

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Abordar a tuberculose no século 21**

**Tiago Alexandre Goulart da Silva**

Monografia orientada pela Professora Doutora Elsa Anes, Professora  
Catedrática em Microbiologia e Imunologia

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2023**

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Abordar a tuberculose no século 21**

**Tiago Alexandre Goulart da Silva**

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

Monografia orientada pela Professora Doutora Elsa Anes, Professora  
Associada com Agregação em Microbiologia

**2023**

## Resumo

A Tuberculose (TB) é uma doença infecciosa, causada nos humanos pela espécie *Mycobacterium tuberculosis*, que afeta geralmente os pulmões, podendo também manifestar-se noutras partes do corpo. Foi identificada há mais de 70000 anos e acompanhou o êxodo do Homo sapiens desde a sua migração inicial a partir de África. Constitui assim, uma doença que nos acompanha desde essencialmente o início da história, considerada essencialmente incurável antes da descoberta dos antibióticos, resultando numa mortalidade extremamente elevada, mesmo ainda na atualidade. Após a descoberta de fármacos como a Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida, Etambutol e a vacina preventiva Bacillus Calmette-Guérin (BCG), esta doença deixou de ser tão temida como era, mesmo que esta ainda seja uma das principais causas de morte por doenças infecciosas. No entanto, deixou de se inovar dentro desta área durante muito tempo, continuando a ser esses os quatro fármacos de primeira linha no tratamento desta doença, e continuando também a vacina BCG a ser a única aprovada até à atualidade. Mas a realidade atual impôs uma mudança na abordagem a esta doença, devido à crescente resistência aos antibióticos, implicando um alargamento do período de tratamento, tornando assim necessário a constante procura por novos fármacos, novas estratégias terapêuticas e novas vacinas. Alguns fármacos recentes como a Delamanida, Bedaquilina e Pretomanida têm demonstrado uma elevada eficácia no tratamento da TB e das estirpes multirresistentes, no entanto continua a existir lacunas por preencher. Para além destes, o aparecimento de outros agentes que se encontram em diversas fases de desenvolvimento clínico e pré-clínico para o tratamento das estirpes resistentes, bem como a existência promissora de alguns regimes terapêuticos em estudo, evidenciam algum progresso. Apesar disto, o problema da tuberculose multirresistente permanece grave, algo agravado pelo aparecimento da pandemia global COVID-19, tendo esta um grande impacto nos acessos aos medicamentos e causando a regressão de várias das conquistas atingidas. Deste modo, surge a necessidade de maior investimento nesta área, de forma a melhor abordar o problema crescente que a TB propõe e a atingir os objetivos propostos pela OMS. Neste trabalho abordamos o estado da arte no desenvolvimento de novas terapias para a tuberculose.

**Palavras-chave:** *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculose multirresistente; terapêutica atual da tuberculose; novos medicamentos tuberculose.

# Abstract

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis* that mainly affects the lungs and can also manifest itself in other parts of the body. It was identified more than 70,000 years ago and accompanied the exodus of *Homo sapiens* since its initial migration from Africa. It thus constitutes a disease that has been with us since essentially the beginning of history, considered essentially incurable before the discovery of antibiotics, resulting in extremely high mortality, even today.

After the discovery of drugs such as Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide, Ethambutol and the preventive vaccine *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), this disease is no longer as feared as it was, even though it is still one of the main causes of death from infectious diseases. However, there was no innovation in this area for a long time, with these four drugs continuing to be first line in the treatment of this disease, and the BCG vaccine also continuing to be the only one approved to date. But the current reality required a change in the approach to this disease, due to growing resistance to antibiotics, implying an increase in the treatment period, thus making it necessary to constantly search for new medicines, new therapeutic strategies and new vaccines. Some recent medicines such as Delamanid, Bedaquiline and Pretomanid have demonstrated high efficacy in the treatment of TB and multidrug-resistant strains, however there are still gaps which need to be filled.

In addition to these, the appearance of other agents that are in different phases of clinical and pre-clinical development for the treatment of resistant strains, as well as the tentative existence of some therapeutic regimes under study, show some progress. Despite this, the problem of multidrug-resistant tuberculosis remains serious, something aggravated by the emergence of the global COVID-19 pandemic, which

has had a major impact on access to medicines and caused the regression of several of the acquired achievements. Therefore, there is a need for greater investment in this area, in order to better address the growing problem that TB poses and achieve the objectives proposed by the WHO. In this work we address the state of the art in the development of new therapies for tuberculosis.

**Keywords:** Mycobacterium tuberculosis; Multidrug-Resistant Tuberculosis ; current tuberculosis therapy; New tuberculosis drugs.

## **Agradecimentos**

Expresso um agradecimento especial a várias pessoas que de deram o seu contributo para esse trabalho fosse concretizado. À minha orientadora, professora doutora Elsa Anes, pela sua disponibilidade, paciência e orientação que deu durante todo o trabalho. Quero agradecer também a todos os colegas de curso, nomeadamente o meu padrinho e o resto da família de. Obrigado, também a todos os restantes amigos fora do curso que ajudaram ao longo destes longos anos. Principalmente, quero agradecer toda a minha família, os meus avós, irmão e os meus pais, que saíram de Portugal para trabalharem na França de forma a poderem me dar este curso. Sem vocês eu nunca teria chegado até aqui. Obrigada pelo vosso esforço, motivação, carinho e amor. Obrigada por tudo que fizeram por mim. Quero que saibam que sem vocês não poderia ter feito este curso. Dedico esta monografia à minha família, por sempre acreditarem em mim e hoje vos mostro que essa confiança não foi em vão.

# Abreviaturas

AINEs- Anti-inflamatórios não esteroides

BCG - Bacillus Calmette-Guérin

BPaL - Bedaquiline, pretomanid and linezolid

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

DGS- Direção-Geral da Saúde

DOT- Directly Observed Therapy- Terapia diretamente observada

DST- Drug Susceptibility Testing- Teste de suscetibilidade ao fármaco

E- Etambutol

EMA- European Medicines Agency- Agência Europeia de Medicamentos

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

FQs- Fluoroquinolonas

VIH- Vírus da imunodeficiência humana

HR- Isoniazida + Rifampicina HRZ- Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida

INH- Isoniazida

ITBL- Infecção por tuberculose latente

MDR-TB- Tuberculose Multirresistente

Mtb- Mycobacterium tuberculosis

OMS- Organização Mundial da Saúde

RIF - Rifampicina

S- Estreptomicina

TAAN – Teste de amplificação de ácidos nucleicos

TB- Tuberculose

TST- Tuberculin Skin Test- prova cutânea da tuberculina

XDR-TB- Tuberculose Extensivamente Resistente

Z- Pirazinamida

## Índice

1	Introdução .....	9
2	Epidemiologia .....	11
3	Transmissão e Sintomas.....	13
4	Fatores de Risco .....	15
5	Prevenção .....	16
6	Diagnóstico .....	17
7	Terapêutica atual de TB suscetível aos medicamentos.....	20
7.1	Terapêutica na ITBL .....	20
7.2	Terapêutica na infecção ativa.....	22
7.3	Terapêutica da TB em crianças.....	25
7.4	Terapêutica da TB em doentes infetados por VIH.....	25
8	Terapêutica atual de TB resistente aos medicamentos .....	27
8.1	Regime terapêutico para TB suscetível a rifampicina e resistente a isoniazida 27	
8.2	Regime terapêutico curto inteiramente oral contendo bedaquilina para TB resistente a rifampicina ou multirresistente .....	28
8.3	Regimes terapêuticos longos para TB resistente a rifampicina ou multirresistente .....	28
8.4	Regime terapêutico para TB multirresistente com adicional resistência às fluoroquinolonas.....	30
9	Perspetivas futuras do tratamento da tuberculose multirresistente.....	31
9.1	Regimes Terapêuticos em estudo .....	31
9.2	Medicamentos em ensaio clínico .....	33
10	Conclusão.....	36
	Referências Bibliográficas .....	37

## Índice de Figuras:

Figura 1- Incidência global estimada da tuberculose na população .....	11
Figura 2- Medição do resultado do teste da tuberculina .....	16

## Índice de Tabelas:

Tabela 1 Doses recomendadas de fármacos para o tratamento da ITBL.....	20
--	----

Tabela 2 Classificação dos fármacos e doses recomendadas.....	23
Tabela 3 Grupos de medicamentos para um regime longo de tratamento da TB resistente a rifampicina ou multirresistente .....	27

# 1 Introdução

Tuberculose (TB) é uma doença infecciosa respiratória causada principalmente pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), usualmente afetando os pulmões e causando milhões de infecções novas todos os anos. Para além deste afetar os pulmões, a doença poderá também se manifestar em outros órgãos, embora com menor frequência que os pulmões, como as meninges ou os rins, globalmente designada por TB extrapulmonar [1]. A infeção pode desenvolver-se num estado latente, não causando sintomas e não sendo contagiosa. Atualmente, as estimativas apresentadas pelas diversas organizações de saúde indicam que entre 20-30% da população mundial está ou esteve infetada pelo Mtb, apresentando sinais de ativação imunológica sem sintomas de doença, ou seja o considerado estado de latência. No entanto esta pode evoluir para a fase ativa, a TB propriamente dita algo que ocorre especialmente em imunocomprometidos. A TB pulmonar passa a ser altamente transmissível através de pequenos aerossóis contendo bacilos expelidos pelos pacientes (2).

Apesar da incidência e mortalidade desta doença ter diminuído em comparação ao século XIX, devido à BCG, atualmente a única vacina aprovada para prevenção da tuberculose, e à descoberta e uso de agentes anti-TB (como a isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol), esta permanece um problema de saúde pública, sendo uma das causas principais de morte por doença infecciosa, principalmente em países como a África do Sul, China e Índia, algo agravado pelo surgimento progressivo de estirpes de TB resistentes a fármacos, cuja existência forma um grande obstáculo na prevenção e tratamento da TB globalmente (3,4).

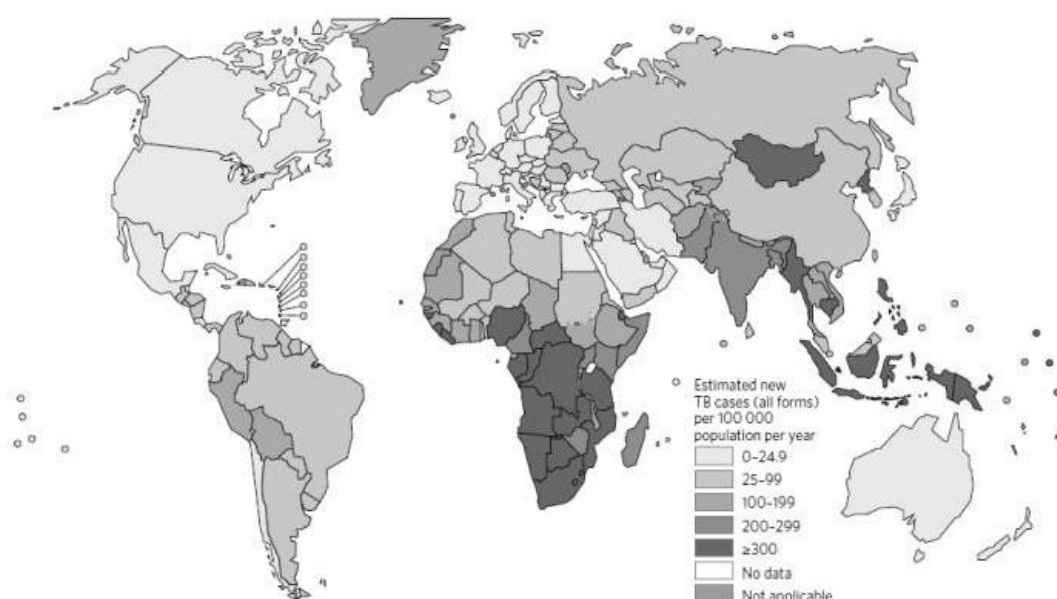
Podemos dividir esta resistência em TB multirresistente (MDR TB), sendo esta no mínimo resistente a isoniazida e rifampicina, os dois fármacos mais potentes usados no tratamento de TB atualmente; em seguida, resistência pré-extensiva (pre-XDR TB), sendo esta adicionalmente resistente a qualquer fluoroquinolona ou a injetáveis de segunda linha, como a canamicina, e por fim, a TB com resistência extensa, que não só reúne as características referidas na pre-XDR TB, como poderá também ser resistente à bedaquilina e a linezolida (5).

Durante muito tempo, não houve muita inovação no tratamento e prevenção da TB, mas face ao aumento da resistência aos fármacos existentes, surgiu também a necessidade de desenvolver alternativas, estando atualmente diversos fármacos, em diversas fases

de ensaio clínico, podendo esta década representar um grande avanço na abordagem da TB (6).

## 2 Epidemiologia

TB é uma das causas principais de morte por doença infecciosa, e apesar do esforço investido em tratar esta doença, a resistência a fármacos de primeira linha representa um grave problema de saúde pública. Em 2019, Portugal teve uma taxa de incidência de 16.5 por 100.000 habitantes de acordo com dados apresentados pela DGS, em comparação a uma taxa de incidência de 17.0 por 100.000 habitantes, algo que acompanha a tendência decrescente observada. De acordo com o relatório da OMS, em 2020 houve aproximadamente 10 milhões de pessoas infectadas pela TB globalmente, e cerca de 1.5 milhões de mortes causadas por esta no mesmo ano (7). Visto isto, o impacto global significativo desta doença foi reconhecido pela OMS, que em 2016 lançou uma iniciativa, cujo objetivo trata-se de reduzir a incidência, morbidade e mortalidade desta doença, ao melhorar não só as práticas de diagnóstico e terapêutica, como também ao desenvolver estratégias preventivas, através de pesquisa inovadora e educação. Atualmente, o objetivo da OMS é de até 2035, reduzir a mortalidade da TB por 95%, e reduzir a incidência desta por 90% globalmente (4). Geograficamente, esta doença não está distribuída uniformemente, pois esta, como já foi mencionado, está concentrada principalmente na região da África do Sul, China, Índia e adicionalmente, a Indonésia, Nigéria e Paquistão (8).



**Figura 1- Incidência global estimada da tuberculose na população. Adaptado de (4)**

Durante o período de pandemia, a OMS reportou uma diminuição de diagnóstico de casos novos de TB em 2020 face aos anos anteriores, com uma recuperação ligeira em 2021, havendo, no entanto, um aumento da mortalidade desta doença em comparação ao período de 2005-2019, sugerindo que houve um aumento no número de pessoas cuja TB não foi diagnosticada e tratada atempadamente, algo que causou um aumento da transmissão comunitária desta doença (4). Estes dados representam o impacto negativo que a pandemia COVID-19 teve no diagnóstico e tratamento da TB, tendo o progresso feito nos anos anteriores a 2020 sido revertido.

### 3 Transmissão e Sintomas

A transmissão do Mtb de uma pessoa para outra dá-se, normalmente, por via aérea, após a inalação de aerossóis, contendo este bacilo, expelidas durante a tosse. Considera-se que apenas contacto casual é incapaz de representar um risco grave de contágio e que crianças com menos de 12 anos, como produto da sua produção reduzida de muco e número reduzido de bactérias presentes no organismo, não constituem uma fonte forte de contágio (1). Após a entrada destes bacilos no organismo, eles serão fagocitados por macrófagos, constituindo estes uma forma de controlar a carga bacteriana, mas em simultâneo de perpetuar a sua existência por capacidade de evasão das vias microbicidas destes patrulhadores do sistema imune. Nomeadamente passam a conseguir sobreviver intracelularmente, a replicar-se dentro dos fagossomas e podendo persistir dentro de macrófagos durante vários anos, caso o sistema imune do hospedeiro não consiga eliminar totalmente esta bactéria através da resposta imune inata ou através da imunidade adquirida das células T. Esta infeção crónica de macrófagos leva à formação da estrutura típica da TB, o granuloma, que contém localmente os bacilos, caso a resposta adaptativa tenha sido eficaz. Durante esta fase, o hospedeiro poderá não ~~ir~~ exibir nenhum sintoma, nem irá ocorrer também a disseminação desta bactéria pelo organismo. No entanto, caso o hospedeiro fique imunocomprometido, como poderá ser o caso na coinfeção com VIH, o bacilo poderá ativar-se, resultando na multiplicação exponencial desta, resultando na TB ativa. Adicionalmente, poderá nesta fase ocorrer a disseminação da bactéria e infeção de outros órgãos, resultando na tuberculose extrapulmonar, que dependendo do órgão afetado, poderá gerar múltiplos sintomas diferentes. Dentro da tuberculose extrapulmonar, temos exemplos como a TB miliar, meningite por TB, entre outros (9,10).

Os sinais e sintomas que surgem no caso de TB ativa dependem do local da infeção. No caso da TB pulmonar os sintomas mais frequentemente observados são tosse (podendo esta conter ou não expectoração), arrepios, febre, perda de peso e apetite, hemoptises e suores noturnos. No entanto, é possível que mesmo em doentes imunocomprometidos, não haja qualquer manifestação sintomática, porque mais frequentemente desenvolvem TB extrapulmonar devido à dificuldade de manter o granuloma. Consequentemente,

poderá ou não ocorrer a transmissão desta doença sem ser detetada, principalmente em países em desenvolvimento, cujo acesso a métodos de diagnóstico avançados poderá estar limitado.

## 4 Fatores de Risco

Nos diversos estudos epidemiológicos realizados ao longo dos anos, foram também incluídas descrições e análises dos fatores de risco associados a esta doença, tendo estes por base fatores genéticos, demográficos, económico-sociais, educacionais, entre outros, de forma a determinar a razão por trás da maior prevalência desta doença em determinadas regiões do mundo (11). Foi determinado que existe um número extensivo de fatores de risco, e que muitas vezes, estes não se encontram individualizados, mas sim intrinsecamente ligados entre si. Dentro destes fatores de risco, aqueles que maior correlação tem com a tuberculose são (12):

1. Coinfecção com VIH;
2. Pessoas que nos últimos 2 anos foram infetadas por Mtb;
3. Crianças com idade inferior a 5 anos ou adultos com idade superior a 65 anos;
4. Pessoas que estão a efetuar terapia imunossupressora, como por exemplo, pessoas que necessitam de uma terapia imunossupressora após um transplante de órgãos;
5. Pessoas com silicose, diabetes mellitus, insuficiência renal crónica, leucemia ou cancro da cabeça, pulmão ou pescoço;
6. Pessoas com doenças pulmonares crónicas;
7. Fumadores e toxicod dependentes;
8. Populações definidas como tendo uma incidência aumentada de TB, incluindo populações com dificuldades económicas, pessoas encarceradas, pessoas sem abrigo e pessoas que vivem em casas sobrelotadas;
9. Pessoas com histórico de doença da TB não tratada ou tratada inadequadamente.

Dentro destes, deve-se realçar a importância que VIH tem no desenvolvimento da TB ativa, principalmente em países em desenvolvimento, devido à atividade imunossupressora desta.

## 5 Prevenção

Globalmente, a prevenção da TB é feita através da administração da vacina *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), sendo até agora a única vacina aprovada para tal. Estando em uso desde 1921, esta possui elevada segurança, sendo esta uma das vacinas mais utilizadas atualmente. Devido à natureza endêmica desta doença, é recomendado a vacinação imediata dos recém-nascidos nesses países com elevada incidência, apresentando elevada eficácia na prevenção de meningite tuberculosa ou em infecções disseminadas graves. Esta pode também ser administrada em adultos, contudo, apresenta uma eficácia variável em função da distribuição geográfica dos pacientes podendo variar entre totalmente não eficaz (Índia) a variações entre 0-80% em várias regiões do globo. Devido ao baixo custo desta vacina, ela apresenta ser uma mais-valia para países cujos recursos de saúde e poder monetário poderão ser mais baixos (13,14). A revacinação desta ao longo da vida tem-se revelado nos últimos ensaios clínicos a contribuir para o aumento da imunidade (15). Adicionalmente, o uso desta vacina está contraindicado em indivíduos imunocomprometidos e deve ser evitado o seu uso em mulheres grávidas, devido à falta de evidência da sua segurança no feto (12).

Para além da vacina, deve ser mencionado também outras medidas gerais, como uma boa higiene, ventilação de espaços fechados e um cuidado adicional ao lidar com indivíduos infetados, utilizando sempre uma máscara de forma a diminuir a inalação dos bacilos expelidos na via aérea pelo doente.

## 6 Diagnóstico

Quando detetado sinais e sintomas consistentes com a TB ativa, deverá ser realizada uma avaliação clínica imediata, de forma a confirmar o diagnóstico o mais rápido que possível. Adicionalmente, poderá ser utilizado estes métodos de diagnóstico em TB latente quando pertinente, por exemplo, quando esta é direcionada a grupos com alta prevalência desta doença, como é o caso nos países onde esta é uma doença endêmica, principalmente em pessoas cujo risco de reativação é elevado (16). Não existe um único método simples capaz de confirmar o diagnóstico, no entanto, de forma a detetar a presença da Mtb no organismo, podemos utilizar os seguintes tipos de testes: a prova cutânea da tuberculina (TST) e um exame de sangue de TB. A prova cutânea da tuberculina, também conhecida como Prova Mantoux, consiste na provocação de uma reação de hipersensibilidade à tuberculina (proteínas derivadas da bactéria), após administração desta na pele na parte inferior do braço e depois deve ser feita a leitura do resultado entre 48 a 96 horas após (idealmente 72). Caso haja uma resposta imunológica na pele, como o aparecimento de vermelhidão ou edema, a reação será considerada positiva. Após a instalação da infeção, são necessários cerca de um a três meses para o organismo se tornar sensível à tuberculina (16,17).



**Figura 2- Medição do resultado do teste da tuberculina. Adaptado de: <https://wildirismedicaleducation.com/courses/tuberculosis-ceu-training>**

Existem dois tipos de exames de sangue de TB, que são também conhecidos por ensaios de libertação interferon-gama, aprovados pela FDA (Food and Drugs Administration) dos EUA: o QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus) e o T-SPOT®. Estes testes

baseiam-se na deteção de interferão-Gama (IFN- $\gamma$ ) produzido pelos linfócitos após a estimulação com determinados péptidos que mimetizam proteínas presentes nas estirpes patogénicas do complexo *M. tuberculosis*, mas ausentes na estirpe BCG vacinal e na maioria das micobactérias não tuberculosas (16,17).

Adicionalmente, poderá ser realizado outros testes de diagnóstico rápido, como os testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN). Dentro destes testes, o mais usado é o método de PCR, onde se utiliza a enzima Polymerase Chain Reaction. São testes que permitem obter uma resposta num espaço de tempo curto, entre 24 e 48h, sendo estes específicos para o complexo Mt (18).

Por fim, o exame considerado o *gold standart* para o diagnóstico de TB é o isolamento da bactéria em exame cultural. Frequentemente, secreções brônquicas são utilizadas para análise quando é suspeita a TB pulmonar (19,20). Mas, apesar da elevada sensibilidade e especificidade deste exame, é necessário aguardar um período extenso de tempo, tendo este uma duração máxima de 60 dias. No entanto, este permite a identificar a espécie de micobactéria, testar sensibilidade aos antibióticos e permite também monitorizar a resposta à terapia. (20).

A resistência ao fármaco é suspeita quando após um regime terapêutico adequado, a doença permanece ativa e não existe uma melhoria dos sintomas demonstrados pelo doente ou quando o doente em questão tem contacto próximo com outro doente cuja infeção por TB multirresistente é confirmada. Adicionalmente, a DGS estabelece que testes de suscetibilidade aos fármacos de primeira linha devem ser realizados em todos os casos onde foi isolado o Mtb, tanto em casos novos como em doentes previamente infetados, devendo estes ser também realizados quando existe a suspeita de MDR-TB ou XDR-TB (21-23). Quando casos de MDR-TB forem identificados, deverá também ser realizado testes de suscetibilidade nos fármacos de segunda linha. (22,18). Estes testes podem ser realizados através de métodos fenotípicos ou métodos genómicos. (24). No primeiro caso, podemos avaliar a resistência através do crescimento de Mtb isolada num meio isolado contendo um fármaco antituberculoso, de forma a avaliar a concentração mínima inibitória (24). Os métodos genómicos por outro lado, são mais rápidos, seguros e fáceis de serem realizados, pois não envolvem a manipulação das bactérias vivas (24). Destaca-se dentro destes o teste Xpert MTB/RIF (GeneXpert, Cepheid), tendo este surgido em 2010, tendo sido aprovado pela OMS para ser realizado

em casos suspeitos de TB. Este teste baseia-se nos TAAN, permitindo ter um diagnóstico precoce de TB e permitindo também a identificação de uma mutação num gene responsável pelo desenvolvimento de resistência à Rifampicina (RIF), permitindo assim iniciar um regime terapêutico adequado (25).

# 7 Terapêutica atual de TB suscetível aos medicamentos

## 7.1 Terapêutica na ITBL

A terapêutica na ITBL (Infeção por tuberculose latente) é recomendada para pessoas cujo risco de desenvolver TB ativa é mais elevado que o normal, devendo este ser iniciado após a TB ativa ser excluída por avaliações clínicas e radiográficas. Em indivíduos imunocompetentes é aconselhado que o tratamento da infeção latente seja realizado apenas uma vez. A não exclusão da TB poderá resultar num tratamento inadequado, e conseqüentemente, poderá contribuir para o desenvolvimento de resistência aos medicamentos (26). Assim, os regimes terapêuticos recomendados pela OMS são os seguintes (26):

1. Monoterapia com isoniazida por 6 meses é recomendada para o tratamento de ITBL em adultos e crianças em países com alta e baixa incidência de TB.
2. Rifampicina mais isoniazida diariamente por 3 meses deve ser indicada como à primeira opção, como tratamento preventivo para crianças e adolescentes cuja idade é inferior a 15 anos, em países com elevada incidência de TB
3. Rifapentina juntamente com isoniazida administradas semanalmente durante 3 meses podem ser recomendadas como alternativa à primeira opção como tratamento preventivo para adultos e crianças em países com uma elevada incidência de TB.

Para países com uma baixa incidência de TB, poderá ser utilizado as seguintes opções para o tratamento de ILTB como alternativas à primeira opção mencionada anteriormente, sendo estas:

1. Tratamento por 9 meses com isoniazida
2. Um regime de 3 meses de rifapentina semanalmente com isoniazida
3. Tratamento por 3 a 4 meses com isoniazida juntamente com a rifampicina
4. Tratamento por 3 a 4 meses de monoterapia de rifampicina

Adicionalmente, caso o doente em questão seja VIH positivo, deverá ter-se precaução na prescrição de algum dos regimes contendo rifapentina ou rifampicina, devido às interações destes com os medicamentos antirretrovirais. (26)

Em locais cuja incidência e transmissão de TB seja elevada, adultos e adolescentes imunocompetentes que realizaram uma prova cutânea da tuberculina inconclusiva ou positiva e, provavelmente não têm TB ativa, devem receber pelo menos 36 meses de terapia preventiva com isoniazida, independentemente de estarem a fazer ou não o tratamento antirretroviral. A terapia preventiva com isoniazida deverá também ser administrada independentemente do grau de imunossupressão, história de tratamento anterior de TB e gravidez. Pessoas com TST negativo não devem receber 36 meses de terapia preventiva com isoniazida. Para um local ser considerado como tendo incidência e transmissão de TB elevada, será necessária uma avaliação e conclusão prévia realizada pela autoridade nacional, tendo em conta a epidemiologia local e a transmissão de TB e HIV (26).

**Tabela 1-Doses recomendadas de fármacos para o tratamento da ITBL. Adaptado de (26).**

<b>Regimes terapêuticos</b>	<b>Dose por kg de peso corporal</b>	<b>Dose máxima</b>
Monoterapia com isoniazida diariamente por 6 ou 9 meses	Adultos- 5 mg Crianças- 10 mg [7–15 mg]	300 mg
Monoterapia com rifampicina diariamente por 3-4 meses	Adultos- 10 mg Crianças- 15 mg [10–20 mg]	600 mg
Isoniazida com rifampicina diariamente por 3–4 meses	Isoniazida: -Adultos- 5 mg -Crianças-10 mg [7–15 mg] Rifampicina: -Adultos-10 mg	Isoniazida: 300 mg Rifampicina: 600 mg

	-Crianças-15 mg [10–20 mg]	
Rifapentina com isoniazida semanalmente por 3 meses (12 doses)	<p>Indivíduos com idade superior a 12 anos:</p> <p>Isoniazida: 15 mg</p> <p>Indivíduos com idade entre os 2 e 11 anos:</p> <p>Isoniazida: 25 mg</p> <p>Rifapentina:</p> <p>10.0–14.0 kg = 300 mg</p> <p>14.1–25.0 kg = 450 mg</p> <p>25.1–32.0 kg = 600 mg</p> <p>32.1–50.0 kg = 750 mg</p> <p>&gt; 50 kg = 900 mg</p>	<p>Isoniazida: 900 mg</p> <p>Rifapentina: 900 mg</p>

## 7.2 Terapêutica na infeção ativa suscetível a fármacos

Uma vez determinada a presença da doença ativa a partir de um resultado positivo de TST ou IGRA e exames radiológicos positivos no tórax, o paciente deve ser colocado em tratamento de imediato.

Com base na sua segurança e efetividade, os fármacos antituberculosos podem ser divididos em dois grupos: antibióticos de primeira linha e antibióticos de segunda linha. Dos fármacos de primeira linha fazem parte a isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (Z) e etambutol (E) que se caracterizam pelo seu baixo custo e um grau de toxicidade aceitável. Esta será então uma terapêutica combinada, durando no mínimo 6 meses e consiste numa toma única diária em regime de toma observada diretamente (27). Numa fase inicial do primeiro tratamento, de forma a evitar o aparecimento de resistência aos medicamentos e garantir a eficácia máxima, a terapêutica inicial consiste na administração quádrupla dos fármacos mencionados, durante 2 meses. Esta será seguida por uma dupla administração de isoniazida e rifampicina, durante 4 ou 7 meses, a qual é designada de fase de continuação (28). Em todos os doentes com TB pulmonar

sem resistência aparente, é recomendada a frequência diária de dosagem recomendada (29). Os dados de suscetibilidade deveram direcionar o tratamento na fase de continuação, que durará 4 meses na maioria dos doentes. Esta poderá, no entanto, ser prolongada para 7 meses nos seguintes 3 grupos de doentes (2):

1. Aqueles que apresentem TB pulmonar cuja cultura de expectoração permaneça positiva após 2 meses de tratamento;
2. Aqueles nos quais a fase inicial do tratamento não incluiu pirazinamida (por exemplo, indivíduos que tenham doença hepática grave ou que estejam grávidas)
3. Aqueles que cujo tratamento consista em isoniazida uma vez por semana e rifapentina e que a cultura de expectoração permaneça positiva após 2 meses de tratamento.

Em certos casos, é necessário realizar intervenção cirúrgica. Estes casos incluem aqueles indivíduos em que a cultura permanece positiva após 4 a 6 meses de tratamento, sendo mais comum na TB resistente, pois os casos de TB suscetíveis a medicamentos que permanecem positivos após cultura geralmente necessitam de ser primeiramente avaliados quanto à resistência aos medicamentos. Após a cirurgia, o paciente deve continuar o tratamento médico até à sua conclusão (30). Um dos grandes obstáculos à terapêutica é a sua longa duração. Além desta dificuldade, a falta de informação dos doentes, os efeitos adversos dos medicamentos (asma, vômitos, náuseas, alterações visuais, entre outros.) e a falta de acompanhamento apropriado, revelam ser também obstáculos importantes no combate à doença, e conseqüentemente, a não adesão à terapêutica por parte do doente, contribuindo para a crescente resistência da tuberculose aos fármacos. Os medicamentos antituberculosos não apresentam uma segurança total no que diz respeito a eliminação dos bacilos de Mt, sendo que estes podem permanecer na forma latente dentro dos macrófagos e provocar novamente uma reinfeção, através do aparecimento de estirpes multirresistentes (31).

Incluídos nos medicamentos de segunda linha, estão os aminoglicosídeos (estreptomicina, canamicina e amicacina), o polipeptídeo capreomicina, o ácido p-aminossalicílico, a cicloserina, as tioamidas (etionamida e protionamida), a linezolina; e várias fluoroquinolonas (por exemplo, moxifloxacina, levofloxacina e gatifloxacina). Estes fármacos são normalmente utilizados apenas em situações em que a TB revelou resistência aos medicamentos de primeira linha, pois estes provocam um maior número

de efeitos adversos quando comparados aos de primeira linha, envolvendo estes também mais custos e uma maior duração do tratamento (32).

Embora a estreptomicina deva ser considerada um fármaco de primeira linha, ela foi colocada no grupo dos injetáveis de segunda linha, pois esta pode ser usada sob a forma de injetável no regime de MDR-TB, caso nenhum outro dos três aminoglicosídeos mencionados possa ser usado e se a estirpe não for resistente a esta (32). Os fármacos como a amicacina, a capreomicina, a canamicina e a estreptomicina têm capacidade bactericida, mas não apresentam quase nenhuma capacidade esterilizante, o que significa que estes são ativos apenas na fase intensiva de multiplicação do bacilo. Deverá ser também realçado que a toxicidade cumulativa destes limita o seu uso prolongado. As fluoroquinolonas são medicamentos essenciais e têm impacto no prognóstico do tratamento da MDR-TB devido ao seu efeito bactericida e esterilizante e à sua toxicidade limitada em comparação aos restantes. Noutro grupo de fármacos temos a cicloserina e as tioamidas (etionamida/protionamida), sendo estas últimas mais eficazes do que a cicloserina, mas apresentam resistência cruzada com INH. A linezolida é um bom fármaco contra a tuberculose com capacidade bactericida e esterilizante, mas apresenta algumas limitações, nomeadamente o seu custo elevado e a sua toxicidade considerável quando administrada prolongadamente (32). Na tabela seguinte encontra-se os fármacos utilizados na terapêutica de TB suscetível aos fármacos.

**Tabela 2- Classificação dos fármacos e doses recomendadas. Adaptado de (32)**

Nome	Dose recomendada	Via de administração
1ª Linha		
Isoniazida	5 mg/kg/dia	PO, IV, IM
Rifampicina	10 mg/kg/dia	PO, IV
Pirazinamida	25-30 mg/kg/dia	PO
Etambutol	25 mg/kg/dia	PO
Rifabutina	5 mg/kg/dia	PO
2ª Linha		
Estreptomicina	IV, IM	15 mg/kg/dia

		25 mg/kg 3 vezes por semana
Canamicina		
Amicacina		
Capreomicina		
Etionamida	15-20 mg/kg/dia	PO
Levofloxacina	500-1000 mg/dia	PO, IV
Moxifloxacina	400-800 mg/dia	PO
Cicloserina	10-15 mg/kg/dia	PO
Linezolina	600 mg/dia	PO, IV
Ácido p-aminossalicílico	8-12 g/dia	PO

### 7.3 Terapêutica da TB em crianças

Geralmente, o esquema terapêutico na das crianças é idêntico ao dos adultos, mas com uma exceção: o etambutol não é utilizado rotineiramente. Nesta faixa etária existe uma probabilidade muito baixa de desenvolvimento de resistências, pois a infeção nas crianças é caracterizada por uma baixa carga bacteriana. Nos casos em que ocorra de cavitação torácica e produção de expetoração, o esquema terapêutico engloba os quatro fármacos já referidos como primeira linha de tratamento. Este tratamento poderá, no entanto, ser prolongado em comparação ao normal, de 18 meses a 24 meses. (33)

### 7.4 Terapêutica da TB em doentes infetados por VIH

O vírus da imunodeficiência humana tem sido uma causa de grande aumento da epidemia da tuberculose, especialmente em alguns países africanos, América Latina, Índia e Rússia.

O tratamento em indivíduos infetados com VIH é o regime diário de 6 meses semelhante ao dos indivíduos não infetados com VIH, sendo o sucesso documentado aparentemente idêntico entre estas populações, existindo, no entanto, uma maior

recidiva nos doentes portadores de VIH. Para a escolha do regime terapêutico deverá ter se em conta algumas situações que podem condicioná-la, como nomeadamente a coexistência de outras doenças e seus tratamentos, a capacidade de adesão por parte do indivíduo a tratamentos de longo prazo, a possibilidade de ocorrerem interações medicamentosas e efeitos secundários, entre outros. Destaca-se para já, a terapia com RIF, pois esta não é compatível com antirretrovirais devido à indução do citocromo P450 hepático, o que complica as opções de tratamento. Análogos de RIF, como rifapentina e a rifabutina, estão a ser estudadas para o efeito, pois estas não apresentam o mesmo problema que o RIF. Deve-se considerar a toma em simultâneo da medicação antituberculosa e antirretroviral, de forma a melhorar a adesão à terapêutica (34). Em indivíduos que não fazem terapêutica antirretroviral, deverá se considerar o prolongamento da fase contínua para 7 meses, estendendo assim o tratamento para 9 meses (13, 17).

## **8 Terapêutica atual de TB resistente aos medicamentos**

Para o tratamento da MDR-TB é necessário um regime terapêutico padronizado com 4 a 6 fármacos durante 5 a 7 meses durante a fase intensiva e a fase de continuação deve ser com um regime de combinação de quatro fármacos, sendo que a duração total do tratamento deve ser entre 15 a 21 meses (68). Portanto, o regime terapêutico inicial engloba fármacos da 1ª linha, exceto INH e RIF, um fármaco pertencente ao grupo das fluoroquinolonas, como a levofloxacina, e ao grupo dos injetáveis. Depois, com os resultados dos exames de teste de suscetibilidade aos antibióticos (TSA), o regime terapêutico passa a ser feito de forma individualizada, consoante o padrão de resistência apresentado (69).

### **8.1 Regime terapêutico para TB suscetível a rifampicina e resistente a isoniazida**

Em doentes cuja TB foi confirmada como sendo suscetível a RIF e resistente a INH. É recomendado um regime que consiste em RIF, E, Z e levofloxacina durante 6 meses (5). Foi determinado que um aumento da duração do tratamento não só não resultaria numa taxa de sucesso superior, como também foi verificado uma maior probabilidade de aquisição de resistência a RIF, caso o tratamento seja prolongado (5). Previamente, não era incluído o uso de uma fluoroquinolona neste regime, no entanto, foi demonstrado que a inclusão da levofloxacina resultaria numa taxa de sucesso superior e numa probabilidade reduzida de progressão a MDR-TB (5, 74). Foi recomendada a levofloxacina pois em comparação com as outras fluoroquinolonas, nomeadamente a moxifloxacina, esta apresenta um perfil de segurança melhor caracterizado (5). O uso de estreptomicina ou outros medicamentos injetáveis não está recomendado, pois estes não demonstraram uma melhoria no sucesso do tratamento, estando estes também associados ao desenvolvimento de efeitos adversos como a ototoxicidade e nefrotoxicidade (5, 75, 76).

## **8.2 Regime terapêutico curto inteiramente oral contendo bedaquilina para TB resistente a rifampicina ou multirresistente**

Em doentes com MDR-TB, a OMS sugere um regime inteiramente oral contendo bedaquilina (400mg uma vez por dia durante as primeiras 2 semanas, seguido por 200mg 3 vezes por semana durante 22 semanas), associado a levofloxacina ou moxifloxacina, etionamida, E, INH em dose elevada, Z e clofazimina durante 4 meses, podendo ser estendido a 6 meses também caso o doente permaneça positivo. Isto é seguido posteriormente por 5 meses de tratamento com levofloxacina ou moxifloxacina, clofazimina, E e Z (5). Este regime só poderá ser usado em doentes cuja possível resistência a fluoroquinolonas esteja descartada, caso a exposição prévia aos medicamentos de segunda linha usados neste regime não tenha sido superior a 1 mês, TB não extensiva ou TB extrapulmonar severa, em pessoas não grávidas e pessoas com idade superior a 6 anos (5). Em doentes co infetados com VIH, a toma de medicamentos como o efavirenz e inibidores da protease deve ser evitada, pois estes resultam, respetivamente, numa diminuição e aumento da concentração da bedaquilina (5).

## **8.3 Regimes terapêuticos longos para TB resistente a rifampicina ou multirresistente**

Caso o doente não se encaixe nos critérios mencionados no ponto anterior, existe um regime alternativo, também inteiramente oral, mas com uma duração superior, chegando esta a 18-20 meses (5). Este regime é composto por todos os medicamentos do grupo A (tabela 3), e deverá ser incluído pelo menos um medicamento do grupo B (5). Adicionalmente, deverá ser adicionado medicamentos do grupo C quando medicamentos do grupo A ou B não podem ser adicionados, pois este regime consiste na administração de pelo menos 4 agentes antituberculosos de forma a ser efetivo (5).

**Tabela 3- Grupos de medicamentos para um regime longo de tratamento da TB resistente a rifampicina ou multirresistente. Adaptado de (5)**

<b>Grupo</b>	<b>Medidas</b>	<b>Medicamentos</b>
A	Incluir os três medicamentos	Levofloxacina ou moxifloxacina

		Bedaquilina Linezolida
B	Adicionar 1 ou ambos os medicamentos	Clofazimina Cicloserina ou terizidona
C	Adicionar para completar o regime, quando medicamentos do grupo A e B não podem ser usados	Etambutol Delamanida Pirazinamida Imipenem + cilastatina ou meropenem Amicacina ou estreptomicina Etionamida ou protionamida Ácido 4-aminossalicílico

Esta divisão em três grupos foi baseada na relação benefício/risco destes medicamentos, sendo os antibióticos do grupo A considerados mais efetivos e estando recomendado a sua inclusão no regime terapêutico de todos os doentes, a não ser que estes se encontrem contraindicados por alguma razão (5). Os medicamentos do grupo B por sua vez estão recomendados como segunda opção. Dentro dos medicamentos do grupo C, a amicacina pode ser incluída em doentes com idade superior a 18 anos, mas só após a suscetibilidade da TB a este medicamento ser demonstrada, sendo necessário monitorizar posteriormente a possível emergência de efeitos adversos. O mesmo se aplica à estreptomicina caso a inclusão da amicacina não seja possível (5). Tanto a bedaquilina como a Delamanida só podem ser administradas durante 6 meses (41). A linezolida por sua vez está associada a efeitos adversos sérios que limitaram o seu uso, mas, como o uso desta num período inferior a seis meses está correlacionada a um prognóstico pior, esta deverá ser mantida no regime o máximo de tempo possível. (5,77).

## **8.4 Regime terapêutico para TB multirresistente com adicional resistência às fluoroquinolonas**

Por fim, em doentes com MDR-TB cuja resistência às fluoroquinolonas seja também confirmada, é recomendado um regime composto por bedaquilina, pretomanida e linezolida (BPaL) durante 6 a 9 meses (5), só podendo ser incluído neste regime doentes cujo tratamento prévio com bedaquilina ou linezolida não tenha excedido as duas semanas (10, 46). Este regime foi estudado através do ensaio clínico Nix-TB, tendo este decorrido entre 2015 e 2017 na África do Sul, em que 109 doentes com XDR-TB participaram (46, 84). Dentro destes 109 participantes, cerca de 50% estava co infetado por VIH. Neste ensaio clínico foi reportado uma taxa de cura de aproximadamente 95%, pelo que então a OMS começou a recomendar o seu uso (5, 46). Este regime é composto por 400 mg de bedaquilina uma vez por dia durante as primeiras 2 semanas, seguido por 200 mg deste medicamento três vezes por semana, 200 mg de pretomanida diariamente e 1200 mg de linezolida (10, 78). Este regime poderá ser estendido de 6 meses a 9 meses em doentes que permaneceram positivos, ou que reverteram de negativos a positivos entre os meses 4 e 6 do tratamento (5). Devido à necessidade de recolha de evidência deste regime no que toca à sua segurança e eficácia, este começou a ser administrado na Ucrânia, um dos países mais afetados por XDR-TB (5).

Resultados preliminares demonstraram que cerca de 93% apresentaram resultado de cultura de Mtb negativo após 1 mês de tratamento, sendo que entre estes, 40% atingiu este resultado dentro de 2 semanas, algo que demonstra o elevado potencial deste regime (79).

## 9 Perspetivas futuras do tratamento da tuberculose multirresistente

### 9.1 Regimes Terapêuticos em estudo

Durante muitas décadas, existiu pouca inovação dentro da área da tuberculose, mas nos últimos 10 anos, devido ao problema crescente da resistência do Mtb, foram condicionalmente aprovados 3 novos medicamentos, a bedaquilina, a delamanida e a pretomanida, nos casos de MDR e XDR-TB que respondam mal aos tratamentos previamente disponíveis (35, 36). Bedaquilina (TMC207) é uma diarilquinolina, tendo sido aprovada pela EMA em 2014 através duma autorização de marketing condicional, estando aprovada atualmente apenas numa dosagem de 400mg, tomada diariamente durante 2 semanas e seguida por uma toma de 200 mg 3 vezes por semana durante 22 semanas. No entanto, outras dosagens e durações de tratamento encontram-se atualmente em ensaios clínicos (37,38). Atualmente, esta é considerada atualmente a molécula mais potente contra o Mtb, possuindo uma ótima atividade contra diversas estirpes multirresistentes e extensivamente resistentes. Este não possui resistência cruzada com os fármacos de 1ª linha, o que explica a sua eficácia nestes casos de resistência (9). Este composto atualmente não é recomendado em crianças, porém deve ser adicionado ao regime terapêutico em casos de MDR TB. (39)

Os efeitos secundários mais frequentes associados à administração da bedaquilina incluem cefaleias, tonturas, náuseas, vômitos e artralgia (40). É necessário completar os ensaios clínicos de fase 3 para o fármaco vir a ser totalmente aprovado pelas entidades competentes.

A delamanida (OPC-67683), um pró-fármaco da classe dos nitroimidazóis, obtendo também uma autorização de marketing condicional da EMA em 2014 (41).

Atualmente, este fármaco encontra-se aprovado apenas na dosagem de 100 mg duas vezes por dia durante 24 semanas, e, à semelhança da bedaquilina, existem ensaios clínicos a serem realizados de modo a estudar outras dosagens e durações de tratamento. O mecanismo de ação deste fármaco baseia-se na inibição da biossíntese do ácido micólico, destruindo, desta forma, a micobactéria (41, 42)

Este composto é bem tolerado no ser humano e apresenta uma boa atividade bactericida. (43)

No entanto, é de notar a existência de evidência que demonstra que maioria das mutações que conferem resistência a este fármaco, conferem também resistência à pretomanida (44).

À semelhança da delamanida, a pretomanida é também um pró-fármaco da classe dos nitroimidazóis, com atividade no Mtb em condições de replicação ativa, possuindo também um mecanismo de ação semelhante.

Este foi aprovado pela EMA em 2020, na condição estrita em que este pode apenas ser usado no, previamente mencionado, regime BPaL, destinado a doentes com MDR-TB, consistindo no uso deste fármaco juntamente com a bedaquilina e a linezolida, outro fármaco alvo de uma gama diversa de ensaios clínicos atualmente, durante 6 a 9 meses (45). No ensaio Nix-TB, foi demonstrado um potencial elevado deste regime, com cerca de 90% dos doentes curados após 6 meses de tratamento (46), no entanto, ainda existe um longo caminho a percorrer, devido a algumas preocupações relativamente à toxicidade deste regime, pois 81% dos pacientes neste estudo desenvolveram neuropatia periférica e 48% demonstraram mielossupressão como efeitos adversos. (46) Estes efeitos adversos estão relacionados com a linezolida, requerendo então a redução ou descontinuação desta, não havendo, no entanto, diminuição aparente na eficácia do tratamento (46).

De tal modo, o ensaio clínico ZeNix está a testar uma versão deste regime, com uma dose e duração de tratamento da linezolida reduzida, de forma a comprovar a eficácia deste regime com menos efeitos adversos associados (47).

Para além de este, está também a ser realizado o ensaio clínico denominado de SimpliciTB, encontrando este atualmente em fase II. Este ensaio consiste no estudo do regime formado pela bedaquilina, pretomanida, moxifloxacina e pirazinamida (BPaMZ), estando este regime a ser administrado durante 4 meses em doentes com TB suscetível a medicamentos, e durante 6 meses em doentes com MDR-TB ou com tuberculose monorresistente a rifampicina ou isoniazida (48). Este regime foi demonstrado previamente como possuindo maior atividade bactericida contra TB resistente em comparação ao regime terapêutico habitual da TB suscetível a medicamentos (49).

## 9.2 Medicamentos em ensaio clínico

A pipeline atual de medicamentos antimicrobianos para tuberculose demonstra uma quantidade considerável de medicamentos em ensaios clínicos nas fases 2 a 3. Dentro destes, podemos destacar como mais promissores:

Telacebec (Q203), um antibiótico da classe imidazopiridina amida e está atualmente em ensaio clínico de fase antituberculosa, considerado ativo contra as estirpes MDR e XDR de *Mtb* e atualmente em ensaio clínico de fase II. É uma molécula pequena, administrada oralmente na forma de comprimido, inibidora seletiva com alta especificidade para o complexo citocromo bc1 do *Mtb*, levando à depleção da síntese de ATP neste. Este apresenta uma alta seletividade para micobactérias, uma baixa toxicidade nas células de mamíferos e uma farmacocinética favorável (50)

Sutezolida (PNU-100480) e delpazolida (LCB01-0371) são oxazolidinonas, sendo então análogas da linezolida, e exercem a sua ação através de uma ligação ao RNA ribossoma 23S da subunidade 50S, prevenindo de tal modo a formação dum complexo de iniciação 70S funcional, resultando na inibição da biossíntese de proteínas (51). Segundo os ensaios realizados, estas parecem resultar num menor desenvolvimento de efeitos adversos que a linezolida, podendo estes então serem tolerados melhor em períodos de tratamento longos (52). Sutezolida apresentou uma atividade bactericida superior à linezolida, mesmo quando esta era utilizada em doses comparativamente inferiores (52). Adicionalmente, a adição da Sutezolida a regimes com medicamentos de primeira linha e moxifloxacina resultou num aumento da atividade terapêutica, apresentando a potencialidade do uso deste medicamento na redução do período de tratamento (52,58). Tal como mencionado anteriormente, o uso de linezolida está associado ao desenvolvimento de mielossupressão e neuropatia periférica, algo que consequentemente poderá resultar na redução da dose desta ou na interrupção da terapêutica (46) e comparativamente, 600 mg de sutezolida duas vezes por dia ou 1200 mg uma vez por dia desta não causaram o desenvolvimento destes efeitos adversos e apresentaram um perfil de segurança elevado (53-54). No entanto, esta continua a ser alvo de estudo, de modo a determinar a dose e regime medicamentoso mais eficaz desta. (55). A delpazolida está de igual modo a ser estudada através de ensaios clínicos (56), após esta ter demonstrado, *in vitro*, atividade anti *Mt* (57). Deve ser mencionado que este medicamento, tal como a sutezolida, foram bem toleradas, não estando também associada ao desenvolvimento de mielossupressão e neuropatia periférica (58).

As moléculas BTZ-043 e PBTZ-169 por sua vez fazem parte da família das benzotiazinonas, compostos nitroaromáticos, e têm como alvo a DprE1 (decaprenilfosforil-beta-D-ribose 2-epimerase), subunidade da enzima decaprenilfosforil D-ribose epimerase. Esta enzima é a única capaz de produzir D-arabinose necessária para a biossíntese dos componentes da parede celular da Mt (40). Após a molécula BTZ043 ter demonstrado eficácia contra as estirpes MDR-TB e XDR-TB, foi iniciado um ensaio clínico que atualmente encontra-se na fase 2ª, cujo objetivo consiste na avaliação da segurança, tolerabilidade e atividade bactericida desta (59). Após esta, foi então sintetizada a PBTZ-169, cuja diferença está no facto de esta conter piperazina na sua estrutura (60). Quando comparada à BTZ-043, esta apresentou piores propriedades farmacocinéticas, mas apresentou também maior eficácia, segurança e potência, devido à sua maior solubilidade por meio da protonação do azoto da amina terciária na piperazina (60-61). Adicionalmente, foi determinado também que a PBTZ-169 apresentava sinergia com a bedaquilina, resultando numa queda mais rápida da carga bacteriana em comparação ao regime terapêutico usual da TB (60). Num ensaio clínico em fase 2a, não foi reportada a manifestação de efeitos adversos sérios após toma deste medicamento (62).

A molécula SQ109 é uma 1,2-etilenodiamina, derivado estrutural de etambutol, que tem como alvo a proteína de transporte micobacteriana MmpL3, e a síntese de menaquinona (63). SQ109 é ativa contra estirpes resistentes ao etambutol, sugerindo a existência de um mecanismo de ação diferente entre estes dois medicamentos (64).

Como já foi mencionado, após várias décadas sem ser aprovado um novo medicamento para tratamento, foi finalmente introduzida condicionalmente a bedaquilina após esta ter demonstrado a sua eficácia no tratamento de MDR TB. No entanto, esta foi demonstrada como possuindo alguns efeitos adversos, nomeadamente a sua capacidade de prolongação do intervalo QT (66). Adicionalmente, este medicamento possui uma semivida de eliminação terminal média, cerca de 5 meses, algo que pode resultar na sua acumulação (67). Esta continua a ser usada apesar disto, demonstrado a sua utilidade quando associada aos regimes BPaL (46) e BPamZ (49), pelo que a emergência de estirpes de MT resistentes a bedaquilina tem sido causa para preocupação. Devido a estes fatores, foram desenvolvidos dois análogos a este medicamento, a molécula TBAJ-587 e TBAJ-876 (70, 71). Estas já demonstraram, através de ensaios *in vitro*, um efeito terapêutico mais elevado que bedaquilina, apresentando também um menor efeito

inibidor do canal de potássio hERG, o que sugeria a sua maior segurança no que toca a efeitos cardiovasculares nocivos. (70). Ambos os medicamentos encontram-se atualmente em ensaios clínicos na fase 1 (72, 73).

Finalmente, deverá ser também mencionado o potencial representado pelos AINEs, pois um sintoma característico da TB é a forte inflamação por ativação dos fagócitos, resultando no desenvolvimento de granulomas e formando cavitação pulmonar após a liquefação destes. Assim sendo, o uso de AINEs e a sua utilidade no controlo da inflamação associada à doença pulmonar têm sido alvo de estudos (25). Sabendo que os AINEs são capazes de, através da inibição da COX, diminuir a produção de prostaglandinas, estes poderão reduzir as lesões provocadas no tecido e impedir a liquefação dos granulomas, pois ao ser reduzida a produção de prostaglandinas, verifica-se uma melhoria na capacidade fagocitária dos leucócitos polimorfonucleares nas fases avançadas da infeção. Deste maneira, a recuperação dos doentes em fases avançadas da doença é acelerada. Adicionalmente, os doentes numa fase mais avançada da TB apresentam maior risco de trombose devido à hipercoagulação sanguínea, pelo que então nestes doentes a aspirina, em doses reduzidas, possui efeito protetor, impedindo o desenvolvimento de choque isquémico (25). Os AINEs poderão ser um bom coadjuvante na terapia antibiótica, aumentando a sua eficácia e diminuindo o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

## 10 Conclusão

Em conclusão, podemos ver que como consequência do uso dos mesmos medicamentos e da mesma vacina durante um longo período, a tuberculose ainda é considerada um grave problema de saúde pública, devido não só à emergência de estirpes resistentes, como também a pandemia COVID-19, representando estes grandes obstáculos. Anualmente, a tendência é o aumento de casos de resistência aos antibióticos mais frequentemente usados no tratamento desta doença, sendo que são estes os casos com pior prognóstico para o doente, com um sucesso de tratamento a rondar os 59%. Apesar do aumento de novos medicamentos aprovados para a tuberculose nesta última década e regimes terapêuticos cuja eficácia está a ser estudada, ainda existe uma grande necessidade de inovação, não só no que toca à introdução de medicamentos com capacidade de contornar o desenvolvimento da resistência, como também existe a necessidade da introdução de medicamentos com menos efeitos adversos e regimes com um menor período de tratamento, de forma a aumentar a adesão à terapêutica e a aumentar a acessibilidade das populações vulneráveis à tuberculose.

## **Referências Bibliográficas**

1. Smith KC, Armitige L, Wanger A. A review of tuberculosis: Reflections on the past, present and future of a global epidemic disease. *Expert Review of AntiInfective Therapy*. 2003;1(3):483–91.
2. Sia IG, Wieland ML. Current concepts in the management of tuberculosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86(4):348–61.
3. WHO. Tuberculosis [Internet]. WHO. Available from: [https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1)
4. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
6. Tiberi S, Buchanan R, Caminero JA, Centis R, Arbex MA, Salazar M, et al. The challenge of the new tuberculosis drugs. *Presse Medicale*. 2017;46(2):41–51.
7. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.
8. World Health Organization. “Treatment of Tuberculosis: Guidelines.” 4th Edition, 2010, p. 160, ISBN 978 92 4 154783 3.
9. Vasava, Mahesh S., et al. “Drug Development against Tuberculosis: Past, Present and Future.” *Indian Journal of Tuberculosis*, vol. 64, no. 4, 2017, pp. 252–75, doi:10.1016/j.ijtb.2017.03.002.
10. Tierney, Dylan; Nardell EA. Tuberculose extrapulmonar (TB) [Internet]. MSD Manuals. Available from: <https://www.msmanuals.com/ptpt/profissional/doencas-infecciosas/micobacterias/tuberculose-extrapulmonar-tb>
11. Couceiro L, Santana P, Nunes C. Pulmonary tuberculosis and risk factors in Portugal: A spatial analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(11):1445–54.
12. Mcgee P, Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R, Mcgee P. Morbidity and Mortality Weekly Report Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings. 2005. Vol. 54. 1–141 p.

13. CDC. Core Curriculum on Tuberculosis : What the Clinician Should Know. Centers Dis Control Prev Natl Cent HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, TB Prev Div Tuberc Elimin [Internet]. 2021;1–320. Available from: <http://www.cdc.gov/tb>.
14. World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 – Recommendations. Vaccine [Internet]. 2018;36(24):3408–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.009>
15. CUF. Tuberculose [homepage na Internet]. 2017 Available from: <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/tuberculose>
16. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Von Reyn CF. Tuberculosis. N Engl J Med. 2013;368(8):745–55
17. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION [Internet]. Available from: [https://www.cdc.gov/tb/features/wtbd/2021WTBD\\_Feature.html](https://www.cdc.gov/tb/features/wtbd/2021WTBD_Feature.html)
18. Anbarasu S, Selvakumar N, Kumar V. Newer diagnostic tools in Tuberculosis. J Commun Dis. 2012;44(3):119–28.
19. Machado D, Couto I, Viveiros M. Advances in the molecular diagnosis of tuberculosis: From probes to genomes. Infect Genet Evol. 2019 08;72:93-112
20. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2017 Jan 15;64(2):111-5.
21. Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa: RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM TUBERCULOSE. 2000 May 29. Report No.: 9/DT
22. . Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa: Detecção rápida da Tuberculose Multirresistente. 2008 July 17. Report No.: 12/DSCS/PNT
23. . Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa: Testes de Sensibilidade aos Antituberculosos de 2ª Linha. 2007 Jan 11. Report No.: 01/DT
24. Lange C, Aarnoutse RE, Alffenaar JWC, Bothamley G, Brinkmann F, Costa J, et al. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2019 06 1;23(6):645-62
25. Tuberculose PN para a. Mnual De Tuberculose e Microbacterias Não Tuberculosas: Recomendações [Internet]. 2020. p. 52. Available from:

<https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/manual-de-tuberculose-e-micobacterias-nao-tuberculosas-recomendacoes-pdf.aspx>

26. WHO. Latent tuberculosis infection. WHO. 2018. 1–78.
27. Antunes A, Carvalho A, Gonçalves A, Ferreira B, Ribeiro C, dos Santos C, et al. Manual de tuberculose e micobactérias não tuberculosas. Programa Nacional para a Tuberculose. 2015. 1–42.
28. Suárez I, Fünfer SM, Rademacher J, Fätkenheuer G, Kröger S, Rybniker J. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. Vol. 116, Deutsches Arzteblatt International. 2019. 729–735.
29. WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. WHO. 2017. 1–80.
30. Kelly AM. Tuberculosis. Nursing clinics of North America. 2019.
31. Nogueira AF, Facchinetti V, Vinícius M, De Souza N, Rocha T, Vasconcelos A. Tuberculosis: a general approach of the main aspects. Brazilian J Pharm. 2012;93(1):3–9.
32. Pascual-Pareja JF, Carrillo-Gómez R, Hontañón-Antoñana V, Martínez-Prieto M. Treatment of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2018;36(8):507–16.
33. 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.
34. Gaspar C, Serras L. Tuberculose: Novas Abordagens Terapêuticas Tuberculose : Novas Abordagens Terapêuticas. 2016.
35. Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, Meintjes G, Master I, Ismail N, et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med. 2018 09;6(9):699-706.
36. Oelofse S, Esmail A, Diacon AH, Conradie F, Olayanju O, Ngubane N, et al. Pretomanid with bedaquiline and linezolid for drug-resistant TB: a comparison of prospective cohorts. Int J Tuberc Lung Dis. 2021 06 1;25(6):453-60.
37. Dheda K. An Open-label RCT to Evaluate a New Treatment Regimen for Patients With Multi-drug Resistant Tuberculosis. 2015 Nov 12. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000 - . Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454205> Identifier: NCT02454205.

38. Meredith S, Nunn A. The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Antituberculosis Drugs for Patients With MDR-TB (STREAM). 2016 Apr. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000 - . Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409290> Identifier: NCT02409290
39. Khatua S, Geltemeyer AM, Gourishankar A. Tuberculosis: Is the landscape changing? *Pediatr Res.* 2017;81(1–2):265–70.
40. European Medicines Agency (EMA). Sirturo (bedaquiline): An overview of Sirturo and why it is authorised in the EU. 2020. 1–3.
41. Delyba film-coated tablets - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC) [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/delyba-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/delyba-epar-product-information_en.pdf)
42. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. A Trial to Evaluate OPC 67683 in Participants With Pulmonary Sputum Culture-positive, Multidrug-resistant Tuberculosis (TB). 2008 May 28. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000 - . Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00685360> Identifier: NCT00685360
43. Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis: A historical perspective. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(12):1749–59.
44. Rifat D, Li SY, Ioerger T, Shah K, Lanoix JP, Lee J, et al. Mutations in *fbtD* (Rv2983) as a Novel Determinant of Resistance to Pretomanid and Delamanid in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 12 16;65(1):e01948- 20
45. Dovprela tablet - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC) [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/dovprela-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/dovprela-epar-product-information_en.pdf)
46. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020 03 5;382(10):893-902
47. Global Alliance for TB Drug Development. Safety and Efficacy of Various Doses and Treatment Durations of Linezolid Plus Bedaquiline and Pretomanid in Participants With Pulmonary, XDR-TB, Pre- XDR-TB or Non-responsive/Intolerant MDR-TB (ZeNix). 2017 Mar 22. Bethesda (MD): U.S.

- National Library of Medicine. 2000 Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086486> Identifier: NCT03086486
48. Olugbosi M. Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of BPamZ in Drug-Sensitive (DS-TB) Adult Patients and Drug-Resistant (DR-TB) Adult Patients. 2017 Nov 9. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000 - . Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03338621> Identifier: NCT03338621
49. Tweed CD, Dawson R, Burger DA, Conradie A, Crook AM, Mendel CM, et al. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2019 12;7(12):1048-58.
50. Jager, Veronique R et al. “Telacebec (Q203), a New Antituberculosis Agent.” *The New England Journal of Medicine* vol. 382,13 (2020): 1280-1281.
51. Hasenoehrl EJ, Wiggins TJ, Berney M. Bioenergetic Inhibitors: Antibiotic Efficacy and Mechanisms of Action in Mycobacterium tuberculosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;10:1–26.
52. 194. Diekema DI, Jones RN. Oxazolidinones: a review. *Drugs*. 2000 Jan;59(1):7-16.
53. Pstragowski M, Zbrzezna M, Bujalska-Zadrozny M. Advances in pharmacotherapy of tuberculosis. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2017;74(1):3–11.
54. Williams KN, Stover CK, Zhu T, Tasneen R, Tyagi S, Grosset JH, et al. Promising antituberculosis activity of the oxazolidinone PNU-100480 relative to that of linezolid in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Apr;53(4):1314-9
55. Wallis RS, Dawson R, Friedrich SO, Venter A, Paige D, Zhu T, et al. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94462.

56. Zhu T, Friedrich SO, Diacon A, Wallis RS. Population pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis of the bactericidal activities of sutezolid (PNU-100480) and its major metabolite against intracellular Mycobacterium tuberculosis in ex vivo wholeblood cultures of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Jun;58(6):3306-11.
57. Hoelscher M. PanACEA Sutezolid Dose-finding and Combination Evaluation (SUDOCU). 2019 May 22. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000 - . Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03959566> Identifier: NCT03959566
58. LegoChem Biosciences, Inc. PanACEA Delpazolid Dose-finding and COMbination DEvelopment (DECODE) (DECODE). 2020 Sept 16. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000 - . Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04550832> Identifier: NCT04550832
59. Zong Z, Jing W, Shi J, Wen S, Zhang T, Huo F, et al. Comparison of In Vitro Activity and MIC Distributions between the Novel Oxazolidinone Delpazolid and Linezolid against Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis in China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 08;62(8):e00165-18
60. Choi Y, Lee SW, Kim A, Jang K, Nam H, Cho YL, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of 21 day multiple oral administration of a new oxazolidinone antibiotic, LCB01-0371, in healthy male subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jan 1;73(1):183-90
61. Hoelscher M, Diacon A. BTZ-043 - Multiple Ascending Dose (MAD) to Evaluate Safety, Tolerability and Early Bactericidal Activity (EBA). 2019 Aug 2. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000 - . Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04044001> Identifier: NCT04044001
62. Makarov V, Lechartier B, Zhang M, Neres J, van der Sar AM, Raadsen SA, et al. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Mol Med.* 2014 03;6(3):372-83.

63. Lv K, You X, Wang B, Wei Z, Chai Y, Wang B, et al. Identification of Better Pharmacokinetic Benzothiazinone Derivatives as New Antitubercular Agents. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2017;8(6):636–41.
64. Nearmedic Plus LLC. Phase 2a Study of PBTZ169. 2017 Nov 7. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000 - . Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03334734> Identifier: NCT03334734
65. Tiberi S, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Dalcolmo M, D'Ambrosio L, Migliori GB. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens. *Pulmonology Journal*. 2018;24(2):86–98.
66. Cohen K, Maartens G. A safety evaluation of bedaquiline for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Oct;18(10):875-82.
67. Svensson EM, Murray S, Karlsson MO, Dooley KE. Rifampicin and rifapentine significantly reduce concentrations of bedaquiline, a new anti-TB drug. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Apr;70(4):1106-14.
68. CDC. Core Curriculum on Tuberculosis : What the Clinician Should Know. Centers Dis Control Prev Natl Cent HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, TB Prev Div Tuberc Elimin [Internet]. 2021;1–320. Available from: <http://www.cdc.gov/tb>.
69. Tuberculose PN para a. Mnuar De Tuberculose e Microbacterias Não Tuberculosas: Recomendações [Internet]. 2020. p. 52. Available from: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/manual-de-tuberculose-e-micobacteriasnao-tuberculosas-recomendacoes-pdf.aspx>
70. Sutherland HS, Tong AST, Choi PJ, Blaser A, Conole D, Franzblau SG, et al. 3,5-Dialkoxypyridine analogues of bedaquiline are potent antituberculosis agents with minimal inhibition of the hERG channel. *Bioorg Med Chem*. 2019 04 1;27(7):1292-307.
71. Sutherland HS, Tong AST, Choi PJ, Blaser A, Franzblau SG, Cooper CB, et al. Variations in the C-unit of bedaquiline provides analogues with improved biology and pharmacology. *Bioorg Med Chem*. 2020 01 1;28(1):115213.

72. Lombardi A. Evaluate Safety, Tolerability, PK of TBAJ-876 in Healthy Adults. 2020 July 30. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000 - . Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04493671> Identifier: NCT04493671
73. Bruinenberg P. Evaluation of the Safety, Tolerability, PK of TBAJ-587 in Healthy Adults. 2021 May 18. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000 - . Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04890535> Identifier: NCT04890535
74. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J.* 2017 03;49(3):1602308.
75. Gülbay BE, Gürkan OU, Yildiz OA, Onen ZP, Erkeköl FO, Baççioğlu A, et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med.* 2006 Oct;100(10):1834-42.
76. Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, Riekstina V, Skripconoka V, Kammerer S, et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000- 2004. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 Mar;14(3):275-81.
77. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK, et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2020 04;8(4):383-94.
78. Conradie F, Everitt D. A Phase 3 Study Assessing the Safety and Efficacy of Bedaquiline Plus PA-824 Plus Linezolid in Subjects With Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis. 2015 Jan 7. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000 - . 63 Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799> Identifier: NCT02333799
79. TB Alliance. TB Alliance Welcomes New Data on BPaL-Based Regimens Presented at the 2021 Union Conference [Internet]. 2021 Oct 20. Available from: <https://www.tballiance.org.za/news/new-data-bpal-regimenspresented-2021-union-conference>

