possível afirmar com certeza que os resultados obtidos nos ratinhos possam ser extrapolados para os humanos, uma vez que a doença poderá ter diferentes características histopatológicas de uma espécie para a outra, o que poderá conceder diferente susceptibilidade dos organismos ao PNU-100480 e exigir diferente dosagem em humanos. Em segundo lugar, os estudos realizados em modelos de ratos nada informam acerca do perfil de toxicidade do PNU-100480 no modelo humano. É portanto ainda desconhecido se os efeitos tóxicos documentados da Linezolida ocorrerão também com o PNU-100480 ^[19].

Actualmente, embora a Linezolida seja usada no tratamento da MDR-TB ^[8, 30, 19], existe pouca informação disponível acerca de eficácia e segurança de Linezolida como tratamento adjuvante em pacientes com infecções micobacterianas ^[30, 35, 45], sendo que a maioria se refere a *case studies* e *case reports*, escasseando ensaios clínicos randomizados mais aprofundados ^[45]. Nos estudos comparativos, a Linezolida foi administrada apenas em combinação com outros fármacos antimicobacterianos, pelo que o seu potencial e real contribuição no tratamento de doentes com infecções micobacterianas não pode ser claramente estabelecido ^[7, 45, 19]. Por outro lado, vários efeitos adversos da Linezolida foram relatados, alguns graves e frequentes como a mielossupressão e a neuropatia periférica, muitas vezes obrigando à descontinuação do tratamento ^[45]. Após cerca de 2 meses de tratamento com Linezolida, o

risco de efeitos adversos aumenta ^[30]. A ocorrência destes efeitos levanta uma importante questão acerca dos tratamentos prolongados usando a Linezolida ^[8, 35]. A neuropatia periférica poder ser irreversível e a razão mais importante para o desenvolvimento deste efeito adverso é a exposição prolongada à Linezolida exigida pela duração do tratamento da tuberculose, e não pela dose administrada. Para além disto, os efeitos mielossupressores, como leucopenia, trombocitopenia e anemia, muitas vezes exigindo transfusão sanguínea, alertam para o facto de o uso deste composto ter de ser cuidadoso, vigiado e monitorizado de perto. Apesar de, na maioria dos casos, os parâmetros hematológicos recuperarem após cessação da administração, é preciso realizar hemogramas semanais aos doentes, particularmente àqueles que estão a fazer tratamento por mais de 2 semanas ^[36, 45] e este deve ser imediatamente descontinuado se houver evidência de ocorrência de mielossupressão ^[36].

Relatos de casos por Yew *et al.* ^[7] e Nam *et al.* ^[8] referem que a administração diária de metade da dose de Linezolida (600mg i.d.) reduz a toxicidade da medula óssea, mas não a neurotoxicidade, uma vez que ela não é dose-dependente, mas está sim relacionada com a duração do tratamento ^[7]. Williams *et al.* ^[19] referem que é difícil avaliar a significância clínica de reduzir a dose de 600 mg 2 i.d para 600 mg i.d, numa tentativa de abolir os efeitos de toxicidade hematológica que ocorre com o tratamento de longa duração. Num outro estudo retrospectivo, Migliori *et al.* ^[30] concluíram que a administração diária única foi associada a menos efeitos adversos major do que a administração bi-diária, sendo que uma dose menor de Linezolida (600 mg diários) apresenta a mesma eficácia que uma dose maior (1200 mg). Yew *et al.* ^[28] propõem a administração de uma dose de 800 mg de Linezolida, uma vez por dia, nos casos de MDR-TB resistente às Fluoroquinolonas.

A eficácia e tolerabilidade a longo-prazo da Linezolida requerem mais avaliação ^[46], sendo ainda preciso investigar melhor a dose óptima a administrar no tratamento da MDR-TB ^[28].

Uma vez que vários estudos revelaram que o uso da Linezolida a longo-prazo é limitado pela

ocorrência de hemato e neurotoxicidade, é preciso que se investiguem outras oxazolidinonas com actividade *in vivo* mais potente contra o *M. tuberculosis* e com menor risco de toxicidade quando administradas por períodos longos ^[19].

3.1.2. RBx7644 e RBx8700

Num estudo de 2005, Sood *et al.* ^[37] avaliaram duas novas substâncias da família das Oxazolidinonas, o RBx7644 e o RBx8700, quanto à sua capacidade de eliminar isolados de *M. tuberculosis* sensíveis e multiresistentes, para além da sua actividade contra bactérias no interior de macrófagos. Foi possível concluir que a o RBx8700 apresenta uma capacidade bactericida *in vitro* excelente contra estirpes sensíveis e resistentes de *M. tuberculosis* e que quando em associação com outros fármacos, o RBx8700 não apresenta nenhum efeito antagónico.

3.2. Nitroimidazóis

Inicialmente usados como agentes de quimioterapia do cancro, os nitroimidazopiranos demonstraram ter actividade em cultura e *in vivo* contra estirpes de tuberculose, através de um novo mecanismo de acção. Eles actuam por interferência na síntese de proteínas e de lípidos da parede celular bacteriana, provavelmente através da inibição de uma enzima ou de um co-factor responsável pela oxidação dos ácidos hidroximicólico e cetomicólico, e estão dependentes de activação no interior da micobactéria. Ao contrário dos fármacos disponíveis actualmente, os nitroimidazopiranos exibem actividade bactericida tanto contra bacilos da tuberculose em replicação activa como contra bacilos latentes ^[38].

3.2.1. PA-824

Cerca de 100 substâncias derivadas dos Nitroimidazóis foram sintetizadas, sendo que o PA-824 se revelou como o mais promissor ^[38], revelando possuir actividade contra estirpes multirresistentes da tuberculose. O PA-824 revelou ser muito mais activo do que a Isoniazida contra bacilos não-replicativos no modelo animal, ao mesmo tempo que a sua eficácia em termos de redução da carga bacilar, nos modelos animais, é comparável à da Isoniazida ^[38].

Outro estudo por Nuermberger *et al.* ^[39] demonstrou que PA-824 apresenta actividade contra o bacilo tanto na fase inicial do tratamento como na fase de continuação e que, nesta última, se mostra mais activo do que a Isoniazida ou Moxifloxacina e quase tão activo quanto a Rifampicina + Isoniazida, o que sugere que o PA-824 actua contra bacilos persistentes. Deste modo, ele apresenta uma importante propriedade esterilizante dos órgão afectados.

De entre todos os da sua família, este composto possui as propriedades farmacocinéticas mais desejáveis, possuindo, por exemplo, uma boa biodisponibilidade oral nos estudos com modelos animais. O seu limiar de toxicidade é superior a 1000 mg/kg em dose única, e superior a 500 mg/kg quando administrado diariamente durante 28 dias.

Estes dados indicam que existe um bom potencial no uso de PA-824 administrado por via oral, no tratamento da tuberculose ^[38], assim como uma boa perspectiva no que toca à aplicação de PA-824 nos regimes terapêuticos da tuberculose multirresistente como forma de encurtar o seu tempo de duração. É ainda preciso aferir da reprodutibilidade deste composto no ser humano, uma vez que as doses aplicadas em doentes com tuberculose podem ter de ser diferentes daquelas aplicadas nos modelos animais e, assim, terem também efeitos e eficácia diferentes ^[39].

3.2.2. OPC-67683

Segundo um estudo de Matsumoto *et al.* ^[40], este composto possui uma potente actividade *in vitro* contra o *M. tuberculosis*, incluindo estirpes multirresistentes, mesmo por períodos curtos de exposição. Ele revela também possuir um efeito pós-antibiótico prolongado, o que se pensa estar relacionado e ser necessário para reagir contra bacilos latentes. A sua actividade contra o bacilo da tuberculose foi idêntica à da Rifampicina numa concentração muito menor, e foi superior à da Isoniazida e à do PA-824.

A combinação de OPC-67683 com Rifampicina e Pirazinamida foi capaz de erradicar mais rapidamente (cerca de 2 meses mais rápido) bacilos viáveis no pulmão, comparando com o regime *standard* de primeira linha para o tratamento da TB. Para além disso, no modelo do rato, este composto revelou não ser afectado nem afectar enzimas hepáticas, sugerindo que poderá ser útil a sua utilização em combinação com fármacos, incluindo anti-retrovirais, que induzem ou são metabolizados pelo citocromo P450 no fígado.

Este composto não revelou qualquer efeito antagónico quando em combinação com outros fármacos, mostrando mesmo efeitos sinérgicos completos ou parciais quando combinados com a Rifampicina ou Etambutol *in vitro*.

3.3. Diarilquinolinas

O TMC207 (R207910 ou Composto J) é uma Diarilquinolina que apresenta um novo mecanismo de acção consistindo na inibição da sintetase do ATP ^[54], uma enzima essencial à homeostase energética da bactéria ^[57]. Huitric *et al.* ^[57] e Andries *et al.* ^[54] concluíram que este novo composto tem o potencial de inibir *in vitro* tanto estirpes susceptíveis como resistentes do *M. tuberculosis* e que, no modelo animal, o TMC207 é tão activo quanto a

combinação de Isoniazida, Rifampicina e Pirazinamida. Os níveis plasmáticos associados com resultados eficazes em ratos foram bem tolerados em voluntários humanos saudáveis ^[54].

Lounis *et al.* ^[41] administraram TMC207 a ratos infectados com estirpes multirresistentes, durante 2 meses, em monoterapia e em combinação com fármacos de segunda linha (Amicacina, Pirazinamida, Moxifloxacina e Etionamida), regime actualmente recomendado para o tratamento da MDR-TB. O tratamento com TMC207 em monoterapia provou ser tão eficaz como o regime *standard* de primeira linha (Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida) e tão activo como o regime *standard* de segunda linha. A negatificação das culturas de tecido pulmonar foi alcançada após 2 meses de tratamento em quase todos os casos. Estes resultados sugerem que regimes contendo o TMC207 poderão contribuir para a diminuição da duração do tratamento da MDR-TB, ao mesmo tempo que aumentará a eficácia dos regimes de segunda linha para o de uma semelhante ao regime de primeira linha. O estudo provou também que o uso deste novo composto elimina a necessidade de usar a Etionamida, o que se torna desejável devido ao seu risco elevado de otite e nefrotoxicidade e pelo risco de transmissão de VIH, VHB e VHC entre os doentes com MDR-TB que recebem injecções de aminoglicosídeos.

Num estudo clínico de Fase II com duração de 8 semanas, Andreas *et al.* ^[16] administraram TMC207 a um grupo de doentes com MDR-TB recém-diagnosticada, e placebo a um grupo controlo, ao mesmo tempo que se prosseguiu com a administração de uma combinação de 5 fármacos de segunda linha. A adição do TMC207 ao regime terapêutico de base resultou numa mais rápida conversão da cultura da expectoração (48% no grupo do TMC207 vs 9% no grupo controlo), numa diminuição mais rápida das contagens de colónias e numa taxa de negatificação da baciloscopia mais alta (84% no grupo do TMC207 vs 68% no grupo controlo). Os efeitos adversos, na maioria de intensidade ligeira a moderada, foram semelhantes nos dois grupos, incluindo náuseas, surdez unilateral, artralguas, hemoptises, hiperuricémia, dor

das extremidades, rash e toracalgiã. Foi observado um aumento do intervalo QT em ambos os grupos, embora mais pronunciado no grupo do TMC207.

Os achados referente à segurança e eficácia do TMC207 validam o uso da ATP sintetase como novo alvo na terapêutica da tuberculose. No entanto, o seu uso em monoterapia nunca poderia ser considerado pelo risco de selecção de mutantes resistentes ao TMC207 durante a terapia, sendo precisos mais estudos futuros para avaliar as várias combinações de TMC207 com Amicacina, Moxifloxacina, Etionamida e Pirazinamida, por forma a compreender as suas respectivas contribuições na eficácia do tratamento de MDR-TB ^[41]. A notável capacidade esterilizante do TMC207 torna-o num fármaco muito promissor na estratégia de eliminação da TB. Estão a ser pensadas estratégias para implementar o uso de TMC207 em regimes de primeira linha mais curtos e em regimes de segunda linha para infecções multirresistentes. Estudos futuros determinarão o papel do TMC207 num regime de tratamento de curta duração para TB susceptível e num regime para MDR-TB mais eficaz e mais bem tolerado ^[55].

3.4. Cirurgia

A cirurgia para a tuberculose pulmonar foi uma importante forma de tratamento até à introdução dos antibióticos em 1960, quando estes começaram a demonstrar uma taxa de cura superior. No entanto, a emergência de estirpes resistentes à Rifampicina e Isoniazida, assim como o aparecimento de micobactérias atípicas, como a *Mycobacterium avium*, pôs em causa a eficácia da terapêutica médica. Desde então, a opção cirúrgica surgiu de novo como sendo uma modalidade terapêutica necessária ^[20]. Sendo indiscutível que o tratamento de primeira linha da MDR-TB consiste na abordagem médica (apresentando esta uma taxa global de sucesso de 62% ^[18]), estes resultados não são, no entanto, considerados satisfatórios ^[53].

A cirurgia para MDR-TB pode ser considerada como um tratamento adjuvante ^[24, 51] que permite a remoção de uma grande parte da carga bacilar focal e parênquima pulmonar necrótico não-viável ^[24], irreversivelmente destruído, que não responderá à quimioterapia ^[21], com o objectivo de melhorar o tratamento médico ^[18]. No pulmão humano, as mutações que levam ao desenvolvimento de estirpes resistentes ocorrem predominantemente nas cavidades, onde se encontra grande carga bacilar, replicação bacteriana activa e baixa penetração pelos antibióticos ^[22, 24]. O tratamento cirúrgico permite a redução da carga bacteriana ao remover lesões cavitárias ou lobos pulmonares destruídos ^[20], contribuindo para uma menor taxa de recorrência e mortalidade ^[21]. Por outro lado, ao diminuir a carga de bacilos resistentes, permite encurtar e simplificar a terapêutica farmacológica, o que se repercute na diminuição dos custos para o doente e na melhoria da sua *compliance*, para além de diminuir o risco de disseminação do bacilo multirresistente ^[21]. O recurso à cirurgia pode, ainda, controlar complicações de infecção persistente, como sejam hemoptises, fístulas bronco-pleurais, empiema, infecção persistente localizada em pulmões muito destruídos ou distalmente a estenoses brônquicas ^[20], que frequentemente acompanham estádios de doença muito avançados.

A taxa de cura alcançada com a ressecção cirúrgica como terapia adjuvante ao tratamento médico é de 83% a 93%, segundo alguns autores ^[20] e de 88,5% a 95,6%, segundo outros ^[21, 24].

As indicações para submeter um doente com TB a cirurgia são muito diferentes de estudo para estudo. Estas podem ser MDR-TB ^[20, 21]; baciloscopia positiva persistente ^[18, 22, 50]; doentes que não alcançaram conversão da baciloscopia apesar do tratamento médico adequado ^[23]; progressão da doença apesar de terapia de segunda linha ^[21, 51]; elevada probabilidade de recidiva ^[18, 20, 23, 50, 51] (mesmo em doentes com baciloscopia negativa, devido a extensa doença parenquimatosa como bronquiectasias, grandes cavidades ou lobos

destruídos ^[18, 20, 23]); empiema associado ^[18]; doença localizada ^[20, 21, 22, 23, 51]; possibilidade de realizar quimioterapia, pelo menos 3 meses, antes da intervenção cirúrgica ^[20], quando estão disponíveis fármacos eficazes para diminuir a carga bacilar ^[23]; recidivas anteriores em doentes com história de tuberculose e tratamento médico adequado ^[20]; hemoptises de repetição ou infecção secundária ^[21, 51]; adequada reserva cardio-pulmonar que permita a realização da intervenção cirúrgica ^[21, 23]; intolerância à terapêutica médica ^[22]; doença cavitária e destruição pulmonar ou lobar ^[22]; e resistência terapêutica extensa, com grande probabilidade de insucesso terapêutico ou recidiva ^[23]. No que toca a doença pulmonar cavitária bilateral, a selecção de um doente pode recair sobre o estado geral do mesmo e capacidade residual pulmonar esperada após ressecção bilateral ^[23].

Assim como acontece com as indicações, os procedimentos cirúrgicos escolhidos para a realização de ressecções pulmonares dependem do doente, ou seja, da extensão das lesões, das necessidades de maior ou menor remoção de parênquima pulmonar cavitado ou destruído, assim como da reserva funcional cardio-pulmonar esperada no pós-operatório. O objectivo é remover áreas de lesões significativas, tentando ao máximo preservar parênquima viável ^[23].

As técnicas utilizadas podem, então, consistir em pneumectomias, lobectomias ^[18, 20, 21, 22, 23, 24, 47, 48, 50, 53], bi-lobectomias ^[18], segmentectomias ^[18, 23, 24, 47, 48, 50], ressecções em cunha, cavernoplastias ^[53], lobectomias com segmentectomias ^[24, 47, 48, 53] ou com ressecção em cunha ^[53].

Nos vários estudos e relatos, a mortalidade per-operatória varia entre 0% ^[18, 21, 23, 50, 53] e 4,3% ^[20]. A taxa de mortalidade tardia mais alta encontrada foi de 6,8% ^[22], devendo-se esta, maioritariamente, a falência respiratória, acidente cerebro-vascular e enfarte agudo do miocárdio. Outra causa relacionada com a mortalidade tardia foi o desenvolvimento de empiema no pós-operatório ^[51].

A morbidade pós-operatória documentada varia entre 12% [22] e 34,7% [20], devido a fístulas bronco-pleurais [21, 22, 23, 48, 50] (a complicação mais frequente, com uma incidência de 0% a 16,7% [21]), empiema [21, 51], hemorragia pós-operatória [21, 23, 51, 53], falência respiratória [21, 22], infecção da ferida cirúrgica [21, 22, 53], fuga aérea prolongada [20, 21, 23, 53], disseminação broncogénica para o pulmão contralateral [23], hemo e quilotórax [21] e síndrome pós-pneumectomia [51]. Sendo um problema comum a todos os doentes o debilitado estado nutricional, Pomerantz *et al.* [22] implementaram suplementos nutricionais entéricos e parentéricos, numa tentativa de obter um balanço nitrogenado positivo e aumentar os níveis de albumina sérica para ≥ 3 g/dl, melhorando assim as hipóteses dos doentes suportarem a intervenção cirúrgica.

A presença de tuberculose endobrônquica, de uma capacidade vital pré-operatória inferior a 50% e de um baixo valor de VEMS foram consideradas, por Haifeng *et al.* [21], como factores de risco importantes para o desenvolvimento de fístula bronco-pleural, que constitui uma causa importante de morbi-mortalidade. O mesmo estudo sugeria a realização da ressecção de gânglios linfáticos aparentemente afectados na região peri-brônquica, de modo a reduzir a ocorrência de empiema e fístula bronco-pleural. Segundo Sung *et al.* [23], a presença de baciloscopia positiva pré-operatória e a recidiva após conversão inicial daquela foram consideradas como factores de risco associados a uma maior morbi-mortalidade. Por sua vez, Takeda *et al.* [47] identificaram como factores de mau prognóstico a presença de comorbilidades prévias à cirurgia, co-infecção por *Aspergillus*, duração longa da intervenção cirúrgica, necessidade de transfusão sanguínea no decorrer desta e doente do sexo masculino. Para além destes, o sucesso da cirurgia pode também ser afectado pela duração da doença e pela lesão parenquimatosa avançada [23]. Karagöz *et al.* [52] relacionaram a pior resposta ao tratamento com a presença de maior incidência de resistência a um maior número de fármacos, a maior incidência de antecedentes de uso prévio de Protianamida e Ofloxacina, a

maior incidência de envolvimento radiológico extenso e descontinuação da terapêutica devido a efeitos adversos. Foram relacionados com bom prognóstico o envolvimento radiológico limitado e o não-uso prévio de Protionamida [52]. A ressecção incompleta de lesões tuberculosas, especialmente cavidades, mas também nódulos, microcavidades e áreas fibróticas, é um dos factores de risco para recidiva da doença [24].

A cirurgia para a tuberculose pulmonar desempenha actualmente um papel promissor face à emergência de MDR-TB [47]. O objectivo principal da ressecção cirúrgica é a de eliminar lesões evidentes que possam albergar microorganismos viáveis [18]. As taxas de conversão da baciloscopia após cirurgia variam entre 91,1% [21] e 100% [18, 20, 50]. No entanto, estes resultados não são possíveis sem uma terapêutica médica pré e pós-operatória adequadas, que se tornam, assim, obrigatórias [18, 21, 50, 51]. Todos os estudos concordam neste aspecto, mas ainda não está completamente definido a duração aconselhável para o emprego desta quimioterapia, nem que fármacos incluir [18, 23, 53]. Enquanto alguns autores reiteram a necessidade do uso de uma terapêutica médica neo-adjuvante, mas não especificam a sua duração [50, 51], outros sugerem que esta seja administrada, pelo menos, 3 meses antes da cirurgia [20, 22, 23], altura em que a cultura da expectoração e baciloscopia são ou negativas ou com contagens muito baixas do BK [22]. Nos estudos de Shiraishi *et al.* [18] e de Mohsen *et al.* [20], foram usadas Fluoroquinolonas, maioritariamente Levofloxacin e Gatifloxacin, em 66,6% dos doentes, tendo 66,6% destes convertido as suas baciloscopias antes da cirurgia. Quanto ao tratamento médico pós-operatório, alguns estudos preconizam uma duração de administração de 18 a 24 meses [20, 23]; outros de, no mínimo, 24 meses [18, 22]; e outros mesmo que não ultrapassam um período médio de 12 meses [21], sendo que o emprego deste tratamento é independente do perfil baciloscópico do doente após a cirurgia [18]. Park *et al.* [24] põem a hipótese de que em doentes com doença bem localizada, com formação de cavidades confinadas a um porção única do pulmão, apenas escassas populações de bacilos resistentes

permanecem no pulmão após cirurgia resseccional e que, por isso mesmo, podem ser tratados posteriormente com recurso à Isoniazida e Rifampicina. Os resultados deste estudo revelam que um regime terapêutico usando fármacos de primeira linha como tratamento adjuvante (3HREZS/ 3HRES/ 6 HRE), é capaz de inibir o crescimento de qualquer infecção residual em doentes rigorosamente seleccionados, com uma elevada taxa de cura.

O *timing* ideal para a intervenção cirúrgica continua ainda por estabelecer. Pomerantz *et al.* [22] advogam que o momento ideal para cirurgia será após a conversão da baciloscopia e após intensa reabilitação pulmonar. Sugerem também que, apesar dos doentes com MDR-TB estarem normalmente num estado muito debilitado, com pouca reserva funcional, eles podem ser submetidos a cirurgia com uma baixa mortalidade e morbidade aceitável.

A morbi-mortalidade pós-operatória no tratamento de MDR-TB tem vindo a decrescer progressivamente, muito devido à selecção criteriosa dos doentes, ao desenvolvimento das técnicas de anestesia [21, 23], e à terapia médica agressiva e *follow-up* prolongado [22]. As diferenças nas taxas de mortalidade e de morbidade prendem-se, em grande parte, com o estado clínico do doente, em termos do grau de extensão da doença parenquimatosa e da extensão da resistência aos vários fármacos. Isto torna-se difícil de uniformizar entre os estudos por forma a comparar os seus resultados. Para além disso, as indicações para cirurgia consideradas por cada centro e mesmo as razões pelas quais os doentes necessitam de cirurgia variam de estudo para estudo, dificultando ainda mais a análise dos dados. Por outro lado, a terapêutica médica obrigatória a empregar antes e após a intervenção cirúrgica também têm de ser ajustadas a cada doente, consoante os fármacos a que o doentes ainda é sensível. Estes serão, provavelmente, problemas inultrapassáveis, uma vez que será praticamente impossível encontrar dois doentes com exactamente o mesmo estado de progressão da doença, quer clínico quer radiológico, e que sejam resistentes ao mesmo exacto número e tipo de fármacos, por forma a poder comparar os resultados.

Apesar de ainda não haver consenso quanto às indicações para cirurgia e quanto à combinação e duração adequadas da quimioterapia antes e após a cirurgia, a ressecção pulmonar deve ser tida em consideração como uma medida eficaz em combinação com a quimioterapia no tratamento da MDR-TB. A inclusão da cirurgia no tratamento demonstra ser um método terapêutico eficaz na conversão das baciloscopias e na obtenção de taxas de sobrevivência mais altas, o que indica que esta estratégia poderá ser a solução para o tratamento de doentes com MDR-TB ^[53].

A ressecção pulmonar combinada com tratamento farmacológico é uma modalidade terapêutica muito eficaz ^[22], e a mais favorável para doentes com MDR-TB, alcançando resultados satisfatórios ^[48, 50], alta taxa de cura com taxa de complicações aceitável e preservação de parênquima pulmonar ^[51], mesmo nos casos em que apenas restam poucos fármacos a que os doentes ainda são sensíveis ^[47].

Infelizmente, o recurso à cirurgia não pode ser aplicado em todos os casos, como por exemplo numa fase muito avançada da doença, em que existam lesões parenquimatosas extensas e em que a função pulmonar esteja seriamente comprometida, situações em que a ressecção não é mais possível ^[21].

3.5. Etilenodiaminas

Num trabalho de Protopopova *et al.* ^[42], realizou-se a síntese de vários compostos baseados na estrutura 1,2-etilenodiamina do Etambutol, que foram depois testados quanto à sua eficácia contra o *M. tuberculosis*. Perto de 30 destes compostos mostraram possuir uma actividade *in vitro* igual ou superior à do Etambutol. O composto SQ109 foi o que se mostrou mais promissor, com a melhor CIM ^[42] (igual para as estirpes sensíveis e estirpes resistentes ^[43]),

com relativa pouca citotoxicidade, uma capacidade de redução da carga bacilar intracelular de 99% e uma absorção intestinal aceitável ^[42].

O SQ109 actua a nível da parede celular bacteriana, apesar do seu alvo de acção não ser ainda conhecido, e demonstra possuir uma boa actividade *in vitro* contra estirpes multirresistentes de TB ^[43]. O facto de o SQ109 ser eficaz contra estirpes resistentes ao Etambutol sugere que existe um alvo específico de acção diferente, um mecanismo de acção diferente e/ou uma via de activação diferente para o SQ109 e para o Etambutol.

A nível dos pulmões de ratos, o SQ109 teve uma capacidade de redução da carga bacilar equivalente à do Etambutol, embora menor do que a da Isoniazida. Possui propriedades farmacocinéticas desejáveis e uma alta concentração mantida a nível das vias respiratórias. Também demonstra possuir uma boa actividade bactericida dentro de uma margem de segurança aceitável.

Apesar do SQ109 partilhar a mesma estrutura básica do Etambutol, todas as diferenças entre este e aquele sugerem que o SQ109 deva ser considerado um novo fármaco antituberculoso, mais do que um análogo do Etambutol ^[42].

3.6. Composto 5

O composto 5 é um derivado da quinoxalina 1,4-di-N-óxido, activado no interior das bactérias, que mostrou ser activo, tanto *in vitro* com *in vivo*, contra o *M. tuberculosis*, mesmo contra bacilos não-replicativos, e também contra estirpes multirresistentes, incluindo a Quinolonas.

In vivo, o composto 5 mostrou ser activo por via oral e eficaz na redução da carga bacilar, numa dose de 300 mg/kg, não se tendo registado toxicidade. Ele foi activo contra estirpes

resistentes ao PA-824, mostrando não haver resistência cruzada entre estes dois compostos que, assim, se pensa terem vias de activação no interior da bactéria diferentes.

A sua acção também a nível de bacilos não-replicativos prova que a sua activação se dá tanto em bactérias activamente replicativas como não-replicativas, apontando para uma propriedade importante dos derivados do 1,4-de-N-óxido, que se poderá vir a traduzir numa mais rápida esterilização dos tecidos.

A presença de bactérias quiescentes está implicada como sendo o principal factor responsável pela duração prolongada do tratamento da tuberculose. Assim, o facto do Composto 5 actuar a nível destes bacilos, com capacidade importante de esterilização dos tecidos envolvidos, poderá fazer com que o seu uso permita o encurtamento do tempo de tratamento ^[44].

3.7. Fitoterapia

Os produtos naturais representam uma fonte extraordinária de compostos capazes de desenrolar um papel importante no tratamento de várias doenças humanas, sendo, de igual modo, um ponto de partida para a descoberta de novas moléculas com mecanismos de acção inexplorados, essenciais na luta contra a MDR-TB ^[17].

3.7.1. Pleuromutilina

A Pleuromutilina é uma substância que actua pela inibição da síntese de proteínas bacterianas através da interacção a nível dos ribossomas procarióticos. Uma vantagem da utilização da Pleuromutilina como um tuberculostático é o seu mecanismo de acção único, que parece não suscitar resistência cruzada com outras classes de fármacos anti-tuberculosos, sendo, por isso, uma aposta promissora contra a MDR-TB.

3.7.2. Pacidamicina, Caprazamicina e Capuramicina

A Pacidamicina e a Caprazamicina têm como mecanismo de acção a inibição da enzima Translocase I, responsável pela primeira fase de produção da parede bacteriana, ao sintetizar os componentes desta (peptidoglicanos e arabinogalactanos) e sendo por isso muito importante na sobrevivência da bactéria. A Capuramicina também actua pela inibição da Translocase I. Vários análogos deste composto foram sintetizados e avaliados quanto à sua eficácia contra a MDR-TB. Um deles, o RS-118641, está actualmente em estudos de Fase I.

3.7.3. Tiolactomicina, Cerulenina e FAS20013

A síntese bacteriana de ácidos gordos é um mecanismo essencial na sobrevivência das bactérias no interior dos macrófagos. Existem produtos naturais que demonstram actividade contra a enzima sintetase de ácidos gordos (FAS), como a Tiolactomicina, a Cerulenina e o FAS20013. A Tiolactomicina demonstra actividade ligeira contra o bacilo da TB. No entanto, mostra actividade útil contra várias estirpes de *M.tuberculosis* resistentes a outros fármacos. Vantagens do uso de fármacos produzidos à base deste composto são as suas propriedades físicas e farmacocinéticas, como o seu baixo peso molecular, a alta solubilidade na água, as suas propriedades lipofílicas apropriadas, uma boa absorção oral e um perfil de toxicidade reduzido nos modelos de ratinhos. O composto FAS20013 consiste numa β -sulfonil-carboxamida, sintetizado a partir da Tiolactomicina e da Cerulenina, que mostra ter uma boa actividade contra a MDR-TB ^[17].

3.8. Pirróis

O LL-3858 é um derivado pirrólico, cujo mecanismo de acção é ainda desconhecido. Ele demonstrou ter *in vitro* uma actividade sinérgica com a da Rifampicina ^[27]. Encontra-se em desenvolvimento uma combinação de dose fixa contendo o LL-3858 e fármacos de primeira linha ^[26]. Uma vez que o LL-3858 é activo contra estirpes de *M. tuberculosis* resistentes a outros fármacos antituberculosos disponíveis, o alvo de acção no interior da bactéria é provavelmente diferente, o que o torna num interessante novo composto na luta contra a MDR-TB ^[25].

3.9. Interferão Alfa e Gama

A patogénese da TB depende sobretudo da resposta de hipersensibilidade do tipo retardada, com a libertação de citocinas por parte das células efectoras. O mecanismo de resistência à doença por parte do hospedeiro depende da interacção entre os macrófagos e as micobactérias, com a produção de citocinas como a IL-12, o IFN- α , o IFN- γ e a IL-2, moléculas responsáveis pela estimulação da actividade macrofágica, das células Th1 e das células NK ^[33]. Recentemente, os estudos de imunologia moderna permitiram o desenvolvimento de novas abordagens na investigação de terapêuticas para o tratamento de MDR-TB, com base na terapia com citocinas, como o Interferão α e γ ^[34].

O Interferão- γ é uma citocina produzida pelos linfócitos T_{CD4} capaz de activar os macrófagos alveolares, células fagocíticas efectoras importantes na imunidade do hospedeiro contra o bacilo da TB. Ele estimula a síntese de óxido nítrico através de vias essenciais para a morte e inibição do crescimento das micobactérias no interior dos macrófagos ^[9]. O IFN- γ tem sido usado para o tratamento profiláctico de doenças granulomatosas crónicas e o *follow-up* destes

doentes que receberam o IFN- γ durante longos períodos de tempo não revelou nenhuma toxicidade inesperada ^[34].

As espécies de IFN- α humanas formam um grupo heterogéneo de polipeptídeos com peso molecular entre 18 e 22 kDa, todas com capacidade de modular a actividade dos macrófagos ^[33]. Inicialmente considerada uma simples substância antiviral, o IFN- α exibe uma variedade de efeitos biológicos como produção de anticorpos, estimulação da actividade de células NK, apresentação antigénica e fagocitose, para além de regular a função de linfócitos T, em particular os da resposta Th1, associada à regressão da infecção tuberculosa ^[32, 33]. O IFN- α tem a capacidade de aumentar a população de linfócitos T_{CD4} responsável pela produção de IFN- γ que, juntamente com a IL-2, conferem protecção contra a tuberculose ^[32]. Deste modo, o IFN- α aumenta a concentração circulante de IFN- γ , e em conjunto estimulam a resposta dos macrófagos à infecção. O uso destes imunomoduladores terá particular interesse em doentes com MDR-TB, assim como em doentes imunocomprometidos, que se comportam, muitas vezes, como reservatórios de estirpes multirresistentes, uma vez que não conseguem combater eficazmente a infecção ^[33].

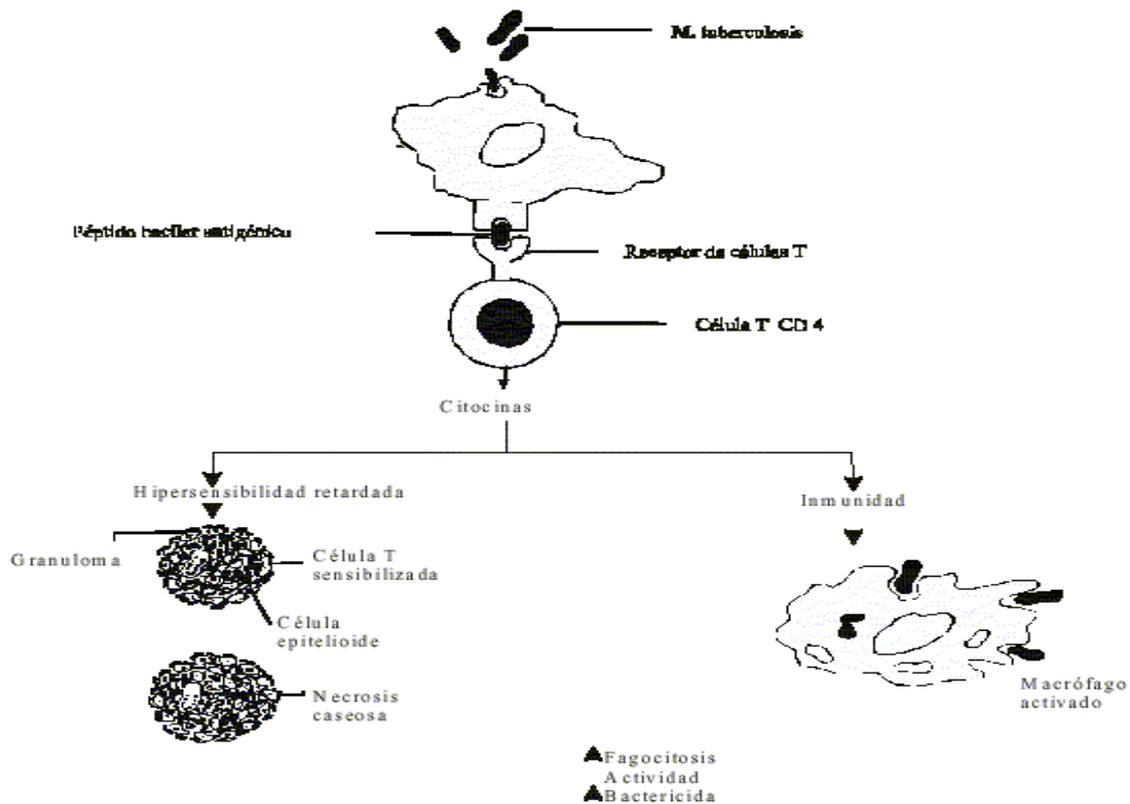


Figura 3. Patogénesis da Tuberculose. Os macrófagos apresentam antígenios do *Mycobacterium tuberculosis* aos linfócitos T_{CD4}, que por sua vez produzem inúmeras citocinas responsáveis pela ativação dos macrófagos, tornando-os mais capazes na eliminação de bacilos, e pela formação de granulomas caseosos. (López E. e Amador Y. *Tuberculosis. Rev Cubana Estomatol.* 2001; 38(1): 33-51.)

3.9.1. Interferão Gama

A terapia actual da MDR-TB consiste na combinação de vários fármacos de segunda e de terceira linha, sendo que a cirurgia pode ser, por vezes, combinada com a quimioterapia. Até agora, no entanto, não existe nenhuma modalidade de tratamento para doentes com MDR-TB refractária, que apresentam culturas e baciloscopias positivas persistentes apesar de terapia prolongada com quimioterapia anti-tuberculosa e que não são candidatos para cirurgia devido à presença de doença bilateral extensa. Foi com isto em mente que Koh *et al.* ^[34] investigaram os efeitos adjuvantes do IFN- γ aerossolizado (2 milhões de UI, 3 vezes/semana, durante 6 meses) administrado a 6 doentes com as características laboratoriais e clínicas descritas anteriormente. A terapia foi bem tolerada por todos os doentes. No fim do tratamento, nenhum doente alcançou negatificação da baciloscopia ou culturas. Apesar destes resultados desencorajadores, 5 doentes obtiveram melhoria radiológica da sua doença pulmonar infiltrativa, alguns mostrando redução do tamanho das cavidades. Um doente conseguiu mesmo obter indicação para ressecção cirúrgica após os 6 meses de inalação de IFN- γ , uma vez que alcançou significativa melhoria clínica e radiológica. Estes dados indicam que a terapia de longa duração com IFN- γ , para além de se mostrar útil no tratamento da MDR-TB, é segura e bem tolerada no ser humano.

Outro estudo por Condos *et al.* ^[9] avaliou a segurança, a tolerabilidade e a eficácia da terapia adjuvante com 500 μ g de Interferão- γ em aerossol, 3 vezes/semana durante um mês, em 5 doentes com MDR-TB. Todos os doentes toleraram bem a terapia e os efeitos adversos foram mínimos, consistindo em mialgias e tosse. O peso corporal manteve-se ou aumentou ligeiramente em todos os doentes. A baciloscopia negativou após 4 semanas de tratamento em todos os doentes. No entanto, os efeitos do Interferão- γ foram curtos, tendo as baciloscopias positivado de novo entre 1 e 5 meses após descontinuação do tratamento, o que pode ser explicado pelo facto do óxido nítrico ter um tempo de semi-vida muito curto. Em 2 doentes,

as imagens radiológicas pulmonares após tratamento foram consideradas como significativamente melhores do que antes do tratamento, e em 3 doentes ocorreu redução no tamanho das lesões cavitárias. Após o início do tratamento com Interferão- γ via aerossol, foi evidente um decréscimo na carga bacilar: durante o período de tratamento, todos os doentes apresentaram baciloscopias negativas e o tempo necessário para obter uma cultura positiva aumentou quase uma semana, de 17 para 24 dias, apesar de estes valores não serem estatisticamente significativos.

Comparando estes dois estudos que usaram o IFN- γ aerossolizado, é possível concluir que os resultados obtidos diferem, o que pode ser explicado pelo facto dos doentes seleccionados apresentarem doença em estadios diferentes e a posologia do tratamento com IFN- γ ter sido distinta.

Noutro estudo por Park *et al.* ^[13], foram administrados 2 milhões de UI de IFN- γ desta vez por via subcutânea, 3 vezes/semana, durante 24 semanas, a 8 doentes com MDR-TB. Todos os doentes tinham, no início do estudo, baciloscopias positivas para estirpes de MDR-TB, e nenhum sofreu conversão durante o tratamento com IFN- γ subcutâneo, nem nenhum mostrou aumento do tempo de crescimento de cultura, o que traduz uma ineficácia na redução da carga bacilar. O peso corporal manteve-se inalterado ou diminuiu ligeiramente em todos os doentes. Nenhum doente apresentou melhorias a nível radiológico e os estudos microbiológicos revelaram que não houve aumento da resposta imune proliferativa de linfócitos T_{CD4} durante o período do tratamento. Os efeitos adversos observados foram cefaleias, febre, mialgias, náuseas e vómitos. Metade dos doentes descontinuou o tratamento devido a efeitos adversos intoleráveis e persistentes, como náuseas e vómitos severos e/ou febre alta intermitente. Assim, neste estudo, a administração subcutânea de IFN- γ não resultou numa melhoria significativa dos parâmetros clínicos ou radiológicos dos doentes. Estes resultados contrastam com os de estudos que usaram IFN- γ sob a forma de aerossol e que revelaram um aumento da

resposta imune local com a sua administração e uma melhoria clínica/radiológica. Para além disso, nesses estudos, os efeitos adversos sistémicos foram mínimos, se não mesmo inexistentes, ao contrário do que aconteceu neste estudo, em que, inicialmente, os efeitos foram razoavelmente tolerados, mas que, com o decorrer do tempo, se foram agravando, levando à descontinuação da terapia em metade dos doentes a partir das 15 semanas de administração.

Sendo possível concluir que a administração de IFN- γ aerossolizado é melhor do que a administração por via subcutânea, é, no entanto, ainda preciso investigar mais esta citocina para que se conheça melhor o seu mecanismo de acção, as indicações precisas para selecção de doentes e qual a duração e dose óptimas do tratamento. Apesar da experiência clínica do IFN- γ no tratamento da tuberculose ser ainda escassa, ele poderá vir a ter um papel importante em doentes que seriam de outro modo candidatos para cirurgia, não fosse terem doença pulmonar destrutiva extensa. Assim, ele pode vir a concorrer como uma terapia adjuvante em doentes que esgotaram as suas opções terapêuticas. Também poderão ter indicação para o seu uso os doentes que apresentam doença pulmonar limitada, com escassa destruição parenquimatosa ou formação de cavidades, como forma de aumentar a sua capacidade de resposta imune ^[34].

3.9.2. Interferão Alfa

O IFN- α pode ser administrado com segurança ao epitélio respiratório das vias respiratórias inferiores sem que ocorram efeitos secundários sistémicos ^[32].

Um estudo por Palmero *et al.* ^[33] avaliou a actividade do IFN- α 2a subcutâneo administrado numa dose de 3 milhões de UI, uma vez por semana, durante 12 semanas, em 5 doentes com resistência a quase todos os fármacos conhecidos para o tratamento da tuberculose. Em 4 doentes foram observados sintomas pseudo-gripais, auto-limitados e não requerendo

tratamento. O uso de IFN- α 2a em doentes com MDR-TB que já não apresentavam resposta à terapêutica prévia, com baciloscopias positivas persistentes e doença pulmonar radiologicamente avançada, conseguiu obter uma negatificação das culturas a longo prazo (27 e 30 meses) em dois dos cinco casos. Obteve-se uma melhoria dos níveis circulantes de células NK assim como da sua actividade, mas não de linfócitos T_{CD4} ou T_{CD8}, apesar de nenhum destes dados ter sido positivamente co-relacionado com a evolução clínica dos doentes.

Noutro estudo, Giosuè *et al.* [32] propõem o uso de IFN- α aerossolizado como terapia adjuvante em indivíduos com estirpes multirresistentes, como forma de melhorar a capacidade de resposta imune dos doentes e, assim, melhorar a evolução da doença, para além de haver a possibilidade de o emprego desta citocina permitir a diminuição do tempo de tratamento, o que se revela importante no tratamento da MDR-TB, por forma a melhorar a adesão terapêutica dos doentes.

3.10. Fenotiazinas

As Fenotiazinas são substâncias usadas desde há muito tempo no tratamento da psicose [29]. O largo espectro de acção antibiótica da Clorpromazina, a primeira Fenotiazina comercializada, foi primeiramente documentada nos anos 50. Pensava-se que a sua actividade resultava da sua ligação a *penicilin binding proteins*, inibindo, assim, a síntese da parede celular bacteriana. Os efeitos adversos graves, como a hepatotoxicidade e a agranulocitose, associadas ao uso crónico da Clorpromazina na psicose limitaram o seu interesse como um agente antimicrobiano. Nas décadas que se seguiram, foram desenvolvidos vários derivados fenotiazínicos menos tóxicos, incluindo a Tioridazina. A actividade deste composto contra micobactérias ganhou novamente atenção devido à disseminação da MDR-TB a que se assiste actualmente [59].

Os principais efeitos das Fenotiazinas ocorrem a nível da membrana plasmática de células eucarióticas e procarióticas ^[59, 56]. Entre os componentes afectados da membrana das células procarióticas estão as bombas de efluxo ^[29, 62], a fonte de energia destas células e responsáveis pela manutenção da permeabilidade da membrana ^[56]. Elas conseguem também melhorar a capacidade dos macrófagos de matar microorganismos intracelulares de estirpes susceptíveis e resistentes de TB, ao interferirem no transporte de K^+ e Ca^{2+} dos fagolisossomas que contêm as bactérias, promovendo a acidificação e activação das hidrolases que são posteriormente responsáveis pela morte do microorganismo ^[29]. A exposição de células imunes à Tioridazina mostrou promover a libertação de citocinas envolvidas na montagem da resposta às micobactérias ^[59].

As Fenotiazinas mostraram possuir actividade *in vitro* contra estirpes susceptíveis e multirresistentes de *M. tuberculosis* ^[60], promover a morte intracelular de estirpes resistentes e curar modelos animais de ratos infectados pelo BK resistente ^[58].

Dentro deste grupo de fármacos, a Tioridazina é o mais eficaz e o menos tóxico, quando usado como antipsicótico ^[59]. Soolingen *et al.* ^[59] administraram uma dose oral de 32 e 70 mg/Kg de Tioridazina em monoterapia e em combinação, durante dois meses, a modelos de ratos com MDR-TB para avaliar a sua actividade. O tratamento com Tioridazina, tanto na dose de 32 mg/Kg como na de 70 mg/Kg, resultou numa redução significativa da carga bacilar no pulmão, assim como da extensão de pulmão envolvido. Este efeito foi alcançado tanto com a administração isolada de Tioridazina como incluindo a Tioridazina num regime contendo fármacos de primeira linha (Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida). A actividade da Tioridazina contra os bacilos persistentes (ou quiescentes, considerados responsáveis pelas recidivas tardias da tuberculose pulmonar) implica que a sua junção a um regime de fármacos de primeira linha na TB susceptível poderá prevenir as recidivas e permitir o encurtamento do tratamento, também pelo facto de os seus efeitos serem sinérgicos com os destes fármacos.

Por outro lado, a actividade da Tioridazina, medida pela redução da carga bacilar, parece atingir o seu máximo ao primeiro mês de tratamento, atingindo um *plateau* ao segundo mês. Esta diferença na sua capacidade bactericida ao longo do tempo sugere que diferentes alvos são seleccionados em diferentes alturas ou que a disponibilidade de um único alvo importante difere ao longo do tempo. A exposição prolongada à Tioridazina pode conduzir a uma inactivação parcial dos macrófagos, o que pode explicar o *plateau* de actividade, por, supostamente, poder afectar ou contrariar a resposta imune das células T contra as micobactérias. A aquisição de resistência à Tioridazina é uma explicação menos provável para o fenómeno de redução da actividade bactericida ao longo do tempo, uma vez que a Tioridazina tem múltiplos mecanismos de acção, pelo que não é provável a ocorrência de mutações no genoma do *M. tuberculosis* que induzam resistência. Isto deverá ser mais bem estudado no futuro.

Amaral *et al.* ^[61] concluíram que as estirpes multirresistentes do BK podem ser mortas por concentrações médias de Tioridazina inferiores às presentes no plasma de doentes psicóticos tratados com este agente. Os autores não sugerem que se faça o seu uso indiscriminado. No entanto, há circunstâncias em que não existem mais alternativas terapêuticas e em que o doente tem um prognóstico desfavorável, com morte iminente e inevitável ^[52]. Para estas situações, deve ser considerado o uso de Tioridazina como forma de “terapia de compaixão” ^[56, 52]. Os mesmos autores advogam que o uso da Tioridazina tem uma grande probabilidade de curar infecções de MDR-TB ^[56] e apelam para que o seu uso seja iniciado o mais depressa possível, uma vez que a MDR-TB continua a ser uma doença de difícil controlo e que a Tioridazina apresenta uma boa probabilidade de se mostrar eficaz onde outros agentes falharam ^[52]. Actualmente, as Fenotiazinas são usadas no tratamento de doentes com XDR-TB terminal que não respondem à terapêutica antibiótica no Mumbai, na Índia, com base numa “terapia de compaixão”. Apesar de ainda ser cedo para determinar a cura destes

doentes, eles demonstram melhorias no seu apetite, ganho de peso, febre e suores nocturnos, assim como melhoria do componente radiológico ^[58].

A cardiotoxicidade é uma preocupação comum a todas as Fenotiazinas. Em raros casos, a Tioridazina pode induzir episódios de *torsade-de-pointes*, resultando em morte súbita. Este problema torna-se ainda mais complicado pelo facto de outros fármacos envolvidos no tratamento da MDR-TB, como a Moxifloxacina e, em menor grau, a Linezolida, terem demonstrado induzir prolongamento do intervalo QT e episódios de *torsade-de-pointes*. Isto implica que o seu uso combinado pode aumentar o risco de cardiotoxicidade ^[59]. Embora a Tioridazina tenha sido relacionada com a ocorrência de arritmias, prolongamentos do intervalo QT e de eventos de morte súbita, o que suscita relutância no que toca ao seu uso no tratamento da TB ^[29], estes episódios são raros ^[29, 61] e, quando presentes, estão relacionados com o estado cardíaco subjacente do doente, e não com o efeito directo do agente ^[61].

As Fenotiazinas e os seus alvos de acção representam novas e interessantes oportunidades de investigação de novos compostos activos para o tratamento da MDR-TB. A Tioridazina apresenta a vantagem de ser um fármaco conhecido e relativamente barato, para além de já ter sido largamente usado como antipsicótico. O baixo custo torna o seu uso vantajoso em áreas onde o custo dos fármacos de segunda linha é um factor limitativo da sua utilização. Em áreas onde estão disponíveis fármacos de segunda linha, adicionar a Tioridazina a um regime optimizado pode melhorar os resultados do tratamento. A sua actividade contra isolados de estirpes multi e extensivamente resistentes, boa disponibilidade, resultados encorajadores no seu uso como “terapia de compaixão” e ausência de resistência cruzada com fármacos antituberculosos existentes, tornam a Tioridazina num composto que justifica investigação futura. Ao mesmo tempo, será importante pesquisar derivados da Tioridazina mais activos e menos tóxicos ^[59].

A demonstração de que os inibidores do transporte de K^+ e Ca^{2+} aumentam a capacidade de matar bacilos tuberculosos multirresistentes intracelulares por parte dos macrófagos humanos, abre portas para uma abordagem totalmente nova na área do desenvolvimento e investigação de novos fármacos para o tratamento da TB [29, 59]. Não interessará apenas desenvolver compostos que actuam directamente contra as bactérias, mas também que interfiram com o fluxo de transporte de K^+ e Ca^{2+} a nível dos macrófagos, por modo a aumentar a sua capacidade bactericida. A grande expectativa em relação a este mecanismo de acção baseia-se na hipótese de que, como o alvo terapêutico não está na bactéria, mas sim na célula efectora da imunidade, não haverá tão grande probabilidade de se desenvolverem resistências aos fármacos. Assim, a aposta nas Fenotiazinas parece promissora, sendo que estes agentes não são significativamente tóxicos e são eficazmente concentrados pelos macrófagos, causando um efeito localizado a nível do fagolisossoma [29].

3.11. Entacapona

Num estudo realizado com o objectivo de desenvolver novos fármacos a partir de fármacos antigos já conhecidos, através de um sistema computacional que permite prever a afinidade de compostos conhecidos para diferentes alvos de acção terapêuticos, Kinnings *et al.* [14] identificaram a Entacapona e a Tolcapona, fármacos correntemente usados no tratamento da Doença de Parkinson, como possuindo actividade bactericida contra o *M. tuberculosis*. Estes fármacos têm como alvo terapêutico a COMT (catecol-O-metiltransferase), envolvida na degradação dos neurotransmissores catecolaminínicos, como a dopamina. Eles são usados como terapêutica adjuvante na Doença de Parkinson, uma vez que aumentam a disponibilidade da Levodopa, o substrato da COMT. Estes fármacos apresentam também actividade contra a InhA (*enoyl-acyl carrier protein reductase*), essencial na síntese de ácidos

gordos do tipo II (FAS II) e, subsequentemente, na síntese da parede celular das bactérias. A InhA é o alvo de acção da Isoniazida e da Etionamida, mas estes fármacos precisam primeiro de ser activados enzimaticamente para se ligarem à InhA, o que não acontece com a Entacapona e Tolcapona. Assim, esta activação enzimática, que constitui o mecanismo pelo qual as bactérias desenvolvem resistência à Isoniazida, não afecta a acção da Entacapona, tornando as estirpes multirresistentes susceptíveis a este fármaco.

A Entacapona demonstrou reduzir em 99% o crescimento de culturas de *M. tuberculosis* numa CIM muito inferior à necessária para causar citotoxicidade, assim como demonstrou possuir uma capacidade de inibição de 47% numa concentração de 80µM. Uma vez que a Entacapona exhibe um perfil de segurança excelente, com poucos efeitos adversos, é plausível que se torne um composto que lidere uma nova classe de fármacos antituberculosos, nomeadamente na doença multirresistente.

4. CONCLUSÃO

A luta contra a tuberculose e MDR-TB é, agora e cada vez mais, um desafio crescente. A MDR-TB precisa primeiro de ser prevenida a todo o custo, através de boas práticas de controlo e seguimento da tuberculose, como a estratégia DOT. Em segundo lugar, a MDR-TB deve ser controlada eficazmente, com recurso às armas terapêuticas disponíveis. Por último, a investigação deve ser urgentemente estimulada e intensificada, de modo a permitir o diagnóstico e tratamento da tuberculose de uma forma mais acessível do que é hoje ^[3].

Embora ainda não esteja estabelecido quantos dos novos compostos investigados irão demonstrar verdadeira utilidade clínica, existe, actualmente, um maior número de agentes antituberculosos em desenvolvimento do que antigamente ^[11]. Todos os meses, surgem novos artigos de equipas de investigadores descrevendo uma nova substância sintetizada ou testada quanto à sua actividade contra estirpes multirresistentes. Actualmente, procuram-se compostos, sintetizados *de novo*, com mecanismos/alvos de acção diferentes, assim como fármacos antigos já usados no tratamento de outras doenças que possuem alvos de acção aplicáveis ao tratamento antituberculoso. Também a cirurgia desempenha um papel importante na cura de doentes em estadios de doença em que a terapêutica médica não é mais eficaz. Todas estas novas abordagens pretendem, no fundo, culmar o problema das resistências farmacológicas presentes com os fármacos actualmente disponíveis.

Infelizmente, os novos compostos e fármacos não estarão disponíveis num futuro próximo ^[31], uma vez que decorrerão ainda muitos anos antes que a sua eficácia e segurança sejam avaliadas convenientemente e antes que eles estejam disponíveis em centros de escassos recursos, onde o fardo da multirresistência é maior ^[59]. Em certos casos, ainda falta confirmar qual a dose mais eficaz, se esta é segura, qual a duração do tratamento mais indicada, e qual o período de *follow-up* ideal, uma vez que a avaliação de novos compostos antituberculosos é

limitada pela falta de medidas fiáveis que consigam prever a probabilidade de cura clínica e de recidiva ^[16]. São necessários mais estudos usando regimes de vários fármacos que incluam estes novos compostos, por modo a aferir da sua real contribuição em termos de eficácia no tratamento da MDR-TB.

5. BIBLIOGRAFIA

- [1] Mitnick CD, Appleton SC, Shin SS. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Semin Respir Care Med* 2008; 29(5): 499-524.
- [2] Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, Gandhi NR, Galvani AP. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009; 9(3): 153-61.
- [3] Espinal M, Raviglione MC. From threat to reality: the real face of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(3): 216-7.
- [4] Ahmad S, Mokaddas E. recent advances in the diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Respir Med* 2009; 103(12): 1777-90.
- [5] Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, Laserson KF, Holtz TH, Finlay A, Castro KG, Weyer K. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. 2007; 196 Suppl : S86-107.
- [6] Chang KC. Standardized regimens and the emergence of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(6): 517-8.
- [7] Yew WW, Chau CH, Wen KH. Linezolid in the treatment of 'difficult' multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(3): 345-6.

- [8] Nam HS, Koh WJ, Kwon OJ, Cho SN, Shim TS. Daily half-dose linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33(1): 92-3.
- [9] Condos R, Rom WN, Schluger NW. treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon- γ via aerosol. *Lancet* 1997; 349: 1513-5.
- [10] Treatment of tuberculosis: Guidelines. Fourth edition. World Health Organization 2010.
- [11] Harrison Medicina Interna. 17^a edição; McGraw-Hill; 2009.
- [12] Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. World Health Organization 2010.
- [13] Park SK, Cho S, Lee IH, Jeon DS, Hong SH, Smego RA Jr, Cho SN. Subcutaneously administered interferon-gamma for the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2007; 11(5): 434-40.
- [14] Kinnings SL, Liu N, Buchmeier N, Tonge PJ, Xie L, Bourne PE. Drug discovery using chemical systems biology: repositioning the safe medicine Comtan to treat multi-drug and extensively drug resistant tuberculosis. *PLoS Comput Biol.* 2009; 5(7).
- [15] D'souza D T, Mistry N F, Vira TS, Dholakia Y, Hoffner S, Pasvol G, Nicol M, Wilkinson R J; High levels of multidrug resistant tuberculosis in new and treatment-failure

patients from the Revised National Tuberculosis Control Programme in an urban metropolis (Mumbai) in Western India; *BMC Public Health* 2009; 9: 211.

[16] Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, Pistorius C, Krause R, Bogoshi M, Churchyard G, Venter A, Allen J, Palomino JC, De Marez T, van Heeswijk RP, Lounis N, Meyvisch P, Verbeeck J, Parys W, de Beule K, Andries K, McNeeley DF. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009; 360(23): 2397-405.

[17] Souza MV. Promising candidates in clinical trials against multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) based on natural products. *Fitoterapia* 2009; 80(8): 453-60.

[18] Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H, Tominaga Y, Kariatsumari K, Onda T. Aggressive surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138(5): 1180-4.

[19] Williams KN, Stover CK, Zhu T, Tasneen R, Tyagi S, Grosset JH, Nuermberger E. Promising antituberculosis activity of the oxazolidinone PNU-100480 relative to that of linezolid in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(4): 1314–1319.

[20] Mohsen T, Zeid AA, Haj-Yahia S. Lobectomy or pneumonectomy for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis can be performed with acceptable morbidity and mortality: a seven-year review of a single institution's experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 143(1): 194-8.

- [21] Wang H, Lin H, Jiang G. Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study of 56 cases. *Ann Thorac Surg* 2008; 86(5): 1640-5.
- [22] Pomerantz BJ, Cleveland JC Jr, Olson HK, Pomerantz M. Pulmonary resection for multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 448.
- [23] Sung SW, Kang CH, Kim YT, Han SK, Shim YS, Kim JH. Surgery increased the chance of cure of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 187.
- [24] Park SK, Kim JH, Kang H, Cho JS, Smego RA Jr. Pulmonary resection combined with isoniazid- and rifampin-based drug therapy for patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2009; 13(2):170-5.
- [25] Van den Boogaard J, Kibiki GS, Kisanga ER, Boeree MJ, Aarnoutse RE. New Drugs against Tuberculosis: Problems, Progress, and Evaluation of Agents in Clinical Development. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(3): 849–862.
- [26] Protopopova M, Bogatcheva E, Nikonenko B, Hundert S, Einck L, Nacy CA. In search of new cures for tuberculosis. *Med Chem* 2007; 3: 301-316.
- [27] Ginsberg AM. Emerging Drugs for Active Tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29(5): 552-559.
- [28] Yew WW, Chang KC, Chau CH. What is the optimal dosage of linezolid in treatment of complicated multidrug-resistant tuberculosis? *Eur Respir J* 2009; 34(6): 1492-4.

- [29] Martins M, Viveiros M, Couto I, Amaral L. Targeting human macrophages for enhanced killing of intracellular XDR-TB and MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(5): 569-73.
- [30] Ligliori GB, Eker B, Richardson MD, Sotgiu G, Zellweger JP, Skrahina A, Ortmann J, Girardi E, Hoffmann H, Besozzi G, Bevilacqua N, Kirsten D, Centis R, Lange C; TBNET Study Group. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2009; 34(2): 387-93.
- [31] Fauci AS, NIAID Tuberculosis Working Group. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Research agenda and recommendations for priority research. *J Infect Dis* 2008; 197(11): 1493-8.
- [32] Giosuè S, Casarini M, Alemanno L, Galluccio G, Mattia P, Pedicelli G, Rebek L, Bsetti A, Ameglio F. Effects of aerosolized interferon- α in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1156-62.
- [33] Palmero D, Eiguchi K, Rendo P, Castro Zorrilla L, Abbate E, Gonzalez Montaner LJ. Phase II trial of recombinant interferon-alpha2b on patients with advanced intractable multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: long-term follow-up. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 214-8.
- [34] Koh WJ, Kwon OJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Lee NY, Kim TS, Lee SK. Six-month therapy with aerosolized interferon-gamma for refractory multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *J Korean Med Sci* 2004; 19: 167-71.

- [35] Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Pérez-Fernandez Turégano C, García De Viedma D, Díaz-Infantes M, Marín-Arriaza M, Bouza E. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 416-7.
- [36] French G. Safety and tolerability of linezolid. 2003;51 Suppl 2:ii45-53.
- [37] Sood R, Rao M, Singhal S, Rattan A. Activity of RBx 7644 and RBx 8700, new investigational oxazolidinones, against *Mycobacterium tuberculosis* infected murine macrophages. 2005; 25(6): 464-8.
- [38] Stover CK, Warren P, VanDevanter DR, Sherman DR, Arain TM, Langhorne MH, Anderson SW, Towell JA, Yuan Y, McMurray DN, Kreiswirth BN, Barry CE, Baker WR. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 2000; 405: 962-6.
- [39] Nueremberger E, Tyagi S, Tasneen R, Williams KN, Almeida D, Rosenthal I, Grosset JH. Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1522-4.
- [40] Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, Sasaki H, Shimokawa, Komatsu M. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivate with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med* 2006; 3: e466.

- [41] Lounis N, Verizis N, Chauffour A, Truffot-Pernot C, Andries K, Jarlier V. Combinations of R201910 with drugs used to treat multidrug-resistant tuberculosis have the potential to shorten treatment duration. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3543-7.
- [42] Protopopova M, Hanrahan C, Nikonenko B, Samala R, Chen P, Gearhart J, Einck L, Nancy CA. Identification of a new antitubercular drug candidate, SQ109, from a combinatorial library of 1,2-ethylenediamines. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 968-74.
- [43] Nikonenko BV, Protopopova M, Samala R, Einck L, Nancy CA. Drug therapy of experimental TB: improved outcome by combining SQ109, a new diamine antibiotic with existing TB drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1563-5.
- [44] Villar R, Vicente E, Solano B, Pérez-Silanes S, Aldana I, Maddry JA, Lenaerts AJ, Franzblau SG, Cho SH, Monge A, Goldman RC. In vitro and in vivo antimycobacterial activities of ketone and amide derivatives of quinoxaline 1,4-di-N-oxide. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 547-54.
- [45] Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with atypical mycobacterial infections: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 606-611.
- [46] Park IN, Hong SB, Oh YM, Kim MN, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim DS, Kim WD, Shim TS. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 701-704.

- [47] Takeda S, Maeda H, Hayakawa M, Sawabata N, Maekura R. Current surgical intervention for pulmonary tuberculosis. 2005; 79(3): 959-63.
- [48] Kir A, Inci I, Torun T, Atasalihi A, Tahaoglu K. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. 2006; 131(3): 693-6.
- [49] Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. Activities of several novel Oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43(5): 1189–1191.
- [50] Shiraishi Y, Nakajima Y, Katsuragi N, Kurai M, Takahashi N. Resectional surgery combined with chemotherapy remains the treatment of choice for multidrug-resistant tuberculosis. 2004; 128(4): 523-8.
- [51] Kang MW, Kim HK, Choi YS, Kim K, Shim YM, Koh WJ, Kim J. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. 2010; 89(5): 1597-602.
- [52] Amaral L, Martins M, Viveiros M, Molnar J, Kristiansen JE. Promising therapy of XDR-TB/MDR-TB with thioridazine an inhibitor of bacterial efflux pumps. 2008; 9(9): 816-9.
- [53] Park SK, Lee CM, Heu JP, Song SD. A retrospective study for the outcome of pulmonary resection in 49 patients with multidrug-resistant tuberculosis. 2002; 6(2): 143-9.
- [54] Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Göhlmann HW, Neefs JM, Winkler H, Van Gestel J, Timmerman P, Zhu M, Lee E, Williams P, de Chaffoy D, Huitric E, Hoffner S,

Cambau E, Truffot-Pernot C, Lounis N, Jarlier V. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. 2005;307(5707):223-7.

[55] Matteelli A, Carvalho AC, Dooley KE, Kritski A. TMC207: the first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs. 2010; 5(6): 849-58.

[56] Amaral L, Martins A, Molnar J, Kristiansen JE, Martins M, Viveiros M, Rodrigues L, Spengler G, Couto I, Ramos J, Dastidar S, Fanning S, McCusker M, Pages JM. Phenothiazines, bacterial efflux pumps and targeting the macrophage for enhanced killing of intracellular XDRTB. 2010; 24(4): 409-24.

[57] Huitric E, Verhasselt P, Andries K, Hoffner SE. In vitro antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(11): 4202–4204.

[58] Amaral L, Boeree MJ, Gillespie SH, Udwadia ZF, van Soolingen D. Thioridazine cures extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) and the need for global trials is now! *Epub* 2010; 35(6): 524-6.

[59] Van Soolingen D, Hernandez-Pando R, Orozco H, Aguilar D, Magis-Escurra C, Amaral L, van Ingen J, Boeree MJ. The antipsychotic thioridazine shows promising therapeutic activity in a mouse model of multidrug-resistant tuberculosis. 2010; 5(9): e12640.

[60] Bettencourt M V, Bosne-David S, Amaral L. Comparative in vitro activity of phenothiazines against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 69-71.

[61] Amaral L, Viveiros M, Kristiansen JE. "Non-Antibiotics": alternative therapy for the management of MDRTB and MRSA in economically disadvantaged countries. 2006; 7(7): 887-91.