

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **O Papel do Farmacêutico no Acompanhamento e Terapêutica do Doente com Tuberculose**

**Ana Catarina Dinis Ferreira**

Monografia orientada pelo Professor Doutor João Ruben Lucas Mota Perdigão,  
Investigador Júnior

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2024**

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **O Papel do Farmacêutico no Acompanhamento e Terapêutica do Doente com Tuberculose**

**Ana Catarina Dinis Ferreira**

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

Monografia orientada pelo Professor Doutor João Ruben Lucas Mota Perdigão,  
Investigador Júnior

**2024**

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer todo o apoio recebido na realização desta monografia, em primeiro lugar ao Professor Doutor João Perdigão, cuja disponibilidade e orientação ao longo de todo o processo foram fundamentais para alcançar os objetivos propostos.

Em segundo lugar, gostaria de agradecer aos meus pais por me encorajarem todos os dias e acreditarem nas minhas capacidades, mesmo quando eu própria duvido delas. Também à minha irmã, o meu maior exemplo, por todo o auxílio na elaboração deste trabalho. O vosso carinho e apoio incondicional foram fundamentais ao longo destes 5 anos.

Desejo ainda agradecer aos meus amigos por me fazerem esquecer os problemas e me incentivarem sempre a ver o lado positivo de todas as situações. Obrigada pelos desabafos, conselhos e por todos os risos partilhados. Obrigada por estarem sempre ao meu lado, mesmo à distância.

Ao encerrar esta etapa, expresso a minha gratidão a todos que me acompanharam ao longo deste percurso desafiante. O vosso apoio e motivação foram essenciais e serão para sempre lembrados.

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

## Resumo

A tuberculose (TB) representa um problema de saúde pública a nível global, sendo uma das doenças infecciosas que causam o maior número de mortes anualmente. Como tal, desde o seu surgimento que se procuram estratégias e tratamentos eficazes para o controlo desta doença. Contudo, vários obstáculos têm vindo a prejudicar estes objetivos. O desenvolvimento de resistências e a ocorrência de efeitos adversos e interações medicamentosas têm resultado no aumento da quantidade e da complexidade dos regimes terapêuticos. Assim, torna-se relevante refletir sobre a contribuição dos profissionais de saúde na gestão eficaz destes desafios, uma vez que eles desempenham um papel crucial na coordenação dos cuidados ao doente.

Neste contexto, considera-se que o papel dos diferentes profissionais de saúde no tratamento da TB tem vindo a evoluir, tirando proveito das competências associadas a cada profissão. Entre estes profissionais, o farmacêutico tem vindo a expandir as suas funções e a colaborar ativamente no acompanhamento e terapêutica destes doentes.

Em ambiente hospitalar, o farmacêutico, devido ao seu conhecimento e formação na área do medicamento, mostrou-se essencial na gestão farmacoterapêutica dos doentes. Este é responsável por acompanhar o tratamento, incluindo a revisão do regime terapêutico (RRT), na qual identifica e resolve possíveis problemas relacionados a medicamentos (PRM). Além disso, o farmacêutico realiza a monitorização terapêutica de fármacos (TDM), otimizando o tratamento através da medição e avaliação das concentrações séricas dos mesmos.

Já o farmacêutico comunitário demonstrou grande potencial a nível da promoção da adesão dos doentes ao tratamento, fator que é considerado a principal causa de insucesso terapêutico. Iniciativas de educação e acompanhamento do doente, com recurso a aconselhamento verbal e escrito, contribuíram para o cumprimento e consequente eficácia do tratamento. A participação na toma observada diretamente (TOD) também se mostrou vantajosa, devido ao fácil e conveniente acesso às farmácias, além de contribuir para aliviar a carga de trabalho de outros profissionais de saúde.

Embora as funções do farmacêutico na terapêutica e acompanhamento do doente com TB ainda se encontrem muito limitadas à dispensa dos medicamentos, os resultados obtidos até ao momento mostram-se promissores e sugerem que o farmacêutico pode, de facto, contribuir para o aumento da eficácia do tratamento e da qualidade dos cuidados prestados aos doentes.

**Palavras-chave:** Terapêutica da tuberculose, Farmacêutico, Monitorização do tratamento, Adesão

## **Abstract**

Tuberculosis (TB) is a global public health problem and one of the infectious diseases that causes the highest number of deaths each year. As such, effective strategies and treatments for controlling this disease have been sought ever since it emerged. However, various obstacles have hindered these goals. The development of resistance and the occurrence of adverse effects and drug interactions have increased the quantity and complexity of therapeutic regimens. It is therefore important to reflect on the contribution of healthcare professionals to the effective management of these challenges, since they play a crucial role in coordinating patient care.

In this context, the role of different health professionals in the treatment of TB has evolved, taking advantage of the skills associated with each profession. Among these professionals, pharmacists have been expanding their duties and actively collaborating in the monitoring and treatment of these patients.

Hospital pharmacists, with their extensive training and knowledge of drugs in terms of chemical and pharmacological properties, have proven to be essential in the pharmacotherapeutic management of patients. They are responsible for monitoring the treatment, including the review of the therapeutic regimen (RRT), in which they identify and resolve possible drug-related problems (PRM). They also carry out therapeutic drug monitoring (TDM), optimizing the treatment by measuring and analyzing serum drug concentrations.

The community pharmacist showed great potential in promoting patient adherence, which is considered to be the main cause of treatment failure. Initiatives to educate and monitor patients, using verbal and written advice, have contributed to compliance and consequent effectiveness of treatment. Participation in TOD has also proved advantageous, due to the easy and convenient access to pharmacies, as well as helping to relieve the workload of other health professionals.

Although the pharmacist's role in the treatment and monitoring of TB patients is still very limited to dispensing drugs, the results obtained so far are promising and suggest that pharmacists can indeed contribute to increasing the effectiveness of treatment and the quality of care provided to patients.

**Keywords:** Tuberculosis therapy, Pharmacist, Treatment monitoring, Adherence

## Abreviaturas

APS	Ácido Para-Aminosalicílico
AUC	Área sob a Curva de Concentração Plasmática versus Tempo
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
C <sub>máx</sub>	Concentração Plasmática Máxima
CMI	Concentração Mínima Inibitória
CYP450	Citocromo P450
DGS	Direção Geral da Saúde
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EMB	Etambutol
FDA	Food and Drug Administration
GI	Gastrointestinais
INH	Isoniazida
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PK/PD	Farmacocinéticos(as) e Farmacodinâmicos(as)
PRM	Problemas Relacionados a Medicamentos
PZA	Pirazinamida
RIF	Rifampicina
RRT	Revisão do Regime Terapêutico
STR	Streptomina
T	Tempo
TB	Tuberculose
TB-MR	Tuberculose Multirresistente
TDM	Monitorização Terapêutica de Fármacos
TOD	Toma Observada Diretamente
TSA	Teste de Suscetibilidade a Antibacilares
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

# Índice

1. Introdução.....	9
1.1 A tuberculose .....	9
1.2 Perspetiva histórica da tuberculose .....	9
1.3 Epidemiologia .....	11
1.3.1 No mundo.....	11
1.3.2 Na Europa.....	12
1.3.3 Em Portugal.....	12
1.4 Objetivos e metodologia.....	13
2. Fármacos anti-tuberculose.....	14
2.1 Fármacos de 1ª linha .....	14
2.2 Fármacos de 2ª linha .....	15
2.2.1 Aminoglicosídeos e fluoroquinolonas .....	15
2.2.2 Novos fármacos.....	16
3. Terapêutica da tuberculose .....	18
3.1 Esquemas terapêuticos .....	18
3.1.1 Novos casos.....	18
3.1.2 Retratamentos.....	19
3.1.3 Mono ou polirresistência .....	19
3.1.4 Tuberculose multirresistente .....	20
3.2 Co-infecção com VIH .....	21
3.3 Descontinuação da terapêutica .....	22
4. Acompanhamento da terapêutica .....	24
4.1 Farmácia hospitalar .....	24
4.1.1 Revisão do regime farmacoterapêutico .....	25
4.1.1.1 Interações medicamentosas .....	25
4.1.1.2 Efeitos Adversos.....	26
4.1.1.2.1 Perturbações gastrointestinais .....	27
4.1.1.2.2 Hepatotoxicidade.....	27
4.1.2 Monitorização terapêutica de fármacos.....	29
4.1.2.1 Modelos farmacocinéticos.....	30
4.1.2.2 Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas.....	31
4.1.3 Colaboração na equipa multidisciplinar hospitalar .....	32
4.2 Farmácia comunitária .....	33
4.2.1 Consultas de acompanhamento farmacêutico .....	34
4.2.2 Toma observada diretamente .....	35
4.2.3 Educação e aconselhamento farmacêutico .....	36
5. Conclusão .....	37
6. Referências Bibliográficas .....	38

## **Índice de Figuras**

Figura 1. Fluxograma de descontinuação da terapêutica. . . . .	23
--	----

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1. Fármacos de 1ª linha no tratamento da TB . . . . .	15
Tabela 2. Novos fármacos para o tratamento da TB-MR . . . . .	17
Tabela 3. Monitorização do tratamento . . . . .	19
Tabela 4. Agrupamento de fármacos recomendados para utilização em regimes prolongados de TB-MR . . . . .	21
Tabela 5. Recomendações para perturbações GI enquanto efeito adverso da terapêutica . . . . .	27
Tabela 6. Reintrodução progressiva de fármacos após hepatotoxicidade . . . . .	28
Tabela 7. Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos de 1ª linha no tratamento da TB . . . . .	32

# 1. Introdução

## 1.1 A tuberculose

A TB é uma doença de etiologia infecciosa, transmissível por via respiratória, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) (1). O risco de desenvolvimento de TB ativa, após exposição ao MTB, é influenciado por fatores de risco exógenos e endógenos. Os fatores exógenos como a carga bacteriana na expetoração e a proximidade ao indivíduo infetado, desempenham um papel fundamental na probabilidade de infeção (2). Como fatores endógenos temos a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), a desnutrição e algumas variáveis emergentes como a diabetes, a poluição do ar, o álcool, a utilização de fármacos imunossupressores e o fumo do tabaco (2). Os fatores socioeconómicos e comportamentais também demonstraram aumentar a suscetibilidade à infeção, sendo que certos grupos específicos, como profissionais de saúde e população indígena, apresentam risco acrescido de desenvolvimento da doença (2).

A TB geralmente afeta os pulmões, mas pode igualmente afetar outras partes do corpo, como o cérebro, os intestinos, os rins ou a coluna vertebral. Os sintomas vão depender do local de infeção, mas no caso da TB pulmonar, esta pode causar tosse crónica, dor no peito, hemoptise, fraqueza ou fadiga, perda de peso, febre e suores noturnos (3). Das doenças conhecidas que afetam os seres humanos, esta é uma das mais antigas e uma das principais causas de morte a nível mundial (4). Embora vários estudos e pesquisas já tenham fornecido um conhecimento valioso acerca da transmissão, prevenção, diagnóstico e tratamento da TB, ainda há muito por descobrir acerca desta patologia (1).

## 1.2 Perspetiva histórica da tuberculose

A 24 de março de 1882, perante a Sociedade de Fisiologia de Berlim, Robert Koch anunciava a descoberta e isolamento do MTB enquanto agente etiológico da TB (5). Este marco significativo, ainda hoje celebrado nesta data como o Dia Mundial da Tuberculose, colocou fim ao debate acerca da etiologia da doença e permitiu novos avanços no desenvolvimento de vacinas, terapêutica e medidas de saúde pública.

Como expectável, as tentativas de tratamento ao longo dos primeiros séculos eram de efeito dubitável. No entanto, a crescente evolução do diagnóstico clínico da TB com base em dados objetivos, que incluíam a história clínica e o exame físico, permitiu o reconhecimento e

diagnóstico mais precoce e o subsequente isolamento de indivíduos infetados, em confinamento domiciliário, ou em sanatórios (6). O conceito de sanatório dirigido à TB surgiu em 1859 em Gobersdorf, na Alemanha, por Hermann Brehmer. Os sanatórios tinham como objetivo proporcionar um ambiente protegido e isolado da sociedade, em que a terapêutica se baseava em ar fresco, exposição solar, repouso e condições adequadas de nutrição, higiene e saneamento (6). Contudo, os resultados e conclusões retirados desta época não são claros, pois a taxa de mortalidade nos sanatórios era equivalente à observada em confinamento domiciliário (6). Várias intervenções terapêuticas consideradas inovadoras foram introduzidas neste período, tais como pneumotórax artificial e resseção pulmonar (5). Embora nenhum dos procedimentos anteriormente referidos tenha sido testado com o rigor necessário para determinar a sua eficácia, atualmente ainda se recorre à resseção em alguns doentes, em que a patologia é causada por organismos resistentes à terapêutica (5).

O desenvolvimento dos primeiros fármacos anti-TB marcou o fim da era dos sanatórios. Em 1944, foi descoberto o primeiro fármaco contra a TB – a estreptomina (STR) (7). Waksman e Schatz isolaram a STR a partir do *Streptomyces griseus* e provaram a sua atividade contra o MTB (7). No mesmo ano, Jorgen Lehmann com ajuda da companhia farmacêutica sueca Ferosan, sintetizou o ácido para-aminosalicílico (APS) e analisou a possibilidade desta substância bloquear a atividade metabólica do MTB (8).

Em 1952 foi adicionado outro fármaco aos já conhecidos por possuírem atividade contra o bacilo de Koch – a isoniazida (INH). Embora já sintetizada pela primeira vez em 1912 pelos químicos checos Meyer e Mally, a atividade deste composto químico, a isonicotil hidrazina, contra o MTB só foi demonstrada posteriormente por três laboratórios independentes: Squibb, Hoffmann La Roche e Bayer. (7). Com a junção deste fármaco ao plano de tratamento e após um período experimental, juntamente com as moléculas já existentes, passou a ser praticada uma terapêutica tripla, que incluía terapêutica oral com INH, juntamente com APS durante 18 a 24 meses e administração intramuscular de STR, durante os primeiros 6 meses (9).

O antibiótico rifampicina (RIF), foi desenvolvido em 1957 nos laboratórios de investigação da Lepetit, em Milão, a partir de produtos de fermentação de *Amycolatopsis mediterranei* (7). Com a introdução da RIF nos esquemas terapêuticos e a substituição do APS, por uma substância com melhor tolerância, o etambutol (EMB), descoberta em 1961, foi possível uma redução da duração do tratamento para 9 meses (7). Já em 1972 foi alcançada uma redução

ainda mais significativa para 6 meses, quando se associou à INH e RIF, a pirazinamida (PZA), um fármaco já descoberto em 1936 (7,10).

Para além dos principais fármacos mencionados, a vacinação com o bacilo Calmette-Guérin (BCG) é o método atualmente utilizado replicar a resposta imunitária natural à infeção e prevenir a doença (1). Albert Calmette e Camille Guérin desenvolveram o BCG no início do século XX a partir de uma estirpe virulenta de *Mycobacterium bovis* e este foi utilizado pela primeira vez como vacina em seres humanos em 1921 (11). A vacina VCG confere proteção contra as formas mais graves da doença durante a infância, altura em que estas são altamente fatais, mas não oferece proteção contra a doença pulmonar do adulto, que é a principal via de transmissão do MTB (11). Apesar da sua utilização recorrente, a vacina BCG proporciona uma proteção mínima e limitada contra a TB e a necessidade de uma vacina melhor é evidente. No entanto, os conhecimentos acerca da imunidade ao BCG, que são importantes para uma proteção eficaz contra o MTB, ainda são limitados e dificultam este processo (1).

## **1.3 Epidemiologia**

### **1.3.1 No mundo**

Segundo o relatório global da Organização Mundial de Saúde (OMS) publicado em 2023, a TB permanecia em segundo lugar como principal causa de morte por um único agente infeccioso a nível mundial no ano de 2022, depois da COVID-19 (12). Em 2022 foram contabilizados 10,6 milhões de casos de TB e oito países destacaram-se por representarem, no seu conjunto, dois terços do total mundial, sendo a Índia o primeiro desta lista com uma percentagem de 27% dos casos notificados (12).

A taxa de incidência de TB foi de 133 novos casos por 100 000 habitantes por ano. Isto resultou numa redução líquida de 8,7% entre 2015 e 2022 estando muito longe da meta da OMS de redução de 50% até 2025 (12).

A nível de mortalidade, foram contabilizadas cerca de 1,30 milhões de mortes devido à TB, mas estima-se que a COVID-19 tenha influenciado estes dados, resultando em quase meio milhão de mortes em excesso nos três anos desde o seu aparecimento, em comparação com o número previsto pelas tendências nos relatórios anteriores à pandemia (12).

No entanto, é sempre importante a análise de resultados de forma crítica pois existem discrepâncias, dependendo da fonte de informação consultada. Segundo o mais recente estudo

do Global Burden of Disease (GBD) relativo ao ano de 2021, embora muitos modelos tenham previsto centenas de milhares de mortes adicionais por TB devido à pandemia de COVID-19, nos 41 países incluídos na análise, muitos relataram um número de mortes inferior ao esperado (13). A insuficiência de dados empíricos, sobre o impacto da pandemia na TB, é a principal razão pela qual observámos discrepâncias nas estimativas entre o GBD e o Relatório Global de Tuberculose da OMS (13).

### **1.3.2 Na Europa**

O European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) publicou, em 2024, o relatório de vigilância da TB no continente europeu relativo aos dados do ano 2022. Segundo o relatório, nesse ano, ocorreram um total de 229 000 casos em países e zonas da Região Europeia da OMS. Isto equivale a uma incidência média de 25 casos por 100 000 habitantes e representa cerca de 2,2% do total da carga global da doença (14).

Na região da Europa Ocidental em específico, o GBD indica 26200 casos em 2021 e um total de 3100 mortes (13). De entre os países desta região, Portugal ocupa uma posição proeminente no que diz respeito à incidência da TB, sendo o único país com uma taxa de incidência superior a 10 casos por cada 100000 habitantes (13).

O ECDC estima a ocorrência de 18 000 mortes por TB na Europa em 2022, o que equivale a 1,9 mortes por 100 000 habitantes, representando um aumento de 6 % em relação ao ano anterior (14). No entanto, entre 2013 e 2022, a taxa de mortalidade por TB no continente europeu diminuiu de 4,1 para 1,9 mortes por 100 000 habitantes, correspondendo, em média, a um declínio de 8,0% por ano (14).

### **1.3.3 Em Portugal**

O relatório de vigilância e monitorização da TB em Portugal, publicado pela Direção Geral da Saúde (DGS), revelou um total de 1518 casos de TB em Portugal e uma taxa de incidência de 13,4 casos por 100 mil habitantes no ano 2022 (15). Foram ainda registadas 91 mortes, o que corresponde a uma letalidade de 8,6% na totalidade dos casos notificados (15).

As regiões de Lisboa e Vale do Tejo e do Norte mostraram um predomínio de casos notificados de TB relativamente às outras 5 regiões de Portugal Continental e Regiões

Autónomas, tal como observado em relatórios de anos anteriores, com 668 e 774 casos reportados, respetivamente (15).

De acordo com estes registos, observou-se em Portugal, entre 2015 e 2022, uma redução de 30,7% na taxa de incidência, e de 43,5% na mortalidade, resultando num decréscimo anual de 4,4% e 6,2%, respetivamente e caindo na ordem dos 90% do objetivo projetado para 2035 (15).

## **1.4 Objetivos e metodologia**

A presente monografia tem como objetivo realizar uma revisão aprofundada e detalhada, sobre o papel crucial do farmacêutico, no acompanhamento e tratamento do doente com TB. Através de uma análise extensa da literatura científica disponível, utilizando plataformas como o *PubMed*, *ScienceDirect* e *Google Scholar*, pretendeu-se investigar de maneira abrangente os benefícios concretos, que decorrem da inclusão ativa do farmacêutico em muitas etapas da cascata de cuidados de saúde inerentes à TB.

Na presente monografia estão descritas as intervenções mais significativas identificadas na análise literária. Desde a escolha entre diferentes fármacos e regimes terapêuticos utilizados no tratamento da TB, a monitorização dos mesmos e até a gestão de possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas, o farmacêutico está capacitado para intervir de forma eficaz e participar de variadas formas nestas etapas.

Além disso, pretendeu-se também explorar possíveis oportunidades de uma intervenção mais proativa, que, embora ainda não sejam uma prática recorrente, representam uma possível ampliação do papel do farmacêutico na gestão desta patologia.

## 2. Fármacos anti-tuberculose

O tratamento da TB é baseado em regimes farmacológicos específicos, que visam eliminar a bactéria e prevenir o desenvolvimento de resistências. Os fármacos incluídos nestes regimes encontram-se divididos em duas categorias: fármacos de 1ª e 2ª linha. Compreender o mecanismo de ação e a utilização correta destes fármacos é crucial para o sucesso terapêutico e controlo da TB.

### 2.1 Fármacos de 1ª linha

Os fármacos de 1ª linha, como a INH, RIF, PZA e EMB são a base do tratamento inicial da TB e as suas doses recomendadas encontram-se descritas na tabela 1.

A INH é um dos fármacos mais relevantes no tratamento da TB, já sendo utilizada desde os anos 50. A sua estrutura é simples, constituída por um anel de piridina e um grupo hidrazina (16). A INH é um pró-fármaco, que requer a ativação *in vivo* pela KatG, uma enzima com atividade catalásica e peroxidásica (10). Após ativado, o fármaco inibe a biossíntese do ácido micólico, um dos componentes da parede celular bacteriana (10). A INH possui efeito bactericida nos bacilos de crescimento rápido, mas tem um efeito limitado nos bacilos de crescimento lento e de crescimento intermitente (16).

A RIF é considerada o fármaco mais importante no tratamento da TB. A sua atividade bactericida afeta tanto os bacilos em crescimento e metabolicamente ativos, bem como os bacilos na fase estacionária, durante a qual o metabolismo é reduzido (16). A RIF tem como alvo a subunidade beta da RNA-polimerase e vai inibir o funcionamento da mesma, impedindo assim a síntese de RNA mensageiro e levando à morte celular (10).

A PZA é um fármaco derivado do ácido nicotínico, cuja estrutura molecular é semelhante à da INH (16). Foi demonstrado anteriormente que o ácido pirazinóico, a forma ativa do pró-fármaco PZA, interrompe a biossíntese da coenzima A no MTB por ligação à aspartato descarboxilase, PanD (17). Enquanto a maioria dos fármacos atua por inibição da função da proteína após a ligação ao alvo, estudos recentes revelam que o ácido pirazinóico é um inibidor enzimático fraco (17). Pensa-se então que a ligação do ácido pirazinóico à PanD desencadeia a degradação da proteína pela protease caseinolítica ClpC1-ClpP exercendo uma atividade antibacteriana por degradação de alvos, um mecanismo de ação que surgiu recentemente no desenvolvimento de medicamentos (17).

A importância do EMB reside na proteção contra o desenvolvimento de resistências que confere aos fármacos que lhe são associados nos regimes (10). Além disto, o EMB apresenta uma atividade potente contra estirpes resistentes à INH e STR (10). Quanto ao mecanismo de ação, este fármaco interfere com a biossíntese do arabinogalactano, o principal polissacárido da parede celular micobacteriana(16). O EMB inibe a enzima arabinosiltransferase codificada pelo gene embB, que medeia a polimerização da arabinose em arabinogalactano (16).

**Tabela 1. Fármacos de 1ª linha no tratamento da TB**

Fármaco	Dose (mg/kg)	Dose média [máxima] (mg)
Isoniazida (INH)	5	300 [300]
Rifampicina (RIF)	10	600 [600]
Pirazinamida (PZA)	25 (20-30)	1500 [1500]
Etambutol (EMB)	20 (15-25)	1200 [1200]

## 2.2 Fármacos de 2ª linha

Os fármacos de 2ª linha para a TB são utilizados quando os tratamentos de 1ª linha não são eficazes, normalmente em casos de surgimento de resistências. Embora essenciais para estas situações, estes fármacos são geralmente menos eficazes e frequentemente associados a toxicidades mais elevadas do que as opções de 1ª linha (18).

### 2.2.1 Aminoglicosídeos e fluoroquinolonas

Os aminoglicosídeos têm atividade bactericida dependente da concentração e, devido à sua fraca adsorção oral, são administrados por via intravenosa ou intramuscular (10). Esta classe de fármacos liga-se à subunidade 30S interferindo com a associação da subunidade 50S à cadeia de RNA mensageiro. Esta interferência resulta na formação de um complexo instável, conduzindo à síntese de proteínas anómalas e à morte celular (10). De entre os antibióticos aminoglicosídeos, a STR, descoberta em 1944, foi o primeiro medicamento eficaz no tratamento da TB (19). Além da STR, foi sintetizada a canamicina em 1957 e a amicacina, um composto semi-sintético derivado da canamicina em 1972 (19).

As fluoroquinolonas são bactericidas que inibem duas enzimas críticas para a viabilidade das bactérias, a topoisomerase II (DNA girase) e a topoisomerase IV (19). As fluoroquinolonas apresentam diferentes graus de eficácia contra o MTB. As mais eficazes são a moxifloxacina e a gatifloxacina, seguidas da levofloxacina e da ofloxacina (19). No entanto, a levofloxacina é normalmente a primeira escolha deste grupo devido ao seu perfil de segurança favorável e às poucas interações medicamentosas com outros fármacos. (20).

### **2.2.2 Novos fármacos**

No final do século XX e início do século XXI, assistiu-se a um avanço no desenvolvimento de fármacos contra a TB, com o intuito de combater o desafio crescente da TB multirresistente (TB-MR) (21).

Os primeiros avanços na evolução tratamento da TB começaram na década de 50, com a introdução da cicloserina, do ácido para-aminossalicílico e da etionamida (19). Estes fármacos foram a base do tratamento de 2ª linha durante décadas, apesar dos seus efeitos secundários significativos e eficácia limitada. A linezolida foi inicialmente aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) em 2000 para o tratamento de infeções bacterianas dos pulmões, pele e tecidos moles, mas já é considerada para o tratamento da TB-MR pela OMS desde 2006. De forma semelhante, a clofazamina, após décadas de utilização no tratamento da lepra, demonstrou-se eficaz contra o MTB ampliando ainda mais as opções terapêuticas (22).

O avanço mais significativo ocorreu com a aprovação da bedaquilina, pela FDA em 2012 e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2014, marcando o primeiro novo fármaco para o tratamento da TB em mais de 40 anos, seguida pela aprovação da delamanida pela EMA, em 2014 (21).

Por fim, os carbapenemes também têm vindo a ser utilizados nos regimes de TB-MR, devido à sua atividade de largo espectro e capacidade de penetrar na parede celular do MTB, especialmente quando combinados com um inibidor das beta-lactamases, como o ácido clavulânico (23).

As características e mecanismos de ação destes novos fármacos encontram-se descritos na tabela 2 (5,10,19,22).

**Tabela 2. Novos fármacos para o tratamento da TB-MR**

Fármaco	Classe/Características	Mecanismo de ação
Bedaquilina	Diarilquinolina	Inibe a ATP sintase ligando-se à subunidade c da enzima, bloqueando a sua rotação e a produção de ATP
Linezolida	Oxazolidinona	Inibe a síntese proteica, diminuindo a tradução do RNA mensageiro através da ligação à peptidiltransferase do RNA 23S da subunidade 50S do ribossoma
Delamanida	Nitroimidazol	Inibe a síntese de ácido micólico
Etionamida	Pró-fármaco ativado pela enzima EthA	Inibe a atividade do gene inhA do MTB, impedindo a biossíntese do ácido micólico e afetando a membrana celular bacteriana
Ácido para-aminosalicílico	Ácido aminobenzóico	Inibição da via biossintética do folato e da micobactina
Clofazimina	Fenazina	Inibe a síntese de ADN e aumenta a atividade da fosfolipase A
Cicloserina/ Terizidona	Análogo estrutural do aminoácido D-alanina, essencial na formação da parede celular	Inibe enzimas essenciais à síntese do peptidoglicano da membrana celular: D-alanil-D-alanina sintetase, alanina racemase e alanina permease
Carbapenemes (imipenem, meropenem)	Beta-lactâmicos	Inibe a síntese da parede celular micobacteriana

## **3. Terapêutica da tuberculose**

### **3.1 Esquemas terapêuticos**

Na abordagem terapêutica da TB, a distinção clara entre os vários tipos de casos e os padrões de resistência bacteriana são essenciais para a escolha do esquema terapêutico adequado. Um novo caso refere-se a um indivíduo sem tratamento prévio de TB ou que tenha recebido tratamento por menos de um mês. Quando um caso de TB, com tratamento anterior superior a 1 mês, apresenta novos exames diretos e/ou culturais positivos, independentemente do tempo decorrido entre o primeiro tratamento e o atual, é considerado um retratamento (20).

Além disto, diferentes tipos de resistência bacteriana também influenciam a estratégia terapêutica. A monorresistência ocorre quando há resistência a um único antibiótico de 1ª linha e a polirresistência caracteriza-se pela resistência a mais de um fármaco de 1ª linha, exceto INH e RIF simultaneamente. A TB-MR, uma situação mais grave, envolve a resistência simultânea a pelo menos INH e RIF, exigindo esquemas terapêuticos mais complexos e prolongados para garantir a eficácia do tratamento (20).

#### **3.1.1 Novos casos**

O tratamento da TB tem por base 3 princípios: o uso de uma terapêutica combinada, uma duração mínima de 6 meses de tratamento, equivalendo a 182 tomas, e a toma diária em regime de TOD (20).

Após o diagnóstico de um novo caso de TB, e se não houver nenhum registo de resistências, o esquema terapêutico recomendado no tratamento em adultos divide-se em 2 fases.

A fase inicial consiste em 2 meses de tratamento com INH, RIF, PZA e EMB (24). Esta fase do tratamento consiste em 4 fármacos em virtude da atual proporção de novos casos de TB provocados por organismos resistentes à INH (25). Contudo, se a terapêutica for iniciada após o conhecimento da suscetibilidade aos fármacos e o doente se mostrar suscetível tanto à INH como à RIF, o EMB pode ser retirado (25). Ao longo de todo o regime o tratamento é monitorizado de acordo com o descrito na tabela 3.

Depois da primeira fase do tratamento é feita uma cultura e, se esta obtiver um resultado negativo, procede-se à fase de continuação do tratamento com INH e RIF, com duração de 4 meses (24). No entanto, caso haja uma cultura positiva ou caso a fase inicial do tratamento não inclua PZA, este período é prolongado para 7 meses, sendo ainda possível uma duração de 10

meses nos casos de TB com envolvimento ósseo e do SNC ou caso a fase inicial do tratamento não incluía RIF (24).

**Tabela 3. Monitorização do tratamento**

Mês de tratamento	0	0,5	1	1,5	2	3	4	5	6
Clínica	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AST/ALT/ Bilirrubina total	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Exame microbacteriológico	x	De 15/ 15 dias até 2 negativos consecutivos			x	x	x	x	x
TSA	x			Se exame cultural ainda positivo					
Radiológica	x			x			x		x

### 3.1.2 Retratamentos

Em casos de retratamento há uma maior probabilidade de resistência à terapêutica. Sendo assim, é recomendada a realização de um teste de suscetibilidade a antibaciliares (TSA) e, de acordo com o seu resultado, o esquema inicial padronizado de 2 meses de tratamento com INH, RIF, PZA e EMB é ajustado em função do mesmo (20).

### 3.1.3 Mono ou polirresistência

Os casos de TB mono ou polirresistentes devem ser cuidadosamente analisados e tratados, uma vez que frequentemente precedem quadros de TB-MR (24).

A monorresistência à INH é a forma mais comum de resistência no tratamento da TB e está associada a insucesso e recidiva, quando tratada com fármacos de 1ª linha (26). Desta forma, vários regimes e fármacos de 2ª linha foram testados a fim de encontrar o esquema ideal.

Quanto a fármacos de 2ª linha, a adição de uma fluoroquinolona foi associada a um sucesso significativamente maior do tratamento, enquanto a adição de STR foi associada a uma probabilidade de sucesso significativamente mais baixa (26). A duração ótima do tratamento foi avaliada em 6 meses, sendo que não foi encontrada nenhuma diferença significativa nos resultados de regimes mais prolongados. (26)

Assim, para estes casos o esquema sugerido é a combinação de RIF, PZA, EMB e uma fluoroquinolona, a levofloxacina, por um período de 6 meses (20).

Os doentes com resistência confirmada à RIF (independentemente da suscetibilidade à INH) deverão ser tratados como uma TB-MR e direcionados a um Centro de Referência (20).

### **3.1.4 Tuberculose multirresistente**

A estratégia clínica para a construção de um regime de tratamento para a TB-MR incorpora a revisão individual de cada fármaco baseada em estudos e dados científicos, tendo em consideração o equilíbrio benefício/risco de cada um (18).

Atualmente, a OMS reconhece 2 regimes standardizados de tratamento de menor duração para o tratamento da TB-MR. Um regime de 6 meses de bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacina ou, caso o regime anterior não se mostre adequado, um regime de 9 meses que inclui bedaquilina, levofloxacina/moxifloxacina, etionamida, EMB, INH, PZA e clofazimina (27).

A elaboração de regimes terapêuticos mais prolongados é mais individualizada e a escolha dos fármacos para os mesmos depende de muitos fatores. Estes fatores incluem os benefícios e riscos associados a cada fármaco, a capacidade de monitorizar adequadamente os efeitos adversos significativos, a consideração das interações medicamentosas, as comorbilidades e a disponibilidade dos medicamentos (18).

A tabela 4 tem como objetivo orientar os profissionais de saúde na formulação destes regimes prolongados, de acordo com as recomendações gerais da OMS. Estes regimes devem incluir os três fármacos do Grupo A e pelo menos um do Grupo B para garantir que o tratamento começa com pelo menos quatro fármacos com suscetibilidade de eficácia (27). Se forem utilizados apenas um ou dois agentes do Grupo A, devem ser incluídos ambos os agentes do Grupo B e se o regime não puder ser composto apenas com agentes dos Grupos A e B, devem ser acrescentados agentes do Grupo C para os substituir (27). Os medicamentos deste último grupo estão organizados na tabela 4 por ordem decrescente de preferência habitual de utilização, de acordo com o equilíbrio relativo entre os benefícios e os riscos normalmente esperados de cada um. A duração total de tratamento sugerida é de 18-20 meses para a maioria dos doentes, mas pode ser modificada de acordo com a resposta do doente à terapêutica.(27)

**Tabela 4. Agrupamento de fármacos recomendados para utilização em regimes prolongados de TB-MR**

Grupo	Indicação	Fármaco
Grupo A	Incluir os três fármacos	Levofloxacina ou Moxifloxacina
		Bedaquilina
		Linezolida
Grupo B	Adicionar um ou dois fármacos	Clofazimina
		Cicloserina ou Terizidona
Grupo C	Adicionar para completar o regime e quando os fármacos dos grupos A e B não podem ser utilizados	EMB
		Delamanida
		Pirazinamida
		Imipenem/cilastatina ou Meropenem
		Amicacina ou Estreptomicina
		Etionamida ou Protionamida
		Ácido para-aminosalicílico

### 3.2 Co-infecção com VIH

No hospedeiro, a co-infecção por MTB e VIH, leva a uma deterioração imunológica mais rápida por estes dois agentes patogénicos se potenciarem de forma mútua (28). Em circunstâncias de elevada incidência, a co-infecção pelo VIH é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de TB ativa e a infeção por MTB também tem um impacto negativo na resposta imunitária ao VIH, acelerando a progressão da infeção pelo VIH para a SIDA (28).

O tratamento da TB nos indivíduos infetados pelo VIH é semelhante ao dos indivíduos não infetados, compreendendo 2 meses de INH, RIF, PZA e EMB seguidos de 4 meses de INH e RIF. Contudo, fatores como a coexistência de outras doenças, o perfil psicológico do doente e possíveis interações medicamentosas e efeitos adversos podem influenciar a escolha do regime terapêutico (20).

A OMS recomenda que a terapêutica antirretroviral seja iniciada o mais rapidamente possível, no prazo de duas semanas após o início do tratamento da TB, independentemente da contagem de células T CD4+, sendo que a toma da medicação conjunta (antibacilar e antirretroviral) potencia uma melhor adesão ao tratamento (24). Além disto, vários ensaios clínicos mostraram que o início imediato da terapia antirretroviral em doentes recentemente diagnosticados com TB reduz a mortalidade em 19% (29). Este facto é especialmente importante em indivíduos com contagens muito baixas de células T CD4+, para as quais o risco de morte é elevado.

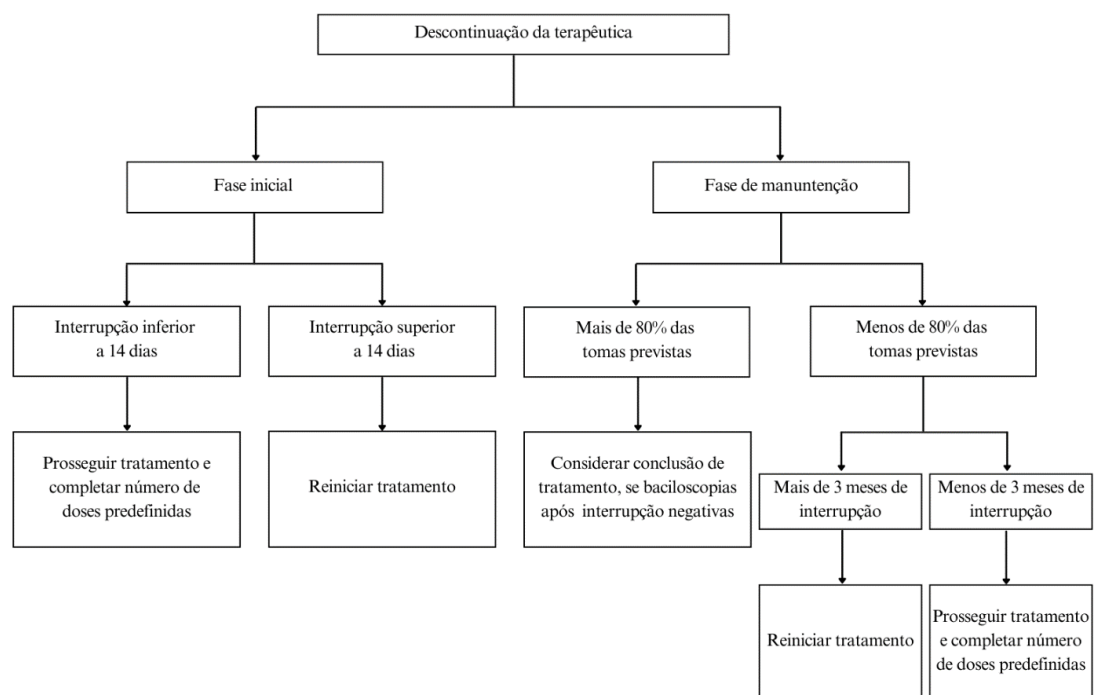
### **3.3 Descontinuação da terapêutica**

Perante uma situação de abandono ou interrupção do tratamento, vários fatores são analisados de forma a chegar a uma decisão terapêutica. Incluem-se os resultados de exames micobacteriológicos, a fase de tratamento em que ocorreu esta interrupção, a duração da mesma e a proporção de doses concluídas em relação ao esquema terapêutico previsto inicialmente (20). O fluxograma da Figura 1 ilustra como proceder em casos de descontinuação, considerando estes fatores.

Independentemente de outros fatores, se o doente apresentar exame direto ou cultural positivo no momento da reintrodução da terapêutica, o regime deve ser reiniciado e o TSA deve ser repetido (20,24).

Caso a interrupção da terapêutica seja na fase inicial do tratamento e inferior a um período de 14 dias, o esquema terapêutico deve ser prosseguido como previsto inicialmente, completando as 56 tomas. No entanto, se a interrupção for superior a 14 dias, o tratamento deve ser reiniciado (20,24).

Caso a interrupção seja na fase de manutenção do tratamento há que ainda ter em consideração a proporção de doses completadas. Se o doente tiver completado mais de 80% das doses previstas, é considerada a conclusão do tratamento, desde que as baciloscopias de controlo realizadas após a interrupção sejam negativas (20,24). Porém, se o doente tiver completado menos de 80% das doses, a duração da interrupção é um fator de diferenciação da decisão terapêutica. Nestes casos, se a interrupção for inferior a 3 meses, é dada continuidade ao esquema até conclusão do tratamento, mas se a interrupção for superior a 3 meses o tratamento é reiniciado (20,24).



**Figura 1. Fluxograma de descontinuação da terapêutica.**

## **4. Acompanhamento da terapêutica**

Sendo a TB uma doença de grande relevância e dado o seu impacto ao nível da saúde pública, são necessárias ações de monitorização e acompanhamento da mesma e os farmacêuticos podem desempenhar um papel importante em várias vertentes deste processo (30).

Até ao momento, o contributo do farmacêutico nesta temática limita-se muito ao seu papel tradicional de "dispensador de medicamentos", ou seja, o fornecimento ao doente do tratamento prescrito pelo médico (31). No entanto, tem vindo a ser reconhecido que um maior envolvimento destes profissionais pode permitir uma melhoria na continuidade dos cuidados de saúde prestados aos doentes com TB (32).

O farmacêutico tem o dever de acompanhar o doente com TB, avaliando os esquemas terapêuticos e possível uso inadequado dos fármacos, a sua eficácia e efeitos adversos no organismo (33).

Relativamente ao acompanhamento da terapêutica da TB, estão identificadas práticas de assistência farmacêutica, tanto em farmácia hospitalar, como em farmácia comunitária. No contexto hospitalar, as atividades centram-se na gestão farmacoterapêutica e consequente melhoria dos resultados do tratamento da TB. Isto é assegurado através de várias práticas do farmacêutico hospitalar, tais como a monitorização terapêutica de fármacos e o acompanhamento de PRM, incluindo interações e efeitos adversos. No contexto comunitário, as práticas visam, na sua maioria, monitorizar e eventualmente melhorar a adesão à terapêutica recorrendo, por exemplo, à participação na TOD em grupos considerados de risco à falta de adesão. Outras atividades incluem as consultas presenciais ou telefónicas de forma a acompanhar o doente ao longo do tratamento e os programas educativos para a adesão à medicação, com aconselhamento oral e/ou escrito (34).

### **4.1 Farmácia hospitalar**

A complexidade do tratamento da TB é ainda maior em ambientes hospitalares, devido a variados casos de doentes em estado crítico. O acompanhamento farmacoterapêutico é essencial, em específico para estes doentes, uma vez que é provável que apresentem mais PRM, designadamente na presença de outras comorbilidades (34).

O farmacêutico, devido à sua ampla formação e conhecimento acerca das propriedades químicas e farmacológicas dos fármacos, está inerentemente incluído na vertente farmacoterapêutica dos cuidados ao doente com TB (35).

#### **4.1.1 Revisão do regime farmacoterapêutico**

A RRT, que consiste na análise dos fármacos prescritos, contribui para a melhoria da resposta terapêutica e para a segurança dos doentes (35). O papel do farmacêutico na revisão engloba a identificação, resolução e prevenção de PRM (35).

Os PRM compreendem questões clínicas ligadas à indicação, eficácia e segurança dos medicamentos e devem ser solucionados para garantir um tratamento racional e adequado ao doente (36). Dos PRM identificados destacam-se as interações medicamentosas e os efeitos adversos (35).

Um estudo conduzido por Abrogoua *et al.* (35), numa unidade de internamento do serviço de pneumofisiologia na Costa do Marfim, analisou o perfil e relevância das intervenções farmacêuticas na RRT. Este estudo revelou que o farmacêutico tem um papel importante na gestão terapêutica da TB em ambiente de internamento hospitalar, sendo responsável por garantir a utilização correta do medicamento através da deteção e resolução dos PRM (35).

##### **4.1.1.1 Interações medicamentosas**

As interações medicamentosas podem ser definidas como reações entre fármacos, que interferindo com as concentrações séricas dos mesmos, resultam em efeitos indesejáveis ou inesperados (16). Embora os esquemas terapêuticos sejam extremamente eficazes, estudos demonstram que podem ocorrer interações medicamentosas, tanto entre os fármacos anti-TB, como com outros fármacos utilizados pelo doente (16).

Posto isto, é imprescindível ao farmacêutico o conhecimento das interações medicamentosas e dos mecanismos dos fármacos utilizados, de forma a exercer farmacovigilância (37).

A RIF é um potente indutor do citocromo P450 (CYP450), incluindo as subfamílias CYP3A e CYP2C, que representam mais de 80% das isoenzimas CYP450 (16). Por esta razão, este fármaco pode aumentar o metabolismo de medicamentos metabolizados pelo CYP450 estando associado a uma potencial diminuição das concentrações plasmáticas dos mesmos (16,35). Os

riscos associados a esta interação incluem a diminuição da eficácia de fármacos como o metronidazol, albendazol, fluconazol, prednisolona e ácido valpróico (35).

A INH é um inibidor das famílias CYP2C9, CYP2C19 e CYP2E1 do CYP450 (16). Ao inibir as isoenzimas do CYP450, a INH diminui a taxa de metabolismo e a excreção de outros fármacos, que são metabolizados pelas mesmas enzimas e a acumulação destes pode levar ao desenvolvimento de toxicidade (38). São exemplos destes fármacos os anticonvulsivantes, como a fenitoína e carbamazepina, os benzodiazepínicos, como o diazepam, o paracetamol, o ácido valpróico e os anticoagulantes orais (16).

O EMB e a PZA apresentam poucas interações medicamentosas significativas. No entanto, tanto o EMB, como a PZA e os diuréticos tiazídicos, pode aumentar os níveis séricos de urato (38). A PZA também pode ainda interagir com o alopurinol e a probenecida, pois inibe a depuração do urato (38).

Para a monitorização clínica da resposta terapêutica, estas interações envolvem intervenções farmacêuticas, como o ajuste de dose dos fármacos e o espaçamento entre a administração de certos fármacos (35).

#### **4.1.1.2 Efeitos Adversos**

O tratamento da TB está associado a numerosos efeitos adversos. A necessidade de utilização de regimes com múltiplos fármacos está ligada a um aumento da incidência dos mesmos (39).

Os efeitos adversos estão relacionados com diversos fatores, sendo a dose e a altura do dia em que o medicamento é administrado os principais determinantes. A idade e o estado nutricional do doente, juntamente com a presença de outras comorbilidades, como a insuficiência hepática, a insuficiência renal e a co-infecção por VIH também são fatores de influência nos efeitos adversos (16).

A maioria dos efeitos adversos surge nos primeiros 2 meses do tratamento e incluem: neuropatia periférica, perturbações gastrointestinais (GI), hepatotoxicidade e alterações neurológicas (20).

Os efeitos adversos mais graves contribuem para a alteração do esquema terapêutico e levam à substituição por outros fármacos com perfis menos favoráveis, que podem aumentar substancialmente os custos do tratamento, bem como o número de visitas domiciliárias, consultas externas e internamentos (16). Estes efeitos podem levar os doentes a interromper ou

abandonar o tratamento resultando tanto em taxas mais elevadas de falha do mesmo e de resistências adquiridas, como no aumento do número de casos de TB (16). Conseqüentemente, é essencial que o farmacêutico monitorize atentamente o surgimento de efeitos adversos e os reporte. O farmacêutico também deve estar ativamente envolvido em iniciativas de prevenção destes efeitos e, quando necessário, encaminhar o doente a um profissional de saúde especializado (37).

Perante a ocorrência de efeitos adversos deve-se: confirmar a dose dos fármacos, excluir outras causas para os sinais e sintomas do doente, avaliar a gravidade dos efeitos adversos e, se necessário, suspender os fármacos responsáveis pelos mesmos (20,24). Eventualmente, após a resolução do quadro, deve-se proceder à reintrodução dos fármacos de forma gradual (20,24).

#### 4.1.1.2.1 Perturbações gastrointestinais

Os efeitos adversos mais frequentes nas primeiras semanas de tratamento são os GI, nomeadamente náuseas e vômitos (20). Para resolução destes, pode-se alterar a hora de administração, associar a administração da medicação à ingestão de alimentos ou utilizar, se necessário, medicação sintomática (24). Os possíveis fármacos para o tratamento sintomático encontram-se listados na tabela 5.

**Tabela 5. Recomendações para perturbações GI enquanto efeito adverso da terapêutica**

Fármaco	Dose	Recomendações
Metoclopramida	10-20 mg	30 minutos antes da toma de antibacilares
Ondansetron	2-8 mg	30 minutos antes da toma de antibacilares, se persistência de sintomas
Omeprazol	20-40 mg	À noite, ou 2h antes ou 2h após a toma de antibacilares

#### 4.1.1.2.2 Hepatotoxicidade

A toxicidade hepática ou hepatotoxicidade é o efeito adverso que mais usualmente leva à interrupção da terapêutica antibacilar (20). A hepatotoxicidade define-se como uma elevação das transaminases superior a três vezes o limite superior do normal, na presença de sintomas,

ou elevação das transaminases superior a cinco vezes o limite superior do normal, na ausência de sintomas (24).

O doente pode apresentar-se assintomático ou desenvolver sintomas, como náuseas vómitos ou dor abdominal (20). Este efeito adverso é mais frequente nos indivíduos com elevada ingestão alcoólica, nos doentes coinfectados pelo vírus de hepatite C ou B e na população mais idosa (20).

Perante um quadro de hepatotoxicidade, recomenda-se a suspensão de todos os fármacos potencialmente hepatotóxicos (INH, RIF, PZA) e a identificação de outra possível causa, como por exemplo vírica ou alcoólica (24). Quando os marcadores de lesão hepática atingem valores normais, ou quando a alanina aminotransferase é inferior a duas vezes o limite superior do normal e os sintomas se resolvem, que pode levar duas a quatro semanas, recomenda-se a reintrodução progressiva dos fármacos, da forma descrita na tabela 6.

**Tabela 6. Reintrodução progressiva de fármacos após hepatotoxicidade**

Dia	Isoniazida	Rifampicina	Pirazinamida
1	50	-	
2	100	-	
3	150	-	
4	300	75	
5	300	150	
6	300	300	
7	300	450 (<50Kg)/600 (>50Kg)	
8	300	450 (<50Kg)/600 (>50Kg)	250
9	300	450 (<50Kg)/600 (>50Kg)	500
10	300	450 (<50Kg)/600 (>50Kg)	1000
11	300	450 (<50Kg)/600 (>50Kg)	1500 (<50Kg)/2000 (>50Kg)
12	300	450 (<50Kg)/600 (>50Kg)	1500 (<50Kg)/2000 (>50Kg)
13	300	450 (<50Kg)/600 (>50Kg)	1500 (<50Kg)/2000 (>50Kg)

Caso a hepatotoxicidade se desenvolva após evolução clínica favorável e perante baciloscopias negativas, não é necessário iniciar um esquema alternativo e aguardar-se a resolução do quadro (20). No entanto, se este efeito adverso se desenvolver na fase inicial do

tratamento, ou quando a doença se encontra em estado grave e as baciloscopias ainda são positivas, prevê-se a introdução temporária de um esquema terapêutico com fármacos com menor potencial hepatotóxico, como o EMB, a STR (ou outro injetável de 2ª linha), ou uma fluoroquinolona (20).

Quando o fármaco responsável pela hepatotoxicidade é identificado, este deve ser removido e devem ser elaborados esquemas alternativos e eficazes (24). Caso haja reincidência de hepatotoxicidade com o esquema alternativo, todos os fármacos potencialmente hepatotóxicos devem ser substituídos (20).

#### **4.1.2 Monitorização terapêutica de fármacos**

A TDM é uma estratégia que possibilita a individualização da dose, por meio da medição das concentrações dos fármacos, com o objetivo de melhorar a eficácia do tratamento (40). Esta permite aos profissionais de saúde a toma de decisões rápidas e informadas quanto aos ajustes na terapêutica de cada doente (41). No entanto, a TDM não é usado frequentemente devido à complexidade de testagem e elevado custo da mesma (42).

Existem casos particulares de TB, que pelas comorbidades do doente, ou pelas complicações decorrentes da doença, obrigam a uma vigilância mais apertada. Atualmente, recorre-se à medição das concentrações séricas de fármacos: em situações de falência do tratamento não justificada pela não adesão, ou pela resistência a fármacos; em caso de suspeita de farmacocinética anormal dos fármacos de 1ª linha; quando se trata de um caso de TB-MR tratada com fármacos de 2ª linha (24).

As concentrações máximas dos fármacos podem ser estimadas através de amostras recolhidas 2 horas após a administração, mas tendo em conta a grande variabilidade da absorção oral dos fármacos, a recolha apenas num ponto temporal pode não corresponder à concentração máxima efetiva dos mesmos (41). Assim, uma segunda amostra, normalmente 6 horas após a toma permite obter informações sobre a taxa de absorção dos fármacos e sobre a eliminação dos que têm uma semi-vida mais curta (41).

Após a recolha das amostras para estimar a exposição ao fármaco, procede-se à análise das mesmas e à comunicação e interpretação dos resultados (40). Nesta abordagem, os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PK/PD) são comparados com um objetivo estabelecido, podendo a dose ser ajustada de acordo com o mesmo (40).

#### 4.1.2.1 Modelos farmacocinéticos

Na monitorização do tratamento da TB é essencial compreender as propriedades PK/PD dos fármacos, não só para otimizar os regimes de tratamento atuais em termos de segurança e eficácia, mas também para conceber e explorar diferentes algoritmos de tratamento (40). Neste contexto, os modelos farmacocinéticos são ferramentas essenciais utilizadas para simular e estudar a atividade dos fármacos e compreender o seu comportamento no organismo.

Os modelos *in vitro* são úteis para avaliar a interação direta entre o medicamento e a bactéria, o que permite a seleção de compostos candidatos e a determinação das concentrações-alvo do fármaco (43). Embora estes modelos não incorporem todas as variáveis observadas *in vivo*, fornecem informações valiosas para o processo de desenvolvimento de fármacos e determinação da dosagem ótima dos mesmos (43).

Os modelos *in vitro* podem ser estáticos ou dinâmicos. Os modelos estáticos avaliam a resposta de uma cultura de MTB à exposição fixa a um antibiótico, medindo a taxa de morte bacteriana ao longo do tempo (40). Estes modelos são utilizados para compreender a atividade bactericida do fármaco e determinar e avaliar parâmetros PK/PD, que são fundamentais para o desenvolvimento de fármacos contra a TB e ajudam a prever resultados clínicos (40).

Os regimes de tratamento da TB envolvem a administração periódica do antibiótico e resultam em concentrações variáveis do fármaco no local do efeito devido a mecanismos *in vivo* de absorção, distribuição, e, sobretudo, eliminação (43). Uma vez que nos modelos estáticos as concentrações do fármaco não se alteram ao longo do tempo como seria de esperar *in vivo*, foi necessário o desenvolvimento de modelos dinâmicos (40) para compreender a taxa e a extensão da morte bacteriana pelo respetivo antibiótico nestas condições (43).

O modelo de fibra oca (MFO) é um modelo dinâmico que simula as alterações na concentração de fármacos que ocorrem *in vivo* (40). Este consiste num invólucro de fibra oca que contém milhares de capilares permeáveis, criando dois compartimentos: um espaço extracapilar onde crescem as bactérias e um espaço intracapilar através do qual circulam o meio de cultura e os fármacos (40,43). Este modelo permite a cultura contínua de bactérias a alta densidade enquanto as expõe a concentrações variáveis de fármacos, permitindo o estudo da eficácia dos fármacos, do desenvolvimento de resistências e de estratégias de otimização das doses (40).

Quanto aos estudos *in vivo*, estes podem ser efetuados sequencialmente, ou em simultâneo com os estudos *in vitro*, mas devido à complexidade e custos dos mesmos normalmente são

apenas efetuados com os compostos que mostram boa atividade na análise *in vitro* (40). Os modelos *in vivo* vão desde o peixe-zebra, passando pelos ratinhos, até aos primatas não humanos (40) e visam prever a eficácia humana de diferentes fármacos e regimes utilizados no tratamento da TB (43).

#### **4.1.2.2 Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas**

De entre os fármacos anti-TB podem ser distinguidos dois grupos distintos com base no padrão de atividade antimicrobiana: os fármacos dependentes da concentração e os dependentes do tempo (43).

A RIF, INH, PZA e EMB, fármacos de 1ª linha no tratamento da TB, fazem parte do grupo de fármacos cuja atividade é dependente da concentração e o seu efeito aumenta com o aumento da dose (44). As propriedades PK/PD associadas à atividade dependente da concentração são: a proporção entre a área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (AUC) e a concentração mínima inibitória (CMI) (AUC/CMI) e a proporção da concentração plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) do fármaco sobre a CMI ( $C_{m\acute{a}x}/CMI$ ) (44).

O segundo grupo engloba os fármacos cuja atividade bactericida depende do tempo, sendo a duração da exposição ao fármaco o fator determinante no efeito dos mesmos (43). Para os fármacos incluídos neste grupo, como é o exemplo dos antibióticos beta-lactâmicos, o efeito é determinado pelo tempo (T) em que a concentração do fármaco permanece acima da CMI ( $T > CMI$ ) (44).

Na tabela 7 estão descritos, de acordo com vários estudos, parâmetros e índices PK/PD frequentemente utilizados na monitorização dos fármacos de 1ª linha no tratamento da TB. Os índices são associações entre um parâmetro farmacocinético, como a AUC ou a  $C_{m\acute{a}x}$  e um parâmetro microbiológico como a CMI (43,45–48)

**Tabela 7. Propriedades PK/PD dos fármacos de 1ª linha no tratamento da TB**

Fármaco	Dose	C <sub>máx</sub> (µg/mL)	T <sub>½</sub> (h)	C <sub>máx</sub> /CMI	AUC/CMI	T>CMI
Isoniazida	300 mg	3-6	1,5* ou 4**	40	19,2* ou 11,6**	18* ou 9**
Rifampicina	600 mg	8-24	2-5	24	39,9	9
Pirazinamida	25 mg/kg	20-60	10-20	3,8	52	-
Etambutol	25 mg/kg	2-6	3,3	10	23,4	13

\*acetiladores lentos

\*\*acetiladores rápidos

Os doentes com TB apresentam frequentemente concentrações séricas reduzidas dos fármacos devido a fatores como dose inicial inadequada, má absorção ou interações medicamentosas (44). A baixa concentração plasmática dos fármacos está relacionada a propriedades PK/PD desfavoráveis (48) e tem sido associada a falhas no tratamento, podendo levar ao prolongamento da duração do mesmo, ao surgimento de resistências ou à recidiva da TB após conclusão da terapêutica (42).

A TDM é uma estratégia útil para tentar atenuar estes problemas sendo que permite uma alteração imediata da dose de forma a atingir concentrações específicas e direcionadas. Isto contribui para uma resposta mais rápida e completa ao tratamento e reduz o risco de desenvolvimento de resistências (44).

#### **4.1.3 Colaboração na equipa multidisciplinar hospitalar**

A presença de um farmacêutico no ambiente de internamento contribui para a prevenção e resolução de problemas relacionados com a gestão farmacoterapêutica da TB (35). Contudo, a gestão desta doença é multidisciplinar, pelo que é necessário que cada profissional de saúde seja eficaz na sua área de atuação (35). Desta forma, a colaboração na equipa multidisciplinar é um dever do farmacêutico, apoiando de forma proativa os cuidados da TB juntamente com outros profissionais de saúde (35,49).

Um estudo realizado por Iskandar *et al.*(49), acerca da colaboração multidisciplinar no tratamento da TB em ambiente hospitalar, considerou que os enfermeiros têm um maior envolvimento com os doentes neste meio. Sendo assim, é sugerido ao farmacêutico a

comunicação com os mesmos a nível do conhecimento dos erros de preparação e administração de medicamentos (50). Em relação aos médicos, o estudo considera essencial um papel mais proativo por parte do farmacêutico e que haja comunicação direta e constante relacionada aos cuidados dos doentes, quando necessário (49).

Posto isto, o investimento na formação e experiência dos farmacêuticos é um elemento essencial para uma maior implementação dos mesmos nos cuidados multidisciplinares da TB (49).

## **4.2 Farmácia comunitária**

A fácil acessibilidade aos farmacêuticos comunitários, combinada com a grande confiança depositada nos mesmos, faz com que sejam regularmente o primeiro ponto de contacto dos doentes (32). De facto, estudos mostram que o farmacêutico tem a possibilidade de ver os seus doentes cerca de 10 vezes mais do que outros profissionais de saúde (51).

O tratamento da TB, com duração de cerca de seis meses, é considerado longo e de difícil manutenção por grande parte dos doentes. Este facto juntamente com a falta de informação adequada, que leva ao uso irracional de medicamentos, são considerados grandes fatores para a falta de adesão à terapêutica (52). Na verdade, a maioria dos casos de falha do tratamento da TB resulta da fraca adesão dos doentes à terapêutica, o que tem levado ao aparecimento de estirpes resistentes de MTB (53).

O combate aos obstáculos relacionados à adesão ao tratamento é um dever dos serviços de saúde, no qual o farmacêutico está inserido (37). Este pode ajudar a retificar o comportamento dos doentes, identificando fatores de risco e planeando intervenções adequadas (53).

O conceito de adesão é definido como a medida em que o comportamento do doente coincide com as recomendações de saúde dadas, incluindo doses, horários corretos e duração da terapêutica. Em contrapartida, a não adesão à terapêutica medicamentosa pode ser avaliada pelo número de doses não administradas, administradas de forma incorreta ou fora do prazo previsto (37,53).

As atividades de intervenção farmacêutica identificadas como mais comuns são a educação/aconselhamento dos doentes sobre os medicamentos e sobre a própria doença, a monitorização dos efeitos adversos, a avaliação da utilização dos medicamentos e a monitorização da adesão (50). Como apoio a estas atividades, é habitual o uso de materiais

educativos como folhetos e planos de ação escritos, formulários de recolha de dados dos doentes, questionários de adesão validados e registos médicos (50).

#### **4.2.1 Consultas de acompanhamento farmacêutico**

O controlo do tratamento de doenças infecciosas como a TB é essencial devido à potencial seleção de microrganismos resistentes. Por esta razão, e por se tratar de um tratamento complexo que implica a utilização de muitos fármacos durante um longo período, o apoio ao doente deve ir além da garantia de acesso ao medicamento e deve incluir ações que promovam o uso criterioso racional do mesmo (30).

Tem vindo a ser demonstrado que os cuidados e o acompanhamento individual dos doentes apresenta potencial de melhorar a adesão ao tratamento (53). Iniciativas de acompanhamento farmacêutico, como a descrita num estudo realizado por *Lara-Júnior et al.* (30), colocam o farmacêutico na linha de frente como profissional qualificado para acompanhar o uso de medicamentos e potencializar os seus resultados. Esta iniciativa consistiu no agendamento de três consultas: uma durante a fase inicial e outras duas durante a fase de continuação. Destas últimas, a primeira ocorreu durante o período de mudança de regime terapêutico (entre o segundo e o terceiro mês), e a segunda no final do tratamento, aos seis meses (30).

Durante uma consulta de acompanhamento, as intervenções farmacêuticas podem ser divididas em não-farmacológicas e farmacológicas. A vertente não farmacológica engloba a parte educacional e de aconselhamento, com a transmissão de orientações acerca do uso adequado de medicamentos e os seus possíveis riscos e efeitos adversos (36,54) Relativamente às intervenções farmacológicas, cabe ao farmacêutico a avaliação de todos os medicamentos do regime terapêutico do doente, bem como os parâmetros de eficácia e segurança (30). Esta avaliação pode resultar na suspensão, adição ou alteração de medicamentos do regime, sendo que qualquer decisão envolve sempre o farmacêutico, o médico e o doente, quando necessário. (36).

Os resultados do estudo de *Lara-Júnior et al.* (30) demonstraram de forma clara a relevância do farmacêutico no acompanhamento dos doentes com TB. As consultas de acompanhamento mostraram-se viáveis e eficazes, sendo que aumentaram em mais de 2,71 vezes a incidência de curas de TB (30).

#### 4.2.2 Toma observada diretamente

Existe uma grande dificuldade de adesão a regimes terapêuticos prolongados, em situações em que é necessária a autoadministração do tratamento, o que leva a um controlo deficiente da doença. A toma da medicação sob supervisão é essencial nestes casos para garantir que os medicamentos são tomados nas combinações corretas e durante o período adequado (55).

A TOD, um padrão de prática na Europa, consiste na observação do doente a deglutir os medicamentos e tem a vantagem de tornar possível o reconhecimento precoce de alguma reação adversa à medicação e de irregularidades no tratamento, permitindo uma ligação mais próxima entre o doente e o profissional de saúde (25). Vários estudos revelam que um dos obstáculos mais comuns à conclusão do tratamento é, frequentemente, o custo associado à TOD da TB, uma vez que pode exigir deslocações distantes e demoradas (56).

De acordo com as *guidelines*, os enfermeiros desempenham um papel fundamental nesta estratégia de combate à TB, estando na linha da frente da implementação do tratamento (55). No entanto, com a sobrecarga destes profissionais de saúde, têm sido exploradas novas opções para a realização da TOD.

Em 2021 foi realizado um estudo por Wong *et al.*(57), com o objetivo de testar a implementação da TOD em contexto de farmácia comunitária. Após o período de experimentação, os participantes consideraram que a supervisão próxima por parte dos farmacêuticos comunitários, que lhes estão tão próximos, poderia ajudar a melhorar a sua adesão ao tratamento e, conseqüentemente, melhorar a sua saúde. Concordaram ainda que a TOD realizada na farmácia comunitária proporcionou uma melhor acessibilidade e flexibilidade horária, o que tornava a tarefa mais conveniente (57).

Esta hipótese foi também já testada em Portugal, num estudo piloto que decorreu em Vila Nova de Gaia em 2009. Os farmacêuticos de 12 farmácias locais, após receberem a devida formação transmitida por médicos, ficaram encarregues de 14 doentes durante um período de 6 meses (58). Os resultados deste estudo foram positivos, não tendo sido observada nenhuma situação anómala em relação à TOD, nem falhas no tratamento. O funcionamento normal das farmácias também não foi afetado (58). Além disto, todos os doentes completaram o tratamento com um taxa de cura de 100% e não foi registada qualquer recidiva de TB (58).

Concluindo, a implementação da TOD nas farmácias comunitárias tem mostrado resultados promissores no combate à falta de adesão dos doentes com TB ao tratamento e pode vir a ser um elemento-chave para o aumento das taxas de sucesso da terapêutica (57).

### **4.2.3 Educação e aconselhamento farmacêutico**

A TOD é, sem dúvida, a estratégia mais eficaz para aumentar a adesão à terapêutica. No entanto, quando utilizada isoladamente pode ser inadequada. Por esta razão, é sugerido que se complemente e reforce os programas de TOD com outras estratégias como a educação dos doentes (53).

A comunicação e a transmissão de informação são condições determinantes para a adesão ao tratamento, pois funcionam como uma ponte entre a profissional de saúde e o doente (33).

O aconselhamento é uma das principais intervenções para aumentar os conhecimentos e a compreensão dos doentes sobre os seus medicamentos, melhorando assim a adesão (59). Além disto, contribui para a segurança e eficácia do tratamento, reduzindo a ocorrência de erros de utilização de medicamentos e PRM indesejados (59).

O farmacêutico desempenha um papel importante neste aconselhamento ao doente e deve ser capaz de fornecer informações básicas sobre a TB e o tratamento (60). Relativamente à doença, são importantes informações acerca da etiologia, os sinais e sintomas, o modo de transmissão e as complicações. Quanto ao tratamento é relevante esclarecer a sua duração, os possíveis efeitos adversos e interações e a importância da adesão ao mesmo (60).

Para além de aconselhamento verbal, podem ser fornecidas instruções escritas e/ou folhetos informativos (61). Estes meios de comunicação alternativos funcionam como aconselhamento adicional para facilitar aos doentes a obtenção da informação necessária relacionada com o tratamento em curso e apresentam a vantagem de poderem ser lidos onde e quando o doente quiser, promovendo assim a auto-gestão do tratamento (59).

Vários estudos revelam que a educação e aconselhamento farmacêutico têm um impacto positivo na adesão e conclusão dos regimes terapêuticos do tratamento da TB (53,59–61). Tendo em conta este impacto, a importância da educação deve ser enfatizada e fornecida a todos os doentes com TB, especialmente aos que iniciam pela primeira vez o tratamento (53). Isto proporciona uma oportunidade ao farmacêutico de utilizar as suas competências na prestação de serviços que visam assegurar resultados terapêuticos positivos para os doentes e prevenir o desenvolvimento de resistências induzidas pela não adesão à terapêutica (59).

## 5. Conclusão

A TB, sendo uma doença infecciosa de alta relevância, requer um controlo rigoroso e um acompanhamento contínuo para garantir a eficácia do tratamento e prevenir o desenvolvimento de estirpes resistentes. Embora as funções do farmacêutico na terapêutica e acompanhamento do doente com TB ainda sejam muito limitadas, deve investir-se no aumento das funções destes profissionais enquanto colaboradores ativos na gestão da doença.

Através do seu vasto conhecimento e formação na área do medicamento, incluindo propriedades químicas e farmacológicas, o farmacêutico pode ter um encargo crucial na luta contra esta doença tanto em ambiente hospitalar como em comunidade.

Na vertente de gestão farmacoterapêutica, os farmacêuticos desempenham um papel crucial na monitorização e otimização dos regimes terapêuticos, gestão de efeitos adversos e interações medicamentosas, além de fornecer relatórios detalhados sobre o progresso dos doentes. Essas atividades são fundamentais para garantir a eficácia dos tratamentos e a qualidade dos cuidados prestados aos doentes.

Além disso, o farmacêutico pode ser um aliado na promoção da adesão à terapêutica. Práticas como consultas de acompanhamento farmacêutico, participação em programas de TOD e iniciativas de educação dos doentes, podem melhorar a adesão aos regimes. Atualmente, a falta de sensibilização, literatura e documentação sobre o papel do farmacêutico na TB pode desencorajar os farmacêuticos de incorporar estes programas de acompanhamento nas suas práticas. No entanto, cada vez mais estudos têm demonstrado que estas estratégias promovem o uso racional do medicamento e têm um impacto positivo na adesão dos doentes ao tratamento, contribuindo significativamente para a eficácia terapêutica e para o bem-estar geral dos doentes.

A acessibilidade e confiança depositadas nos farmacêuticos fazem deles um recurso valioso no sistema de saúde. O envolvimento ativo do farmacêutico no acompanhamento e terapêutica do doente com TB, tanto em contexto hospitalar como em contexto comunitário, contribui para o controlo global da doença. Por esta razão, o investimento no desenvolvimento profissional contínuo do farmacêutico e a integração das suas funções nas várias etapas da cascata de cuidados de saúde são passos essenciais para enfrentar os desafios no combate à TB. Para maximizar os resultados positivos no tratamento dos doentes com TB, é indispensável reconhecer e apoiar o papel fundamental que os farmacêuticos desempenham na gestão do tratamento desta doença complexa.

## 6. Referências Bibliográficas

1. Fogel N. Tuberculosis: a disease without boundaries. *Tuberculosis*. 2015;95(5):527–31.
2. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Risk Factors for tuberculosis. *Pulm Med*. 2013;
3. Zaman K. Tuberculosis: a global health problem. *J Health Popul Nutr*. 2010;28(2):111–3.
4. Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2020;67(3):295–311.
5. Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis: a historical perspective. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1749–59. (ATS discoveries series).
6. Pezzella AT. History of pulmonary tuberculosis. *Thorac Surg Clin*. 2019;29(1):1–17.
7. Riva MA. From milk to rifampicin and back again: history of failures and successes in the treatment for tuberculosis. *J Antibiot*. 2014;67(9):661–5.
8. Donald PR, Diacon AH. Para-aminosalicylic acid: the return of an old friend. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(9):1091–9.
9. Iseman MD. Tuberculosis therapy: past, present and future. *Eur Respir J*. 2002;20(Supl 36):87s–94s.
10. Vasava MS, Bhoi MN, Rathwa SK, Borad MA, Nair SG, Patel HD. Drug development against tuberculosis: past, present and future. *Indian J Tuberc*. 2017;64(4):252–75.
11. MacDonald EM, Izzo AA. Tuberculosis vaccine development — Its history and future directions. Em: Ribón W, ed. *Tuberculosis: expanding knowledge*. InTech; 2015.
12. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2023*. Geneva: World Health Organization; 2023. Report No.: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. Ledesma JR, Ma J, Zhang M, Basting AVL, Chu HT, Vongpradith A, et al. Global, regional, and national age-specific progress towards the 2020 milestones of the WHO End TB Strategy: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(7):698–725.
14. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2024 – 2022 data*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe and Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2024. Report No.: CC BY 3.0 IGO.

15. Programa Nacional para a Tuberculose. Relatório de vigilância e monitorização da tuberculose em Portugal: dados definitivos 2022. Lisboa: Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde; 2024.
16. Arbex MA, Varella MDCL, Siqueira HRD, Mello FAFD. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: First-line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010;36(5):626–40.
17. Gopal P, Sarathy JP, Yee M, Rangunathan P, Shin J, Bhushan S, et al. Pyrazinamide triggers degradation of its target aspartate decarboxylase. *Nat Commun*. 2020;11(1).
18. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):e93–142.
19. Arbex MA, Varella MDCL, Siqueira HRD, Mello FAFD. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: Second-line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010;36(5):641–56.
20. Programa Nacional para a Tuberculose. Manual de tuberculose e micobactérias não tuberculosas. 1ª. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2020.
21. Appetecchia F, Consalvi S, Scarpecci C, Biava M, Poce G. SAR analysis of small molecules interfering with energy-metabolism in *Mycobacterium tuberculosis*. *Pharmaceuticals*. 2020;13(227).
22. Aguilar Diaz JM, Abulfathi AA, Te Brake LH, Van Ingen J, Kuipers S, Magis-Escurra C, et al. New and Repurposed Drugs for the Treatment of Active Tuberculosis: an update for clinicians. *Respiration*. 2023;102:83–100.
23. Jaganath D, Lamichhane G, Shah M. Carbapenems against *Mycobacterium tuberculosis*: a review of the evidence. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(11):1436–47.
24. Duarte R, Carvalho A, Ferreira D, Saleiro S, Lima R, Mota M, et al. Abordagem terapêutica da tuberculose e resolução de alguns problemas associados à medicação. *Rev Port Pneumol*. 2010;16(4):559–72.
25. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Executive summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):853–67.
26. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018;6(4):265–75.

27. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4. Treatment: drug-resistant tuberculosis treatment. 2022 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022.
28. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(7).
29. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for hiv-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):32–9.
30. Lara-Júnior CR, Ahouagi AEDO, Pinto IVL, Braga DG, Andrade TR, Ramalho-de-Oliveira D, et al. Implementation and effectiveness of a pharmacotherapeutic follow-up service for people with tuberculosis in primary healthcare. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(21).
31. Daftary A, Jha N, Pai M. Enhancing the role of pharmacists in the cascade of tuberculosis care. *J Epidemiol Glob Health.* 2016;7(1).
32. Awad K, Jaam M, Awaisu A, Stewart D, Rathore HA, Abdul Hadi M. Impact of pharmaceutical care interventions in improving clinical outcomes among patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review. *J Pharm Policy Pract.* 2024;17(1).
33. Borges LPS, Vilhena ACO, Nepomuceno CSDS, Silva ERM. O papel do farmacêutico no cuidado ao paciente com tuberculose: revisão integrativa da literatura. *Res Soc Dev.* 2021;10(17).
34. Pradipta IS, Yanuar EO, Nurhijriah CY, Maharani NP, Subra L, Destiani DP, et al. Practical models of pharmaceutical care for improving tuberculosis patient detection and treatment outcomes: a systematic scoping review. *Trop Med Infect Dis.* 2023;8(287).
35. Abrogoua DP, Kamenan BAT, Ahui BJM, Doffou E. Pharmaceutical interventions in the management of tuberculosis in a pneumophthisiology department, Ivory Coast. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;Volume 12:1749–56.
36. Lopes ARV, Miranda SSD, Ceccato MDGB, Silveira MR, Resende NHD, Carvalho WS. Evaluation of the impact of pharmaceutical care for tuberculosis patients in a Secondary Referral Outpatient Clinic, Minas Gerais, Brazil. *An Acad Bras Ciênc.* 2017;89(4):2911–9.
37. Nicoletti GP, Antunes ADA, Gurgel JAR, Costa SDS, Brandão GHA. The importance of pharmaceutical professionals in the tuberculosis healing process. *Braz J Dev.* 2020;6(11):85213–38.
38. Swart A, Harris V. Drug interactions with tuberculosis therapy. *Continuing medical school.* 2005;23(2):56–60.

39. Noor S, Ismail M, Khan F. Drug safety in hospitalized patients with tuberculosis: drug interactions and adverse drug effects. *Clin Respir J*. 2021;15(1):97–108.
40. Alffenaar JWC, De Steenwinkel JEM, Diacon AH, Simonsson USH, Srivastava S, Wicha SG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-tuberculosis drugs: an evaluation of in vitro, in vivo methodologies and human studies. *Front Pharmacol*. 2022;13.
41. Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs*. 2014;74(8):839–54.
42. Heysell SK, Moore JL, Keller SJ, Houpt ER. Therapeutic drug monitoring for slow response to tuberculosis treatment in a state control program, Virginia, USA. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(10):1546–53.
43. Vaddady PK, Lee RE, Meibohm B. *In vitro* pharmacokinetic/pharmacodynamic models in anti-infective drug development: focus on TB. *Future Med Chem*. 2010;2(8):1355–69.
44. Barth AB, Egelund EF, Peloquin CA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tuberculosis drugs. Em: Rotschafer JC, Andes DR, Rodvold KA, ed. *Antibiotic pharmacodynamics*. New York, NY: Springer New York; 2016. p. 385–414. (Methods in pharmacology and toxicology).
45. Zhao G, Chen M, Sun L, Xi N. Analysis of influencing factors on the plasma concentration of first-line anti-tuberculosis drugs—a single-center retrospective cohort study. *Ann Transl Med*. 2022;10(8):461–461.
46. Lei Q, Wang H, Zhao Y, Dang L, Zhu C, Lv X, et al. Determinants of serum concentration of first-line anti-tuberculosis drugs from China. *Medicine*. 2019;98(41).
47. Niward K, Davies Forsman L, Bruchfeld J, Chryssanthou E, Carlström O, Alomari T, et al. Distribution of plasma concentrations of first-line anti-TB drugs and individual MICs: a prospective cohort study in a low endemic setting. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(10):2838–45.
48. Shukla M, Sharma A, Jaiswal S, Lal J. Insights into the pharmacokinetic properties of antitubercular drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(7):765–78.
49. Iskandar D, Pradipta IS, Anggriani A, Postma MJ, Van Boven JFM. Multidisciplinary tuberculosis care: leveraging the role of hospital pharmacists. *BMJ Open Respir Res*. 2023;10.
50. Iskandar D, Suryanegara FDA, Van Boven JFM, Postma MJ. Clinical pharmacy services for tuberculosis management: a systematic review. *Front Pharmacol*. 2023;14.
51. Tsuyuki RT, Beahm NP, Okada H, Al Hamarneh YN. Pharmacists as accessible primary health care providers: review of the evidence. *Can Pharm J Rev Pharm Can*. 2018;151(1):4–5.

52. Silva DB, Costa GS, Rosa LFB, Guilherme MS, Oliveira SA, Cavalcanti RLS. Assistência farmacêutica a pacientes com tuberculose pulmonar: uma revisão integrativa. *Revista presença*. 2017;3(7):83–106.
53. Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(5):497–505.
54. Khan FU, Khan FU, Aqeel MT, Hayat K, Chang J, Rehman AU, et al. A randomized controlled trial to evaluate the impact of pharmacist-led clinical interventions on the health-related quality of life among TB patients. *Front Pharmacol*. 2023;14.
55. Silva M, Araújo B, Amado J. O tratamento diretamente observado na estratégia de controlo da tuberculose em Portugal. *Rev Enferm Referência*. 2021;5(7).
56. Wong YJ, Ng KY, Lee SWH. Community pharmacists-led interventions in tuberculosis care: a systematic review. *Res Soc Adm Pharm*. 2023;19(1):5–15.
57. Wong YJ, Thum CC, Ng KY, Lee SWH. Engaging community pharmacists in tuberculosis-directly observed treatment: a mixed-methods study. *Prim Health Care Res Dev*. 2023;24.
58. Antunes A, Gomes J, Belchior I, Loureiro AI, Carvalho A, Madeira A, et al. Involvement of pharmacies in tuberculosis treatment. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1581–2.
59. Karuniawati H, Putra ON, Wikantyasning ER. Impact of pharmacist counseling and leaflet on the adherence of pulmonary tuberculosis patients in lungs hospital in Indonesia. *Indian J Tuberc*. 2019;66(3):364–9.
60. Narayana G, Jyoshna K, Kishore M, Pradeepkumar B, Bogireddy S, Smg I, et al. Impact of pharmacist counselling on knowledge, and medication adherence in tuberculosis patients: a quasi-experimental design. *Int J Pharma Bio Sci*. 2020;10(5).
61. Venkatapaveen A, Rampure MV, Patil N, Shivanand SS, Lakshmi DP. Assessment of clinical pharmacist intervention to improve compliance and health care outcomes of tuberculosis patients. *Der pharmacia lettere*. 2012; 4(3):931-37.