



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Juliana Salvado de Carvalho

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Tuberculose Multirresistente, uma ameaça à saúde pública” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob a orientação da Dra. Maria João Coelho Tavares Madeira Grilo, do Dr. Jorge Manuel Gonçalves Aperta e da Professora Doutora Sara Margarida dos Santos Domingues apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Juliana Salvado de Carvalho

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Tuberculose Multirresistente, uma ameaça à saúde pública” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob a orientação da Dra. Maria João Coelho Tavares Madeira Grilo, do Dr. Jorge Manuel Gonçalves Aperta e da Professora Doutora Sara Margarida dos Santos Domingues apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

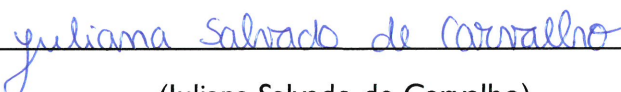
Setembro 2022

Declaração

Eu, Juliana Salvado de Carvalho estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017256820, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Tuberculose Multirresistente, uma ameaça à saúde pública” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 01 de setembro 2022.



(Juliana Salvado de Carvalho)

Agradecimentos

À minha avó Teresa, por sempre me fazer sentir protegida, guiada e amada.

Aos meus pais, por acreditarem em mim e por todo o esforço para com a minha educação.

À minha irmã, o meu verdadeiro refúgio, por toda a compreensão, amor e motivação.

Ao meu afilhado Afonso, por toda a alegria e momentos de ternura.

Às amigas que a faculdade me proporcionou, pela partilha, carinho e união.

Aos amigos de sempre, com os quais pude crescer, apesar da separação física.

À Professora Doutora Sara Domingues, por toda a disponibilidade e apoio.

A toda a equipa da Farmácia da Sé, pela aprendizagem e dedicação.

Aos Farmacêuticos dos Hospital Sousa Martins, pelos ensinamentos partilhados.

A Coimbra, por uma amor que não foi à primeira vista, mas que lá no fundo será sempre amor.

A todos, o meu sincero obrigada!

Índice

PARTE I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Agradecimentos	3
Lista de Abreviaturas	8
1. Introdução	9
2. Análise SWOT	10
2.1. Pontos Fortes	10
2.1.1. Equipa – Integração e Acompanhamento	10
2.1.2. Localização da farmácia e Fidelização de utentes	10
2.1.3. Discussão de casos clínicos	11
2.1.4. Preparação de manipulados	11
2.1.5. Implementação do novo sistema operativo do Sifarma	12
2.1.6. Serviços farmacêuticos e Serviços para a promoção da saúde	13
2.1.7. Marketing e Dinamismo da Farmácia	14
2.2. Pontos Fracos	14
2.2.1. Receitas Manuais	14
2.2.2. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário	15
2.2.3. Aconselhamento em dermocosmética	15
2.3. Oportunidades	16
2.3.1. Formação externa	16
2.4. Ameaças	17
2.4.1. Desvalorização do medicamento	17
2.4.2. Medicamentos esgotados	17
3. Considerações Finais	18
4. Referências Bibliográficas	19
5. Anexos - Casos Práticos	20
5.1. Alergias	20
5.2. Pílula do dia seguinte	20
5.3. Dor de garganta	21
5.4. Obstipação	22
5.5. Infecção vaginal	23

PARTE II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas	25
1. Introdução	26
2. Análise SWOT	27
2.1. Pontos Fortes	27
2.1.1. Visão integrada das tarefas diárias nos principais setores dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares	27
2.1.1.1. Gestão e aprovisionamento	27
2.1.1.2. Distribuição	28
2.1.1.3. Farmacotecnia	29
2.1.2. Unidade de Preparação de Citotóxicos	29
2.1.3. Participação no setor da Farmacocinética clínica	30
2.1.4. Realização de uma apresentação ao serviço e pesquisa de conteúdos	31

2.2. Pontos Fracos-----	31
2.2.1. Farmácia Clínica nos Serviços Farmacêuticos do HSM-----	31
2.2.2. Autonomia/Estágio observacional-----	32
2.3. Oportunidades-----	32
2.3.1. Particularidades da medicação de âmbito Hospitalar-----	32
2.3.2. Apresentações externas de novos fármacos no mercado-----	32
2.4. Ameaças-----	33
2.4.1. Contacto do farmacêutico com o doente e a sua integração em equipas multidisciplinares-----	33
2.4.2. Duração do Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar-----	33
3. Considerações Finais-----	34
4. Referências Bibliográficas-----	35
5. Anexos-----	36
PARTE III - “Tuberculose Multirresistente, uma ameaça à saúde pública”	
Lista de Abreviaturas-----	39
Resumo-----	40
Abstract-----	41
1. Introdução-----	42
2. Epidemiologia-----	44
3. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : transmissão, patogénese e resposta imunológica-----	46
4. Resistência à terapêutica antibacteriana em <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -----	49
4.1. Resistência Intrínseca-----	49
4.1.1. Impermeabilidade da parede celular-----	49
4.1.2. Degradação e modificação dos fármacos-----	50
4.1.3. Modificação/Mimetismo do alvo terapêutico-----	50
4.1.4. Efluxo dos fármacos-----	51
4.2. Resistência Adquirida-----	51
4.2.1. Fármacos de primeira linha-----	52
4.2.2. Fluoroquinolonas-----	53
4.2.3. Aminoglicosídeos e capreomicina-----	54
4.2.4. Etionamida-----	55
4.2.5. Ácido para-aminossalicílico-----	55
4.2.6. Cicloserina/Terizidona-----	55
4.2.7. Novos fármacos e fármacos reposicionados-----	55
5. Diagnóstico-----	56
5.1. Diagnóstico da tuberculose-----	56
5.2. Testes de suscetibilidade a antibacilares-----	58
5.2.1. Testes fenotípicos-----	58
5.2.2. Testes genotípicos-----	60
6. Tratamento-----	62
6.1. Tratamento da tuberculose suscetível-----	62
6.2. Tratamento da tuberculose multirresistente-----	63
6.2.1. Coinfeção por Vírus da Imunodeficiência Humana-----	66
7. Prevenção-----	67
8. Medicamentos em desenvolvimento-----	70
8.1. Inibidores da Síntese da Parede Celular-----	70

8.2. Inibição da Síntese Proteica -----	71
8.3. Metabolismo energético -----	72
8.4. Inibição da síntese do ADN-----	72
9. Conclusão e perspectivas futuras -----	73
10. Referências Bibliográficas -----	75
11. Anexos -----	82

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia da Sé

Sob orientação da Dra. Maria João Coelho Tavares Madeira Grilo

Lista de Abreviaturas

COE	Contraceção Oral de Emergência
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) pretende, ao longo de cinco anos, instruir de conhecimento técnico-científico e capacitar futuros profissionais saúde para os diversos domínios do exercício da profissão farmacêutica.¹ Caracterizando-se pela sua vasta abrangência e multidisciplinaridade, proporciona uma visão detalhada do papel do farmacêutico na promoção da saúde pública e no uso racional do medicamento², com particular destaque numa das suas principais áreas de atuação, a Farmácia Comunitária.

A prestação de cuidados de saúde centrados no doente é o foco da atividade do farmacêutico em geral e, particularmente, do farmacêutico comunitário. Como agente de saúde pública por excelência, o farmacêutico comunitário apresenta uma elevada responsabilidade social na prestação de cuidados saúde em proximidade, não só no que à área do medicamento diz respeito, como também nos demais serviços prestados nas farmácias no domínio da promoção da saúde, prevenção da doença e aumento da literacia.³

De forma a introduzir e preparar aos estudantes do MICF para a realidade profissional, o plano de estudos para a formação farmacêutica inclui, em concordância com o n.º 2, do Artigo n.º 44, da Secção 7 da Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de novembro de 2013, um período de estágio obrigatório a ser realizado em Farmácia Comunitária.⁴ Esta fase de formação prática é fulcral para os futuros farmacêuticos, na medida em que permite consolidar o conhecimento previamente adquirido, bem como preparar técnica e deontologicamente para as atividades de âmbito farmacêutico.

Neste sentido, realizei o meu estágio em farmácia comunitária na Farmácia da Sé, no período entre 10 de janeiro de 2022 a 29 de abril de 2022, sob a orientação da Diretora Técnica, Dra. Maria João Grilo, e apoio da restante equipa técnica.

O seguinte relatório, estruturado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) tem como objetivo avaliar de uma forma sucinta e crítica os fatores internos – Pontos Fortes e Pontos Fracos – e fatores externos – Oportunidades e Ameaças – relevantes no desempenho profissional e pessoal do meu estágio curricular na Farmácia da Sé.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Equipa – Integração e Acompanhamento

A equipa técnica da Farmácia da Sé é constituída pela Dra. Técnica, Dra. Maria João Grilo, três farmacêuticas adjuntas, quatro técnicas de farmácia, uma técnica auxiliar de farmácia, uma ajudante técnica responsável pelo *BackOffice* e, ainda, uma profissional direcionada para a área da dermocosmética e uma profissional da vertente da nutrição e dietética. Uma equipa competente, multidisciplinar e dinâmica essencial para o pleno funcionamento da farmácia, dada a sua abrangência no que diz respeito ao fluxo e tipologia de clientes, oferta de produtos e serviços, serviços prestados a lares e entregas domiciliares.

Embora a dimensão da equipa fosse um fator que previamente me deixasse receosa, desde o primeiro dia, fui acolhida com simpatia e sentido de preocupação por todos os elementos. Este facto permitiu-me ultrapassar qualquer medo existente e facilmente integrar-me nas tarefas diárias da farmácia como membro da equipa. A cooperação e a disponibilidade demonstradas pela equipa técnica na transmissão de conhecimentos foram cruciais para a compreensão e execução das tarefas com êxito, inicialmente em relação à área do *BackOffice*, com a receção de encomendas, armazenamento dos produtos, realização do inventário e verificação dos prazos de validade e, posteriormente, no atendimento, onde sempre me foi dado espaço a tirar dúvidas e confirmar as minhas decisões. Este ambiente de aprendizagem gradual permitiu-me adquirir a competência e confiança necessária para proceder ao atendimento de clientes, numa primeira fase sob supervisão de um membro da equipa e, mais tarde, de uma forma autónoma.

2.1.2. Localização da farmácia e Fidelização de utentes

A Farmácia da Sé está situada na Rua Batalha Reis, numa zona privilegiada do centro da cidade da Guarda. Por um lado, encontra-se geograficamente próxima da Unidade de Saúde Local, o Hospital Sousa Martins, e de consultórios especialistas, o que constitui uma vantagem económica para a farmácia e me permitiu responder, no decorrer do estágio, a diferentes necessidades e situações clínicas. Ainda assim, sendo uma farmácia local regista um elevado fluxo de clientes, que na sua maioria são utentes habituais. Desta forma, ao longo dos quatro meses, foi possível ter contacto com diferentes tipos de clientes, desde os de passagem, que se dirigem à farmácia pela sua localização, aos fidelizados para os quais a Farmácia da Sé é, há várias décadas, a sua farmácia de eleição. A existência de programas de fidelidade como o cartão de cliente, protocolos com seguradoras e empresas da cidade são fatores que, aliados

à qualidade do serviço prestado e a relação interpessoal estabelecida com os profissionais da farmácia, reforçam a fidelização de clientes. No contacto com os utentes da farmácia, principalmente nos fidelizados, foi possível perceber a confiança que é depositada no farmacêutico e que vai além do seu conhecimento técnico-científico. A este nível foi-me exigida a adoção de estratégias de comunicação essenciais para criar e manter a relação de confiança com o utente, fazendo-o sentir-se seguro e confortável durante a sua permanência na farmácia.

2.1.3. Discussão de casos clínicos

Embora a Farmácia da Sé apresente um fluxo de clientes intenso e raramente existissem tempos “mortos”, quando estes ocorriam, eram aproveitados da melhor forma possível e tendo sempre em vista a minha evolução enquanto profissional de saúde. Durante estes momentos fui incentivada pela equipa técnica a discutir casos práticos, que simulavam situações reais de aconselhamento farmacêutico. Assim, relembrando conteúdos teóricos abordados ao longo do MICEF, era discutido como identificar cada situação clínica, a terapêutica farmacológica que poderia ser indicada, assim como as medidas não farmacológicas mais importantes a serem referidas no atendimento. Este exercício realizado na área do *BackOffice* revelou-se importantíssimo para perceber quais produtos a aconselhar (tendo em conta a situação clínica, os produtos disponíveis e os mais rentáveis para a farmácia) e, sobretudo, para que, durante os atendimentos, sentisse maior segurança e à vontade.

2.1.4. Preparação de manipulados

A preparação de medicamentos manipulados na farmácia comunitária é seguramente uma prática cada vez menos frequente no dia-a-dia das farmácias. A evolução registada no setor da indústria farmacêutica viabilizou a produção de um arsenal terapêutico capaz de dar resposta às diferentes necessidades farmacológicas, desviando do farmacêutico comunitário uma prática pela qual foi reconhecido durante vários anos. Ainda assim, nos casos de inadequação ou inexistência de medicamentos no mercado farmacêutico capazes de satisfazer as necessidades de um determinado doente, é da responsabilidade do farmacêutico proceder à sua preparação e dispensa, de acordo com a legislação em vigor.⁵

Apesar do número de medicamentos manipulados produzidos na Farmácia da Sé ser relativamente baixo, no decorrer do estágio, tive oportunidade de visualizar e colaborar ativamente na preparação laboratorial de alguns manipulados, como por exemplo a solução alcoólica de ácido bórico à suturação. Participei em todas as etapas deste processo, nomeadamente, a preparação propriamente dita, o acondicionamento, a rotulagem e o preenchimento da respetiva ficha de preparação, com o registo das matérias-primas utilizadas

(quantidade, laboratório de produção, lote e validade), procedimento, controlo de qualidade, prazo utilização, condições de conservação e cálculo do Preço de Venda ao Público.

Assim, a oportunidade de efetuar uma tarefa tão prestigiosa da profissão farmacêutica foi uma mais-valia do meu estágio curricular, onde tive o privilégio de colocar em prática o conhecimento que adquiri na área da galénica e tecnologia, ao longo do MICF.

2.1.5. Implementação do novo sistema operativo do Sifarma®

Um dos pontos fortes do meu estágio curricular foi certamente a possibilidade de trabalhar com os dois sistemas operativos, o Sifarma 2000® e o novo Sifarma®, que decerto virá substituir a versão anterior. Inclusive, tive a oportunidade de contactar não só com o novo Módulo de Atendimento, como também com o Módulo referente às Encomendas.

Quando, em janeiro, iniciei o estágio na Farmácia da Sé, esta apenas trabalhava com o Sifarma 2000®, tendo inicialmente aprendido a realizar todas as tarefas neste sistema. No meu último mês de permanência na farmácia foi introduzido, numa primeira fase, o novo Módulo de Atendimento e umas semanas mais tarde o Módulo das Encomendas. Esta transição foi precedida por uma formação realizada, por via remota, pela *Glintt*® a toda a equipa técnica, incluindo os estagiários, onde foram abordadas as valências do novo Módulo de Atendimento. Esta formação e prática prévia, numa versão teste, foram fundamentais para familiarizar-me com o novo sistema, tornando a transição propriamente dita mais célebre e tranquila.

O novo Módulo de Atendimento trata-se, na minha opinião, de um *software* muito mais simples, intuitivo e prático. Este permite voltar atrás no atendimento, algo que no Sifarma 2000® era limitado e implicava, em certos casos, a anulação da venda, gerando algum incómodo para os utentes, além de facilitar o acesso às observações do cliente e campanhas disponíveis para cada produto, permitir criar várias faturas na mesma venda e uma gestão mais adequada das reservas.

O módulo relativo às encomendas foi introduzido nas últimas semanas de estágio, e sendo esta uma fase de transição para a farmácia, tive apenas oportunidade de observar e ser-me explicado todas as etapas envolvidas neste processo.

No geral, o contacto com o novo sistema operativo, embora apenas durante um mês, foi uma vantagem nesta etapa do meu percurso académico, pois permitiu-me desenvolver autonomia em ambos os *softwares*. É importante realçar o contributo que o conhecimento transmitido sobre o novo módulo de Atendimento na Unidade Curricular de Organização e Gestão Farmacêutica teve para que mais facilmente pudesse compreender as suas

funcionalidades e, assim, pudesse cooperar e debater com a equipa técnica nas situações que levantavam dúvidas.

2.1.6. Serviços farmacêuticos e Serviços para a promoção da saúde

Nos últimos anos, a evolução observada no setor das farmácias comunitárias determinou a ampliação do âmbito da atividade farmacêutica, alterando o foco na dispensa de medicamentos para o cuidado integrado do utente.³ Consequentemente, para dar resposta as necessidades dos utentes, foram alargados, pela Portaria n.º 97/2018, o conjunto de serviços farmacêuticos e serviços para a promoção de saúde que podem ser praticados nas Farmácias Comunitárias.⁶

Na Farmácia da Sé estão disponíveis três gabinetes de atendimento diferenciados, onde são prestados uma grande variedade de serviços ao utente, nomeadamente, a medicação de parâmetros bioquímicos, físicos e fisiológicos, tais como: pressão arterial; glicémia; colesterol total; triglicéridos; Índice de Normalização Internacional e Índice de Massa Corporal, o serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM), entregas domiciliares, consultas de nutrição semanais, em parceria com a Dieta EasySlim®, consultas capilares, em parceria com a Advancis® e é dotada de um gabinete de enfermagem onde é realizada a administração de vacinas não incluídas no Programa Nacional de Vacinação, por enfermeiros ou farmacêuticos credenciados, testes rápidos de antigénio à COVID-19 e a prestação de cuidados no tratamento de feridas.

Ao longo dos quatros meses, fui frequentemente incentivada pela equipa técnica a observar e realizar a avaliação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, tendo tido a oportunidade de, em determinados casos, acompanhar durante a duração do estágio, alguns utentes que habitualmente se dirigem à farmácia para monitorizar fatores de risco associados aos seus problemas de saúde ou parâmetros importantes na gestão da terapêutica. O contacto com o utente fora do ambiente do balcão de atendimento proporciona um aconselhamento mais detalhado, onde calmamente podem ser ouvidas as preocupações do utente e transmitidas as principais medidas para a promoção da saúde e do bem-estar. Sendo este um ponto forte de intervenção farmacêutica na Saúde Pública, a possibilidade de prestar este tipo de serviços foi sem dúvida um ponto extremamente enriquecedor para a minha formação enquanto farmacêutica, por um lado por me permitir estar confortável com os aparelhos utilizados nas medições e respetivas técnicas de utilização e, por outro, por estimular o desenvolvimento das minhas capacidades de comunicação e aconselhamento.

O serviço de PIM é realizado na Farmácia Teixeira, também ela localizada na Guarda e pertencente ao mesmo grupo que a Farmácia da Sé. No estágio foi-me dada a oportunidade de conhecer o local reservado à PIM e acompanhar todas as etapas envolvidas neste processo, desde a gestão prévia da medicação de cada utente, recorrendo ao sistema *Ti-Dose*[®], a organização do *stock*, a preparação propriamente dita com recurso a um robô automático e software *OnCube*[®] e por fim, o processo de validação e respetivo registo. Esta última etapa inclui uma dupla verificação, na qual pude participar, com a devida supervisão farmacêutica. O processo de PIM exige uma logística bem estruturada e deve ser realizado com o máximo cuidado de modo a garantir a estabilidade das formas farmacêuticas e evitar a ocorrência de erros. O contacto com as diferentes etapas deste serviço permitiu-me conhecer qual o papel do farmacêutico no cumprimento destes objetivos, sendo por isso um ponto forte do meu estágio curricular.

2.1.7. Marketing e Dinamismo da Farmácia

Atualmente, a presença da Farmácia da Sé nas redes sociais tem-se revelado uma ferramenta de *marketing* essencial para uma maior proximidade com o cliente, que está cada vez mais presente no mundo digital. Durante o estágio fui frequentemente desafiada a contribuir para o *marketing* digital, com a criação de conteúdos fotográficos para serem utilizados na divulgação dos produtos, serviços, campanhas, promoções em vigor e ações desenvolvidas no seio da farmácia, nas quais também participei ativamente. A possibilidade de realizar esta tarefa e participar nas atividades beneficiou a minha integração na equipa e, especialmente, motivou-me pelo contributo dado para o dinamismo da farmácia.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Receitas Manuais

A portaria n.º 224/2015, que estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde, determina a prescrição médica por via eletrónica desmaterializada ou materializada, salvo nas seguintes exceções: falência do sistema informático; inadaptação fundamentada do prescritor, confirmada e validada pela ordem profissional; prescrição ao domicílio e num máximo até 40 prescrições/mês.⁷

Embora a maioria das prescrições com que tive contacto se apresentassem na modalidade de prescrição eletrónica, existe ainda um número considerável de utentes que chega a Farmácia da Sé para aviar receitas prescritas manualmente. Este tipo de prescrição exige uma maior atenção por parte do profissional de saúde, porque para proceder à sua

dispensa, deve verificar que a mesma é isenta de rasuras e caligrafias diferentes e que contém todos os seguintes elementos: identificação do local de prescrição ou respetiva vinheta; vinheta identificativa do prescriptor; identificação da exceção que justifica a utilização da receita manual; identificação do utente (nome e n.º de utente de saúde); entidade financeira responsável; regime especial de comparticipação de medicamentos, quando aplicável; identificação do medicamento; identificação do despacho que estabelece o regimes especial de comparticipação, quando aplicável; data da prescrição e assinatura do prescriptor. Além de que apenas podem ser prescritos quatro medicamentos distintos por receita, num total de quatro embalagens por receita e com um máximo de duas embalagens por medicamento.⁷

Por estar associada a uma maior probabilidade de erro na dispensa da medicação e o desconhecimento dos regimes especiais de comparticipação, levou a que sentisse uma maior insegurança e dificuldade na dispensa deste tipo de receituário, levando a atendimentos mais morosos e à necessidade de recorrer frequentemente ao auxílio de um outro membro da equipa.

2.2.2. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário

As farmácias comunitárias, na pessoa do farmacêutico, devem informar e prestar o devido aconselhamento na dispensa de medicamentos e produtos de uso veterinário. Aponto esta área como sendo um ponto fraco do meu estágio curricular devido a dois aspetos. Primeiro, ao facto de poucos terem sido os atendimentos direcionados para os produtos de uso veterinário, ainda que reconheça que a sazonalidade do estágio possa não ter beneficiado o contacto com estas situações, a baixa rotatividade destes produtos foi para mim surpreendente dadas as características do distrito da Guarda e cada vez ser mais frequente a posse de animais de companhia. O segundo aspeto prende-se com a insegurança no aconselhamento nesta área. Embora a experiência e formações externas permitam aprimorar o aconselhamento na área da Veterinária, creio que a abordagem ao longo do MICEF não é suficiente para o primeiro contacto com este tipo de produtos. Nas situações em que me foi pedida informação deste âmbito existia alguma insegurança para proceder ao atendimento de uma forma autónoma, recorrendo aos membros da equipa técnica da farmácia com maior experiência.

2.2.3. Aconselhamento em dermocosmética

A área da cosmética e Dermofarmácia assume atualmente um papel muito importante na saúde e bem-estar da população em geral e, conseqüentemente, na atividade diária de uma farmácia. Esta área é um dos principais pontos que diferencia a Farmácia da Sé, não só por ter

disponível uma grande diversidade de marcas e produtos, mas principalmente por dispor de um balcão e uma profissional direcionada unicamente para o aconselhamento na área da cosmética. Assim, muitos são os clientes que procuram na Farmácia da Sé um aconselhamento adequado e individualizado no que as afeções dermatológicas, higiene, cuidados da pele e cabelo dizem respeito.

Não obstante da vantagem de contactar com uma ampla variedade de marcas e respetivas gamas, a existência de um balcão especializado nesta área, afastado dos demais balcões, levou a que muitos dos atendimentos referentes a situações dermatológicas e de cuidados com a pele, acontecessem simultaneamente ao atendimento geral, não me permitindo acompanhar a maioria das situações. Ainda assim, consciente de que este poderia ser um ponto mais difícil de desenvolver, durante a organização do *stock* nos expositores e lineares e durante os momentos de menor número de clientes, procurava, junto da equipa técnica, elucidar-me sobre as características de cada produto/gama, bem como a situações mais indicadas para os aconselhar.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formação externa

Fruto da evolução dinâmica do meio onde está inserido é fundamental que o farmacêutico opere tendo por base a melhor e mais atual evidência científica disponível. Assim, este deve ser pautado por um “espírito” de procura constante em atualizar-se no que diz respeito ao conhecimento técnico e científico, tendo como fim último, a prestação de cuidados que visam a saúde e bem-estar dos utentes.⁸

Alicerçado neste dever enquanto futura farmacêutica, foi-me concedida a oportunidade de inscrever, como estagiária da Farmácia da Sé, em plataformas como a *Cosmética Ativa* do grupo L'ORÉAL® e a *Learning to care* da *Pierre Fabre – Dermo-Cosmétique*®, onde, na área da dermocosmética, pude conhecer melhor as gamas e os respetivos produtos de cada marca, assim como as situações nas quais são indicadas. Ao nível dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), o contacto com os delegados de informação representantes dos laboratórios foi preponderante para que aos poucos pudesse conhecer a variedade de produtos da farmácia e a abordagem a ter durante o aconselhamento. Além disso, a equipa técnica preocupava-se em partilhar com os estagiários, formações externas com temáticas relevantes para o setor da farmácia comunitária. Este incentivo a participar em formações, fora do ambiente de estágio, não só foram essenciais para complementar a minha formação

academia e assim evoluir na prestação do aconselhamento farmacêutico, como também para suscitar na minha pessoa uma atitude de procura autónoma de conhecimento.

2.4. Ameaças

2.4.1. Desvalorização do medicamento

O medicamento assume-se como uma tecnologia fundamental à saúde e qualidade de vida individual e da população como um todo. Para tal é importante que a sua utilização seja feita de forma responsável, o que implica não só garantir acessibilidade ao medicamento, mas principalmente uma utilização ajustada às reais necessidades do utente, visando segurança e efetividade no tratamento. Ao longo dos quatro meses de estágio, o contacto com o público no atendimento permitiu-me perceber que o cumprimento deste objetivo é atualmente um desafio da profissão farmacêutica. Várias foram as situações nas quais me era solicitada a dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) sem a apresentação da respetiva prescrição, principalmente naqueles com um custo mais baixo para o utente ou não comparticipados pelo estado, em que o utente banaliza por completo o papel do médico e farmacêutico na gestão da terapêutica. Esta desvalorização dada ao medicamento é preocupante e o farmacêutico como especialista do medicamento e agente de saúde pública tem responsabilidade técnico-científica e ética de consciencializar os utentes para os riscos do uso indevido do medicamento, promovendo uma utilização correta, eficiente e consciente do mesmo, devendo para tal incluir a participação de um profissional de saúde.

2.4.2. Medicamentos esgotados

A existência de medicamentos esgotados no mercado é uma realidade com a qual fui confrontada recorrentemente ao longo do meu estágio curricular. Embora seja uma problemática transversal a todas as farmácias comunitárias, ao condicionar a acessibilidade ao medicamento, não só coloca em risco a saúde do utente, como pode afetar negativamente a imagem por este percebida da farmácia. Durante os atendimentos, este fator externo dificultava por vezes a minha interação com o utente, uma vez que este atribui erroneamente a culpa ao profissional de saúde ou à gestão interna da farmácia. Assim, é exigida uma forte capacidade de comunicação para transmitir ao utente as razões que levam ao esgotamento dos medicamentos, os quais frequentemente vão além do domínio da farmácia.

Um dos exemplos foi a solução injetável de semaglutido – *Ozmepic*[®] – para a *Diabetes Mellitus*, a qual não têm alternativa terapêutica, e o *Ananase*[®] (Bromeleína, 40 mg) usado em processos inflamatórios que, quando possível, era substituído pelo *Maxilase*[®], ambas enzimas anti-inflamatórias. Nas situações urgentes em que não existia uma alternativa ou caso o utente

não se sentisse confortável com a alteração do laboratório, era, na medida do possível, estabelecido contacto entidades do setor ou o prescriptor.

3. Considerações Finais

Conhecer a realidade do dia-a-dia das farmácias comunitárias é sem dúvida uma pedra basilar para o início do percurso profissional de um futuro farmacêutico, seja qual for a área que virá posteriormente a enveredar. Gradualmente é-nos dada a oportunidade de compreender a dinâmica de trabalho envolvente, até ao contacto direto com o utente, onde é exigido a interligação de todo o conhecimento teórico adquirido anteriormente e, aos poucos, serem desenvolvidas faculdades no domínio da comunicação e pensamento crítico perante as situações que nos chegam ao balcão.

Ao longo dos quatro meses de estágio, para além da aprendizagem e evolução contínua que me foi proporcionada de âmbito técnico-científico, o contacto com o ambiente de trabalho e, em particular, com a equipa técnica da Farmácia da Sé, em muito contribuíram para o meu desenvolvimento a nível pessoal. As relações interpessoais que estabeleci e o sentido de responsabilidade, cooperação e proatividade que desenvolvi junto da equipa técnica marcaram positivamente a minha experiência e serão, certamente, valores determinantes para o meu percurso profissional. Como uma farmácia marcada pelo seu dinamismo e profissionalismo, existia uma preocupação constante com a qualidade dos cuidados e serviços prestados ao utente, não se limitando apenas à dispensa do medicamento, mas a uma visão abrangente da pessoa em contexto de saúde, realçando o papel do farmacêutico como último elemento do circuito do medicamento. Resta-me agradecer à Farmácia da Sé pela forma carinhosa com que me acolheu, por toda a dedicação e preocupação em torno da minha evolução como farmacêutica, fatores determinantes para o sucesso desta etapa final do percurso académico.

O estágio curricular permitiu-me perceber que o farmacêutico é visto pela sociedade como um profissional de saúde de confiança, atuando constantemente no esclarecimento de dúvidas e aconselhamento em situações de menor gravidade, como primeira linha de uma equipa de saúde. O contacto com o público foi extremamente gratificante e desencadeou em mim um forte sentido de responsabilidade e ambição para a manutenção de uma aprendizagem contínua, atenta à evolução do setor e que permitirá responder de uma forma individualizada às necessidades do utente.

4. Referências Bibliográficas

1. UNIVERSIDADE DE COIMBRA - **Faculdade de Farmácia: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**. [Consult. 1 abr. 2022]. Disponível em <https://apps.uc.pt/courses/pt/course/1172/2019-2020>
2. INFARMED - **Farmacêuticos: Introdução**. [Consult. 1 abr. 2022]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/farmaceuticos>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Áreas profissionais: A Farmácia Comunitária** [Consult. 2 abr. 2022]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
4. PARLAMENTO EUROPEU; CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho. **Jornal Oficial da União Europeia**. (2013).
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Norma específica sobre manipulação de medicamentos. **Boas Práticas em Farmácia Comunitária**. (2018).
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 97/2018**. Diário da República n.º 69/2018, Série I . n.º69/2018 (2018) 1556–1557.
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 224/2015**. Diário da República n.º 144/2015, Série I. (2015) 5037–5043.
8. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos - Regulamento n.º 1105/2021**. Diário da República n.º 244/2021, Série II. (2021) 143–159.
9. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: Telfast 120**. [Consult. 11 mai. 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
10. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: ellaOne**. [Consult. 7 mai. 2022]. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ellaone-epar-product-information_pt.pdf
11. INFARMED - **Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF): Paracetamol + Cloridrato de Pseudoefedrina**. atual. 2017. [Consult. 15 mai. 2022]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Paracetamol+%2B+Cloridrato+de+Pseudoefedrina.pdf/2d8c9a39-5db1-49c0-a333-06e2db9c6da3>
12. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: Fluomizin**. [Consult. 14 mai. 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

5. Anexos - Casos Práticos

5.1. Alergias

Utente do sexo feminino apresenta-se na farmácia, no período da manhã, a solicitar aconselhamento pois sofre de alergias e acordou com uma crise, sendo a sintomatologia a nível ocular a que lhe está a causar maior desconforto, inclusive limitando a sua capacidade de trabalho.

Mediante a situação exposta comecei por questionar a utente quais os sintomas que sentia em concreto na região ocular, tendo-se queixado de olhos lacrimejantes e prurido intenso. Era ainda visível um ligeiro inchaço e vermelhidão na zona das pálpebras. Posteriormente, perguntei se existiam outros sintomas associados, se já tinha feito algum medicamento para o alívio dos sintomas e se tinha algum problema de saúde. A estas últimas a utente respondeu negativamente, afirmando, no entanto, que apresentava rinorreia e espirros frequentes, que me levaram a concluir que se tratava de uma conjuntivite alérgica associada a um episódio de rinite alérgica. Assim, indiquei a toma de um comprimido de *Telfast 120*[®] antes da refeição, um anti-histamínico H1 (cloridrato de fexofenadina) sem propriedades sedativas que vai simultaneamente aliviar os sintomas nasais e oculares, não causando sonolência, facto importante para que a utente possa restabelecer a sua atividade profissional.⁹ Uma vez que as manifestações na zona ocular externa eram as que mais incomodavam a utente, aconselhei a utilização de umas toalhetas oftálmicas de limpeza – *Farline*[®] – como cuidado de higiene diário e do creme suavizante para o contorno ocular da linha *Xemose*, da *Uriage*[®], que por apresentar uma ação apaziguante e hidratante vai auxiliar no alívio do prurido e restaurar a barreira cutânea da região afetada. Indiquei a realização destes cuidados de manhã e à noite.

No final do atendimento, alertei a utente que em caso de persistência ou agravamento dos sintomas deveria consultar o médico.

5.2. Pílula do dia seguinte

Utente do sexo masculino dirige-se à farmácia para solicitar a pílula do dia seguinte para a companheira.

Tendo em conta o pedido efetuado, foram colocadas ao utente um conjunto de questões, a fim de avaliar se efetivamente era um caso com indicação de dispensa da contraceção oral de emergência (COE). Assim, comecei por avaliar a necessidade da COE, questionando se tinha sido utilizado algum método contracetivo durante a relação sexual, tendo o cliente relatado a ocorrência de rotura do preservativo e referido que a companheira tinha deixado a contraceção oral hormonal, há aproximadamente dois meses. A fim de

descartar uma possível gravidez, perguntei quando é que tinha ocorrido a última menstruação, ao qual o utente respondeu que tinham decorrido sensivelmente seis dias desde o início da última menstruação. Para assegurar que ainda estava dentro do período indicado para a utilização da COE, questionei se a relação sexual tinha ocorrido há mais de 72 horas, tendo o cliente respondido negativamente e referido que a mesma tinha acontecido há cerca de 12 horas. Tratando-se de uma situação de falha do método de contraceção e estando ainda dentro do período de indicação para as opções disponíveis na farmácia, aconselhei a utilização do Acetato de Ulipristal – *ellaOne*[®] – uma vez que este bloqueia a ovulação quer na fase pré-ovulatória precoce como tardia.¹⁰ Referi que se trata de um comprimido de toma única que deve ser administrado o mais rápido possível e que na presença de vômitos, nas três horas subsequentes à toma, teria de ser repetida a terapêutica. O cliente demonstrou alguma preocupação em relação aos efeitos secundários, tendo respondido que estes são raros e quando presentes são transitórios e resolvem espontaneamente. No aconselhamento alertei o cliente de que um atraso na menstruação até dois dias seria normal, contudo se este fosse superior a uma semana que deveria procurar fazer um teste de gravidez. Por fim, tendo em conta que tinha sido deixada a contraceção hormonal por indicação médica, reforcei a utilização de um método de contraceção físico, principalmente nos 14 dias após a toma, e procurei informar o utente que a COE não se trata de um método totalmente eficaz na prevenção de uma gravidez devendo ser utilizado um método de contraceção regularmente.

5.3. Dor de garganta

Utente do sexo feminino, adulta, após testar positivo ao Sars-CoV-2, num teste rápido de antigénio realizado na farmácia, dirige-se ao balcão de atendimento com queixas de tosse, “nariz congestionado” e algumas dores de cabeça e musculares.

Questionei a doente sobre a presença de febre e a duração dos sintomas, ao que a utente respondeu que a temperatura corporal não tinha sido superior a 36,5°C e que os sintomas se iniciaram no dia anterior. Averigui ainda a presença de patologias e medicação crónica, obtendo uma resposta negativa. Pela sintomatologia manifestada percebi que se tratava de uma tosse com expetoração

Desta forma, seguindo o protocolo de dispensa, aconselhei a toma de um MNSRM de dispensa exclusiva em Farmácia – o *Sinutab II*[®] (paracetamol + cloridrato de pseudoefedrina). Este vai atuar como descongestionante nasal, face a ação vasoconstritora da pseudoefedrinae o paracetamol como analgésico atua quer nas dores de cabeça, quer nas dores musculares. Recomendei a toma de 1 ou 2 comprimidos de 6 em 6 horas, durante um período de três

dias, nunca excedendo a dose máxima diária de 6 comprimidos.¹¹ Para o alívio da tosse optei por indicar o *Grintuss Adult*[®] pelo seu efeito demulcente, na posologia de 10 ml, duas a quatro vezes ao dia, aproximando a última toma da hora de deitar.

Referi ainda à utente um conjunto de medidas não farmacológicas importantes nas infeções das vias respiratórias superiores, com particular destaque ao aumento da ingestão de líquidos e a realização da lavagem nasal com soro fisiológico ou solução salina.

Finalizei o atendimento reforçando à utente a importância de permanecer em isolamento no período indicado pela Saúde 24 e que se os sintomas não melhorassem ou agravassem deveria consultar o médico.

5.4. Obstipação

Utente do sexo masculino, de idade compreendida entre os 50 e 60 anos, procura na farmácia algo que possa tomar para aliviar rapidamente a obstipação que apresenta há 4 dias. Ao questioná-lo sobre a utilização previa de laxantes, o utente respondeu negativamente referindo apenas que por vezes sente dificuldade em defecar por as fezes se apresentarem mais duras. Para excluir uma possível causa patológica ou medicamentosa, inquiri o doente sobre a presença de doenças e medicação habitual, tendo apurado a presença hipertensão arterial com terapêutica de 10 mg de Ramipril, facto não determinante para a obstipação manifestada.

Numa primeira fase encorajei o doente na adoção de modificações no estilo de vida, imprescindíveis na manutenção do trânsito intestinal normal e que iriam contribuir para a alteração da consistência das fezes, dentro das quais destaco: o aumento da ingestão de alimentos ricos em fibra, como os cereais integrais, leguminosas, fruta e legumes; a par de uma ingestão frequente de água e a prática de atividade física.

Por si só as medidas não farmacológicas podem ser suficientes, mas dado o desconforto manifestado pelo utente, indiquei a utilização imediata de um ou dois microclisteres em simultâneo de *Melilax*[®] Adulto, conforme a necessidade. Adicionalmente aconselhei o tratamento com um laxante osmótico, *Dulcosoft*[®], para auxiliar no amolecimento das fezes. Indiquei a toma de uma saqueta do pó para solução oral a ser diluída em água, chá ou sumo de fruta, à noite de modo a defecar no período da manhã. Alertei o doente que caso a obstipação seja persistente, após uma semana de tratamento, que deveria consultar o médico.

Por fim o utente confidenciou que, fruto da sua atividade profissional, tinha dificuldade em programar as suas refeições, e, conseqüentemente, ingerir a quantidade de fibra diária

recomendada. Desta feita, apresentei-lhe o *opitifibre*[®], uma fibra solúvel em pó, que pode ser facilmente inserida na alimentação, através de diluição em água (200 ml) ou adição em alimentos (150 g). Recomendei que, após o tratamento com os laxantes, iniciasse com uma colher de medida por dia e, de acordo com a necessidade, aumentar uma colher por dia a cada três dias, até um máximo de 5 colheres.

5.5. Infecção vaginal

Utente do sexo feminino, com aproximadamente 50 anos, dirige-se à farmácia para avariar uma receita médica, onde era prescrito o *Fluomizin* a 10 mg, um anti-infeccioso indicado no tratamento da vaginose bacteriana.¹² A utente confidenciou que apresentava um prurido intenso na região vaginal que lhe gerava desconforto nas atividades diárias.

Inicialmente comecei por transmitir à utente toda a informação relativa à posologia e modo de administração do tratamento, referindo que este se apresentava na forma de comprimidos vaginais, a serem administrados uma vez ao dia, antes do deitar, por um período de seis dias consecutivos. Recomendei que administração fosse feita preferencialmente numa posição deitada para uma melhor e mais fácil aplicação e reforcei que mesmo na presença de alívio dos sintomas, o tratamento devia ser continuado até ao fim.

Consequentemente, alertei a doente para a importância da utilização diária de um produto de higiene próprio para área íntima, ao que a utente referiu que habitualmente utilizava o tradicional sabão azul e branco, questionando-me acerca da adequabilidade do mesmo. Perante esta situação, preocupei-me em transmitir à doente o porquê deste produto não ser de todo mais indicado, justificando que por apresentar um pH alcalino destabiliza o pH ácido da zona íntima e, consequentemente, altera a microflora vaginal importante na proteção contra as infeções. Alternativamente e tendo em conta a sua situação clínica, recomendei-lhe a utilização de *Lactacyd*[®] *Prebiótico*, um gel íntimo enriquecido com prebióticos, específico para mulheres que desenvolvem infeções vaginais. Para além disso, reforcei o atendimento com outras medidas não farmacológicas a ter em conta, nomeadamente: limpar a área genital e anal num movimento de frente para trás, de forma a evitar a passagem de microrganismos da flora intestinal para a área vulvar; manter a área genital seca e evitar a humidade, propicia à proliferação de microrganismos; evitar utilizar roupas apertadas; privilegiar o uso de roupa íntima em algodão; restringir a utilização de substâncias irritantes, como lubrificantes e evitar a utilização de pensos diários.

No final do atendimento, alertei a doente que no caso de persistência ou agravamento da sintomatologia, após o tratamento, deveria consultar o médico.

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins

Unidade Local de Saúde da Guarda

Sob orientação do Dr. Jorge Manuel Gonçalves Aperta

Lista de Abreviaturas

DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FH	Farmácia Hospitalar
HSM	Hospital Sousa Martins
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
TSDT	Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica
UPC	Unidade de Preparação de Citotóxicos
UPMNE	Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis

I. Introdução

A Farmácia Hospitalar (FH) é dentro dos diversos domínios do exercício da profissão farmacêutica, uma das áreas de especialização que, de acordo com o Decreto-Lei n.º 44 204 de 2 de fevereiro de 1962, se define pelas atividades integradas no seio das instituições hospitalares, realizadas por farmacêuticos e exercidas organizacionalmente através dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH).¹ Nestes, os serviços de saúde prestados têm como principal missão a gestão integrada de todo o circuito do medicamento e produto de saúde, de forma a garantir que o doente tenha acesso a uma terapêutica medicamentosa otimizada para os resultados de saúde desejados e que, em todas as etapas, a mesma apresenta qualidade e segurança. Para tal, são dotados de equipas multidisciplinares que, juntamente, com os demais profissionais intervenientes no plano terapêutico, visam assegurar as seguintes premissas: o doente certo; com o medicamento certo, na dose certa; com a via e tempo de administração certo e com a informação e documentação correta.^{2 3}

De forma a colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e preparar para o contexto real da atividade profissional, o plano de estudos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) inclui, no 2.º semestre do 5.ª ano, um período de estágio curricular, que além da componente obrigatória em farmácia comunitária, pode compreender a realização de um estágio em FH. Neste sentido, alicerçado pelo meu interesse em consolidar e aprofundar os conhecimentos na área, tive oportunidade de realizar adicionalmente um estágio curricular nos SFH do Hospital Sousa Martins (HSM), da Unidade Local de Saúde da Guarda, no período entre 2 de maio de 2022 e 28 de junho de 2022, sob orientação do Diretor de Serviço, Dr. Jorge Aperta, e apoio da restante equipa de Farmacêuticos.

Os SFH do HSM são constituídos, de uma forma geral, pelos setores da Gestão e Aprovisionamento, Distribuição, Farmacotecnia e, ainda que num contexto *micro*, pela área dos Ensaio Clínicos e Farmacocinética. Seguindo um plano previamente estruturado, o estágio curricular marcou-se, inicialmente, por período de adaptação para conhecimento das instalações e medicação de âmbito hospitalar, com posterior passagem por cada uma das áreas de atividade supracitadas, acompanhando o farmacêutico responsável pela mesma.

O seguinte relatório, estruturado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) tem como objetivo avaliar de uma forma sucinta e crítica os fatores internos – Pontos Fortes e Pontos Fracos – e fatores externos – Oportunidades e Ameaças – relevantes no desempenho profissional e pessoal do meu estágio curricular em FH.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Visão integrada das tarefas diárias nos principais setores dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares

Durante o período de estágio no HSM tive oportunidade de conhecer quais as funções e responsabilidades gerais do farmacêutico, em cada uma das principais valências que compõem os SFH. Tendo em conta que o estágio curricular foi o meu primeiro contacto com o setor, a passagem pelas diferentes secções, ainda que por um período muito limitado, deu-me uma visão geral das tarefas levadas a cabo no dia-a-dia da FH, as quais tem particularidades operacionais, legais e logísticas muito distintas da farmácia comunitária. Nas subsecções seguintes irei expor os principais setores que integrei no SFH e as tarefas que pude desempenhar nos mesmos, reforçando os pontos fortes de aprendizagem em cada área.

2.1.1.1. Gestão e aprovisionamento

O setor da Gestão e Aprovisionamento tem como principal responsabilidade, dentro dos SFH, assegurar que o hospital tem disponível, em tempo útil, os medicamentos nas quantidades necessárias e obedecendo aos critérios dos concursos públicos para a aquisição. O farmacêutico é um elemento-chave para cumprimento deste objetivo e o mesmo está dependente da colaboração estreita com os serviços administrativos para a gestão de compras.⁴ No período que acompanhei a farmacêutica destacada para este setor, pude observar a realização de pedidos de compras, emissão de notas de encomenda, processos de devoluções, gestão de *stock's*, controlo de validades e a elaboração das estimativas de consumo para o próximo ano. Do ponto de vista mais prático, participei ativamente no controlo de estupefacientes e psicotrópicos, concretamente, na contabilização de existências e registo dos movimentos de entrada, saída e transferência a serem enviados periodicamente para a autoridade competente, o INFARMED.

Embora estas tarefas farmacêuticas apresentem um cariz mais técnico são a pedra basilar para toda a harmonia do hospital, tendo em conta dois aspetos centrais: a satisfação das necessidades dos doentes e, simultaneamente, a gestão eficiente dos medicamentos, dado o impacto económico que estes acarretam para o orçamento. Com integração neste setor foi possível perceber que o trabalho farmacêutico pressupõe um conhecimento aprofundado da realidade da Instituição em termos de valências, consumos e de hábitos de prescrição, bem como conceitos da área da gestão.

2.1.1.2. Distribuição

O setor da distribuição inclui o aprovisionamento de medicamentos para os diferentes serviços clínicos do HSM e para os doentes em regime ambulatorio. Inicialmente acompanhei a distribuição na primeira modalidade, a qual é maioritariamente feita através da Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU). Nesta, os técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), preparam a medicação manualmente por doente para um período de 24 horas, mediante uma prescrição médica já validada pelo farmacêutico. Nas demais situações a distribuição é feita tradicionalmente por requisição da reposição de *stock's* previamente nivelados. Em ambos os casos, para a preparação é obrigatória a validação prévia do farmacêutico de modo a assegurar a utilização e racionalização correta dos medicamentos.⁵ A este nível, pude observar e efetuar, com a devida supervisão farmacêutica, o processo de validação da prescrição da DIDDU, com a verificação dos fármacos, possíveis interações, posologia, forma farmacêutica, via de administração, duração do tratamento, entre outros. A realização desta tarefa demonstrou a importância da intervenção farmacêutica no acompanhamento do plano farmacoterapêutico, para que seja possível aumentar a segurança em todo o circuito do medicamento. Destaco ainda a possibilidade de participar na dispensa de medicamentos sujeitos a estatutos legais específicos, nomeadamente os estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados. Estes apresentam um circuito de distribuição diferenciado, sendo que para os hemoderivados o mesmo encontra-se praticamente informatizado. No que diz respeito à dispensa de estupefacientes e psicotrópicos realizei, na presença do farmacêutico responsável, o preenchimento do modelo presente no Anexo X da Portaria n.º 981/98, de 8 de junho (Anexo I), que é obrigatório para a sua dispensa⁶.

A passagem pela distribuição em regime de ambulatorio marcou-se por um período muito curto do meu estágio curricular. Não obstante, pude observar os procedimentos gerais da dispensa em si, bem como os Cuidados Farmacêuticos a prestar ao doente de modo a garantir que o medicamento é conservado e administrado corretamente.

Os SFH do HSM são ainda responsáveis pela distribuição a instituições de cuidados primários do distrito (13 Unidades de Cuidados de Saúde Primários e 1 Unidade de Saúde Familiar), tendo esta particularidade me permitido conhecer quais as informações e documentos necessários para o aprovisionamento de vacinas e medicamentos de âmbito do planeamento familiar às mesmas.

2.1.1.3. Farmacotecnia

No HSM, o ramo da farmacotecnia engloba a Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis (UPMNE) e a Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC) que será destacada posteriormente. O número de manipulados feitos pela UPMNE é reduzido, sendo sobretudo solicitada a preparação de fórmulas para a população pediátrica, como o xarope de trimetropim a 1% e a solução de Sholl, para doentes em situações específicas, destacando a solução de nistatina composta que é frequentemente prescrita para os doentes oncológicos, e preparações para uso interno. Na semana que integrei este setor foi-me concedida a oportunidade de aplicar as aptidões que adquiri durante a minha formação académica na área da galénica e tecnologia, uma vez que no HSM, quer a preparação, quer a validação são executadas por um farmacêutico. Neste setor também se insere a reembalagem dos medicamentos destinados à DIDDU, sendo esta realizada por um TSDT e validada por um farmacêutico. No decorrer do estágio observei o processo de validação e fui enfrentada com questões de adequabilidade das formulações para o processo de reembalamento que, sendo da responsabilidade farmacêutica, exigiram a realização de uma breve pesquisa para o seu esclarecimento.

2.1.2. Unidade de Preparação de Citotóxicos

A UPC insere-se no ramo da farmacotecnia e, tal como o nome indica, é responsável pela reconstituição e manipulação de agentes antineoplásicos.² Pelas particularidades deste setor, a minha integração iniciou-se pela leitura de documentos como: Manual de Preparação de Citotóxicos; *Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service (QuapoS)* e *Pharmaceutical Inspection Convention* e *Pharmaceutical Inspection Co-operation schem (PIC/s) – Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments*, tendo esta formação prévia sido crucial para me inteirar do funcionamento geral da UPC do ponto de vista mais técnico, concretamente, das especificidades das instalações, equipamentos, recursos humanos e procedimentos que não podem ser descurados neste departamento. Posteriormente, pude presenciar e ser-me explicado o processo de validação da prescrição dos protocolos de quimioterapia. É da responsabilidade do farmacêutico hospitalar a dupla verificação da preparação dos mesmos na câmara de fluxo laminar vertical, localizada na “sala limpa”, contudo, a exigência de formação e o risco elevado que estes fármacos acarretam, impossibilitam o acompanhamento mais próximo desta etapa por estagiários. Deste modo, os farmacêuticos responsáveis preocuparam-se em esclarecer quais as suas funções nesta área, desde a supervisão à libertação das preparações. Mais ainda, foi-me possível simular a

manipulação de um citotóxico, onde pude experienciar o cuidado e o rigor que deve pautar as atividades decorrentes nesta unidade.

Em virtude da oportunidade de contactar com uma área da FH que, nos dias de hoje, tem um papel significativo na saúde, leva-me a destacá-la como um ponto forte do meu estágio curricular, pois adquirir novos conhecimentos teóricos em relação aos fármacos de âmbito oncológico e conceitos práticos organizacionais e da atividade farmacêutica na UPC.

2.1.3. Participação no setor da Farmacocinética clínica

Embora a área da farmacocinética clínica não fizesse parte da planificação previamente definida do estágio curricular, durante os dois meses de permanência no HSM, fui incentivada pelo responsável do setor a acompanhar as atividades clínicas nelas realizadas. Este aliou-se o meu particular interesse pela área, onde pude consolidar e aplicar, na prática clínica, os conteúdos abordados na Unidade Curricular opcional de Monitorização de Fármacos em Farmacoterapia Personalizada, que frequentei no 2.º Semestre do 4.º ano.

No caso dos SFH do HSM é feita apenas a monitorização da antibioterapia com a vancomicina, gentamicina e amicacina, com recurso ao *software* *PrecisePK*®. A integração nesta área permitiu-me perceber que o pleno funcionamento do setor exige uma forte articulação entre as equipas clínicas, desde a prescrição pelo médico até à administração por parte do enfermeiro, passando pelo farmacêutico hospitalar a responsabilidade de interpretar as concentrações séricas do fármaco e, tendo conta o contexto clínico e a reposta farmacológica, realizar os devidos ajustes posológicos e definir a data/hora da colheita da amostra. A comunicação estreita entre os profissionais de saúde é um aspeto imperativo, tendo acompanhado o processo de registo digital da monitorização para informação dos médicos e enfermeiros, no sistema interno dos SFH, o GAHF, sendo que para os enfermeiros a mesma é reforçada em formato papel, com o relatório de farmacocinética, presente no Anexo II. A possibilidade de acompanhar e realizar a monitorização farmacocinética foi uma oportunidade extremamente enriquecedora do estágio curricular em FH. Não só pela aplicação, já referida, de conteúdos abordados no MICEF, como também por me proporcionar uma visão do papel do farmacêutico na vertente mais clínica, como detentor de formação de base nesta área diferenciada dos demais profissionais, que lhe permite fazer uma avaliação crítica dos resultados com objetivo de ao individualizar os regimes posológicos, seja possível minimizar a probabilidade de ocorrência de toxicidade e maximizar a efetividade da terapêutica.

2.1.4. Realização de uma apresentação ao serviço e pesquisa de conteúdos

No plano de estágio do HSM consta a realização de uma apresentação ao corpo farmacêutico do serviço. O tema a abordar é da responsabilidade do estagiário, desde que inserido na área das ciências farmacêuticas, com particular interesse para a FH. Neste sentido, paralelamente, em conjunto com os restantes colegas estagiários, elaborei um trabalho com o tema: “Monitorização farmacocinética dos antiepiléticos de nova geração, em particular, o caso do Ácido Valpróico”. Na minha opinião, a inserção deste trabalho no decorrer do estágio curricular é importante para um futuro profissional de saúde, pois não só considero que o mesmo contribuiu para aprimorar os métodos de pesquisa de informação e aprofundar o conhecimento que tinha sobre o tema, como também a apresentação propriamente dita é útil para desenvolver faculdades de cariz comunicativo para um público da área da saúde.

A par desta pesquisa científica, no dia-a-dia da FH surgem determinadas questões que requerem a procura de informação para a sua resolução, tendo, nestas situações, sido incentivada pela equipa técnica a pesquisar sobre as mesmas de uma forma autónoma. Assim, considero que todos estes incentivos foram imperativos para desenvolver e expandir os meus conhecimentos em FH e são fundamentais para a minha construção enquanto farmacêutica, dado que atividade profissional deverá reger-se constantemente por uma procura da atualização do conhecimento técnico e científico.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Farmácia Clínica nos Serviços Farmacêuticos do HSM

Ainda que o farmacêutico seja um especialista do medicamento, este deverá ter como foco da sua intervenção diária, a população em geral e o doente, em particular. Deste modo, a execução da vertente clínica da FH como a farmacovigilância, farmacocinética, revisão da terapêutica, reconciliação da medicação e consulta farmacêutica, são extremamente relevantes na prestação de Cuidados Farmacêuticos, de modo a assegurar o uso racional do medicamento e, ao mesmo tempo, a promoção da saúde e do bem-estar do doente. Dado que, no decurso do estágio no HSM, a reconciliação da terapêutica e a consulta farmacêutica se encontrassem a ser desenvolvidas, o que aliado ao condicionamento na realização das visitas médicas desde a pandemia de COVID-19, levou a que o meu contacto com as áreas clínicas da FH inclui-se essencialmente a nível prático, as atividades de âmbito farmacocinético e, dada a limitação temporal do estágio, uma explicação teórica do processo de deteção, classificação e notificação de reações adversas. Embora tenha integrado a vertente clínica, estas limitações foram, do meu ponto de vista, um ponto fraco, na medida em que gostaria de ter aplicado de

uma forma mais ativa a minha formação académica no que diz respeito ao estudo detalhado do plano farmacoterapêutico, sendo uma oportunidade de interligar e consolidar diferentes conteúdos abordados no MICF, em situações clínicas reais.

2.2.2. Autonomia/Estágio observacional

A minha experiência enquanto estagiária nos SFH apresentou um cariz essencialmente observacional das tarefas inerentes ao farmacêutico hospitalar. Ainda que esteja consciente de que este ponto fraco se associe à grande responsabilidade que pauta a atividade farmacêutica nesta área, a qual para ser realizada de uma forma autónoma exige o domínio de uma grande diversidade de conteúdos, considero que a realização prática de algumas tarefas, sempre acompanhada pelo farmacêutico responsável, teria facilitado a assimilação de conhecimentos ao longo do estágio curricular e tornar a experiência mais desafiadora.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Particularidades da medicação de âmbito Hospitalar

Tendo iniciado a Unidade Curricular referente ao Estágio na componente da Farmácia Comunitária, ao ingressar nos SFH fui confrontada com a medicação de âmbito hospitalar que detêm um conjunto de fármacos de uso exclusivo, caracterizados por maior singularidade e complexidade. Poder contactar com estes medicamentos e perceber a sua utilização nas diferentes patologias, as características de estabilidade das formulações, quando aplicável, e adequabilidade das formas farmacêuticas em cada situação e grupo populacional foi uma oportunidade excepcional para finalizar o meu percurso académico, realçando por exemplo o contacto com medicação biológica, de carácter urgente e de âmbito oncológico. Além desta aprendizagem científica, ao longo do estágio, inteirei-me das etapas envolvidas em procedimentos legais específicos exigidos para que alguns fármacos possam ser utilizados pelos doentes, como é o caso de medicamentos extra-formulário e de utilização *off-label* a serem aprovados pela Comissão de Farmácia e Terapêutica e os processos de Autorização de Utilização Excepcional. Considero que a oportunidade de acompanhar estas tarefas realizadas exclusivamente por farmacêuticos, foram em tudo relevantes para um estágio em FH.

2.3.2. Apresentações externas de novos fármacos no mercado

As farmácias hospitalares são frequentemente visitadas por entidades representantes da indústria farmacêutica que visam dar a conhecer novos medicamentos, que, na maioria dos casos, vêm colmatar necessidades terapêuticas para as quais não existem outras opções disponíveis. Durante o tempo que integrei os SFH do HSM, pude assistir à apresentação de dois anticorpos monoclonais, o *isatuximab* aprovado numa nova combinação para o tratamento

do mieloma múltiplo refratário e do *cemiplimab* na indicação para o cancro do pulmão de células não pequenas. A oportunidade e a preocupação da equipa técnica em que, durante este período de aprendizagem, os estagiários presenciassem estas formações, foram importantes para o estágio curricular, não só pelo conteúdo das mesmas, como também pelo que estas representam para o culminar da formação académica e início da atividade profissional farmacêutica, que em todo o seu percurso deverá acompanhar a evolução dinâmica do setor onde está inserido.

2.4. Ameaças

2.4.1. Contacto do farmacêutico com o doente e a sua integração em equipas multidisciplinares

O impacto das medidas impostas pela pandemia de COVID-19 são notórias de uma forma generalizada em toda a área da saúde, e, nos SFH do HSM, pude observar de perto essa realidade. As mesmas vieram limitar consideravelmente o contacto mais próximo do farmacêutico com o utente e na sua integração nas visitas médicas multidisciplinares de discussão de casos de doentes internados. Estes fatores afetam inevitavelmente o cuidado do doente e contribuem negativamente para a valorização do farmacêutico hospitalar com elemento imprescindível de uma equipa focada quer na efetividade e segurança dos tratamentos, quer na saúde e bem-estar do doente. A formação farmacêutica é vasta e de uma grande amplitude na abrangência de conteúdos, que do que pude experienciar, demonstra estar a ser subaproveitada e muito pouco reconhecida. É por isso imprescindível que o farmacêutico hospitalar, não descuidando das atividades já integradas cabalmente no setor, invista nas áreas clínicas para as quais a sua formação lhe permite uma ação diferenciada dos demais profissionais.

2.4.2. Duração do Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar

Embora com a planificação do estágio tenha sido possível conhecer as principais atividades dos setores dos SFH, ainda assim, a duração em que estive nos mesmos foi, na minha opinião, insuficiente para que fosse possível assimilar de uma forma gradual os conhecimentos que me eram transmitidos, alguns dos quais completamente novos. Inevitavelmente, senti que este ponto menos positivo do estágio condicionou a minha capacidade de desenvolver autonomia nas atividades realizadas e a compreensão de certos procedimentos da área hospitalar de maior complexidade e especificidade. Apesar de me terem sido proporcionadas as bases para um possível futuro profissional na área hospitalar, a dinâmica do setor exige o alargamento do período de estágio, de forma que seja possível

transmitir e aprofundar de forma completa os conhecimentos e, conseqüentemente, experienciar as diversas tarefas do farmacêutico hospitalar, nos diferentes setores.

3. Considerações Finais

A possibilidade de incluir no estágio de final de curso outras áreas igualmente importantes do leque das saídas profissionais do MICF é uma oportunidade única de conhecer campos de atuação farmacêutica com dinâmicas distintas e de alargar as bases teórico-científicas adquiridas, antes de ingressar na atividade laboral propriamente dita. Fruto da oferta curricular do MICF da FFUC, em particular a que marca os dois últimos anos do curso, o meu interesse em experienciar a área hospitalar foi crescente no decorrer da formação académica, tendo culminado com a realização do estágio curricular nos SFH, do HSM.

Ainda que a abrangência desta unidade hospitalar possa ser reduzida, quando comparada com outras instituições, não considero que este aspeto tenha sido prejudicial para a minha formação pois existiu uma preocupação homogénea e constante por parte de toda a equipa de farmacêuticos em transmitir as bases exigidas para um estágio curricular. Foi-me permitido expandir conhecimentos no que diz respeito às particularidades dos medicamentos de uso hospitalar exclusivo, perceber o funcionamento das diferentes unidades da FH com as respetivas funções do farmacêutico e toda a dinâmica envolvida na integração organizacional dos serviços farmacêuticos no hospital, caracterizada por uma complexidade notória.

Neste que foi o meu primeiro contacto com o setor num contexto real de trabalho, além da aprendizagem que me foi proporcionada e a qual considero no seu todo positiva e enriquecedora, é também de extrema relevância a visão que o estágio curricular ofereceu do papel do farmacêutico numa área que, embora com uma frente de atuação não tão visível e reconhecida, têm igualmente uma importância imensa para a saúde e o bem-estar geral da sociedade. Terminei os dois meses de estágio consciente de que o farmacêutico hospitalar pode e deve ter uma intervenção direta no cuidado integrado do doente, sendo a vertente clínica do seu campo de trabalho onde este se pode no futuro diferenciar e consolidar como elo fundamental de uma equipa de profissionais de saúde focada no doente.

4. Referências Bibliográficas

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE; ASSISTÊNCIA - DIRECÇÃO-GERAL DOS HOSPITAIS - Decreto-Lei n.º 44 204. **Diário do Governo n.º 40/1962 - Série I.** (1962) 164–166.
2. CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR - **Manual da Farmácia Hospitalar.** Ministério da Saúde. (2005).
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR. **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo I: Processos de Suporte.** (2018) 2–75.
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR. **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo B: Aquisição e Armazenamento.** (2021) 5–33.
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR. **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo D: Distribuição.** (2019) 28–34.
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE; PRESIDÊNCIA DO CONSELHO DE MINISTROS - Portaria n.º 981/98. **Diário da República, 2.ª Série, n.º 216.** (1998) 13389.

Anexo II: Relatório de Farmacocinética – Enfermeiros

Serviços Farmacêuticos

Relatório de Farmacocinética

Processo XXXXXXXX
Nome Doente XXXX XXXXXX
Serviço Cirurgia
Cama 21
Vancomicina Gentamicina Amicacina

Dose Proposta(mg)	Frequência Proposta	Observações	Data Novo Doseamento	Hora Novo Doseamento
1250	1xDia	a iniciar apenas dia 25 /5 /22 às 12 h com perfusão de 2 horas por	27/ mai /22	

O(A) Farmacêutico(a)

24 de maio de 2022

Página 1 de 1

PARTE III
Monografia

“Tuberculose Multirresistente, uma ameaça à saúde pública”

Sob orientação da Professora Doutora Sara Margarida dos Santos Domingues

Lista de Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
APA	Ácido para-aminossalicílico
ARN	Ácido ribonucleico
ATP	Adenosina trifosfato
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	Bacilo de <i>Calmette-Guérin</i>
BDQ	Bedaquilina
BTZ	Benzotiazinonas
CC	Concentração crítica
CFZ	Clofazimina
CMI	Concentração Mínima Inibitória
DLM	Delamanida
EMB	Etambutol
INZ	Isoniazida
LFX	Levofloxacina
LPA	do inglês, <i>Line-probe assay</i>
LZD	Linezolida
MXF	Moxifloxacina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PTM	Pretomanida
PZA	Pirazinamida
RIF	Rifampicina
TAAN	Testes de amplificação de ácido nucleicos
TARV	Terapêutica antirretroviral
TB-MR	Tuberculose multirresistente
TB-RR	Tuberculose rifampicina-resistente
TB-XDR	Tuberculose extensivamente resistente
TPT	Tratamento preventivo da tuberculose
TSA	Testes de suscetibilidade a antibacilares
VIH	Vírus da imunodeficiência Humana

Resumo

A tuberculose é uma doença infecciosa transmitida por via aérea, tendo como agente etiológico *Mycobacterium tuberculosis*. Apesar de ser uma doença conhecida há várias décadas, é ainda um verdadeiro problema de saúde pública, afetando cerca de 10 milhões de pessoas por ano e mantendo-se como uma das principais causas de morte a nível mundial. A rápida emergência de resistência aos agentes antibacilares é, nos dias de hoje, uma ameaça para a erradicação da tuberculose. Esta surge, maioritariamente, por mutações genéticas em estirpes de *M. tuberculosis*, como resultado de tratamentos inadequados e da fraca adesão à terapêutica. O diagnóstico precoce com a avaliação da suscetibilidade aos fármacos antibacilares, através de testes genotípicos ou fenotípicos, é imperativo para a escolha de um regime terapêutico que seja efetivo na tuberculose multirresistente. Porém, a complexidade e custos associados a estas metodologias condicionam a sua aplicabilidade nos países de menor poder económico. Recentemente, a Organização Mundial de Saúde atualizou as *guidelines* para o tratamento da tuberculose resistente, onde, por ser privilegiada a utilização dos fármacos recém-aprovados e reposicionados, é possível construir regimes terapêuticos de curta e longa duração, exclusivamente orais e com menos efeitos adversos. Várias estratégias foram desenvolvidas para a prevenção da infeção e, atualmente, encontram-se a ser estudados em ensaios clínicos diferentes potenciais candidatos a novos fármacos e vacinas contra a tuberculose.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculose; tuberculose multirresistente; resistência; saúde pública.

Abstract

Tuberculosis is an airborne transmitted infectious disease with *Mycobacterium tuberculosis* as the etiological agent. Despite being a disease known for several decades, it is still a real public health issue, affecting around 10 million people per year and remaining one of the main causes of death worldwide. The rapid emergence of antituberculosis agents resistance is, nowadays, a threat to the eradication of tuberculosis. The resistance mainly arises from genetic mutations in strains of *M. tuberculosis*, as a result of inadequate treatments and poor therapeutic adherence. Early diagnosis with the assessment of susceptibility to antituberculosis drugs, through genotypic or phenotypic tests, is mandatory to choose a therapeutic regimen that is effective in multidrug-resistant tuberculosis. However, the complexity and costs associated with these methodologies limit their applicability in countries with less economic power. Recently, the World Health Organization has updated the guidelines for resistant tuberculosis treatment, where, as the use of newly approved and repositioned drugs is privileged, it is possible to define therapeutic regimens of short and long duration, exclusively oral and with less adverse effects. Several strategies have been developed to prevent the infection, with different potential candidates for new drugs and vaccines against tuberculosis being currently studied in clinical trials.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis; multidrug-resistant tuberculosis; resistance; public health.

I. Introdução

A tuberculose é uma doença infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*, identificado como agente etiológico da doença por Robert Koch, em 1882. Trata-se de uma bactéria aeróbia obrigatória, intracelular facultativa de crescimento lento que, por apresentar uma parede celular rica em conteúdo lipídico, caracteriza-se como um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR).¹ A descoberta dos primeiros fármacos efetivos contra *M. tuberculosis* e o desenvolvimento da vacina do Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) marcam um período promissor, porém não se demonstraram suficientes no controlo da tuberculose.² Em 1993, foi declarada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma emergência de saúde pública de cariz global, conduzindo à implementação de um conjunto de estratégias e planos cruciais na consciencialização para a prevenção, controlo e tratamento da doença. Vários progressos foram observados na redução da mortalidade, na efetividade dos tratamentos e no desenvolvimento de novos medicamentos e meios de diagnóstico.³ Apesar de ser possível curar e prevenir a tuberculose, esta representa um dos principais problemas de saúde mundiais, assumindo-se como uma das principais causas de morte por agente infeccioso e a 13.º causa de morte a nível mundial.⁴ A situação epidemiológica é principalmente preocupante nos países em desenvolvimento, onde os fatores socioeconómicos são determinantes para a atual situação epidemiológica.

O plano estratégico proposto, em 2014 pela OMS, com o objetivo de terminar a epidemia global da tuberculose até 2035, com uma redução de 90% na incidência e 95% no número de mortes, em relação a 2015, enfrenta fortes desafios, atualmente mais acentuados dado o impacto da pandemia de COVID-19 no acesso ao diagnóstico e tratamento.⁵

A resistência aos fármacos utilizados no tratamento da tuberculose é um dos principais obstáculos no controlo desta epidemia.⁴ Após a descoberta de estirpes resistentes à estreptomicina, o primeiro fármaco efetivo no tratamento da tuberculose, a descoberta de novos fármacos, particularmente da rifampicina (RIF), a implementação da terapêutica combinada, e de estratégias da OMS, como por exemplo a toma observada diretamente, visavam não só curar os doentes, como também limitar a evolução e o surgimento de novas resistências. Ainda assim, o uso inapropriado dos antibióticos, a fraca adesão ao tratamento por parte do doente e as limitações no acesso ao diagnóstico e tratamento da tuberculose, impulsionadas pelas desigualdades ao nível dos sistemas de saúde, são alguns dos fatores que contribuíram, e que atualmente contribuem, para a emergência e transmissão de estirpes resistentes de *M. tuberculosis*.⁶

Segundo a OMS, a tuberculose multirresistente (TB-MR) é definida pela existência de resistência simultânea à RIF e isoniazida (INZ), os dois fármacos mais efetivos usados como primeira linha no tratamento da tuberculose. O seu diagnóstico e tratamento são particularmente desafiantes, não só por a terapêutica de 2.^a linha ser mais dispendiosa e com menor efetividade e segurança, mas também dada a capacidade laboratorial limitada dos países mais pobres em implementar os testes de suscetibilidade a antibacilares (TSA).⁷ A tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR) é uma forma de TB-MR com resistência adicional a uma das fluoroquinolonas utilizadas no tratamento (levofloxacina (LFX) e moxifloxacina (MFX)) e à bedaquilina (BDQ) e/ou linezolida (LZD).⁸

Uma das principais estratégias da OMS para pôr fim à epidemia da tuberculose, assenta no diagnóstico precoce da doença, o qual deve incluir a realização de TSA e a avaliação dos contactos e grupos de risco. Para uma escolha atempada de um regime terapêutico eficaz, é fundamental garantir o acesso universal e a utilização rotineira de testes para a deteção de resistência rápidos e precisos.³ O avanço marcado no desenvolvimento e implementação de métodos de diagnóstico moleculares rápidos, em particular do teste *Xpert MTB/RIF*, permitiu melhorar significativamente a deteção da tuberculose rifampicina-resistente (TB-RR), em todas as regiões da OMS, tendo sido testados para esta 71% dos casos com confirmação bacteriológica, em 2020, sendo que o valor, em 2012, não era superior a 7%. Porém, a utilização de testes para a deteção da resistência às fluoroquinolonas permanece ainda muito baixa.⁴

O tratamento da TB-MR e TB-XDR sofreu, nos últimos anos, alterações significativas. Desde a introdução dos regimes terapêuticos de curta duração, a aprovação de novos fármacos (BDQ, delamanida (DLM) e pretomanida (PTM)) e o reposicionamento de medicamentos já existentes, como a LZD e clofazimina (CFZ), até à mais recente recomendação de regimes terapêuticos de administração oral exclusiva.⁹

Esta revisão tem como objetivo analisar a atual abordagem da tuberculose, em particular da TB-MR, ao nível do diagnóstico, tratamento e prevenção, tendo em consideração as resistências já conhecidas e os novos fármacos em desenvolvimento.

2. Epidemiologia

Segundo o relatório anual da OMS estima-se que, no ano de 2020, cerca de 9.9 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose, o que representa uma incidência de 127 casos por 100 000 habitantes. Do ponto de vista geográfico, as regiões do Sudeste Asiático (43%), África (25%) e Pacífico Ocidental (18%) foram as regiões da OMS que registaram a maioria dos casos, com valores mais baixos no Mediterrâneo Oriental (8,3%), América (3,0%) e Europa (2,3%) (Anexo I).⁴ Cerca de 86% dos casos estimados surgiram nos 30 países com maior incidência de tuberculose, dentro dos quais se destacam a Índia (2.6 milhões), China (0.84 milhões), Indonésia (0.82 milhões), Filipinas (0.59 milhões), Paquistão (0.57 milhões), Nigéria (0.45 milhões), Bangladesh (0.36 milhões) e África do Sul (0.33 milhões), que totalizam dois terços dos casos.⁴ ¹⁰ Em relação a 2019, verificou-se uma pequena redução de 1,9%, na taxa de incidência. Ainda que, desde 2000, exista uma tendência de diminuição, a redução é muito lenta para os objetivos propostos pela OMS, com um valor de 11%, entre 2015 e 2020, que fica aquém dos 20% previamente definidos para o mesmo período.⁵ Dos casos estimados, apenas 5.8 milhões foram diagnosticados e reportados (menos 18% que em 2019), existindo um elevado número de doentes não sinalizados que contribuem significativamente para a transmissão, morbidade e mortalidade da doença. ¹⁰

Ainda que a tuberculose afete qualquer indivíduo independentemente do sexo ou idade, esta é mais prevalente nos adultos e no sexo masculino. Em 2020, estima-se que 56% dos casos, a nível mundial, tenham ocorrido em homens adultos, enquanto o valor foi de 33% em mulheres adultas. Cerca de 11% dos casos de tuberculose dizem respeito a crianças com menos de 15 anos de idade.⁴

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) é um dos principais fatores de risco descritos para o desenvolvimento de tuberculose ativa.¹¹ Dos casos incidentes de tuberculose, em 2020, 787 000 (8%) dizem respeito a indivíduos co-infetados pelo VIH, sendo a região Africana a que apresenta o maior número de casos (579 000 casos).¹⁰

No que diz respeito à confirmação bacteriológica da tuberculose, os dados de 2020 revelam que dos 5.8 milhões de casos diagnosticados, apenas 59% tiveram confirmação laboratorial. Este valor tem permanecido estável há vários anos e é inferior nos países em desenvolvimento, onde o acesso aos testes de diagnóstico é limitado, particularmente aos testes rápidos moleculares, recomendados pela OMS, que apenas foram utilizados em 33% do total de casos diagnosticados.⁴

A tuberculose provocou em 2020 cerca de 1.5 milhões de mortes, sendo a mortalidade particularmente significativa nas regiões de África e do Sudeste Asiático, onde se observaram 85 % da totalidade das mortes. Do número registado, 1.3 milhões dizem respeito a indivíduos VIH-negativos e 214.000 a indivíduos VIH-positivos. Estes valores representam um aumento anual de 5,6% no número de mortes por tuberculose, facto que não era observado desde 2005, e surgem como consequência da redução do número de pessoas diagnosticadas e sujeitas a tratamento.⁴ No grupo etário das crianças foram registadas cerca de 226 000 mortes por tuberculose, das quais 9,8% em crianças e adolescentes infetados por VIH.¹²

Em Portugal têm-se observado uma tendência decrescente na taxa incidência de tuberculose (13,2 casos por 100 00 habitantes em 2020), tendo sido considerado, em 2015, com um país de baixa incidência (menos de 20 casos por 100 000 habitantes). No ano de 2020 foram notificados 1 465 casos e registaram-se 94 mortes por tuberculose.¹³

Globalmente, a porção de tuberculose TB-RR/TB-MR na totalidade dos novos casos e nos casos previamente tratados é de 3-4% e 18-21%, respetivamente, ou seja, a exposição prévia ao tratamento é um fator de risco determinante para o diagnóstico de tuberculose resistente. Em 2019, foram estimados para TB-RR/TB-MR cerca de 465 000 casos incidentes (em que 78% tinha TB-MR) e 182 000 mortes. A distribuição geográfica da TB-RR/TB-MR está presente no anexo II, onde a Índia (27%), a Federação Russa (14%) e a China (8%) são os três países onde se registam valores mais elevados.¹⁴ Contudo, apenas um quarto dos casos são detetados e reportados. Em 2020, o número de casos notificados (TB-RR/TB-MR/TB-XDR) foi de 157 832 casos, menos 22% que em 2019. A par desta redução, verificou-se que, em relação ao ano anterior, menos 15% dos doentes com TB-RR/TB-MR iniciaram tratamento (150 359 casos), o que significa que apenas uma em cada três pessoas foram sujeitas a tratamento. Dados de 2018, referem que globalmente, nos indivíduos com TB-RR/TB-MR, a taxa de sucesso do tratamento é de 59%. A TB-XDR teve, em 2020, cerca de 25 681 casos detetados, com a maioria a ser reportados nas regiões da Europa e Sudeste Asiático.⁴

Em Portugal, o relatório da Direção-Geral de Saúde de 2020, refere que 73,4% (570 casos) do número total de casos confirmados foram sujeitos ao TSA, tendo sido diagnosticados 13 casos de TB-MR e nenhum de TB-XDR. A resistência isolada à INH ou em combinação com outras resistências é a que mais se observa em Portugal, nomeadamente em 6% e 2,1% dos casos, respetivamente.¹³

3. *Mycobacterium tuberculosis*: transmissão, patogénese e resposta imunológica

A transmissão de *M. tuberculosis* ocorre quando indivíduos com tuberculose ativa emitem aerossóis contendo bacilos viáveis (por exemplo, através de espirros ou tosse), que podem ser inalados por pessoas suscetíveis. O contágio está dependente de fatores relacionados com a suscetibilidade do hospedeiro, o número de bactérias expelidas, a capacidade de sobrevivência do agente etiológico no ar, bem como das características do contacto (duração, frequência e local).¹⁵ As condições sociais, económicas e políticas da população são também relevantes para o contágio por *M. tuberculosis*, onde os países menos desenvolvidos apresentam um maior risco de exposição a indivíduos com tuberculose ativa, a adoção de comportamentos de risco e um acesso precário a cuidados de saúde.²

Ainda que um quarto da população mundial esteja infetada por *M. tuberculosis*, apenas 5 a 10% dos indivíduos desenvolvem tuberculose ativa durante a sua vida, estabelecendo-se na maioria dos casos uma infeção latente assintomática, a qual pode reativar provocando doença sintomática.⁴ Nos indivíduos imunodeprimidos, como os portadores de VIH, e na presença de fatores de risco, tais como a desnutrição, o alcoolismo, a *Diabetes Mellitus* e o tabagismo, o risco para desenvolvimento de infeção ativa é mais elevado.²

Após o contacto com a fonte de infeção, o bacilo entra no espaço alveolar do trato respiratório, do novo hospedeiro, e é fagocitado pelos macrófagos alveolares e células dendríticas residentes, constituindo o seu primeiro local de replicação.¹⁶ Este processo envolve o reconhecimento de moléculas características do agente patogénico por uma grande variedade de recetores das células fagocitárias, dentro dos quais, os recetores Toll-like (TLR-2, TLR-9 e TLR-4), os recetores lectinas tipo-C (recetor da manose e Dectina-I) e a família de recetores citoplasmáticos semelhantes ao domínio de oligomerização de ligação a nucleótidos.² Embora esta resposta imune e inata inicial seja importante para uma possível eliminação do agente patogénico, na maioria dos casos, os mecanismos de sobrevivência desenvolvidos por *M. tuberculosis*, como a inibição da acidificação e maturação dos fagossomas e a inibição da apoptose, favorecem a expansão do número de células infetadas e, conseqüentemente, a progressão da infeção. Posteriormente, a migração dos macrófagos infetados para o parênquima pulmonar, induz a produção de citocinas pro-inflamatórias e quimiocinas, que ativam e mobilizam macrófagos, monócitos e neutrófilos adicionais para o local de infeção.¹⁷

A imunidade inata tem um papel fundamental na ativação dos mecanismos de imunidade adaptativos e, por isso, na progressão e no controlo, a longo prazo, da infeção. Como representado na Figura I, as células apresentadoras profissionais de antígeno, nomeadamente, as células dendríticas e os monócitos, migram para os gânglios linfáticos pulmonares, onde através da apresentação de antígenos de *M. tuberculosis*, pelas moléculas da classe II do complexo maior de histocompatibilidade, aos recetores das células T, e entre outros sinais, como a interação de quimiocinas co-estimuladoras (ex. CCL19 e CCL21) e a segregação de citocinas (IL-12), ativam as células da imunidade adaptativa, particularmente os linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺.¹⁸ O tempo decorrente entre o estabelecimento da infeção e a migração dos linfócitos T para o local de infeção é relativamente longo (aproximadamente 8 dias), potenciando uma atividade replicativa intensa da bactéria, que condiciona a capacidade de defesa do hospedeiro.²

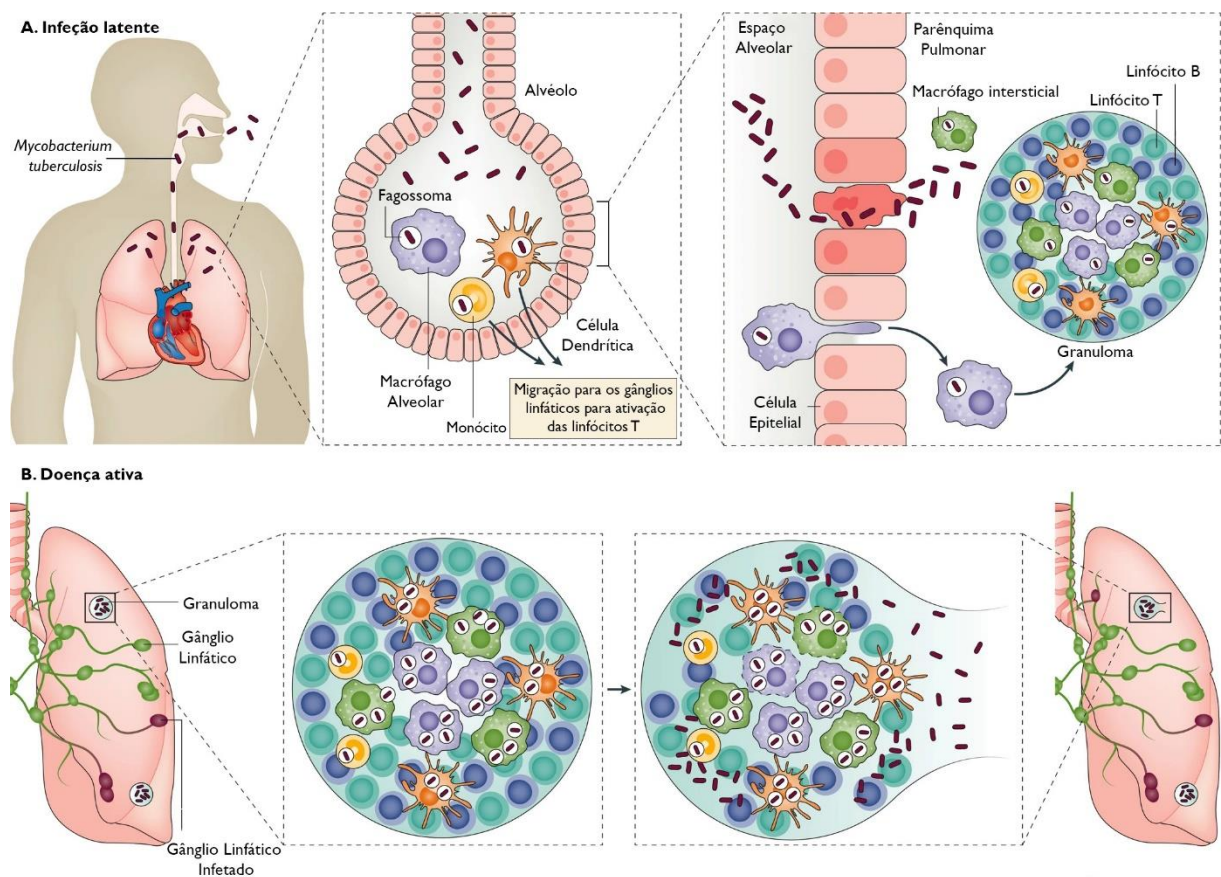


Figura I - Eventos imunológicos envolvidos na infeção latente (A) e doença ativa (B), por *M. tuberculosis*. (Adaptado de ¹⁹)

Como consequências destes eventos, há a formação de granulomas locais característicos da doença. Estes são formados por agregados celulares de macrófagos infetados e não infetados, células dendríticas e neutrófilos, rodeados por linfócitos T e linfócitos B. Estas estruturas celulares, ainda que possam limitar a disseminação de *M. tuberculosis*, nas situações em que a resposta imune desencadeada é incapaz de eliminar o agente patogénico, constituem locais onde este pode permanecer, por longos períodos, num estado replicativo lento. Esta situação é designada de infeção latente e caracteriza-se pela ausência de sinais e sintomas da doença. Os granulomas podem perder integridade e provocar necrose celular, formando uma necrose caseosa central. Com perda total de integridade, a tuberculose progride para um estado de infeção ativo, onde o microrganismo pode, por um lado ser libertado nas vias aéreas e, por outro, disseminado para outros órgãos. Neste caso, o hospedeiro é infeccioso e apresenta doença sintomática.^{19 20}

O período de incubação de *M. tuberculosis* é longo e variável, com os indivíduos a desenvolverem doença sintomática até dois anos após a infeção. Porém, uma infeção latente pode ser reativada mesmo décadas após a infeção inicial.²¹ No que diz respeito às manifestações clínicas, na maioria dos casos, ocorrem a nível pulmonar, exibindo sintomas inespecíficos como tosse, febre, perda de peso, fadiga e suores noturnos, cuja presença e gravidade tende a ser mais elevada nos indivíduos que sofreram reativação do microrganismo, em relação à infeção desenvolvida no primeiro contacto com este, normalmente assintomática. Com a disseminação do agente patogénico podem ser afetados outros órgãos, designando-se, neste caso, de tuberculose extrapulmonar, na qual a sintomatologia irá depender dos órgãos envolvidos.²² Nesta revisão será referida apenas a abordagem na tuberculose pulmonar.

Encontra-se fortemente documentado que a presença de infeção por VIH está associada a um o risco aumentado para o desenvolvimento de tuberculose ativa. Verificando-se ainda que, nos casos de coinfeção, a tuberculose apresenta um diagnóstico mais complexo e com evolução normalmente negativa, dada a maior probabilidade de disseminação e progressão da doença nestes doentes. Vários são os mecanismos que estão na base da suscetibilidade, sendo um dos principais a redução progressiva das células T CD4⁺. Além disso, a presença de *M. tuberculosis* nos tecidos, aumenta a replicação de VIH, havendo uma capacidade deficitária do sistema imune para o controlo da infeção. Nestes casos, a terapêutica antirretroviral (TARV) é determinante para a redução do risco de tuberculose ativa e mortalidade associada.²³

4. Resistência à terapêutica antibacteriana em *Mycobacterium tuberculosis*

A OMS define a resistência a um fármaco como a diminuição da suscetibilidade dos microrganismos aos agentes antimicrobianos, capaz de diferenciar estirpes resistentes de estirpes selvagens, que nunca estiveram na presença do respetivo fármaco.²⁴ No caso particular de *M. tuberculosis* é considerado resistente quando mais de 1% da população bacteriana cresce na presença da concentração crítica (CC) do fármaco²⁵, a qual corresponde à concentração mínima necessária para inibir o crescimento de 99% das estirpes selvagens.²⁶

A aquisição das formas resistentes de tuberculose pode ocorrer mediante dois eventos: (1) a transmissão direta de estirpes resistentes a um novo hospedeiro, surgindo em doentes não submetidos previamente a qualquer tipo de tratamento, designada de resistência primária; e (2) a resistência secundária ou adquirida, em que o doente desenvolve resistência a um ou mais fármacos no decorrer do tratamento.^{24 27}

De uma forma geral, quando falamos de resistência à terapêutica antibacteriana da tuberculose podemos diferenciá-la em dois tipos: a resistência intrínseca e a resistência adquirida. Ainda que seja possível fazer esta distinção, pensa-se que a emergência de estirpes resistentes de *M. tuberculosis* ocorra durante o tratamento e que resulte da associação dos diferentes mecanismos envolvidos nos dois tipos de resistência, entre outros, como as mutações compensatórias. Na presença do fármaco a pressão seletiva leva à prevalência de populações bacterianas com vantagem adaptativa que, ao tornarem-se dominantes, podem posteriormente ser transmitidas a um novo hospedeiro. A fraca adesão terapêutica e a exposição contínua a concentrações subterapêuticas dos fármacos, durante períodos longos, são alguns dos fatores extrínsecos determinantes para esta seleção.²⁸ De notar que ainda não são conhecidos todos os mecanismos e a respetiva dinâmica envolvida na evolução de estirpes resistentes.

4.1. Resistência Intrínseca

Em *M. tuberculosis*, estão presentes mecanismos de resistência intrínsecos capazes de neutralizar a ação dos antibióticos, o que influencia não só a atividade dos fármacos atualmente disponíveis para o tratamento da tuberculose, como também limita a conceção de novas opções terapêuticas.

4.1.1. Impermeabilidade da parede celular

A parede celular de *M. tuberculosis* é constituída por uma camada lipídica de ácido micólico covalentemente ligada a uma camada mais interna de peptidoglicano, por intermédio do

arabinogalactano. A estrutura em multicamada distingue-se pela sua espessura elevada que, associada ao forte carácter hidrofóbico, conferido pelo elevado teor lipídico da parede celular, vão contribuir no seu todo para a baixa permeabilidade da parede do microrganismo.²⁸ Estas características particulares da parede celular das micobactérias vão constituir uma barreira intrínseca para diferentes classes de antibióticos, ao impedirem a entrada não só de substâncias hidrofílicas, como também reduzirem a penetração de compostos de elevada lipofilicidade, como rifampicinas, macrólidos e fluoroquinolonas.²⁹

4.1.2. Degradação e modificação dos fármacos

Após a penetração na parede celular, os antibióticos podem ser degradados através de clivagem mediada por enzimas codificadas pelas micobactérias. São exemplo, as β -lactamases de classe A, codificadas pelo gene *blaC*. Estas, ao hidrolisarem o anel dos β -lactâmicos, conferem resistência intrínseca a esta classe de antibióticos.³⁰ Não obstante, os carbapenemos são antibióticos β -lactâmicos que sofrem hidrólise enzimática a uma velocidade lenta, podendo atualmente ser considerados para o tratamento da TB-MR. Nomeadamente, o imipenem-cilastatina e meropenem, os quais demonstraram atividade potencial contra *M. tuberculosis*, particularmente quando associados ao ácido clavulânico, um inibidor das β -lactamases.³¹

Nas micobactérias, os fármacos podem também ser inativados através de modificações químicas, como por exemplo, acetilação e metilação, que impedem a ligação ao alvo terapêutico. Os aminoglicosídeos são antibióticos para os quais este mecanismo de resistência se encontra bem definido. *M. tuberculosis* codifica uma acetiltransferase, designada de Eis, capaz de acetilar e, conseqüentemente, inativar a maior parte dos aminoglicosídeos, como por exemplo, o injetável de 2.^a linha, a canamicina, e também o péptido cíclico, a capreomicina. Outros mecanismos, como mutações nos alvos terapêuticos e o efluxo dos fármacos, são igualmente importantes na resistência a esta classe de antibióticos.³²

4.1.3. Modificação/Mimetismo do alvo terapêutico

A modificação do alvo terapêutico é um mecanismo de resistência intrínseca aos antibióticos que impede a ligação dos fármacos ao mesmo. Macrólidos e lincosamidas são exemplos em que a ligação é reduzida por alterações no alvo, sendo *M. tuberculosis* naturalmente resistente a estas classes. Estes fármacos ligam-se ao ácido ribonucleico (ARN) ribossómico bacteriano inibindo a síntese proteica e, conseqüentemente, limitando o crescimento do microrganismo. Em *M. tuberculosis*, a metilação do ARN ribossómico por uma metilase codificada pelo gene *erm* confere resistência à eritromicina, pois altera o local de ligação e impede a ligação dos macrólidos aos ribossomas.²⁸

Um outro mecanismo, é a neutralização da atividade bactericida das fluoroquinolonas, por mimetismo do alvo terapêutico. As fluoroquinolonas atuam sobre as enzimas bacterianas, designadamente a ácido desoxirribonucleico (ADN) girase. O gene *mfpA* de *M. tuberculosis* codifica pentapeptídeos semelhantes às cadeias de ADN que, ao se ligarem à enzima, mimetizam o alvo terapêutico das quinolonas. Assim, é impedida a ligação do fármaco, protegendo o microrganismo da sua ação e conferindo resistência.³²

4.1.4. Efluxo dos fármacos

As micobactérias expressam na membrana diferentes proteínas transportadoras, nomeadamente, as superfamílias: cassete ligadora de adenosina trifosfato (ATP), facilitador major e Resistência-Nodulação-Divisão. Estas não só têm um papel fundamental para os processos fisiológicos e metabólicos do microrganismo, como medeiam o efluxo dos fármacos para fora da célula bacteriana e, por conseguinte, conferem resistência. Um exemplo documentado, é o aumento da expressão da superfamília facilitador major, nomeadamente da proteína *JefA*, que confere resistência à INH, etambutol (EMB) e estreptomicina.³⁰

O papel das bombas de efluxo no desenvolvimento das resistências assume atualmente uma maior relevância. Na presença de concentrações subterapêuticas, resultantes de prescrições inadequadas e de fatores relacionados com a variabilidade farmacocinética, há uma sobreexpressão de bombas de efluxo, com subsequente conferência de resistência. Ainda que esta seja de baixo nível, permite a replicação da bactéria nestas condições possibilitando a ocorrência de mutações nos alvos terapêuticos. Assim, são favorecidas subpopulações de bactérias resistentes que determinam a aquisição de resistência com relevância clínica.^{33 34}

As fluoroquinolonas são exemplos de antibióticos para as quais foi demonstrada o contributo das bombas de efluxo para a resistência, nomeadamente pelas proteínas *LfrA* e *Tap*, e mais recentemente a sobreexpressão da proteína transportadora pertencente à superfamília cassete ligadora de ATP, a *PstB*, que aquando da presença do fármaco, pode facilitar mutações nos genes *gry*.³⁵

4.2. Resistência Adquirida

Em *M. tuberculosis*, a resistência adquirida é a mais relevante do ponto de vista clínico e surge através de mutações cromossómicas nos genes que codificam alvos terapêuticos ou enzimas envolvidas na ativação dos fármacos, mediante polimorfismos num único nucleótido, inserções ou deleções, as quais podem ditar a alteração ou a sobreexpressão do alvo terapêutico ou inviabilizar a ativação do pro-fármaco. Contrariamente a outras bactérias, a aquisição de resistência por transferência horizontal de genes está aparentemente ausente

neste microrganismo.²⁷ Encontra-se atualmente descrito que o desenvolvimento de resistência adquirida consiste num processo gradual e sequencial de mutações em genes adicionais, ao longo da terapêutica combinada, o que promove a emergência de estirpes com resistência aos diferentes fármacos. Através da sequenciação do genoma da bactéria foi possível verificar que inicialmente é adquirida resistência à INH, seguida de resistência à RIF e/ou EMB e, por fim, aos fármacos de 2.^a e 3.^a linha.²⁵

Apesar das mutações conferirem vantagem adaptativa às estirpes resistentes, o facto de estas poderem comprometer genes essenciais às funções biológicas da célula bacteriana, pode implicar custos ao microrganismo, traduzindo-se num menor crescimento, sobrevivência e virulência. Porém, a transmissão de estirpes de *M. tuberculosis* com elevados níveis de resistência, com mutações de baixo ou nenhum custo para a bactéria, impulsionou a pesquisa da possibilidade de serem desenvolvidas mutações secundárias que minimizam os custos associados às mutações de resistência, conferindo estabilidade. Estas mutações são designadas de mutações compensatórias.³⁶

Neste capítulo serão referidas as principais mutações envolvidas na resistência aos agentes antibacilares atualmente recomendados.

4.2.1. Fármacos de primeira linha

A INH é um pro-fármaco que é convertido na sua forma ativa por ação da catalase-peroxidase, codificada pelo gene *katG*. O fármaco ativo atua, por sua vez, ao interferir na síntese do ácido micólico, mediante a inibição da proteína codificada pelo gene *inhA*, a enoil-amil redutase dependente de NADH. O mecanismo de resistência mais comum à INH consiste em mutações no gene *katG*, nomeadamente a substituição S315T. Esta, ao alterar a atividade da catalase-peroxidase, impossibilita a ativação do pro-fármaco e confere elevados níveis de resistência. É também frequente a ocorrência de mutações na região promotora do gene *inhA*, em particular na posição 15, que culmina na sobreexpressão do gene. Este mecanismo está associado a níveis de resistência baixos e confere resistência cruzada à etionamida, um análogo estrutural da INH.²⁷ Estas duas mutações são responsáveis por mais de 80% dos casos de resistência à INH.³⁷ Pelo facto da catalase-peroxidase ser importante para o microrganismo na defesa contra a resposta oxidativa do hospedeiro, a perda de atividade enzimática por mutações no gene *katG*, poderia ditar uma menor sobrevivência e virulência de *M. tuberculosis*. Contudo, estas mutações são comuns em estirpes resistentes e virulentas, devido, por exemplo, à existência de mutações compensatórias, na região promotora do gene *ahpC*. Por aumentarem a expressão da enzima alquil-hidroperoxidase redutase, estas podem compensar

a perda de atividade sobre as espécies reativas de oxigênio do hospedeiro.³⁸ Além disso, a análise do genoma do *M. tuberculosis* permitiu concluir que a mutação *katG* S315T precede a resistência à RIF, podendo ser um marcador de TB-MR.²⁷

Um dos fármacos antibacilares mais efetivos na tuberculose é a RIF, cuja ação inibe a síntese do ARN, pela ligação à subunidade β da ARN polimerase, sendo que esta atua ao inibir o crescimento quer de bacilos replicantes, quer de não replicantes. Cerca de 96% das mutações que conferem resistência à RIF, ocorrem na região *hotspot* de 81 pb, do gene que codifica a subunidade β da ARN polimerase, o *rpoB*, principalmente nos codões 526 e 531. Foram ainda detetadas mutações nos genes que codificam outras subunidades da ARN polimerase, nomeadamente no *rpoA* e *rpoC*, que, por se associarem a uma maior capacidade de sobrevivência e transmissibilidade das formas resistentes de *M. tuberculosis*, poderão compensar os custos associados às mutações no gene, *rpoB*.³⁸ Estirpes com resistência isolada à RIF são raras, estando normalmente associada à INH, daí que mutações no *rpoB* sejam utilizadas como marcador inicial nos testes de diagnóstico para a TB-MR.²⁷

Na pirazinamida (PZA) as principais mutações com evidência clínica ocorrem no gene *pncA* com consequente perda de atividade da enzima pirazidaminase, codificada pelo gene e responsável pela conversão do pro-fármaco na sua forma ativa. Esta distingue-se pela sua atividade preferencial sob bacilos em estado de dormência, ao interferir, principalmente, na produção energética membranar.³⁵

O EMB tem como alvo a enzima arabinosil transferase, envolvida na síntese do arabinogalactano da parede celular de *M. tuberculosis*. Mutações no gene *embB*, que codifica o alvo terapêutico do EMB, são maioritariamente responsáveis pela resistência. Cerca de 68% das estirpes resistentes ao EMB revelaram mutações no codão 306 do gene *embB*. Ainda assim, mais de 30% das estirpes não apresentavam mutações neste gene, sugerindo a existência de outros mecanismos ou mutações responsáveis pela resistência.³⁵

4.2.2. Fluoroquinolonas

Tal com referido anteriormente, embora existam outros mecanismos responsáveis pela resistência às fluoroquinolonas, esta ocorre principalmente através de mutações.

O seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese do ADN bacteriano por interação com as enzimas ADN girase e topoisomerase IV, essenciais à replicação do ADN das bactérias. Dentro desta classe de antibióticos, os fármacos apresentam em *M. tuberculosis* diferente atividade bactericida. As fluoroquinolonas de nova geração, LFX e MFX, são mais

eficazes, quando comparadas com a ciprofloxacina, pois atuam preferencialmente sobre a ADN girase, a única que está presente nas micobactérias.³⁰

A resistência às fluoroquinolonas ocorre nos genes que codificam as subunidades A e B da ADN girase, o gene *gyrA* e *gyrB*, por alteração da estrutura do local de ligação do fármaco e que leva a resistência cruzada às diferentes quinolonas. Esta ocorre em regiões conservadas destes genes, que são denominadas por regiões determinantes da resistência às quinolonas. As mutações que são mais frequentemente detetadas em isolados clínicos envolvem substituições nos codões 90 e 94 do gene *gyrA* e conferem níveis de resistência elevados.³⁰ Mutações no gene *gyrB* são raras e estão associadas a menores níveis de resistência. Porém, verifica-se que a presença concomitante de mutações no gene *gyrA* e *gyrB* confere níveis de resistência mais elevados às fluoroquinolonas.³⁹

4.2.3. Aminoglicosídeos e capreomicina

A ação dos aminoglicosídeos passa pela inibição da síntese proteica através da ligação ao ribossoma bacteriano, induzindo alterações estruturais no ARN ribossomal.²⁷

A estreptomicina foi o primeiro fármaco usado na tuberculose e para o qual rapidamente se verificou a presença de resistência. Cerca de 60% das mutações que conferem resistência à estreptomicina ocorrem nos genes *rpsL* e *rrs*, que codificam a proteína ribossômica S12 e o ARN ribossomal 16S, respetivamente. Ambas são componentes da subunidade ribossomal bacteriana 30S, que corresponde ao alvo terapêutico da estreptomicina. Algumas estirpes resistentes à estreptomicina são também resistentes à canamicina e amicacina.³⁹

Os aminoglicosídeos (canamicina e amicacina) e o polipeptídeo cíclico, capreomicina, apresentam o mesmo alvo terapêutico (ARN ribossomal 16S) e eram utilizados como fármacos de 2.^a linha na tuberculose. Dados os problemas de segurança, atualmente são apenas recomendados em situações específicas. A ocorrência de polimorfismos no codão 1401 do gene *rrs* é o mecanismo que mais comumente confere resistência de elevado nível a estes dois aminoglicosídeos e resistência cruzada à capreomicina³⁰ O gene *eis* não só codifica uma acetiltransferase, que por acetilar a canamicina pode conferir resistência natural ao fármaco, como também foram relatadas, recentemente, mutações na região promotora deste gene que ao aumentarem a expressão enzimática fornecem resistência de baixo nível à canamicina.^{27 39} A sobreexpressão da enzima não demonstrou conferir resistência à amicacina.³²

4.2.4. Etionamida

Como referido, a etionamida consiste num análogo estrutural da INH, cuja ação também resulta da inibição da síntese do ácido micólico, por inibição da enzima codificada pelo gene *inhA*. Para além da resistência cruzada à INH por mutações no promotor deste gene, outros genes estão envolvidos na resistência à etionamida. Nomeadamente, as mutações no gene *ethA*, que codifica a monoxigenase necessária à ativação do pro-fármaco, e no *ethR*, o repressor que controla a transcrição da enzima. Um estudo demonstrou que múltiplas mutações, em vários dos genes anteriores, conferem níveis elevados de resistência, enquanto níveis mais baixos foram observados com mutações apenas no gene *ethA*.²⁷

4.2.5. Ácido para-aminossalicílico

O ácido para-aminossalicílico (APA) é um agente bacteriostático usado na TB-MR, quando outras opções terapêuticas não estão disponíveis. Mediante a produção de um composto tóxico aquando da sua ativação enzimática, o APA vai interferir na síntese de ácido fólico ao inibir a dihidrofolato redutase. Mutações no gene *thyA*, como por exemplo a substituição T202A, contribuem para a resistência ao APA, por reduzirem a interação do fármaco com o ácido fólico. Mutações no gene *folC*, que reduzem a produção da enzima que converte o APA na sua forma ativa, e no gene *ribD*, que codifica enzimas envolvidas na síntese do ácido fólico, estão também associadas à resistência.^{27 39}

4.2.6. Cicloserina/Terizidona

A cicloserina e a terizidona (combinação de duas moléculas de cicloserina) são também agentes bacteriostáticos, atualmente a considerar nos regimes da TB-MR. O mecanismo de ação consiste na inibição da síntese do peptidoglicano da parede celular das micobactérias, ao bloquear a D-alanina:D-alanina ligase e a conversão da L-alanina em D-alanina pela D-alanina racemase. Esta última é codificada pelo gene *alrA*, para os quais se verificou que a sobreexpressão pode estar associada à resistência a este fármaco.³⁵

4.2.7. Novos fármacos e fármacos reposicionados

A BDQ é uma diarilquinolina e foi o primeiro dos novos fármacos a ser aprovado para a tuberculose. Esta atua sobre bacilos replicativos e dormentes, por inibição da ATP sintetase envolvida na respiração bacteriana. As mutações documentadas para a BDQ ocorrem no gene que codifica esta enzima, o gene *atpE*.²⁷ Outras mutações associadas à resistência, mas não relacionadas com o alvo terapêutico do fármaco, incluem, por exemplo, o aumento da expressão da bomba de efluxo MmpL5, por mutações no regulador da transcrição genética

(Rv0678). Este processo potencia a resistência intrínseca conferida pelo sistema de efluxo e confere resistência cruzada à CFZ, o principal mecanismo de resistência detetado para este fármaco.³⁰ A CFZ é normalmente utilizada para a leprose, mas para a qual foram incluídas novas indicações terapêuticas na TB-MR. O seu mecanismo de ação em *M. tuberculosis* não é totalmente conhecido.³⁵

Na TB-MR, a LZD é atualmente uma das primeiras opções terapêuticas, embora exija especial atenção dada a frequência de ocorrência de efeitos secundários. Pertence à classe das oxazolidinonas que atuam ao inibir precocemente a síntese proteica. As mutações que conferem resistência à LZD foram observadas nos genes *rplC* e *rrl*, envolvidos na síntese dos alvos terapêuticos do fármaco, a proteína L3 da subunidade 50S e o ARN ribossomal 23S, respetivamente. Mutações nestes dois genes são responsáveis apenas por 29% da resistência em *M. tuberculosis*, devendo ser estudada a existência de outros mecanismos.³⁹

Os derivados dos nitroimidazóis, DLM e PTM, são pro-fármacos que atuam por inibição da síntese do ácido micólico da parede celular, em bacilos em crescimento e latentes. Para tal, têm de ser convertidas na sua forma ativa, pela enzima codificada pelo gene *ddn*, a nitro-redutase dependente do co-fator F420. As principais mutações que conferem resistência a estes fármacos ocorrem não só no gene *ddn*, mas também nos genes envolvidos na síntese do F420 (*fgdI*, *fbiA*, *fbiB* e *fbiC*).³⁹

5. Diagnóstico

5.1. Diagnóstico da tuberculose

Para o diagnóstico da tuberculose estão disponíveis diferentes exames e metodologias. A escolha entre cada uma delas tem em conta o objetivo do teste, isto é, o contexto clínico (diagnóstico com ou sem avaliação da resistência ou avaliação de infeção latente), a capacidade laboratorial disponível e o acesso local aos recursos. As técnicas imagiológicas, o exame microbiológico direto (microscopia) e cultural, e os testes moleculares são as metodologias atualmente disponíveis na avaliação de casos suspeitos de tuberculose ativa.

Ainda que a sintomatologia da tuberculose seja inespecífica, a abordagem num indivíduo com suspeita de doença ativa combina uma avaliação baseada na clínica e nas alterações imagiológicas, nomeadamente por radiografia, que, embora possam determinar o início do tratamento, requerem posterior confirmação bacteriológica do diagnóstico, em amostras respiratórias. A amostra preferencial é a expetoração, naturalmente produzida ou induzida.⁴⁰

O diagnóstico da tuberculose pode ser feito através da identificação do bacilo *M. tuberculosis* por microscopia, que tem por base as características álcool-ácido resistentes da parede celular das micobactérias. A coloração dos BAAR através da técnica de *Ziehl-Neelsen* é amplamente utilizada nos países endêmicos de tuberculose, por se tratar de um método relativamente simples, rápido e barato. Contudo, apresenta baixa sensibilidade (limite de detecção de 5000-10000 bacilos/ml amostra) e não permite distinguir *M. tuberculosis* de outras micobactérias não tuberculosas.^{41 42}

O exame microbiológico cultural é considerado o teste de referência, pois permite identificar e confirmar o diagnóstico de tuberculose, contrariamente à microscopia. Pode ser realizado em meio sólido ou líquido, sendo o mais utilizado o meio sólido de *Löwenstein-Jensen*, à base de ovo. Neste, macroscopicamente, as colónias caracterizam-se por um aspeto morfológico cremoso, não pigmentado e rugoso, que se assemelha a migalhas de pão. A detecção de crescimento implica posterior confirmação através da identificação do bacilo.^{43 44} Embora estejam disponíveis testes bioquímicos, os métodos cromatográficos ou sondas de ADN são os mais utilizados para o efeito.⁴⁴ A cultura é um método sensível (limite de detecção de 10 a 100 bacilos/volume de amostra) e específico (99%), com a vantagem de permitirem isolar o microrganismo para realização do TSA.⁴³ Ainda assim, é um teste mais complexo, caro e demorado, em relação ao exame direto, onde um resultado positivo é obtido entre 1 e 3 semanas e um resultado negativo até 6 semanas.⁴⁰ Estes factos inviabilizam a sua aplicação em países com menos recursos, onde o diagnóstico é feito habitualmente apenas por microscopia. É particularmente útil no diagnóstico de tuberculose na população pediátrica, onde o número reduzido de bactérias leva a resultados negativos por microscopia.^{19 43}

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) são metodologias moleculares alternativas aos exames microbiológicos que reduzem significativamente o tempo de obtenção dos resultados. As *guidelines* da OMS recomendam a utilização dos testes rápidos de diagnóstico molecular, no diagnóstico inicial de todos os doentes com suspeita de tuberculose, incluindo pelo menos a avaliação da resistência à RIF em todos os casos confirmados bacteriologicamente e a avaliação da resistência às fluoroquinolonas em todos os doentes com TB-RR.⁴⁵

O ensaio *Xpert MTB/RIF* é o teste molecular atualmente recomendado pela OMS e amplamente utilizado no diagnóstico inicial de todos os adultos e crianças com suspeita de tuberculose. Este permite identificar *M. tuberculosis* e, simultaneamente, a presença de mutações que conferem resistência à RIF. Desde que foi aprovado pela OMS, em 2010, verificaram-se avanços notáveis no diagnóstico da tuberculose e da TB-MR.⁴⁵

As características deste teste e dos restantes métodos moleculares usados na detecção da resistência serão abordadas no capítulo referente aos TSA.

O teste de Amplificação Isotérmica Medida por *Loop* é um TAAN realizado diretamente na amostra que não avalia a resistência aos agentes antibacilares. Por ser um método simples e sem exigência de infraestruturas sofisticadas, é útil em países com recursos limitados.⁴⁰ Nestas circunstâncias é recomendado pela OMS em casos suspeitos de tuberculose, como alternativa ao exame microbiológico direto, embora se deva privilegiar o uso de testes moleculares rápidos.⁴⁵

Com base na detecção de antigénios, existem os testes imunocromatográficos realizados em amostras de urina, que detetam o lipoarabinomanano presente na parede celular de *M. tuberculosis*.⁴³ Devido à sua baixa sensibilidade não deve ser utilizado como método de diagnóstico geral, estando apenas recomendado para guiar o diagnóstico inicial nos casos graves de infeção por VIH.⁴⁵

O teste intradérmico à tuberculina e o teste de libertação do interferão gama são métodos imunológicos utilizados no diagnóstico da infeção latente, que não são recomendados para efeitos de diagnóstico da tuberculose pulmonar ativa. Por apresentarem baixa sensibilidade e não diferenciarem de forma precisa uma infeção ativa de infeção latente e reinfeções de novas infeções, a sua aplicabilidade na identificação de indivíduos com risco elevado para a forma ativa da doença é limitada.¹⁹

5.2. Testes de suscetibilidade a antibacilares

Os TSA utilizados no diagnóstico da tuberculose determinam se a estirpe responsável pela infeção no indivíduo é sensível aos mesmos, permitindo avaliar a possibilidade de sucesso do tratamento e assim guiarem a escolha do regime terapêutico.⁴² Dentro dos TSA estão disponíveis os testes fenotípicos, baseados em métodos de cultura, e os testes genótipos, de base molecular.

5.2.1. Testes fenotípicos

Os testes fenotípicos para a detecção da suscetibilidade consistem no crescimento em cultura de *M. tuberculosis*, na presença do agente antimicrobiano que se pretende testar, avaliando a capacidade do fármaco em inibir o crescimento bacteriano.⁴² Normalmente, constituem análises qualitativas baseadas na utilização de uma única CC de fármaco, onde a posterior detecção ou inibição de crescimento indicará, respetivamente, a existência de estirpes resistentes ou suscetíveis.²⁵ Estes testes podem ser classificados como diretos ou indiretos,

sendo que no primeiro caso, a amostra é diretamente inoculada, e na metodologia indireta é feita previamente o isolamento para obtenção de uma cultura pura de *M. tuberculosis*. Os testes fenotípicos indiretos, realizados em meio sólido *Löwenstein-Jensen*, são considerados o padrão de referência para análise da resistência e incluem: o método da proporção; o método da concentração absoluta e o método da razão de resistência.^{42 43} Entre estes, o método da proporção é o mais comumente utilizado e consiste na inoculação da bactéria num meio sem e num meio com a CC do fármaco, nos quais é posteriormente feita a contagem do número de colónias. Os resultados são expressos pela percentagem de colónias no meio com fármaco em relação ao número de colónias do meio sem fármaco, sendo considerado resistente quando se verifica pelo menos 1% de crescimento no meio com a CC. Os outros dois métodos não se encontram validados para todos os agentes antibacilares, não sendo por isso recomendados.⁴⁶

O teste do Tubo Indicador de Crescimento de Micobactérias consiste num método indireto automatizado realizado em meio líquido, que avalia o aumento da fluorescência provocado pelo consumo de oxigénio durante a multiplicação das bactérias.⁴¹ É o método recomendado pela OMS como padrão de referência na análise da resistência aos fármacos de primeira linha, com resultados confiáveis também para as fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. Recentemente foi validado para os novos fármacos e PZA.⁴⁰ O facto de utilizar um meio líquido permite obter resultados em aproximadamente 10 dias, sendo mais vantajoso que os meios sólidos, em que os resultados demoram cerca de 28-42 dias. Contudo, por serem mais caros e apresentarem riscos associados à contaminação cultural, tem limitações de aplicação em países de elevada incidência com poucos recursos, onde são maioritariamente usados os meios sólidos.⁴⁷

Estão ainda disponíveis testes fenotípicos de baixo custo, nomeadamente: observação microscópica da suscetibilidade aos fármacos; indicadores redox colorimétricos e o ensaio do nitrato redutase. Todavia, estes não se encontram padronizados e são sensíveis a variações locais nas metodologias, uma vez que depende fortemente do operador, associando-se a uma maior margem de erro. Além disso, não se encontram validados para os fármacos de 2.^a linha.⁴⁸ Podem ser utilizados em países com recursos limitados, mediante condições e operações definidas, quando os métodos genótipos ou o método em meio de cultura líquido não estão disponíveis.⁴²

Atualmente os resultados dos testes fenotípicos são considerados confiáveis para os seguintes fármacos: RIF, INH, fluoroquinolonas, BDQ, LZD, CFZ, amicacina e DLM, enquanto

para o EMB, cicloserina/terizidona e imipenem-cilastatina/meropenem os mesmos não devem ser usados na tomada de decisão terapêutica.⁴⁰

Em suma, os métodos fenotípicos estão associados a resultados mais demorados, requerem infraestruturas especializadas e recursos humanos qualificados, sendo apenas aplicáveis em laboratórios centrais de referência. Nesse sentido, nos últimos anos, a OMS tem incentivado o desenvolvimento e a implementação de tecnologias moleculares para um diagnóstico mais célebre e, conseqüente, seleção do regime terapêutico.

5.2.2. Testes genotípicos

Em *M. tuberculosis*, a resistência é adquirida principalmente através de mutações cromossômicas espontâneas. Os métodos moleculares baseados na identificação de seqüências de ácidos nucleicos, ao avaliarem estas mutações de uma forma fácil, rápida e com menos riscos de biossegurança são notavelmente vantajosos para o diagnóstico.

Como supracitado, o *Xpert MTB/RIF* é o teste molecular atualmente recomendado, pela OMS, no diagnóstico inicial da tuberculose pulmonar e da resistência à RIF, em adultos e crianças, como alternativa aos exames microbiológicos e TSA fenotípicos.⁴⁰ Este é realizado diretamente numa amostra de expectoração, tendo por base o PCR em tempo real, onde o fragmento do gene *rpoB* com a região *hotspot* é amplificado e posteriormente detectado através da fluorescência de sondas marcadas.⁴⁹ Os resultados são obtidos rapidamente, em menos de 2 horas, sendo um ponto claramente vantajoso, em relação aos testes convencionais em cultura. No que diz respeito ao desempenho, demonstra ser um teste sensível e específico na detecção dos casos de tuberculose pulmonar e TB-RR, embora com sensibilidade reduzida em doentes com exame microbiológico negativo e seropositivos.⁵⁰ Ainda assim, apresenta sensibilidade inferior em relação ao método cultural e com algumas limitações na detecção da resistência à RIF, o que levou ao desenvolvimento do *Xpert MTB/RIF Ultra* que, por usar uma maior quantidade de amostra e apresentar alvos adicionais (*IS1081* e *IS6110*), exibe maior sensibilidade (limite de detecção de 16 bacilos/ml em comparação com os 14 bacilos/ml do *Xpert MTB/RIF*). Embora apresente especificidade ligeiramente inferior em relação à primeira versão, os resultados para TB-RR são igualmente precisos, estando recomendado nas mesmas situações. Ambos não dispensam a realização dos testes de diagnóstico e TSA de referência para confirmar e avaliar resistências adicionais.⁴⁹

Encontram-se também aprovados pela OMS, para o diagnóstico inicial de casos suspeitos com avaliação da resistência, outros testes de complexidade baixa baseados na metodologia PCR, nomeadamente: o *Truenat MTB*, *MTB Plus* e *MTB-RIF Dx*, os quais estão

direcionados para laboratórios com menor capacidade técnica e de infraestruturas. O *MTB-RIF Dx* avalia a resistência à RIF e é usado mediante a detecção de *M. tuberculosis* no *Truenat MTB* ou *MTB Plus*.⁴⁵

Os testes moleculares com base na metodologia de sonda em linha, conhecidos pela sigla LPA (do inglês *line-probe assay*), estão recomendados apenas em indivíduos com exame microscópico direto ou cultural positivo, como teste de acompanhamento para a detecção inicial de resistências adicionais. São uma alternativa aos TSA fenotípicos, uma vez que fornecerem resultados mais rapidamente, entre 5 e 7 horas.^{45 49} Nestes, o ADN bacteriano, obtido diretamente da amostra ou através de isolados, é submetido a PCR para amplificação da região determinante da resistência, sendo, em seguida, o produto obtido hibridizado com sondas de ADN imobilizadas numa tira e específicas para as mutações mais comuns aos fármacos ou sondas com sequências associadas à suscetibilidade (sondas selvagens). A detecção de resistência é feita por visualização colorimétrica dos híbridos resultantes da ligação a sondas mutantes ou pela falta de hibridização às sondas selvagens.⁴² Os testes LPA de 1.^a linha atualmente recomendados pela OMS incluem o *GenoType MTBDRplus* e o *Nipro NTM+MDRTB II*. Ambos têm a vantagem de detetar simultaneamente resistência à INH e RIF por avaliação de mutações nos genes *rpoB*, *katG* e no promotor do *inhA4*, sendo que o *Nipro NTM+MDRTB II* permite ainda diferenciar de outras micobactérias que podem infectar o Homem.⁴⁹ O *GenoType MTBDRsl* é um LPA de 2.^a linha e, segundo as *guidelines*, pode ser utilizado, em doentes com TB-RR/TB-MR confirmada, para a análise inicial da existência de resistências às fluoroquinolonas, por detecção de mutações nos genes *gyrA* e *gyrB*, e injetáveis de 2.^a linha (EMB e aminoglicosídeos), por detecção de mutações no gene *rrs* e promotor *eis*.^{47 45} Para evitar atrasos na escolha do regime terapêutico mais eficaz, que pode levar a amplificação da resistência a outros fármacos, o *GenoType MTBDRsl* permite avaliar um possível caso de TB-XDR, enquanto os resultados do teste fenotípico não estão disponíveis. Todos os LPA's não excluem a necessidade de realizar o teste fenotípico.⁴⁷

Recentemente a OMS aprovou, entre outros, o primeiro ensaio molecular para determinação da resistência à PZA. É um teste de elevada complexidade semelhante à hibridização dos LPA, mas que usa uma maior quantidade de sondas para contemplar todo gene *pncA*.⁴⁵

Apesar da rapidez dos testes genotípicos, no geral, estes usam equipamentos caros, com necessidade de laboratórios especializados e com limitações no que diz respeito às mutações/regiões e fármacos analisados.⁴⁹ Estão disponíveis para a RIF, INZ, injetáveis de 2.^a linha e fluoroquinolonas, não incluindo outros fármacos atualmente recomendados para o

tratamento da TB-MR, designadamente, a BDQ, LZD, DLM e CFZ. A sequenciação completa do genoma de *M. tuberculosis* tem se revelado promissora nesta área, pois tem a vantagem de permitir uma análise rápida e abrangente de todas as mutações, incluindo as que conferem resistência aos novos fármacos.⁵¹ Os dados publicados revelaram uma elevada concordância (93%) entre os resultados obtidos por sequenciação completa e os TSA fenotípicos de referência.⁵² Contudo, nos países de elevada incidência de tuberculose com poucos recursos, onde a necessidade de um regime terapêutico individualizado é mais proeminente, a sua implementação é mais desafiadora dados os custos do equipamento, a necessidade de infraestruturas e pessoal especializado.⁵³

6. Tratamento

6.1. Tratamento da tuberculose suscetível

Os principais objetivos do tratamento da tuberculose são: (1) a redução rápida do número de bacilos, de modo a curar, prevenir complicações e morte, assim como interromper a cadeia de transmissão; (2) a eliminação de bacilos persistentes que podem levar a recidivas após o fim da terapêutica; e (3) a prevenção do desenvolvimento e disseminação de estirpes resistentes aos agentes antimicrobianos.⁵⁴ Para que estes objetivos sejam alcançados de forma eficiente é fundamental que o tratamento tenha início o mais rápido possível, com prejuízo de haver maior severidade da doença em caso de atraso.⁵⁵ Daí que, em situações onde exista uma elevada probabilidade ou suspeita de haver tuberculose, possa ser iniciado o tratamento de uma forma empírica, enquanto os resultados laboratoriais que confirmam o diagnóstico e avaliam as resistências não estão disponíveis.

O regime terapêutico preferencial que está recomendado pela OMS, em doentes ainda sem confirmação laboratorial ou que não são suspeitos de ter resistência, é constituído por uma fase intensiva de INH, RIF, PZA e EMB durante dois meses, seguido de quatro meses de INH e RIF como fase de continuação, a ser administrado numa única dose diária. Encontram-se definidas exceções, nomeadamente, em casos de aquisição de tuberculose por contacto com um doente com tuberculose resistente confirmada, em que o regime terapêutico usado, até à avaliação dos TSA, deverá ter por base o TSA do doente transmissor e em regiões de elevada prevalência de resistência à INH, onde o EMB é adicionado à fase de continuação. Nas crianças o EMB não deve ser incluído dado o risco associado a inflamações do nervo ótico, excetuando nas regiões com elevada resistência de INH.⁵⁴ As mais recentes *guidelines*, reduziram, nesta população, a fase de continuação para dois meses, uma vez que os resultados obtidos num estudo clínico revelaram eficácia e com menos efeitos adversos.⁵⁶

O regime terapêutico da tuberculose suscetível é amplamente utilizado e demonstra uma eficácia de aproximadamente 85%.⁴

6.2. Tratamento da tuberculose multirresistente

Atualmente, de acordo com as *guidelines* da OMS, para o tratamento de TB-RR/TB-MR encontram-se padronizados dois tipos de regimes terapêuticos: o de curta duração (9-12 meses) e o de longa duração (18-20 meses), que diferem não só no tempo do tratamento, como também na combinação de fármacos utilizados.⁵⁷

O regime terapêutico de longa duração caracterizava-se por um risco elevado de toxicidade, associado principalmente aos injetáveis de 2.^a linha (amicacina, capreomicina e canamicina) que eram os elementos base no tratamento da TB-MR.⁵⁸ Estes revelavam um elevado potencial de efeitos adversos, principalmente a nefrotoxicidade, queda de cabelo e ototoxicidade que, associados aos problemas da administração injetável, levavam à descontinuação do tratamento e, conseqüentemente, impediam o sucesso do tratamento.⁵⁹

A introdução dos novos fármacos e dos medicamentos reposicionados abriu um novo caminho no tratamento da TB-MR, onde é agora privilegiado o uso da BDQ e LNZ. A nova classificação da OMS, presente na tabela I, permite a recomendação de regimes terapêuticos de administração oral exclusiva.⁵⁷

Como referido anteriormente, a escolha dos fármacos deverá ser guiada, entre outros fatores, pela suscetibilidade aos agentes antimicrobianos. Idealmente, todos os doentes com TB-RR são detetados no início do tratamento, através do teste *Xpert MTB/RIF*, mas como não é conhecido o regime terapêutico ideal, e sendo um fator preditor de multirresistência, o tratamento é feito de igual forma à TB-MR. Assim, por si só, a deteção isolada desta resistência não fornece informação suficiente, devendo realizar-se, sempre que possível, o teste molecular de LPA direcionado às fluoroquinolonas do grupo A, para um melhor discernimento do regime a iniciar.⁶⁰

O regime terapêutico de longa duração pode ser considerado em todos os doentes com TB-RR/TB-MR e a escolha dos medicamentos deve ser feita gradualmente (tabela I). Numa primeira abordagem recomenda-se que sejam considerados os três fármacos do grupo A e, pelo menos, um do grupo B. Se apenas um ou dois fármacos do grupo A poderem ser utilizados, então ambos os fármacos do grupo B deverão ser incluídos. O grupo C apenas é considerado quando o regime não pode ser constituído apenas pelos fármacos dos restantes grupos, sendo que o número e o fármaco a utilizar irá depender da eficácia do mesmo, bem como dos restantes componentes do regime. Os fármacos do grupo C estão ordenados pela

relação benefício/risco. É importante garantir que o regime seja iniciado com, pelo menos, quatro fármacos prováveis de serem eficazes, e que após os seis meses de indicação da BDQ, os três fármacos mantidos sejam eficazes na totalidade do tratamento. É sugerido que a duração perfaça no total 18 a 20 meses, embora, em função do resultado do TSA, dos fármacos incluídos, da resposta e tolerabilidade individual, possa ser necessário ajustar caso-a-caso, quer o tempo, quer a composição, para uma maior eficácia e/ou segurança.⁵⁷

Tabela I - Classificação da OMS para os fármacos usados na TB-MR e orientações de utilização nos regimes terapêuticos de longa duração (Adaptado de ⁵⁷ e ⁶⁰)

Grupo	Fármaco	Via administração	Observações
A	Levofloxacina ou Moxifloxacina	Oral e IV	Incluir os três fármacos
	Bedaquilina	Oral	
	Linezolida	Oral e IV	
B	Clofazimina	Oral	Incluir um ou dois fármacos
	Cicloserina ou Terizidona	Oral	
C	Etambutol	Oral e IV	Utilizar para completar o esquema, quando os fármacos do grupo A e B não podem ser utilizados
	Delamanida	Oral	
	Pirazinamida	Oral	
	Imipenem-Cilastatina ou Meropenem	IV	
	Amicacina* (ou estreptomicina)	IV e IM	
	Etionamida ou protionamida **	Oral	
	Ácido para-aminossalicílico **	Oral e IV	• Amicacina: ≥ 18 anos

Grupo A – Eficácia elevada e fortemente recomendados em todos os regimes terapêuticos, a menos que contraindicado. Grupo B – Recomendação condicionada como fármacos de 2.ª linha. Grupo C – Usados quando não é possível a inclusão dos fármacos do grupo A ou B no regime terapêutico. *Utilizada quando a sensibilidade é comprovada e requer monitorização das reações adversas. **Apenas quando a BDQ, LNH, CFZ ou DLM não podem ser utilizadas. IV- intravenosa. IM- intramuscular

A recomendação de um regime terapêutico mais curto surgiu, em 2016, face à eficácia demonstrada em estudos observacionais e, posteriormente, em estudos clínicos de fase III, que revelaram não existir inferioridade em relação ao de longa duração.⁹ Apesar da nova classificação, as *guidelines* de 2019 mantinham na composição do regime de curta duração um aminoglicosídeo injetável (inicialmente a canamicina depois substituída pela amicacina). Recentemente, a comparação da eficácia de um regime de curta duração constituído por BDQ, com o proposto até à data, determinou a atualização das *guidelines* sobre o tratamento padronizado de curta duração, passando a incluir também a BDQ como elemento central e assim um regime terapêutico oral. Este é constituído por quatro meses de BDQ, LFX/MFX, etionamida, CFZ, EMB, INH (em dose elevada) e PZA, seguido de cinco meses onde são suspensas a BDQ, INH e etionamida e mantidos os restantes. Se durante a avaliação da resposta terapêutica, o exame microbiológico permanecer positivo, a primeira fase pode ser prolongada para seis meses. A sua recomendação está limitada a doentes com TB-RR/TB-MR confirmada e para os quais foi excluída a presença de resistência às fluoroquinolonas, que

preenchem os seguintes critérios: sem tratamento, por mais de um mês, com os agentes de 2.^a linha incluídos no regime; sem resistência (ou suspeita) aos fármacos incluídos, à exceção da resistência à INZ; ausência de doença extensa ou grave e ausência de gravidez. Inclusive pode ser utilizado em doentes com VIH.⁵⁷ Não obstante, a sua recomendação apresenta ainda um nível de evidência baixo, estando a decorrer ensaios com diferentes combinações terapêuticas que visam suportar a utilização dos novos fármacos em tratamentos curtos. Até que os resultados estejam disponíveis, é importante que apenas seja utilizado nas condições supracitadas.⁶⁰

Nas situações em o doente não é elegível para o regime oral de curta duração ou quando, após o início do mesmo, deixa de o ser por deteção de resistência (não detetada inicialmente ou nova), o doente deve ser avaliado para o regime de longa duração, o qual deverá ser individualizado, em função do resultado do TSA.⁵⁷

No que diz respeito a efeitos adversos, as fluoroquinolonas, a BDQ e a CFZ apresentam uma menor incidência de efeitos adversos com impacto na descontinuação dos medicamentos, em oposição aos injetáveis de 2.^a linha, APA e LZD.⁶¹ Ainda assim, ambos os tratamentos requerem uma especial atenção para o risco de prolongamento do intervalo QT, um dos principais efeitos adversos da BDQ e DLM, que pode ser potenciado com a associação das fluoroquinolonas e CFZ.^{57 62} Tornando-se necessária a monitorização com eletrocardiograma. A utilização da LZD em regimes de longa duração está associada a efeitos adversos graves que podem determinar a suspensão do fármaco ou redução da dose, tais como anemia, neuropatia periférica, neurite ótica, trombocitopenia, entre outros. No APA os principais efeitos adversos que levaram à descontinuação foram sobretudo do foro gastrointestinal (náuseas, vômitos, flatulência, distensão abdominal e diarreia). A CFZ induz frequentemente alterações na coloração da pele, ainda que sem importância relevante para a suspensão do fármaco.^{60 61}

Em detrimento dos aminoglicosídeos injetáveis, a utilização da BDQ nos regimes de longa e curta duração, para além de apresentar taxas de sucesso mais altas, permite uma redução dos custos para os sistemas de saúde, constituindo uma terapêutica custo-efetiva.⁶³

Para a TB-XDR, o regime de tratamento ideal não está estabelecido, sendo gerido mediante a suscetibilidade aos fármacos. Este facto torna o tratamento mais complexo e com registo de uma elevada percentagem de desfechos negativos, uma vez que as opções terapêuticas são limitadas. A pesquisa nesta área é urgente, encontrando-se sobre investigação um regime terapêutico com utilização potencial na TB-MR com resistência adicional às

fluoroquinolonas, quadro que é atualmente designado de pré-TB-XDR. Consiste na combinação da BDQ, PTM e LZD por um período de 6 a 9 meses.⁵⁷ Ainda que os resultados sejam promissores no que concerne às taxas de sucesso (>90%), o estudo marcou-se por uma grande prevalência de efeitos adversos, que coloca preocupações na área da segurança.⁶⁴ Deste modo, embora incluído na mais recente atualização das *guidelines*, até que novas evidências estejam disponíveis, a OMS não recomenda que este seja utilizado rotineiramente, podendo apenas ser considerado em contexto de pesquisa, como último recurso nos doentes que não apresentem outras opções viáveis. A ausência de exposição prévia à BDQ ou LZD por mais de duas semanas é um fator essencial a descartar antes do início do tratamento.⁵⁷

Na população pediátrica os princípios aplicados na escolha do tratamento são os mesmos que nos adultos, com os devidos ajustes posológicos. É especialmente importante que nas crianças sejam utilizadas formulações de maior facilidade de administração, estando já disponíveis formulações dispersíveis para a maioria dos fármacos de 2.^a linha sobre a forma de cápsulas. Mesmo que o acesso a estas não seja possível, o tratamento deve ser feito através da manipulação das formulações para os adultos, devendo evitar-se regimes com injetáveis.⁵⁶

Um aspeto imperativo no tratamento da tuberculose é a monitorização da resposta ao tratamento. As *guidelines* recomendam a realização do exame microbiológico cultural ou microscópico, ou ambos, mensalmente⁵⁷, sendo que, em indivíduos com TB-RR/TB-MR/TB-XDR, a cura é definida, pela OMS, como a presença de três ou mais culturas negativas consecutivas, realizadas, pelo menos, 30 dias após a fase intensiva, em que o tratamento foi concluído sem falhas e de acordo as recomendações.⁶⁵

6.2.1. Coinfecção por Vírus da Imunodeficiência Humana

Como supracitado, a presença de coinfecção por VIH é um dos fatores de risco clínicos mais significativos para o desenvolvimento de tuberculose.

Os princípios aplicados para a escolha do regime terapêutico são os mesmos que nos indivíduos seronegativos, sendo que, neste subgrupo, o sucesso do tratamento está fortemente dependente da instituição da TARV, verificando-se taxas de mortalidade superiores a 90% quando esta não é realizada.⁶⁶ Diferentes estudos clínicos randomizados avaliaram o momento ideal para iniciar a TARV, tendo obtido uma melhor redução na mortalidade com o início precoce, em relação ao início mais tardio, de mais de 8 semanas após a introdução dos antibacilares. Os resultados foram particularmente significativos nos doentes com infeção por VIH mais avançada ($\text{TCD4}^+ < 50$ células/mm³), onde a TARV com início mais de duas semanas após o começo do tratamento da tuberculose teve um aumento considerável

na mortalidade.⁶⁷ Os resultados foram obtidos por avaliação do tratamento da tuberculose suscetível, não existindo dados suficientes sobre qual o tempo ideal para iniciar a TARV com os fármacos da TB-MR. Ainda assim, existem já evidências de que mesmo na TB-MR existem benefícios na sobrevivência e cura da tuberculose, para todos os doentes infetados com o VIH em que é instituída a TARV, em relação a quando esta não é administrada.⁶⁸

A OMS recomenda que seja feita a mesma abordagem que na tuberculose suscetível, em que os indivíduos seropositivos devem iniciar a TARV, independentemente do número de células TCD4⁺ e assim que o tratamento para a TB-MR esteja tolerado, preferencialmente até às oito semanas após o início dos fármacos antibacilares. Nos indivíduos com contagem das células TCD4⁺ < 50 células/mm³, deve ser priorizado o início nas primeiras duas semanas.⁶⁹

A TARV em combinação com as agentes antibacilares é normalmente bem tolerada, mas deve ter-se em conta o risco aumentado de interações medicamentosas. No caso da TB-MR, alguns dos novos fármacos incluídos no grupo A revelam potencial de interação com os agentes antirretrovirais. É o caso da BDQ que, quando administrada simultaneamente com o efavirenz, um indutor da enzima do citocromo P450 3A4 (CYP3A4), da qual a BDQ é substrato, reduz a sua concentração plasmática. O antirretroviral ritonavir, por sua vez, inibe a CYP3A4, podendo aumentar os níveis de BDQ no sangue. Estas associações devem ser evitadas, podendo estes antirretrovirais ser substituídos pelo dolutegravir, que não revela interações com a BDQ. Para os restantes fármacos: MFX, LFX, CFZ, LZD e DLM, não são esperadas interações que necessitem de alterações nos regimes terapêuticos.^{57 66}

7. Prevenção

Para que seja possível alcançar os objetivos da OMS no controlo da epidemia da tuberculose é também fundamental prevenir a infeção por *M. tuberculosis* e interromper a progressão da mesma para doença ativa. Prevenir a tuberculose implica também prevenir a tuberculose com resistência aos antibacilares. Neste sentido estão definidas, de uma forma geral, três intervenções principais: a prevenção e o controlo da infeção; o tratamento preventivo da tuberculose (TPT) e a vacinação.⁷⁰

Como já referido, uma parte significativa dos casos de tuberculose não é diagnosticado, sendo umas principais ações para controlo da infeção, garantir o acesso aos métodos de diagnóstico, incluindo o TSA, a todos os doentes.⁷¹ A prevenção e a deteção precoce passa também por rastrear ativamente casos de tuberculose, o que consiste na identificação sistemática de pessoas com risco elevado de desenvolverem tuberculose ativa, através da avaliação da presença de sintomas, que pode ser combinada ou não com testes rápidos

moleculares ou radiografia torácica.⁷² Em regiões de elevada incidência, a pesquisa de casos é recomendada a toda a comunidade; no entanto, uma vez que é difícil de implementar, deve ser priorizada, tal como é feito nas aéreas de menor incidência, a populações de maior risco de exposição, de desenvolvimento e/ou progressão da doença, nas quais estão incluídas as pessoas com VIH, os presidiários e os contactos domiciliares ou próximos com pessoas diagnosticadas com tuberculose. Neste último caso, são particularmente importantes, os contactos que são crianças com menos de 5 anos de idade e indivíduos com VIH, os quais, após ser descartada a doença, estão indicados para o TPT, dada a maior mortalidade nestes dois subgrupos.^{72 73}

O TPT visa prevenir a progressão de uma infeção latente para a forma ativa da doença, marcada por manifestações clínicas e infecciosidade. É uma estratégia importante para a eliminação da tuberculose, uma vez que a infeção latente pode ativar, ao longo da vida dos doentes, constituindo um reservatório para a transmissão futura de *M. tuberculosis*.⁷⁴ Para além das prioridades supracitadas, o TPT é recomendado em adolescentes e adultos com VIH e pode ser considerado nos contactos domiciliares com idade superior a cinco anos e nos grupos de alto risco que tenham experienciado exposição a doentes com TB-MR. Em todos os casos, é necessário ter em conta os riscos e os benefícios, particularmente na TB-MR, onde a importância dos regimes preventivos ainda não está definida.^{60 75}

A exclusão de tuberculose antes de iniciar o TPT é fundamental uma vez que, se não for feita, pode contribuir para o surgimento de resistência. A este nível o TPT interliga-se com o rastreamento, onde após a deteção ativa de um caso presuntivo de tuberculose, há que excluir a doença. Nos indivíduos seropositivos e nas crianças com menos de 5 anos de idade, a ausência de sintomas, é suficiente para descartar a doença e identificar a necessidade de tratamento preventivo. Nas demais situações, a utilização da radiografia ou testes rápidos, quando disponíveis, poderá ser útil descartar a presença de tuberculose. A utilização de testes para a confirmação de infeção latente por *M. tuberculosis*, não é requerida nos contactos com menos de 5 anos de idade e nos indivíduos seropositivos, enquanto nos casos de menor risco de progressão, mediante a ausência de sintomas, a sua realização poderá ser útil para evitar um TPT desnecessário. A utilização varia em função das políticas nacionais.⁷⁵

A administração isolada de INH durante 6 a 9 meses é o regime preventivo padrão recomendado pela OMS, dada a eficácia e segurança demonstrada em vários estudos. Os regimes à base de RIF ou rifapentina, em associação com a INZ, podem também ser considerados em todas as situações e têm a vantagem de ter uma menor duração, cerca de 3 meses. Incluem a administração diária de RIF e INZ ou semanal de rifapentina e INZ. A escolha

irá depender, entre outros fatores, da idade, segurança e adesão.⁷⁵ No que diz respeito aos regimes preventivos para TB-MR, não está definida uma combinação ideal. A utilização durante 6 meses da LFX em combinação com o EMB, se tolerado, revelou ser uma opção efetiva e para ser utilizada é necessária a exclusão prévia de resistência às fluoroquinolonas na fonte de contágio.⁷⁶ Aguardam-se os resultados dos ensaios clínicos, para estabelecer a eficácia desta terapêutica à base de fluoroquinolonas na prevenção da TB-MR.⁶⁰ Independentemente de o tratamento ser feito ou não, os contactos devem ser acompanhados durante dois anos.

O rastreamento de contactos combinado com o TPT, proporciona benefícios não só individuais, por permitir um início rápido dos tratamentos, como também comunitários, reduzindo a transmissão e a incidência futura. A adoção de medidas de controlo ambientais e respiratórias é também essencial. Ainda assim, nas regiões mais precárias, é difícil a implementação destas estratégias.

A vacinação é a melhor estratégia na prevenção de doenças infecciosas. A vacina BCG, formada por estirpes atenuadas de *Mycobacterium bovis*, foi introduzida há mais de cem anos e é ainda a única aprovada para a prevenção da tuberculose.⁷⁷ A sua utilização em recém-nascidos foi expandida globalmente, demonstrando eficácia na redução da severidade da tuberculose, na população infantil.⁷⁸ Ainda assim, a imunização é variável e tende a reduzir-se ao longo do tempo, não conferindo proteção contra a tuberculose nos adultos. Este facto foi determinante para que o impacto na incidência e mortalidade com a administração da vacina não tenha sido significativo, dado que a disseminação de *M. tuberculosis* ocorre maioritariamente por indivíduos adultos.⁷⁷

A necessidade de implementar uma vacina mais eficaz que a BCG ditou a intensificação das iniciativas para o desenvolvimento de novas vacinas, estando neste momento várias candidatas a ser estudadas. Dentro destas, destaca-se a *VPM1002* obtida a partir de células inteiras viáveis, atenuadas por modificação genética.⁷⁷ A *VPM1002* resulta da recombinação da BCG, por substituição do gene que codifica a urease envolvida na inibição da acidificação e maturação do fagossoma, por um gene codificador de listeriolisina. Esta ao induzir a formação de poros na membrana do fagossoma, permite ao bacilo recombinante escapar à digestão, de forma semelhante à de *M. tuberculosis*, tendo como objetivo ampliar a resposta imunológica conferida pela vacina BCG.⁷⁹ A *VPM1002* já demonstrou tolerabilidade, segurança, eficácia e capacidade imunogénica, em estudos pré-clínicos e clínicos de fase I e II, estando a iniciar-se diferentes estudos clínicos de fase III. Nomeadamente, um ensaio, em lactentes, para comparar a eficácia e segurança em relação à BCG, e também outros dois ensaios onde será avaliada a eficácia clínica na prevenção da infeção após contactos domiciliários e de recidivas após

tratamento. Esta última avaliação constitui uma nova intervenção, onde as vacinas são utilizadas para fins terapêuticos, em pessoas já infetadas. Existem outros tipos de vacinas e com diferentes indicações possíveis em ensaios pré-clínicos e clínicos, o que torna promissor o desenvolvimento de uma nova vacina para o controlo da tuberculose.⁷⁷

8. Medicamentos em desenvolvimento

O aumento da incidência da TB-MR veio enfatizar a necessidade de desenvolver novos fármacos efetivos contra *M. tuberculosis* e que atuem preferencialmente em novos alvos terapêuticos, para os quais a existência de resistência prévia não é esperada. Num cenário ideal um novo medicamento para a tuberculose deveria incluir quatro características: (1) ser efetivo na TB-MR e TB-XDR; (2) permitir a redução do tempo de tratamento da tuberculose; (3) atuar em bacilos em estado de latência e (4) ser compatível não só com os antibacilares disponíveis, como também os medicamentos da TARV.⁸⁰

Neste capítulo serão referidos os principais fármacos em desenvolvimento clínico, compreendendo, em alguns casos, novos alvos terapêuticos. Em anexo encontra-se esquematizado o mecanismo de ação (Anexo III) e a respetiva fase de desenvolvimento (Anexo IV).

8.1. Inibidores da Síntese da Parede Celular

As benzotiazinonas (BTZ) constituem uma classe química com atividade antibacilar, cujo mecanismo de ação consiste na inibição da enzima decaprenilfosfo- β -D-ribofuranose 2-oxidase (DprEI), crucial para a síntese do arabinogalactano e lipoarabinomano da parede celular das micobactérias. O facto da DprEI estar localizada na região do periplasma de *M. tuberculosis*, constitui uma vantagem deste novo alvo terapêutico, uma vez que permite às moléculas inibitórias escapar aos mecanismos de resistência intrínsecos, como as bombas de efluxo e a inativação enzimática.⁸¹ A BTZ-043 foi o primeiro fármaco desta classe a ser reconhecido pela sua atividade pré-clínica contra o bacilo, com uma concentração mínima inibitória (CMI) de 1 ng/ml. Em estudos clínicos de fase I demonstrou segurança e tolerabilidade. Na África do Sul decorre, atualmente, um estudo clínico de fase II para avaliar a sua segurança e eficácia, em indivíduos com tuberculose, e sendo uma região com elevada prevalência de resistência, os resultados serão úteis para analisar a atividade sobre estirpes resistentes.^{82 83} A macozinona é um derivado da BTZ-043 obtido para mitigar a alta lipofilicidade do seu precursor, que prejudicava a interação com o alvo terapêutico. Como resultado da adição de grupos menos lipofílicos, foi possível obter, em modelos animais, uma maior potência (CMI 0,19 ng/ml). Já revelou, em diferentes ensaios de fase I, um bom perfil de

segurança, sendo agora necessário validar a segurança e eficácia, em estudos clínicos de fase II. Outros compostos estão a ser estudados para o mesmo alvo.^{81 83}

Um outro novo alvo terapêutico que tem sido destacado pelos investigadores, diz respeito ao transportador proteico transmembranar das micobactérias, o MmpL3, pertencente à família Resistência-Nodulação-Divisão. Com a descoberta de moléculas capazes de o inibir, foi possível aferir o seu papel no transporte do precursor do ácido micólico, o monomicolato de trealose, do citoplasma para o periplasma bacteriano. Por conseguinte à inibição, é impedida a formação da parede celular do microrganismo, conferindo a estes compostos atividade antibacilar, já fundamentada *in vivo*.⁸⁰ A molécula mais atrativa é a 1,2-etilenodiamina, conhecida como *SQ109*, que deriva do EMB, embora com diferente mecanismo de ação. Uma vez que demonstrou eficácia, em estudos clínicos de fase I, sobre estirpes suscetíveis e resistentes e com efeitos adversos mínimos, quando utilizada em combinação com os fármacos já aprovados, está atualmente a ser estudada em ensaios de fase II, como possível fármaco de primeira linha. Dado o MmpL3, ser um alvo promissor, estão a ser investigados outros compostos capazes de o inibir.^{81 83}

8.2. Inibição da Síntese Proteica

A LZD é uma oxazolidinona recentemente reposicionada para o tratamento da TB-MR e TB-XDR. As principais limitações da LZD são a severidade dos efeitos adversos, além de que já foram detetadas mutações conferentes de resistência a este fármaco.

Deste modo, estão a ser investigadas novas oxazolidinonas, como a sutezolida, delpazolida e o composto TB-223. A sutezolida corresponde a um análogo da LZD e inibe a síntese proteica, ao ligar-se à subunidade ribossomal 23S. Em isolados clínicos de estirpes suscetíveis e resistentes, apresentou uma CMI mais baixa do que a LZD, ou seja, uma atividade bactericida mais potente, que posteriormente foi também comprovada em modelos de murinos. Foram concluídos estudos de fase I e fase II, que revelaram tolerabilidade e um perfil de segurança superior à LZD. Atualmente decorrerem ensaios de fase II adicionais, em combinação com os fármacos atualmente recomendados, para avaliar qual poderá ser o papel da sutezolida nos regimes terapêuticos.⁸⁴ De forma semelhante, a delpazolida, uma oxazolidinona de segunda geração, está também sob investigação, em estudos de fase II, depois de já ter revelado características farmacocinéticas, de segurança e tolerabilidade positivas. Para o TB-223 esperam-se os resultados de ensaios clínicos de fase I.⁸³

Um novo mecanismo de ação em desenvolvimento com alternativa à tradicional inibição ribossomal, é a inibição da leucil-ARNt sintetase (LeuRS), envolvida no processo de

tradução. O composto designado de GSK070 foi aquele que, dentro das moléculas inibidoras estudadas, revelou, *in vivo*, maior atividade antibacilar e com a seletividade para as enzimas bacterianas. Foi já realizado o primeiro estudo em humanos saudáveis, marcado pela ausência efeitos adversos graves. Está a ser investigada a atividade bactericida precoce, segurança e tolerabilidade, em doentes com tuberculose pulmonar suscetível à RIF.^{82 83}

8.3. Metabolismo energético

A atividade direcionada para a produção energética tem particular interesse, uma vez que a homeostase do ATP é fundamental para as bactérias não replicativas.

A BDQ, através da inibição da ATP sintetase, foi o primeiro fármaco aprovado direcionado para este alvo, com atividade bactericida em bacilos replicativos e latentes. Ao demonstrar reduções significativas no tempo de conversão do exame microscópico, a par das outras evidências já referidas, é atualmente um fármaco crucial para o tratamento da TB-MR. Não obstante, acarreta um elevado risco de prolongamento do intervalo QT, que tem impulsionado a pesquisa de análogos igualmente eficazes, mas com maior segurança.⁸⁰ A estratégia utilizada consiste em mitigar a inibição das proteínas dos canais de potássio, que leva às alterações cardíacas, e reduzir a lipofilicidade da BDQ, para uma menor retenção tecidual e tempo de semivida. São exemplos os compostos TBAJ-587 e TBAJ-876. No presente, ambos estão a ser estudados, em indivíduos saudáveis, no que diz respeito à segurança e tolerabilidade, após os resultados obtidos *in vitro* e *in vivo* terem demonstrado efeitos cardíacos mais atenuados e eficácia semelhante à BDQ, ou mesmo superior, no caso do TBAJ-587.^{82 83}

Em *M. tuberculosis*, uma bactéria aeróbica, a cadeia transportadora de eletrões, necessária para a utilização do oxigénio e, conseqüente, produção de ATP, é constituída, entre outros complexos enzimáticos, pelo complexo citocromo *bc1*. Diferentes compostos têm revelado capacidade de atuar sobre este complexo, reduzindo os níveis de ATP e comprometendo a célula bacteriana.⁸⁰ O composto Q203, conhecido como *Telacebec*, foi eficaz para com estirpes resistentes, em estudos *in vivo*, e, recentemente, terminou um ensaio clínico de fase II, no qual revelou efeitos positivos no tempo para a conversão cultural e efeitos adversos aceitáveis, em doentes com tuberculose.^{82 83}

8.4. Inibição da síntese do ADN

A ação das fluoroquinolonas sobre a ADN girase é essencial na construção dos regimes terapêuticos da TB-MR. Porém, o aumento da presença de resistência a esta classe terapêutica,

impulsionou a pesquisa de moléculas também capazes de atuar nesta enzima, que, durante a replicação, processa o enrolamento do ADN.⁸⁵

Um novo inibidor da ADN girase, em específico da subunidade B, é um aminobenzimidazol, designado de SPR720. *In vivo*, demonstrou um bom desempenho, no que diz respeito, à eficácia e potência, quer em estirpes suscetíveis, quer em estirpes resistentes, e quando em combinação com outros agentes antibacilares. As propriedades farmacocinéticas, segurança e tolerabilidade estão a ser estudadas, num ensaio clínico de fase I, que será importante para aferir sobre a possibilidade deste potencial novo fármaco ser uma alternativa às fluoroquinolonas.^{82 83}

9. Conclusão e perspectivas futuras

Ainda que muito tenha sido feito com vista à extinção da tuberculose, a verdade é que, atualmente, ainda é uma verdadeira ameaça à saúde pública global, sendo das principais causas de morte por agente infeccioso. A capacidade de *M. tuberculosis* persistir num estado latente durante períodos prolongados e que, em função da suscetibilidade do hospedeiro pode reativar, constitui um reservatório para a transmissão do microrganismo, que dificulta a prevenção e o controlo da transmissão da doença.

O rápido desenvolvimento de mutações genéticas conferentes de resistência, inclusive aos fármacos recentemente aprovados, e o aumento registado na prevalência e incidência de estirpes com multirresistência aos agentes antibacilares é a maior ameaça para o controlo da tuberculose. Estas não só limitam e dificultam a escolha dos regimes terapêuticos, como também, se caracterizam por taxas de sucesso notavelmente inferiores, de menor segurança e de maior onerosidade.

O diagnóstico precoce é fundamental na luta contra a tuberculose. A evolução nos testes disponíveis, incluindo TSA, é positiva, mas o acesso universal está longe de ser uma realidade. Inevitavelmente, acarreta consequências na escolha de um regime terapêutico eficaz na TB-MR/TB-XDR, dependente da avaliação da suscetibilidade, além de que, não estão disponíveis TSA para todos os fármacos aprovados. É imperativo que por parte das entidades governamentais sejam criados incentivos para o desenvolvimento de testes precisos, rápidos e de baixo custo para todos os fármacos, e que haja, um maior esforço em garantir o acesso total aos meios de diagnóstico, em especial nos países com menor poder económico.

Hoje é possível a recomendação de regimes terapêuticos de administração oral exclusiva com uma duração mais curta. São tratamentos mais cómodos para o doente, que favorecem a adesão à terapêutica, importante para mitigar a aquisição de novas resistências e

maximizar a possibilidade de cura do doente. Ainda assim, é importante notar que requerem a administração simultânea de um número elevado de medicamentos, por mais de seis meses, devendo todos os cuidados de saúde estar centrados no doente, incluindo a monitorização da adesão e reações adversas.

Pela urgência em oferecer aos doentes tratamentos mais eficazes, curtos e toleráveis, estão hoje sob estudo clínico novos fármacos antibacilares, que em alguns casos apresentam novos mecanismos de ação, perfis de toxicidade distintos e dos quais não se espera um rápido desenvolvimento de resistência. Estão ainda a ser estudadas diferentes combinações terapêuticas dos fármacos recém-aprovados, para fundamentar a eficácia a longo-prazo dos novos regimes e determinar a sua implementação global. É crucial que a utilização dos novos fármacos e, no futuro, dos medicamentos em estudo que forem aprovados, seja feita de uma forma consciente, pois só assim será possível restringir a emergência de estirpes resistentes.

A prevenção com a pesquisa ativa de casos e o TPT, são eficazes para limitar a propagação da doença, mas difíceis de implementar mundialmente. O desenvolvimento de uma nova vacina é fundamental e o progresso observado revela-se promissor, sendo imprescindível aquando da sua aprovação reavaliar os grupos populacionais a administrar.

Assim, a tuberculose multirresistente deve ser encarada como uma doença infecciosa da atualidade, pois incute um forte impacto na morbidade, mortalidade e custos económicos relacionados com a saúde, sendo de extrema importância enfrentá-la para pôr fim a esta epidemia.

10. Referências Bibliográficas

1. KOCH, Anastasia; MIZRAHI, Valerie - Mycobacterium tuberculosis. **Trends in Microbiology**. 26:6 (2018) 555–556.
2. MIGLIORI, Giovanni Battista *et al.* - **Tuberculosis**. ERS Monographs, 2018. ISBN 978-1-84984-100-9.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. (2013).
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Global Tuberculosis Report - 2021. Geneva. (2021).
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION - The end TB strategy. (2015).
6. GYGLI, Sebastian M. *et al.* - Antimicrobial resistance in Mycobacterium tuberculosis: Mechanistic and evolutionary perspectives. **FEMS Microbiology Reviews**. 41:3 (2017) 354–373.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Tuberculosis: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)**. atual. 2018. [Consult. 2 jun. 2022]. Disponível em [www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/tuberculosis-multidrug-resistant-tuberculosis-\(mdr-tb\)](http://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/tuberculosis-multidrug-resistant-tuberculosis-(mdr-tb))
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis. Geneva. (2020).
9. FURIN, Jennifer; COX, Helen; PAI, Madhukar - Tuberculosis. **The Lancet**. 393:10181 (2019) 1642–1656.
10. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Tuberculosis Data - TB country, regional and global profiles**. atual. 2022. [Consult. 25 mai. 2022]. Disponível em https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/
11. MURRAY, Megan; OXLADE, Olivia; LIN, Hsien-Ho - Modeling social, environmental and biological determinants of tuberculosis. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 15:SUPPL. 2 (2011).
12. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Information sheet: Management of tuberculosis in children and adolescents**. atual. 2022. [Consult. 25 mai. 2022]. Disponível em www.who.int/publications/m/item/information-sheet-management-of-tuberculosis-in-children-and-adolescents

13. MINISTÉRIO DA SAÚDE; DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - Relatório de Vigilância e Monitorização da Tuberculose em Portugal. Lisboa. (2021).
14. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Global Tuberculosis Report - 2020. Geneva. (2020).
15. CHURCHYARD, Gavin *et al.* - What We Know about Tuberculosis Transmission: An Overview. **Journal of Infectious Diseases**. 216:Suppl. 6 (2017) 629–635.
16. LAM, Adam *et al.* - Role of apoptosis and autophagy in tuberculosis. **American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology** . 313:2 (2017) 218–229.
17. ERNST, Joel D. - The immunological life cycle of tuberculosis. **Nature Reviews Immunology**. 12:8 (2012) 581–591.
18. SIA, Jonathan Kevin; RENGARAJAN, Jyothi - Immunology of Mycobacterium tuberculosis infections Jonathan. **Microbiology spectrum**. 7:4 (2019) 139–148.
19. PAI, Madhukar *et al.* - Tuberculosis. **Nature Reviews Disease Primers**. 2 (2016).
20. EHRT, Sabine; SCHNAPPINHER, Dirk; RHEE, Kyu Y. - Metabolic principles of persistence and pathogenicity in Mycobacterium tuberculosis. **Nature Reviews Microbiology**. 16:8 (2018) 496–507.
21. HOUBEN, Rein M. G. J.; DODD, Peter J. - The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. **PLoS Medicine**. 13:10 (2016).
22. LYON, Sarah M.; ROSSMAN, Milton D. - Pulmonary Tuberculosis. **Microbiology Spectrum**. 5:1 (2017).
23. ESMAIL, Hanif *et al.* - The Immune Response to Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-Coinfected Persons. **Annual Review of Immunology**. 36 (2018) 603–638.
24. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. 1997).
25. DHEDA, Keertan *et al.* - The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. **The Lancet Respiratory Medicine**. 5:4 (2017) 291–360.
26. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. (2018).

27. DOOKIE, Navisha *et al.* - Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 73:5 (2018) 1138–1151.
28. NGUYEN, Liem - Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*: an update. **Archives of Toxicology**. 90:7 (2016) 1585–1604.
29. SMITH, Tasha; WOLFF, Kerstin A.; NGUYEN, Liem - Molecular Biology of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Current topics in microbiology and immunology**. 374 (2013) 53–80.
30. NASIRI, Mohammad J. *et al.* - New insights in to the intrinsic and acquired drug resistance mechanisms in mycobacteria. **Frontiers in Microbiology**. 8:681 (2017).
31. RIJN, Sander P. VAN *et al.* - Evaluation of Carbapenems for Treatment of Multi-and Extensively Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 63:2 (2019).
32. SINGH, Richa *et al.* - Recent updates on drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of Applied Microbiology**. 128:6 (2020) 1547–1567.
33. MACHADO, Diana *et al.* - Contribution of efflux to the emergence of isoniazid and multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **PLoS ONE**. 7:4 (2012).
34. SCHMALSTIEG, Aurelia M. *et al.* - The antibiotic resistance arrow of time: Efflux pump induction is a general first step in the evolution of mycobacterial drug resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 56:9 (2012) 4806–4815.
35. ZHANG, Ying; YEW, Wing-Wai - Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Update 2015. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 19:11 (2015) 1276–1289.
36. AL-SAEEDI, Mashael; AL-HAJOJ, Sahal - Diversity and evolution of drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. **Infection and Drug Resistance**. 10 (2017) 333–342.
37. TORRES, Jessica N. *et al.* - Novel *katG* mutations causing isoniazid resistance in clinical *M. Tuberculosis* isolates. **Emerging Microbes and Infections**. 4:1 (2015) 1–9.
38. KEVIN, Amel *et al.* - Drug resistance, fitness and compensatory mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. **Tuberculosis**. 129:102091 (2021).
39. HAMEED, H. M. Adnan *et al.* - Molecular Targets Related Drug Resistance Mechanisms in

- MDR-, XDR-, and TDR-*Mycobacterium tuberculosis* Strains. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. 8:1114 (2018).
40. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis**. Geneva. (2021). ISBN 978-92-4-003058-9.
41. ASMAR, Shady; DRANCOURT, Michel - Rapid culture-based diagnosis of pulmonary tuberculosis in developed and developing countries. **Frontiers in Microbiology**. 6:1184 (2015).
42. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Implementing tuberculosis diagnostics - Policy framework. Geneva. (2015).
43. THWAITES, Guy - Tuberculosis. Em **Manson's Tropical Infectious Diseases**. Elsevier, 2014v. 23. p. 468–505.
44. PAI, Madhukar; NICOL, Mark P.; BOEHME, Catharina C. - Tuberculosis Diagnostics: State of the Art and Future Directions. **Microbiology Spectrum**. 4:5 (2016).
45. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. (2021).
46. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. (2018).
47. YUSOOF, Kizil A. *et al.* - Tuberculosis Phenotypic and Genotypic Drug Susceptibility Testing and Immunodiagnostics: A Review. **Frontiers in Immunology**. 13:870768 (2022).
48. BOEHME, Catharina C.; SAACKS, Sharon; O'BRIEN, Richard J. - The changing landscape of diagnostic services for tuberculosis. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**. 34:1 (2013) 17–31.
49. NGUYEN, Thi Ngoc Anh *et al.* - Molecular Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis; A Literature Review. **Frontiers in Microbiology**. 10:794 (2019).
50. HORNE, David J. *et al.* - Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 6 (2019).
51. DOOKIE, Navisha *et al.* - Application of Next Generation Sequencing for Diagnosis and Clinical Management of Drug-Resistant Tuberculosis: Updates on Recent Developments in the Field. **Frontiers in Microbiology**. 13:775030 (2022).

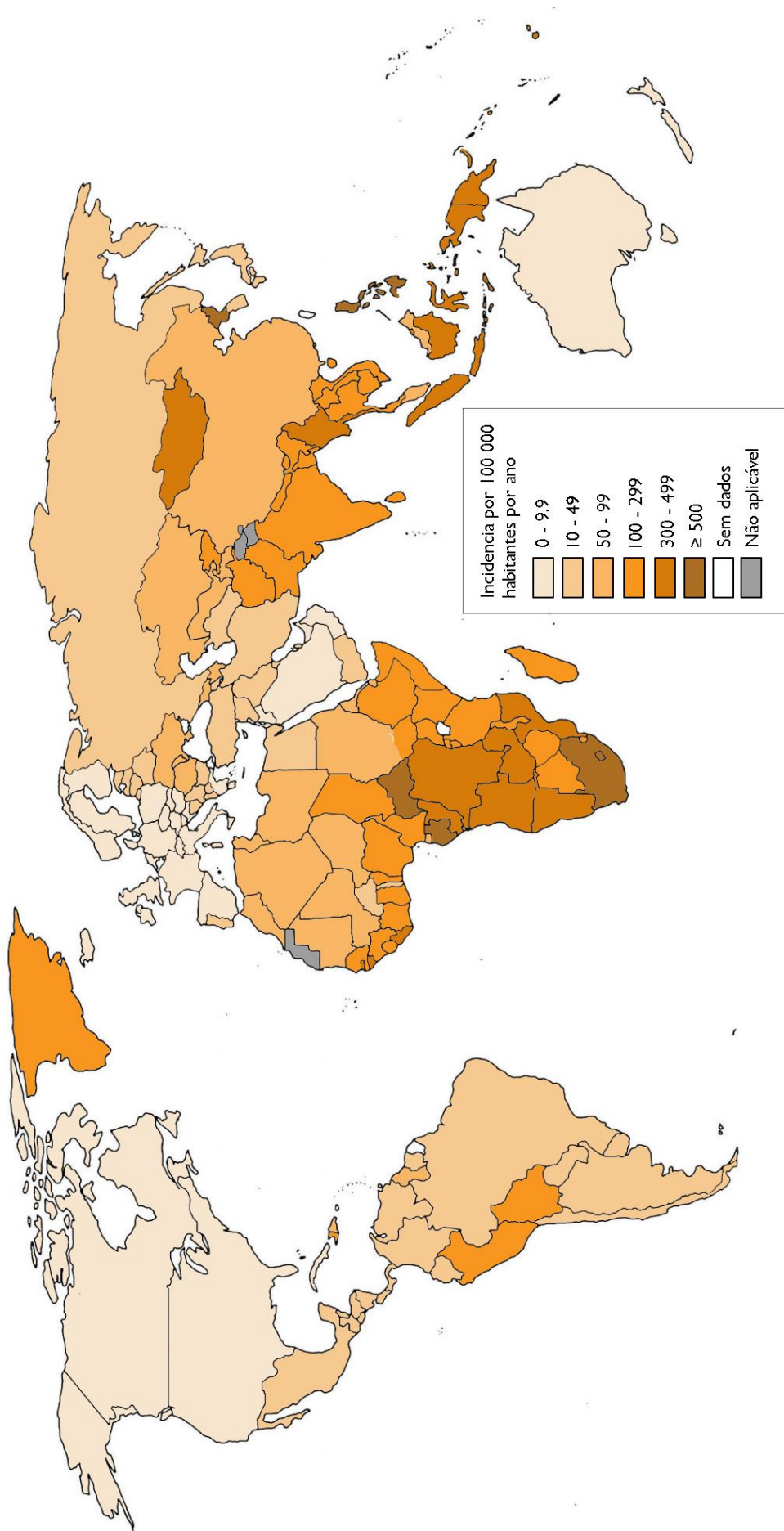
52. PANKHURST, Louise J. *et al.* - Rapid, comprehensive, and affordable mycobacterial diagnosis with whole-genome sequencing: a prospective study. **The Lancet Respiratory Medicine**. 4:1 (2016) 49–58.
53. MAHOMED, Sharana *et al.* - Whole genome sequencing for the management of drug-resistant TB in low income high TB burden settings: Challenges and implications. **Tuberculosis**. 107 (2017) 137–143.
54. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. (2022).
55. VIRENFELDT, Jakob *et al.* - Treatment delay affects clinical severity of tuberculosis: a longitudinal cohort study. **BMJ Open**. 4:6 (2014).
56. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents**. (2022). ISBN 978-92-4-004683-2.
57. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva. (2020).
58. PONTALI, Emanuele *et al.* - Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: Past, present and future perspectives. **European Respiratory Review**. 28:152 (2019).
59. REUTER, A. *et al.* - The devil we know: Is the use of injectable agents for the treatment of MDR-TB justified? **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 21:11 (2017).
60. LANGE, Christoph *et al.* - Management of drug-resistant tuberculosis. **The Lancet**. 394:953–66 (2019).
61. LAN, Zhiyi *et al.* - Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. **The Lancet Respiratory Medicine**. 8:4 (2020) 383–394.
62. BORISOV, Sergey E. *et al.* - Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: A multicentre study. **European Respiratory Journal**. 49:5 (2017).
63. IONESCU, Ana Maria *et al.* - Bedaquiline- versus injectable-containing drug-resistant tuberculosis regimens: a cost-effectiveness analysis. **Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research**. 18:6 (2018) 677–689.

64. CONRADIE, Francesca *et al.* - Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. **New England Journal of Medicine**. 382:10 (2020) 893–902.
65. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Definitions and reporting framework for tuberculosis - revision. (2013).
66. MEINTJES, Graeme *et al.* - Management of active tuberculosis in adults with HIV. **The Lancet** . 6:7 (2019) 463–474.
67. UTHMAN, Olalekan A. *et al.* - Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**. 163:1 (2015) 32–39.
68. ARENTZ, Matthew *et al.* - Use of Anti-Retroviral Therapy in Tuberculosis Patients on Second-Line Anti-TB Regimens: A Systematic Review. **PLoS ONE**. 7:11 (2012).
69. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment**. Geneva. (2020). ISBN 978-92-4-000699-7.
70. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Global Tuberculosis Programme - Prevention & treatment** [Consult. 17 jul. 2022]. Disponível em www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/prevention
71. FOX, Gregory J. *et al.* - Preventing the spread of multidrug-resistant tuberculosis and protecting contacts of infectious cases. **Clinical Microbiology and Infection**. 23:3 (2017) 147–153.
72. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. (2021).
73. FOX, Gregory J.; DODD, Peter J.; MARAIS, Ben J. - Household contact investigation to improve tuberculosis control. **The Lancet Infectious Diseases**. 19:3 (2019) 235–237.
74. FOX, Gregory J. *et al.* - Preventive therapy for latent tuberculosis infection—the promise and the challenges. **International Journal of Infectious Diseases**. 56:2017) 68–76.
75. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. (2020).
76. MARKS, Suzanne M.; MASE, Sundari R.; MORRIS, Sapna Bamrah - Systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis to reduce progression to multidrug-resistant tuberculosis. **Clinical Infectious Diseases**. 64:12 (2017) 1670–1677.

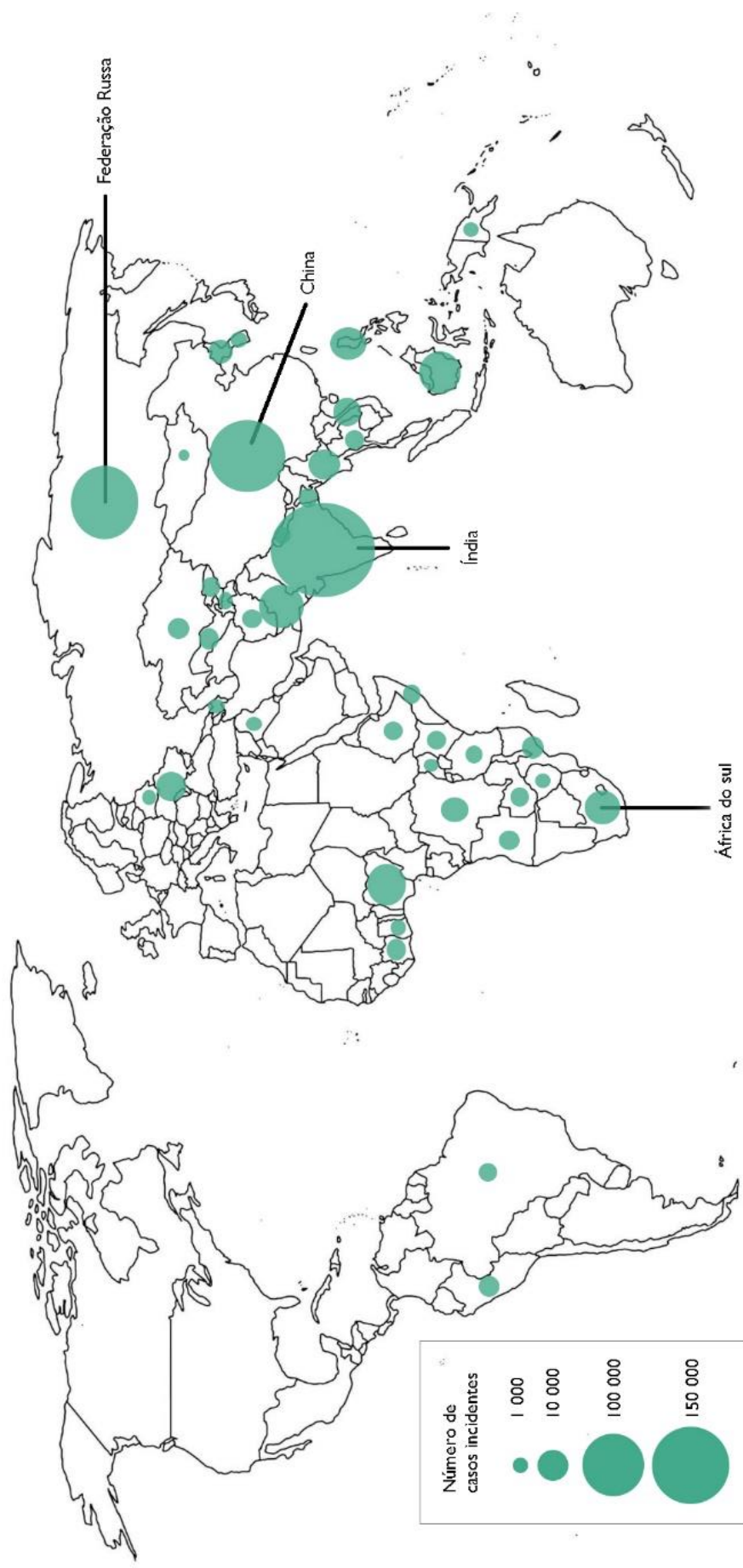
77. KAUFMANN, Stefan H. E. - Vaccine Development Against Tuberculosis Over the Last 140 Years: Failure as Part of Success. **Frontiers in Microbiology**. 12 (2021).
78. MANGTANI, Punam *et al.* - Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. **Clinical Infectious Diseases**. 58:4 (2014) 470–480.
79. NIEUWENHUIZEN, Natalie E. *et al.* - The recombinant bacille Calmette-Guérin vaccine VPM1002: Ready for clinical efficacy testing. **Frontiers in Immunology**. 8 (2017).
80. WELLINGTON, Samantha; HUNG, Deborah T. - The Expanding Diversity of Mycobacterium tuberculosis Drug Targets. **ACS Infectious Diseases**. 4:5 (2018) 696–714.
81. CAMPANIÇO, André; MOREIRA, Rui; LOPES, Francisca - Drug discovery in tuberculosis. New drug targets and antimycobacterial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**. 150 (2018) 525–545.
82. PERVEEN, Summaya *et al.* - Tuberculosis drug discovery: Progression and future interventions in the wake of emerging resistance. **European Journal of Medicinal Chemistry**. 229 (2022).
83. WORKING GROUP FOR NEW TB DRUGS - **Clinical Pipeline - Anti-TB**. [Consult. 21 jul. 2022]. Disponível em www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical
84. KWON, Yong Soo; KOH, Won Jung - Synthetic investigational new drugs for the treatment of tuberculosis. **Expert Opinion on Investigational Drugs**. 25:2 (2016) 183–193.
85. MI, Jie *et al.* - Advances in Key Drug Target Identification and New Drug Development for Tuberculosis. **BioMed Research International**. 2022 (2022).
86. DARTOIS, Véronique A.; RUBIN, Eric J. - Anti-tuberculosis treatment strategies and drug development: challenges and priorities. **Nature Reviews Microbiology**. (2022).
87. ZUMLA, Alimuddin I. *et al.* - New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. **The Lancet Infectious Diseases**. 14:4 (2014) 327–340.

II. Anexos

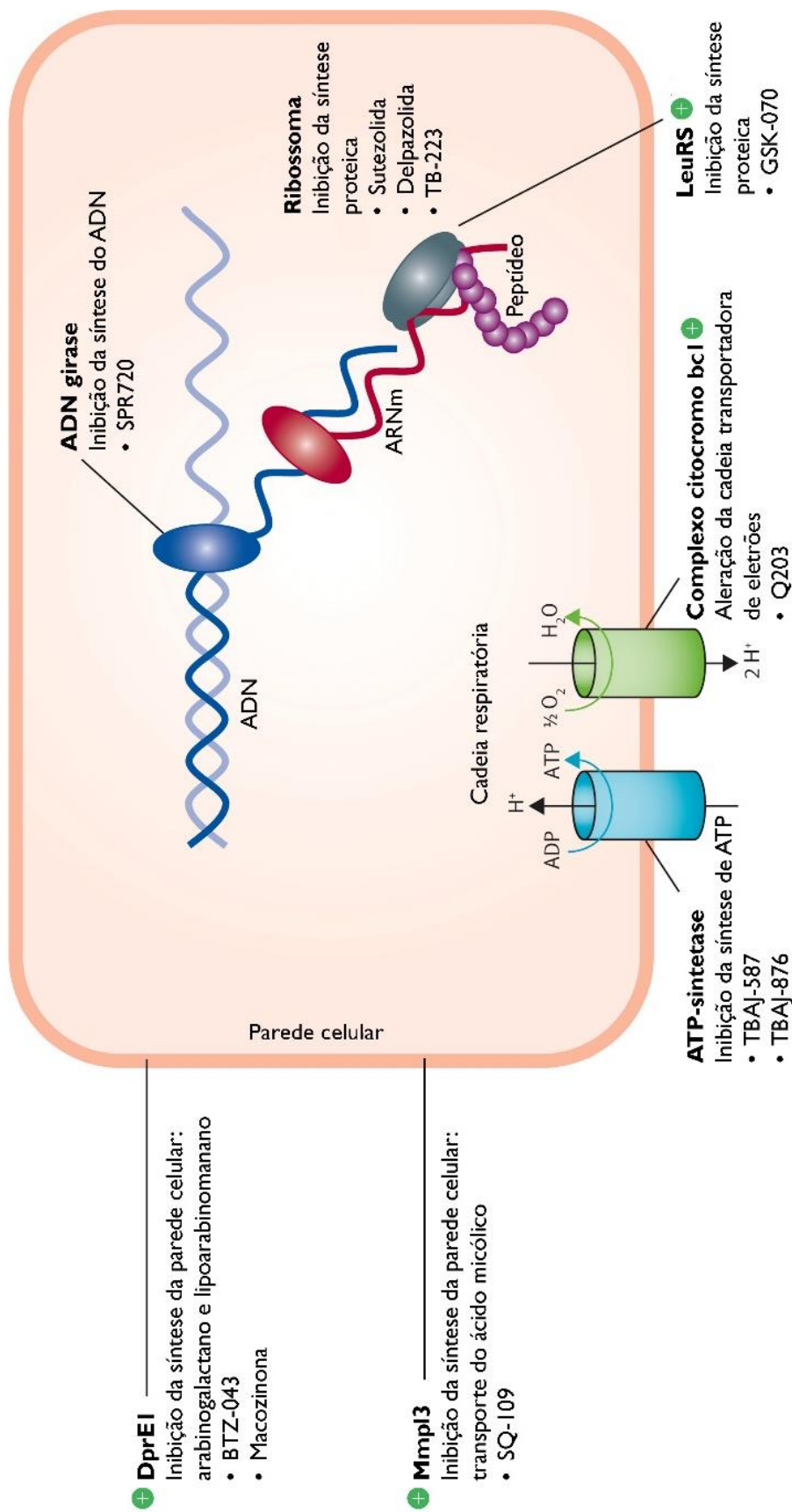
Anexo I: Estimativa da taxa de incidência de tuberculose, em 2020 (Adaptado de ⁴⁾)



Anexo II: Estimativa da incidência de TB-RR/TB-MR, em 2019, para os países com, pelo menos, 1000 casos incidentes. (Adaptado de ¹⁴)



Anexo III: Alvos terapêuticos e mecanismo de ação dos fármacos em desenvolvimento clínico para a tuberculose. ⊕ - Novos alvos terapêuticos.
(Adaptado de ⁸⁷)



Anexo IV: Novos medicamentos para a tuberculose, em desenvolvimento clínico, incluindo a avaliação de novos regimes com os fármacos recentemente aprovados e reposicionados. (Adaptado de ⁸⁶)

Estudos de Fase I	Estudos de Fase II	Estudos de Fase III - Desenvolvimento de regime
Macozinona	BTZ-043	Bedaquilina
TB-223	SQ-109	Delaminida
TBAJ-587	Sutezolida	Pretonamida
TBAJ-876	Delpazolida	Clofazimina
	GSK-070	Linezolida
	Q203	
	SR702	