

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Utilização de antibióticos beta-lactâmicos na terapêutica da tuberculose multirresistente

Tatiana Danilov

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria João Catalão, Professora
auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Utilização de antibióticos beta-lactâmicos na terapêutica da tuberculose multirresistente

Tatiana Danilov

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

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria João Catalão, Professora
auxiliar

2021

Resumo

A tuberculose é uma das dez principais causas de morte em todo o mundo. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde estima que um quarto da população mundial está infetada com *Mycobacterium Tuberculosis*. Em 2019, foram confirmados 10 milhões de novos casos de tuberculose a nível global, dos quais 1.4 milhões resultaram em morte. A incidência da tuberculose diminuiu nos países desenvolvidos; no entanto, continua a ser uma ameaça em países em desenvolvimento, especialmente com o aparecimento de estirpes multirresistentes. Em Portugal, tem-se observado uma diminuição progressiva e sustentada da incidência de TB. *Mycobacterium tuberculosis* pode desenvolver resistência aos fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da tuberculose. A Tuberculose Multirresistente caracteriza-se pela resistência a pelo menos dois fármacos essenciais para o tratamento da tuberculose: isoniazida e rifampicina. A Tuberculose Multirresistente é mais difícil de diagnosticar, tratar e prevenir e, portanto, representa um desafio considerável para os cuidados de saúde e para a prevenção global da tuberculose. O tratamento da Tuberculose Multirresistente envolve o uso de fármacos de segunda linha que são simultaneamente mais caros e mais tóxicos. Para além disso, estes regimes têm taxas de sucesso mais baixas, necessitando de períodos de tratamento mais prolongados.

A falta de novos fármacos para combater a Tuberculose Multirresistente, devido ao processo dispendioso e demorado de investigação e desenvolvimento de novos medicamentos, contribuiu para redirecionar o uso de antibióticos que não são habitualmente usados na terapêutica da tuberculose. Uma das classes de fármacos alternativas investigadas foram os antibióticos beta-lactâmicos, pela vantagem de terem segurança demonstrada numa ampla população e pela sua disponibilidade em países em desenvolvimento. De entre as diferentes subclasses estudadas relativamente à potencial aplicação no tratamento da tuberculose, os carbapenemos destacaram-se como inibidores potentes e evidência emergente demonstra que podem ser utilizados como fármacos repropostos para o tratamento da Tuberculose Multirresistente. O presente trabalho visa abordar, sucintamente, a evidência até à data da utilização de antibióticos beta-lactâmicos em contexto clínico de Tuberculose Multirresistente.

Palavras-chave: *Mycobacterium*; tuberculose multirresistente; peptidoglicano; antibióticos beta-lactâmicos; carbapenemos

Abstract

Tuberculosis is one of the top ten causes of death worldwide. Currently, the World Health Organization estimates that a quarter of the world's population is infected with *Mycobacterium Tuberculosis*. In 2019, 10 million new cases of tuberculosis were confirmed globally, of which 1.4 million resulted in death. The incidence of tuberculosis has decreased in developed countries; however, it remains a threat in developing countries, especially with the emergence of multidrug-resistant strains. In Portugal, there has been a progressive and sustained decrease in the incidence of TB.

Mycobacterium tuberculosis may develop resistance to first-line drugs used to treat tuberculosis. Multidrug-resistant tuberculosis is characterized by resistance to at least two essential drugs for the treatment of tuberculosis: isoniazid and rifampicin. Multidrug-resistant tuberculosis is more difficult to diagnose, treat and prevent and, therefore, represents a considerable challenge for healthcare and for the overall prevention of tuberculosis. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis involves the use of second-line drugs that are simultaneously more expensive and more toxic. Furthermore, these regimens have lower success rates, requiring longer treatment periods.

The lack of new drugs to fight multidrug-resistant tuberculosis, due to the expensive and time-consuming process of research and development of new drugs, has contributed to repurpose the use of antibiotics that are not commonly used in the treatment of tuberculosis. One of the classes of alternative drugs investigated was beta-lactam antibiotics, considering the advantage of having demonstrated safety in a wide population and their availability in developing countries.

Amongst the different subclasses studied regarding their potential application in the treatment of tuberculosis, carbapenems stood out as potent inhibitors and emerging evidence demonstrates that they can be used as repurposed drugs for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. The present work aims to briefly address the evidence to date of the use of beta-lactam antibiotics in the clinical context of multidrug-resistant tuberculosis.

Keywords: *Mycobacterium; multidrug-resistant tuberculosis; peptidoglycan; beta-lactam antibiotics; carbapenems*

Agradecimentos

A elaboração deste trabalho, que exigiu sacrifícios, muita força de vontade e perseverança, não teria sido possível sem o contributo, encorajamento e empenho de várias pessoas. Por esse motivo, gostaria de expressar o meu apreço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para que esta tese se concretizasse. A todos quero manifestar os meus maiores agradecimentos.

À orientadora desta dissertação, a **Professora Doutora Maria João Catalão**, pela orientação prestada e disponibilidade que demonstrou. Agradeço-lhe ainda o tema do trabalho, que me cativou e ajudou a ter motivação. Aqui lhe exprimo a minha gratidão.

À **Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa**, pelas oportunidades proporcionadas e ao **corpo docente**, por todos os ensinamentos adquiridos no decorrer destes cinco anos.

A todos os membros da **Farmácia Nave Ribeiro**, pela disponibilidade e por todos os ensinamentos transmitidos, que contribuíram para o meu desenvolvimento profissional e pessoal.

Aos **Serviços Farmacêuticos do Hospital de Cascais**, pela hospitalidade e partilha de conhecimentos na área da Farmácia Hospitalar.

Aos meus **pais**, pela educação, dedicação, sacrifício e por me apoiarem e acreditarem sempre nas minhas capacidades, nos momentos de conquista e nos momentos mais difíceis. Sem vocês não teria a oportunidade de chegar onde estou hoje.

Ao **Gustavo**, por ter caminhado ao meu lado, pelo apoio, compreensão e incentivo incondicionais durante todo este longo percurso. Agradecer-te não é um gesto que se consegue colocar em papel, mas algo que se partilha ao longo da vida.

À minha amiga **Sara Maria**, pelas palavras de conforto e encorajamento, pelos passeios para desanuviar da faculdade e pela amizade que irei guardar carinhosamente.

À minha madrinha e amiga, **Cláudia**, pelo apoio, pelos apontamentos e conselhos, pelas mensagens de força e incentivo antes dos exames e por acreditar sempre em mim.

Às minhas amigas, **Alexandra** e **Sara**, por todos os momentos de diversão e companheirismo que me proporcionaram ao longo destes últimos anos.

Abreviaturas

AG – Arabinogalactano

BAAR – Bacilos Álcool-Ácido Resistentes

CMI – Concentração Mínima Inibitória

EMB – Etambutol

FQ(s) – Fluoroquinolona(s)

HIV – *Human Immunodeficiency Virus* (Vírus da Imunodeficiência Humana)

INH – Isoniazida

Ldts – L,D-transpeptidases

mAGP – Micolil-Arabinogalactano-Peptidoglicano

MDR-TB – *Multi-drug Resistant Tuberculosis* (Tuberculose multirresistente)

MODS – *Microscopic Observation Drug Susceptibility*

Mtb – *Mycobacterium tuberculosis*

MTBC - *M. tuberculosis complex* (Complexo *Mycobacterium tuberculosis*)

NAAT – *Nucleic Acid Amplification Test* (Teste de Amplificação de Ácidos Nucleicos)

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

PAS – *Para-aminosalicylic Acid* (Ácido P-Aminosalicílico)

PBPs – *Penicillin-binding proteins*

PG – Peptidoglicano

PZA - Pirazinamida

RIF – Rifampicina

TB – Tuberculose

TSA – Testes de Sensibilidade aos Antibióticos

XDR-TB – *Extensively Drug-Resistant Tuberculosis* (Tuberculose Extremamente Resistente)

Índice:

Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Agradecimentos.....	vi
Abreviaturas.....	vii
1 Introdução.....	2
1.1 Objetivos	3
1.2 Materiais e Métodos	3
2 Tuberculose: morfologia, transmissão e fisiopatologia.....	4
2.1 <i>Mtb</i> : Morfologia e fisiologia	4
2.2 Transmissão.....	6
2.3 Fisiopatologia e manifestações clínicas	7
3 Diagnóstico.....	10
3.1.1 Tuberculose latente	10
3.1.2 Tuberculose ativa	10
4 Epidemiologia	13
4.1.1 Epidemiologia a nível mundial	13
4.1.2 Epidemiologia em Portugal.....	16
5 Tratamento	17
5.1 Tuberculose suscetível	17
5.2 Tuberculose resistente	18
6 Tuberculose multirresistente (MDR-TB).....	21
6.1 Diagnóstico.....	21
6.2 Epidemiologia	22
6.3 Resistência: causas, mecanismos e fatores de risco	23
6.4 Desafio clínico da MDR-TB	25
7 Racional do uso de Antibióticos Beta-lactâmicos na MDR-TB	27
7.1 Antibióticos Beta-lactâmicos: classificação e mecanismo de ação.....	27
7.2 Aplicação clínica.....	28
7.2.1 Carbapenemos: evidência de eficácia	28
8 Conclusões	34
Referências Bibliográficas	36

Índice de Figuras:

Figura 1 – Representação esquemática do envelope celular micobacteriano	5
Figura 2 - Fisiopatologia da infecção por <i>Mtb</i>	8
Figura 3 - Taxas de incidência mundiais de TB em 2019.....	14
Figura 4 - Taxas de mortalidade mundiais por TB em 2019.....	15
Figura 5 – Comparação da parede celular das bactérias Gram-positivas, BAAR e bactérias Gram-negativas	25
Figura 6 – Antibióticos beta-lactâmicos: estrutura e subclasses	27

Índice de Tabelas:

Tabela 1 - Efeitos adversos da terapêutica da TB	18
Tabela 2 - Grupos de fármacos recomendados para a terapêutica da TB resistente	19
Tabela 3 – Carbapenemos atualmente em ensaios clínicos.....	30

1 Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), também designado como bacilo de Koch. Trata-se de uma doença transmissível, que está entre as dez principais causas de enfermidade e morte a nível mundial desde a antiguidade e continua a ser um problema de saúde pública global (1,2). O bacilo da TB é transmitido maioritariamente por via aérea, através da inalação de aerossóis expelidos por indivíduos infetados com *Mtb*. Apesar do principal órgão afetado ser o pulmão, a infeção pode disseminar-se e manifestar-se noutros órgãos (3).

A história da TB teve início há cerca de 3.3 milhões de anos atrás, tendo atingido níveis epidémicos na Europa e na América do Norte nos séculos XVIII e XIX. A incidência da TB diminuiu ao longo do século XX nos países desenvolvidos; no entanto, continua a ser uma ameaça em países em desenvolvimento, especialmente com o aparecimento de estirpes multirresistentes e o aumento de casos de infeção em associação com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (4).

Em 2014 e 2015, os Estados Membros da OMS e a Organização das Nações Unidas (ONU) comprometeram-se a acabar com a epidemia da TB, através da adoção da *End TB Strategy* e dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (5). A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável, adotada pela ONU em 2015, abrange dezassete objetivos de desenvolvimento sustentável e aborda dimensões sociais, económicas e ambientais, transversais a todos os países. Um dos vários objetivos consiste em garantir o acesso à saúde de qualidade e promover o bem-estar para todos, incluindo acabar com a epidemia da TB até 2030 (6). A *End TB Strategy*, adotada pela OMS em 2014, define como metas globais a redução na incidência da TB em 90% e a redução das mortes por TB em 95%, para o período 2015-2035, bem como a redução dos custos para os doentes e as suas famílias (5).

Os fármacos disponíveis para o tratamento da TB podem ser divididos em dois grupos, de acordo com sua segurança e eficácia: os fármacos de primeira linha, que conjugam maior eficácia com menor toxicidade, e os fármacos de segunda linha, que estão associados a menor eficácia e maior toxicidade (7). Os fármacos de primeira linha são utilizados na TB suscetível; por sua vez, os fármacos de segunda linha são utilizados para o tratamento da TB resistente (8). A Tuberculose Multirresistente (MDR-TB) é definida como a resistência à rifampicina (RIF) e

isoniazida (INH), dois dos fármacos antituberculosos mais eficazes para o tratamento da TB (5).

O desenvolvimento de resistência às terapêuticas de primeira linha e a menor eficácia e segurança das terapêuticas de segunda linha potencializaram a necessidade de desenvolver novos regimes de tratamento que possam ser, simultaneamente, mais eficazes e mais bem tolerados. Desta forma, recentemente surgiu o interesse de analisar o potencial uso de antibióticos beta-lactâmicos para o tratamento da MDR-TB (9).

1.1 Objetivos

Este trabalho tem como objetivo expor, de forma sumária, a evidência da utilização de antibióticos que normalmente não são incluídos no tratamento da tuberculose, destacando os antibióticos beta-lactâmicos, que demonstraram relevância no tratamento da tuberculose multirresistente. Para a concretização do objetivo mencionado anteriormente, é fulcral compreender e abordar a morfologia e fisiologia de *Mycobacterium tuberculosis*, a transmissão, fisiopatologia e manifestações clínicas, diagnóstico e epidemiologia da tuberculose, bem como a resistência aos fármacos antituberculosos e o desafio clínico da tuberculose multirresistente.

1.2 Materiais e Métodos

A pesquisa de artigos científicos foi concretizada no período decorrente entre Dezembro de 2020 e Maio de 2021, tendo sido selecionados artigos escritos em língua portuguesa e inglesa, com data de publicação entre 1995 e 2021.

As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram “*beta-lactam antibiotics*”, “*mycobacterial cell wall*”, “*tuberculosis*”, “*carbapenems*”, “*drug resistant tuberculosis*” e “*multi-drug resistant tuberculosis*”.

Na pesquisa de artigos foi utilizada a base de dados do *PubMed*, bem como os sites da Organização Mundial de Saúde (OMS), do Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC), da Direção Geral da Saúde (DGS) e a base de dados de ensaios clínicos *ClinicalTrials.gov*, da *National Library of Medicine*.

A metodologia consistiu na seleção dos artigos científicos relevantes aos temas a abordar nesta revisão, atendendo à data de publicação e ao fator de impacto das publicações.

2 Tuberculose: morfologia, transmissão e fisiopatologia

2.1 *Mtb*: Morfologia e fisiologia

As micobactérias são bacilos imóveis, aeróbios, não formadores de esporos, que ao microscópio se apresentam como bastonetes retos ou ligeiramente curvos, e pertencem à ordem *Actinomycetales* (10).

Mtb pertence ao complexo *M. tuberculosis* (MTBC), definido como um grupo geneticamente interrelacionado de espécies de *Mycobacterium*, que são agentes etiológicos da TB em humanos ou outros animais, e que incluem *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. caprae* e *M. pinnipedii*. *Mtb* é uma bactéria intracelular facultativa, que reside dentro de células fagocitárias, particularmente macrófagos alveolares e monócitos (10,11). O principal reservatório de *Mtb* são os humanos, sendo raramente identificado noutros mamíferos (12).

As micobactérias podem ser separadas em dois grupos, com base na sua taxa de crescimento. Aquelas que formam colónias visíveis ao fim de 7 dias são designadas por micobactérias de crescimento rápido, e por outro lado, as que requerem períodos mais longos são designadas micobactérias de crescimento lento. O MTBC está incluído no grupo de micobactérias de crescimento lento (12), com uma taxa de divisão de 12-24 horas e um período de cultura de até 21 dias (10).

Uma das características que distingue as micobactérias é a notável complexidade e singularidade do seu envelope celular (Figura 1). A estrutura essencial do *core* da parede celular é composta por três componentes principais: um polímero – peptidoglicano (PG), um polissacárido altamente ramificado – arabinogalactano (AG) e ácidos micólicos de cadeia longa (13). O PG estabelece ligações covalentes, através de uma ligação fosfodiéster, com o AG, que por sua vez está ligado a ácidos micólicos, também por ligações covalentes, formando o designado complexo Micolil-Arabinogalactano-Peptidoglicano (mAGP) (13,14).

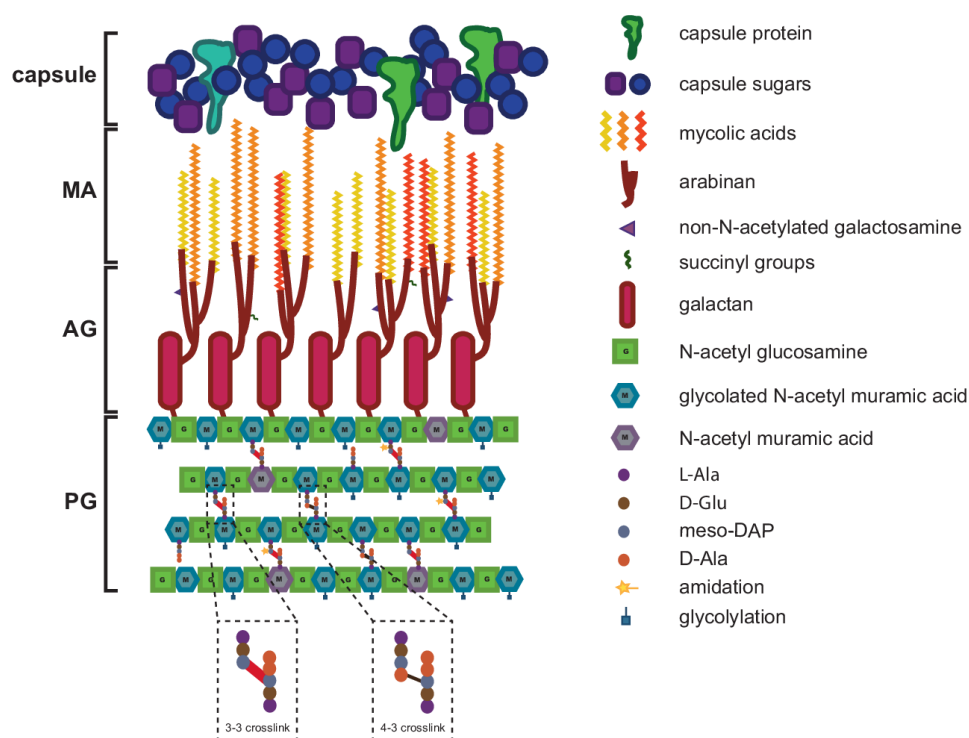


Figura 1 – Representação esquemática do envelope celular micobacteriano (Adaptado de Kieser, 2015)

O PG é o componente mais abundante da parede celular, tanto das bactérias Gram-negativas como das Gram-positivas, e está situado no exterior da membrana citoplasmática, formando a camada basal do complexo mAGP. É composto por resíduos alternados de *N*-acetilglucosamina e ácido *N*-acetilmurâmico, interligados através de ligações β (1 \rightarrow 4). A sua organização em “malha” confere rigidez à parede celular, permitindo-lhe resistir à pressão osmótica e manter a integridade e forma celular, sendo essencial para o crescimento e sobrevivência bacteriana (13,14).

Durante a síntese do PG, as unidades de PG são interligadas através de ligações peptídicas convencionais D-alanina \rightarrow Ácido Meso-Diaminopimélico (ligações 3 \rightarrow 4) ou ligações peptídicas entre dois resíduos de Ácido Meso-Diaminopimélico (ligações 3 \rightarrow 3), por enzimas designadas transpeptidases (14). Dada a natureza das ligações, podemos concluir que existem pelo menos dois tipos de transpeptidases presentes nas micobactérias. Isto torna-se relevante, uma vez que as transpeptidases são o alvo dos antibióticos beta-lactâmicos (11). As *penicillin-binding proteins* (PBPs) bifuncionais apresentam um domínio enzimático transpeptidase (D,D-transpeptidase), que catalisa a formação das ligações convencionais 3 \rightarrow 4. No entanto, apenas 20% das ligações entre cadeias de PG são ligações 3 \rightarrow 4; a maioria são ligações 3 \rightarrow 3. As

últimas são catalisadas por L,D-transpeptidases (Ldts), que são resistentes à maioria dos antibióticos beta-lactâmicos, com exceção dos carbapenemos (13).

O AG é o polissacárido mais abundante da parede celular; é constituído por resíduos de hidratos de carbono - galactose e arabinose, e constitui 35% da estrutura total da parede celular (13).

Os ácidos micólicos são ácidos gordos e contribuem para a impermeabilidade da parede celular e, como tal, são essenciais para a viabilidade celular e contribuem para a virulência de *Mtb* (13). A parede celular contém ainda outras macromoléculas intercaladas, como por exemplo, lípidos livres, o manosídeo de fosfatidilinositol e os lípidos de tiocerol - lipomanano (LM) e lipoarabinomanano (LAM). Não se tratam apenas de componentes estruturais, pois também têm um importante papel na integridade e permeabilidade da parede celular e no controlo da divisão celular. O LM e o LAM estão envolvidos na patogenicidade de *Mtb*, através da modulação das interações *Mtb*-hospedeiro (13,15).

A parede celular de *Mtb* é evidentemente hidrofóbica e impermeável a muitos corantes e fármacos, dada a sua elevada composição em ácidos micólicos e os glicolípidos associados. Por serem resistentes à coloração por corantes comumente utilizados em bacteriologia e por resistirem à descoloração por soluções ácido-alcoólicas, é-lhes atribuída a designação de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) (12).

2.2 Transmissão

A era atual criou uma maior socialização e interação humana. Fatores de natureza social, nomeadamente a toxicod dependência e a migração de países de elevada prevalência de TB para outros de menor prevalência, a urbanização, o crescimento da população e a aglomeração, condicionam e agravam a exposição ao *Mtb*, facilitam a transmissão e a disseminação para a comunidade (4).

A cascata de transmissão de *Mtb* é desencadeada da seguinte forma: um indivíduo com TB ativa gera partículas infecciosas que ficam em suspensão no ar e são inaladas por um indivíduo suscetível (16). A transmissão ocorre por via aérea, através da inalação de aerossóis expelidos ao tossir, espirrar, falar ou cuspir (3,17). Normalmente, ocorre entre membros da mesma família e/ou através de contactos próximos, devido à frequência e duração da exposição (17). Os doentes com TB pulmonar são a fonte de infeção mais importante, sendo o risco de infeção

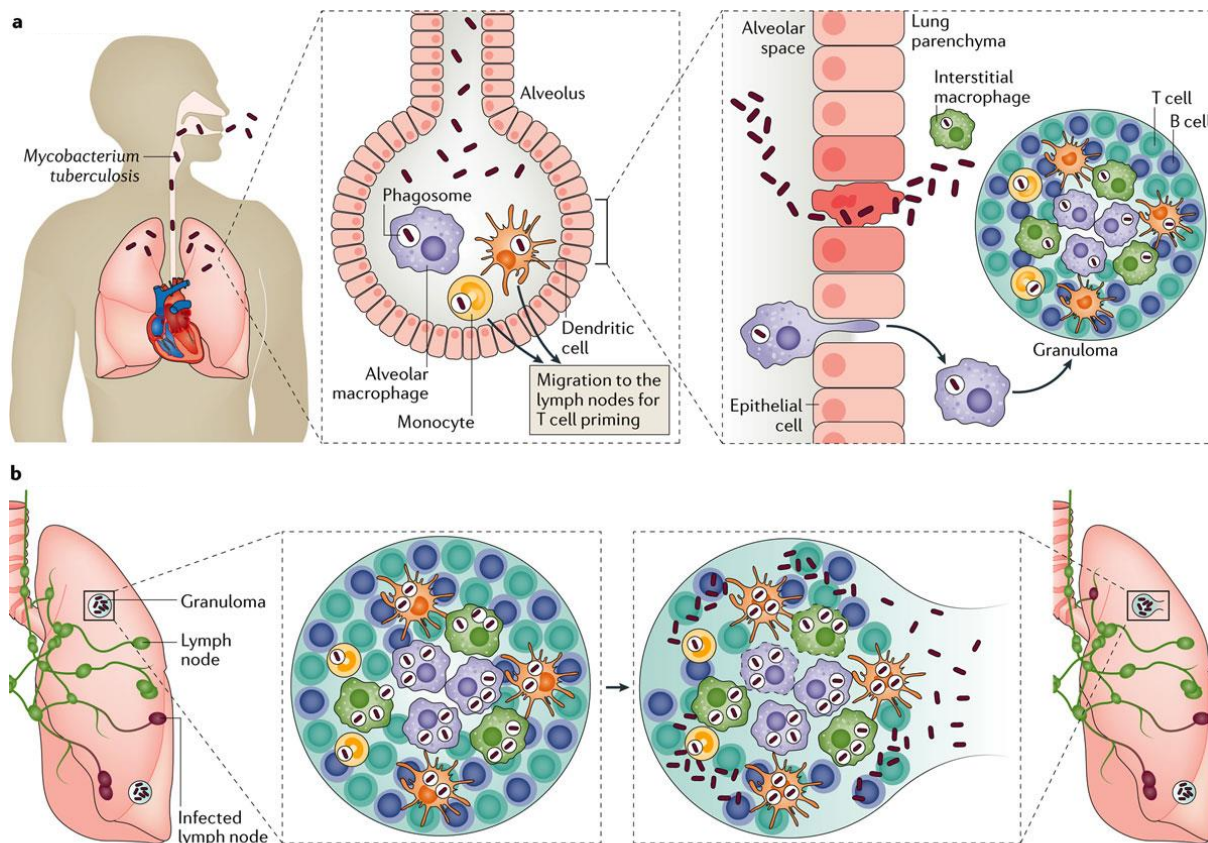
determinado pelo grau de infecciosidade do caso de origem, a proximidade de contacto e o estado imunológico do potencial hospedeiro (3).

2.3 Fisiopatologia e manifestações clínicas

Classicamente, a infeção por *Mtb* em humanos resulta num de dois estados clinicamente definidos: infeção latente (denominada TB latente) ou doença ativa (18).

A TB latente é caracterizada pela presença de sensibilidade imunológica (determinada pela prova cutânea da tuberculina, também conhecida por teste de *Mantoux*, ou por um teste de libertação de interferão gama - teste IGRA) e ausência de sintomas clínicos (18). Um indivíduo com TB latente está infetado com o agente etiológico da TB, mas ainda não desenvolveu a doença nem é capaz de a transmitir (1). Pelo contrário, a doença ativa é diagnosticada em pessoas que apresentam sinais e sintomas característicos de TB, bem como evidência microbiológica de infeção por *Mtb* (19).

A infeção inicia-se quando *Mtb* entra no trato respiratório por inalação. Quando atinge o espaço alveolar, é fagocitado por macrófagos alveolares, as principais células alvo de *Mtb* (Figura 2a). Uma vez internalizado, *Mtb* bloqueia a fusão entre o fagossoma e o lisossoma, assegurando a sua sobrevivência. Se esta primeira linha de defesa não conseguir eliminar a bactéria, *Mtb* invade o tecido intersticial pulmonar, quer por infeção direta do epitélio alveolar ou através da infeção de macrófagos alveolares que migram para o parênquima pulmonar (Figura 2a). Uma vez no parênquima, a presença de *Mtb* conduz ao recrutamento de células para o local de infeção. Subsequentemente, as células dendríticas ou os monócitos transportam *Mtb* para os nódulos linfáticos, onde é efetuada a apresentação às células T – designado *priming*. Esse evento leva ao recrutamento de células T e células B para o parênquima pulmonar, originando o granuloma (20).



Nature Reviews | Disease Primers

Figura 2 - Fisiopatologia da infecção por *Mtb* (Adaptado de Pai *et al.*, 2016)

O granuloma tem um papel importante no controlo da infeção, pois aprisiona as bactérias e limita a infeção generalizada. Por outro lado, auxilia na persistência de *Mtb* no organismo, uma vez que é maioritariamente constituído por células fagocitárias onde *Mtb* se pode replicar e sobreviver. Se a carga bacteriana se tornar muito grande, o granuloma deixará de conter a infeção e as bactérias acabarão por se disseminar para outros órgãos (Figura 2b). Nessa fase, *Mtb* pode entrar na corrente sanguínea ou reentrar no trato respiratório para ser libertado - o hospedeiro infetado é infecioso e sintomático, sendo classificado com TB ativa (20).

Embora o principal órgão afetado pela TB seja o pulmão, a infeção pode disseminar-se e manifestar-se noutros órgãos para além dos pulmões, através das vias hematogénica ou linfática – TB extrapulmonar (21). No último caso, os locais afetados são o sistema nervoso central, sendo a meningite a manifestação predominante, bem como o trato genito-urinário, sistema digestivo, pele, pleura, nódulos linfáticos, articulações e ossos (21,22).

Na maioria dos indivíduos com TB latente, as células dendríticas, os macrófagos e as células T são suficientes para conter a infecção e manter o indivíduo assintomático. No entanto, num conjunto específico de indivíduos, a infecção progride para a doença ativa (20). A exposição ao *Mtb* raramente conduz ao desenvolvimento da doença ativa; apenas 5-10% dos indivíduos expostos desenvolvem TB, sendo o risco consideravelmente maior nos primeiros dois anos após a infecção (5,23). A progressão para a doença ativa depende da imunocompetência do hospedeiro (24); indivíduos infetados com HIV, ou que sejam afetados por fatores de risco como desnutrição, diabetes, tabagismo e consumo de álcool apresentam um maior risco (5). Além disso, pessoas que tiveram um episódio anterior de TB têm maior risco de desenvolver TB novamente (2).

A infecção primária não é diagnosticada na maior parte dos casos, uma vez que os sintomas são ligeiros, inespecíficos e normalmente resolvem-se espontaneamente. O aparecimento de manifestações clínicas é gradual e a duração varia de semanas a meses. A febre, os suores noturnos, a fraqueza, dores no peito e a perda de peso são alguns dos sintomas manifestados pelos doentes com TB pulmonar. A tosse persistente é o sintoma mais frequentemente relatado, com a presença de expectoração e hemoptise (1,25).

3 Diagnóstico

3.1.1 Tuberculose latente

De acordo com as *guidelines* emitidas pela *American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention*, o diagnóstico de TB latente é feito de acordo com a probabilidade de infecção por *Mtb* e a probabilidade de progressão para a doença ativa (26).

Em indivíduos a partir dos 5 anos de idade, que preencham os seguintes critérios: probabilidade de infecção por *Mtb* e risco de progressão para a doença ativa de nível baixo a intermédio, é recomendada a realização de um teste IGRA, em detrimento do teste de *Mantoux*. O teste de *Mantoux* é considerado uma alternativa aceitável quando o teste IGRA não está disponível ou é muito dispendioso. Em indivíduos a partir dos 5 anos de idade, em que exista probabilidade de infecção por *Mtb* e risco elevado de progressão para a doença ativa, tanto o teste IGRA como o teste de *Mantoux* podem ser realizados, como teste de diagnóstico de primeira linha. Em pessoas com probabilidade baixa de infecção por *Mtb* e baixo risco de progressão para a doença ativa, não é recomendada a realização do diagnóstico de TB latente (26).

Condições de imunocomprometimento, como seja a co-infecção por HIV, reduzem a sensibilidade do teste de *Mantoux* e teste IGRA (2,24). Apesar do teste IGRA ser mais específico que o teste de *Mantoux*, nenhum dos testes consegue diferenciar com precisão entre TB latente e TB ativa (2). Em indivíduos vacinados com a vacina BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*), o teste IGRA é superior ao teste de *Mantoux* (26).

3.1.2 Tuberculose ativa

Nos casos em que haja sinais e sintomas consistentes com TB, realizar uma avaliação clínica imediata é essencial para garantir um diagnóstico precoce e rápido. O diagnóstico de TB é sustentado pela história clínica e exame objetivo (27).

Apesar dos avanços no diagnóstico molecular, o *gold standard* para o diagnóstico definitivo de TB é a identificação de *Mtb* numa amostra clínica, quer através da identificação microscópica de BAAR ou através de exame cultural. A maior parte das amostras são do trato respiratório – expetoração, expetoração provocada, lavado brônquico, secreções brônquicas –, uma vez que a TB pulmonar é a apresentação mais comum (27).

A radiografia do tórax é uma ferramenta importante para a triagem e rastreio de TB, bem como para o diagnóstico de TB. Uma das principais limitações é que requer técnicos treinados e experientes para interpretar as imagens (5). As ferramentas imagiológicas podem ajudar a localizar as lesões cavitadas e permitem a aspiração guiada por imagem da lesão ou abscesso e biópsia de tecido para exame microbiológico. A escolha do método de diagnóstico ideal depende do contexto clínico, da capacidade laboratorial e dos recursos disponíveis (28).

O exame microscópico para pesquisa de BAAR, com a coloração de *Ziehl-Nielsen*, é o método de diagnóstico mais antigo utilizado no diagnóstico da TB. É um método simples, rápido e barato, apesar de ser pouco sensível (17,29). Outros métodos foram desenvolvidos para melhorar a sensibilidade e especificidade da deteção, incluindo a coloração fluorescente com auramina-rodamina. Esta técnica é mais rápida do que a coloração de *Ziehl-Neelsen* e aumenta a sensibilidade em quase 10% (29).

As *guidelines* emanadas pela *American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention* recomendam a pesquisa de BAAR numa amostra de expetoração em todos os doentes com suspeita de TB pulmonar (26). Por forma a aumentar a sensibilidade, é recomendada a colheita de 3 amostras sucessivas de expetoração, preferencialmente de manhã, em jejum, com 8 a 24 horas de intervalo (30).

O exame cultural é o *gold standard* para o diagnóstico laboratorial da TB, devido à sua elevada sensibilidade e especificidade. Permite a identificação da espécie de micobactéria, testar a sensibilidade aos antibióticos e monitorizar a resposta à terapêutica (29). No entanto, como desvantagens, requer várias semanas de incubação e exige instalações especializadas (17). Para o isolamento de *Mtb* a partir de amostras biológicas, dois meios de cultura podem ser utilizados: meio sólido e meio líquido. Entre os meios sólidos, o meio de *Löwenstein-Jensen* é amplamente utilizado. Os sistemas de cultura em meio líquido podem ser manuais, semi-automatizados ou automatizados, utilizando métodos de deteção colorimétricos ou fluorimétricos (29). Uma das vantagens dos sistemas de cultura em meio líquido, como o BACTEC MGIT 960, relativamente ao meio sólido, é o facto de permitirem que o tempo necessário para o isolamento e identificação de micobactérias seja reduzido (31).

Qualquer algoritmo, para testar amostras de doentes com suspeita de TB, deve incluir um teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT). É recomendada a realização de um NAAT em pelo menos uma amostra respiratória de doentes com sinais e sintomas consistentes com TB pulmonar, e os resultados devem ser relatados até 48 horas após a receção da amostra (31).

Estes testes fornecem uma detecção rápida da presença de *Mtb* diretamente na amostra, permitem um diagnóstico precoce de TB e início imediato da terapêutica. São mais sensíveis do que a pesquisa de BAAR e mais específicos, porque não detetam outras micobactérias que não *Mtb*. Existem dois NAATs comercializados: o *Hologic Amplified* MTD, que se baseia na amplificação baseada na transcrição, e o *Cepheid Xpert* MTB/RIF, que consiste num sistema automatizado de PCR em tempo real. (30).

4 Epidemiologia

4.1.1 Epidemiologia a nível mundial

A TB é uma das dez principais causas de morte em todo o mundo e a principal causa de morte por um único agente infeccioso. Atualmente, estima-se que um quarto da população esteja infetada com *Mtb* (5).

Em 2019, foram confirmados 10 milhões de novos casos de TB, dos quais 1.4 milhões resultaram em morte. A TB afeta todas as pessoas, independentemente da idade, mas cerca de 90% das pessoas que desenvolvem a doença são adultos. Os homens (com idade ≥ 15 anos) são o sexo mais afetado, e representaram 56% dos novos casos de TB em 2019; as mulheres representaram 32% e as crianças (< 15 anos) 12% (5).

Globalmente, tem-se verificado uma diminuição da taxa de incidência da TB – um decréscimo de 1.7% por ano, entre 2000 e 2019. A redução cumulativa entre 2015 e 2019 foi de 9%; a Região Europeia atingiu uma redução superior, de 19%, no mesmo período (5).

Os 30 países com maior carga de TB foram responsáveis por 86% dos novos casos em todo o mundo em 2019, e oito desses países representaram dois terços dos novos casos estimados: Índia, Indonésia, China, Filipinas, Paquistão, Nigéria, Bangladesh e África do Sul. Em 2019, 54 países tiveram uma baixa incidência de TB (< 10 casos por 100.000 habitantes por ano), principalmente na Região das Américas e na Europa, e alguns países do Mediterrâneo Oriental e Regiões do Pacífico Ocidental. A incidência foi de 150 a 400 casos por 100.000 habitantes na maioria dos 30 países com elevada carga de TB. No entanto, três países apresentaram taxas de incidência distintamente mais baixas - Brasil, China e Rússia (5) (Figura 3).

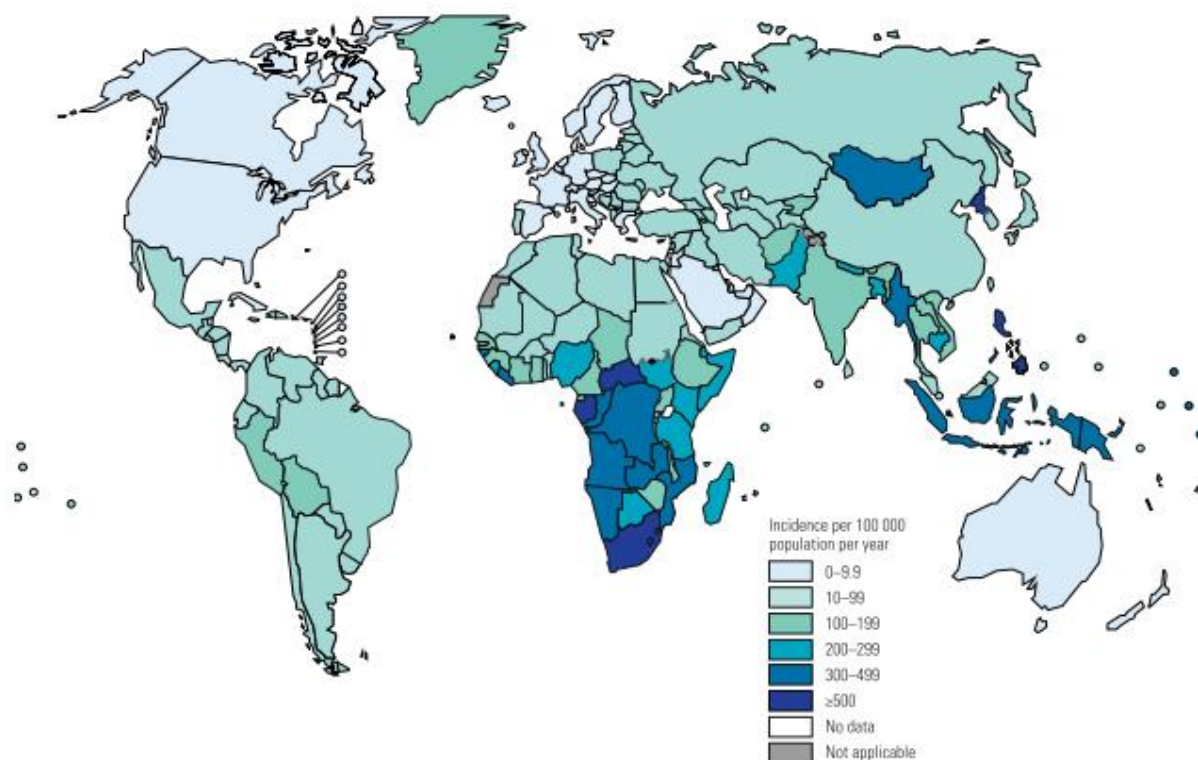


Figura 3 - Taxas de incidência mundiais de TB em 2019 (Adaptado de WHO, 2020).

O número absoluto de mortes por TB sofreu um decréscimo de 31%, no período 2000-2019, de 1.7 milhões para 1.2 milhões de mortes. A taxa de mortalidade diminuiu 45%, no mesmo período. A mortalidade da TB tem vindo a diminuir mundialmente; a redução cumulativa entre 2015 e 2019 foi 14%. Mais uma vez, a região europeia atingiu uma redução superior à mundial, no mesmo período, de 31%. A morbidade, a nível mundial, em 2019, foi 14%; inferior a 23% em 2000 e 16% em 2015 (5).

Em 2019, cerca de 83% das mortes por TB ocorreram nas regiões da África e do Sudeste Asiático; a Índia foi responsável por 36% das mortes. Mundialmente, o número de mortes por 100.000 habitantes, foi 16. Houve uma variação considerável entre os países, variando de menos de uma morte por 100.000 habitantes em muitos países desenvolvidos, a 40 ou mais mortes por 100.000 habitantes em grande parte da Região Africana e em dois outros países: República Democrática da Coreia e Papua-Nova Guiné (5) (Figura 4).

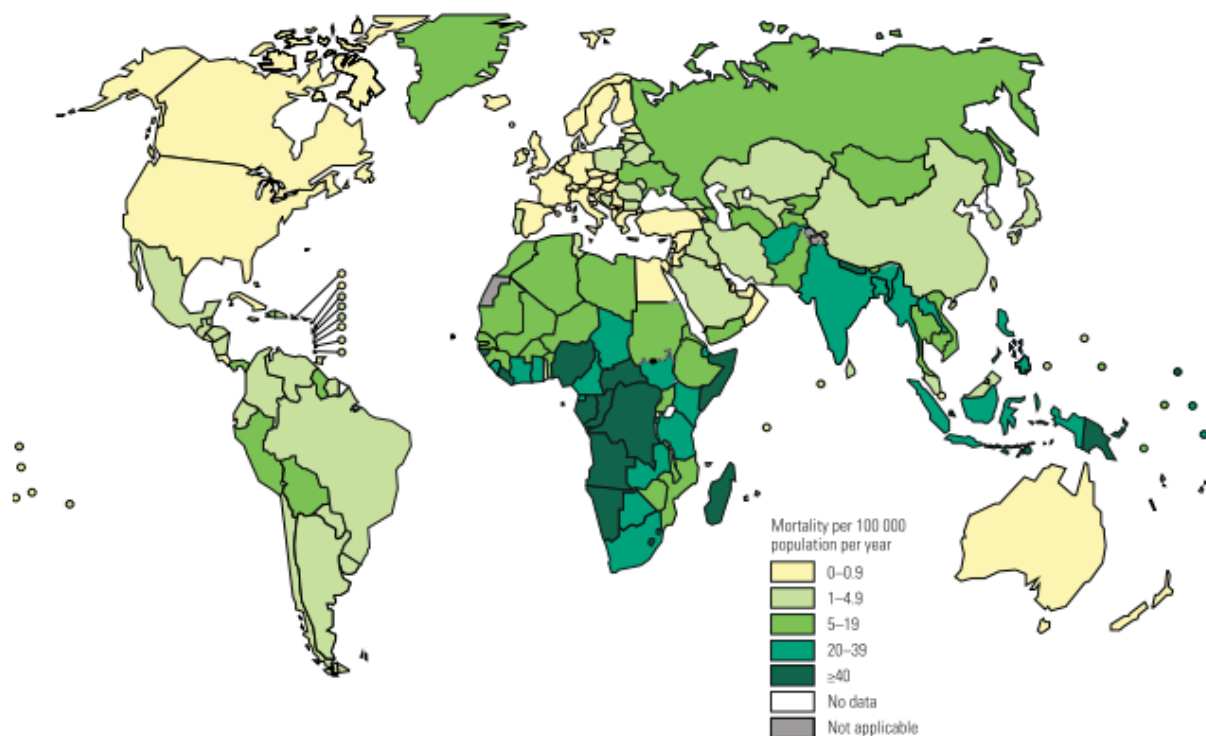


Figura 4 - Taxas de mortalidade mundiais por TB em 2019 (Adaptado de WHO, 2020).

Em 2019, 7.1 milhões de pessoas com TB foram relatadas como tendo sido diagnosticadas e notificadas; 58% eram homens, 34% eram mulheres e 8% eram crianças. Mundialmente, 57% dos casos de TB pulmonar foram sujeitos a confirmação microbiológica (5).

Muitos países registaram um aumento do número de indivíduos diagnosticados com TB desde 2013. Os maiores contribuidores para o aumento global foram a Índia e a Indonésia, os dois países que ocupam o primeiro e o segundo lugar a nível mundial, respetivamente, em termos de novos casos estimados anuais. Apesar do aumento nas notificações de casos de TB, ainda houve uma grande lacuna entre o número de pessoas recém-diagnosticadas e notificadas e os 10 milhões de novos casos de TB estimados em 2019. Essa lacuna deve-se a uma combinação de subnotificação de pessoas com diagnóstico de TB e subdiagnóstico de pessoas com TB (5).

Entre 2018 e 2019, 14.1 milhões de pessoas com TB foram tratadas e 6.3 milhões de pessoas iniciaram um tratamento preventivo para a TB. Na ausência de tratamento, a taxa de mortalidade por TB é alta; cerca de 70% dos indivíduos com TB pulmonar morreram 10 anos após o diagnóstico, na ausência de tratamento (5).

Na Região Europeia, no ano de 2018, foram notificados 52.862 casos de TB por 30 países da União Europeia, dos quais 87.9% foram reportados por 10 países: Roménia (representando 23% dos casos totais de TB notificados em 2018), Polónia, Alemanha, França, Reino Unido, Espanha, Itália, Portugal, Bulgária e Lituânia. Do total de 52.862 casos notificados, 63.1% corresponderam à população nativa do país relator, 34.5% foram em pessoas nascidas fora do país relator e 2.4% foram de origem desconhecida. A taxa de notificação foi maior no grupo etário dos 25-44 anos e foi duas vezes superior no sexo masculino relativamente ao sexo feminino (32).

4.1.2 Epidemiologia em Portugal

Em Portugal, tem-se observado uma diminuição progressiva e sustentada da incidência de TB, tendo sido atingido o limite de baixa incidência. Até à data de Maio de 2020, foram notificados 1741 casos de TB, que corresponde a uma taxa de notificação anual de 16.9 casos por 100.000 habitantes (33).

Em 2019, o número total de casos de TB foi 2000, de entre os quais 200 foram em indivíduos co-infetados com HIV. A taxa de incidência, nesse mesmo ano, foi de 19 casos por 100.000 habitantes. Portugal notificou 1771 casos de TB, sendo que 64% dos casos foram em indivíduos do sexo masculino. O número total de mortes, em indivíduos HIV negativos e HIV positivos, foi 211 (34). Foram identificados 45 casos de TB, de entre os quais 7 foram casos com formas graves de doença, nomeadamente quatro deles com forma meníngea. No mesmo ano, foram notificados 40 casos de TB em ambiente prisional, correspondendo a 2.3% do total de casos (33). A taxa de cobertura de tratamento foi de 87% e a morbilidade correspondeu a 11% (34).

Em 2018, Portugal notificou 2137 de casos de TB, o que equivale a uma taxa de incidência de 20.8 casos por 100.000 habitantes (32). O maior número de casos foi notificado nos distritos do Porto e Lisboa, correspondendo a 57.3% dos casos notificados totais. Relativamente à distribuição por sexo, 64% dos casos foram em indivíduos do sexo masculino e a idade média dos doentes foi 49 anos. A grande maioria dos casos de TB em Portugal corresponde à população nativa, no entanto, a proporção de casos em pessoas nascidas fora do país aumentou nos últimos anos. A taxa de incidência na população estrangeira foi equivalente a 83.7 casos por 100.000 habitantes, cerca de 4 vezes superior à incidência nacional (35).

5 Tratamento

5.1 Tuberculose suscetível

Segundo a OMS, são objetivos do tratamento da TB curar o doente e reestabelecer a qualidade de vida, evitar a morte por TB ativa ou os seus efeitos tardios, reduzir a transmissão para a comunidade, prevenir recidivas e evitar o desenvolvimento de resistências (36).

O tratamento da TB deverá ter em conta múltiplos aspetos, nomeadamente combinar atividade bactericida, atividade esterilizante e capacidade de prevenção de resistências (36).

O regime de tratamento de novos casos de TB consiste em duas fases. Na primeira (fase inicial ou intensiva), são administrados ao doente, durante dois meses, quatro fármacos de primeira linha: INH, RIF, pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB). Esta fase tem como objetivo reduzir o número de bactérias o mais rapidamente possível e prevenir resistências (36). Os doentes deixam de ser infecciosos após 2 semanas de tratamento, e a maioria que apresenta pesquisa de BAAR positiva, no final desta fase passa a ter microscopia negativa (3). Após a fase inicial, o tratamento prolonga-se por mais quatro meses (fase de continuação) com a utilização de dois fármacos: INH e RIF. Nesta fase, há eliminação dos bacilos remanescentes e a prevenção de recidivas (36). Os resultados de tratamento da TB, relatados à OMS, demonstraram taxas de sucesso de 85% (37).

A OMS recomenda a utilização de comprimidos em combinação de doses fixas, que torna menos frequentes os erros de prescrição, favorece a adesão à terapêutica e evita o aparecimento de resistência decorrente do uso em monoterapia. A administração da medicação deve ser em regime de Toma Observada Direta (36).

Um dos aspetos fundamentais que interfere com a adesão à terapêutica são os efeitos adversos da medicação, os quais devem ser mencionados aos doentes. Os efeitos adversos encontram-se enumerados na Tabela 1. Perante a ocorrência de efeitos adversos, devem ser tomadas medidas tais como confirmar a dose dos fármacos utilizados, excluir outras causas para os sinais e sintomas apresentados pelo doente, avaliar a gravidade dos mesmos e, se necessário, suspender os fármacos e, eventualmente, reintroduzi-los gradualmente perante a resolução do quadro (38).

Tabela 1 - Efeitos adversos da terapêutica da TB (38)

Fármaco	Principais efeitos adversos	Efeitos adversos raros
INH	Neuropatia periférica <i>Rash</i> cutâneo Hepatite Sonolência e letargia	Convulsões Psicose Artralgia Anemia
RIF	Gastrointestinais (dor abdominal, náuseas, vômitos) Hepatite Reação cutânea generalizada Púrpura trombocitopénica	Osteomalacia Colite pseudomembranosa Insuficiência renal aguda Anemia hemolítica
PZA	Artralgia Hepatite Gastrointestinais	Reações cutâneas Anemia sideroblástica
EMB	Nevrite retrobulbar	Reação cutânea generalizada Artralgia Neuropatia periférica

5.2 Tuberculose resistente

Mtb pode desenvolver resistência aos fármacos utilizados no tratamento da TB. Os casos de TB nos quais os bacilos de *Mtb* isolados não respondem a pelo menos dois fármacos essenciais para o tratamento da TB, INH e RIF, designam-se casos de MDR-TB (39).

O tratamento da TB resistente envolve o uso de fármacos de segunda linha que são simultaneamente mais caros e mais tóxicos, têm taxas de sucesso mais baixas e, portanto, necessitam de períodos de tratamento mais prolongados (5).

Os fármacos designados para o tratamento da TB resistente estão agrupados de acordo com a sua eficácia e experiência de uso (36), em três grupos (8). Os fármacos do grupo A são os mais

potentes e bem tolerados, sendo a sua utilização preferencial se a situação clínica o permitir. Deste grupo fazem parte as fluoroquinolonas (FQs) levofloxacina e moxifloxacina, a bedaquilina e o linezolid. A sua utilização é altamente recomendada, devido à sua eficácia e, por isso, devem ser incluídos em todos os regimes (8).

Na tabela 2, são apresentados os fármacos recomendados pela OMS para a terapêutica da TB resistente, agrupados de acordo com o seu risco e benefício.

Tabela 2 - Grupos de fármacos recomendados para a terapêutica da TB resistente (8)

Grupo	Fármaco
A	Levofloxacina ou Moxifloxacina Bedaquilina Linezolid
B	Clofazimina Cicloserina ou Terizidona
C (fármacos dispostos por ordem decrescente de recomendação)	EMB Delamanida PZA Imipenem/cilastatina ou Meropenem Amicacina ou Estreptomicina Etionamida ou Protionamida Ácido P-aminosalicílico (PAS)

O tratamento da MDR-TB é mais complexo e, por essa razão, tem uma duração mais prolongada (7). Para além disso, a taxa de sucesso é comparativamente menor, cerca de 57% (5,40). Normalmente, a duração destes regimes varia entre dezoito e vinte meses. Os regimes de tratamento da MDR-TB devem ser compostos pelo menos por quatro fármacos eficazes, que incluem todos os fármacos do grupo A e um fármaco do grupo B. Caso apenas seja possível efetuar um regime composto por um ou dois fármacos do grupo A, ambos os fármacos do grupo

B devem ser incluídos no regime. Caso não seja possível efetuar um regime composto somente por fármacos do grupo A e do grupo B, é recomendado adicionar fármacos do grupo C para completar o regime (8).

O regime de curta duração, entre nove e doze meses, é uma alternativa recomendada pela OMS, se forem satisfeitas condições específicas. Os doentes são elegíveis para este regime se foi excluída a resistência a fluoroquinolonas e agentes injetáveis de segunda linha e não foram previamente tratados com fármacos de segunda linha, por um período superior a um mês. Se for alocado apenas a doentes cuidadosamente selecionados, alcança-se a cura em mais de 85% dos casos. Este regime pode ser administrado a adultos, crianças e pessoas infetadas com HIV. Todavia, não é recomendado durante a gravidez e amamentação ou na TB extrapulmonar. O regime é dividido em duas fases: a fase intensiva, com uma duração que pode variar entre quatro e seis meses, inclui a canamicina, moxifloxacina, clofazimina, etionamida, PZA, EMB e INH em alta dose; a fase de continuação, com uma duração de cinco meses, inclui a moxifloxacina, clofazimina, PZA e EMB (8,41).

A utilização da canamicina e da capreomicina, nos regimes de tratamento da MDR-TB, não é recomendada. A amicacina pode ser incluída nos regimes de tratamento caso seja demonstrada suscetibilidade e seja possível monitorizar os efeitos adversos, em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos. Se a amicacina não estiver disponível, a estreptomicina é uma alternativa aceitável (8,39).

Os regimes de tratamento que incluem imipenem/cilastatina ou meropenem devem ser administrados com ácido clavulânico. O ácido clavulânico apenas existe formulado em conjunto com a amoxicilina e não deve ser usado para o tratamento da MDR-TB sem ser em combinação com imipenem/cilastatina ou meropenem (8,39).

A etionamida/protionamida e o PAS podem ser incluídos nos regimes de tratamento apenas caso os fármacos bedaquilina, linezolid, clofazimina ou delamanida não possam ser utilizados ou não haja outras alternativas superiores, uma vez que estão associados a toxicidade considerável (8,39).

6 Tuberculose multirresistente (MDR-TB)

Os casos de MDR-TB dificultam o tratamento da TB e, portanto, constituem um desafio considerável para os cuidados de saúde. A MDR-TB tem uma apresentação clínica semelhante à TB suscetível e, atualmente, tem menor probabilidade de ocorrer por transmissão primária. A TB pulmonar é a apresentação mais comum de casos de MDR-TB e, em casos de co-infecção por HIV ou outras causas de imunossupressão, podem estar presentes características de TB extrapulmonar. O tratamento da MDR-TB requer o uso de vários fármacos antituberculosos em combinação (28).

6.1 Diagnóstico

De acordo com as *guidelines* da OMS, a deteção de casos de MDR-TB requer confirmação microbiológica de TB, bem como a realização de Testes de Sensibilidade aos Antibióticos (TSA), com recurso a testes moleculares rápidos, métodos de cultura ou tecnologias de sequenciação genómica (5). A informação concedida pelos TSA permite orientar o tratamento, que é especialmente fundamental nas estirpes resistentes de TB (31).

Podemos suspeitar de um caso de MDR-TB quando, após um regime de tratamento adequado, a doença continua ativa e não se verifica melhoria dos sintomas, se verifica agravamento da doença, ou ainda, quando o doente em causa teve em contacto com outro doente com MDR-TB, é muito provável que desenvolva MDR-TB (42).

Uma crescente variedade de novas ferramentas tornou-se disponível nos últimos anos para o diagnóstico da MDR-TB, podendo ser utilizados métodos fenotípicos e métodos genotípicos (43).

Os métodos fenotípicos baseiam-se na cultura de *Mtb* na presença de antibióticos de modo a testar a sua suscetibilidade a uma Concentração Mínima Inibitória (CMI). A CMI representa a menor concentração de um antibiótico que inibe o crescimento visível de 95% dos microrganismos que nunca foram expostos a medicamentos antituberculosos, sendo que não inibe o crescimento de microrganismos resistentes (31).

Os testes fenotípicos usam métodos diretos, em que há inoculação da amostra diretamente sem necessitar de ser cultivado, ou métodos indiretos. Os métodos diretos são rápidos e de baixo custo, sem necessidade de equipamentos de laboratório avançados, o que torna o seu uso

adequado em regiões com recursos limitados. Exemplos destes testes incluem o ensaio da nitrato-redutase e a Observação Microscópica da Sensibilidade aos Fármacos (MODS). Nos métodos indiretos é necessário que o isolado seja cultivado e, de seguida, inoculado em meio sólido ou líquido, o que leva a um atraso considerável nos resultados (44). O longo tempo de espera até obtenção dos resultados implica o risco de doentes serem tratados com regimes inadequados nesse intervalo, promovendo a seleção de linhagens resistentes. O rápido diagnóstico pode melhorar o prognóstico e impedir a emergência e propagação de resistência (45).

Os métodos genotípicos detetam mutações específicas em genes associados a resistência aos fármacos antituberculosos (31). Estas técnicas apresentam como vantagens a rapidez de obtenção dos resultados, bem como a facilidade de manuseamento e não exigem precauções de biossegurança. No entanto, não excluem a realização de testes fenotípicos, pois a “resistência genotípica” nem sempre se apresenta como “resistência fenotípica”. A utilidade clínica destes ensaios depende do conhecimento das mutações genéticas envolvidas no surgimento da resistência (43,44).

Atualmente, existem dois tipos de ensaios genotípicos relevantes: o *Xpert* MTB/RIF, já referido anteriormente, e os *Line Probe Assays* (LPAs). Recentemente, a nova versão do ensaio *Xpert* MTB/RIF foi aprovado pela OMS - *Xpert* MTB/RIF Ultra. A sensibilidade é superior à versão anterior, mas a especificidade é ligeiramente inferior; no entanto, não existem diferenças significativas na capacidade de deteção da resistência à RIF (43,44). Os LPAs baseiam-se na amplificação do material genético de *Mtb* por PCR e hibridação com sondas oligonucleotídicas específicas, posteriormente detetada por um método colorimétrico (44). Os LPAs são amplamente utilizados para a deteção de mutações que conferem resistência a fármacos como a RIF, INH, FQs e fármacos injetáveis de segunda linha. Outro tipo de ensaio genotípico é a sequenciação do genoma, uma tecnologia promissora que permite a deteção simultânea de mutações genéticas que conferem resistência a todos os fármacos (43).

6.2 Epidemiologia

De acordo com o relatório da OMS, em 2019 cerca de meio milhão de pessoas, desenvolveram TB monorresistente à RIF, dos quais 78% se tratou de MDR-TB. Estima-se que 3.3% dos novos casos de TB e 18% dos casos previamente tratados eram casos de MDR-TB. A taxa de

incidência mundial foi 6.1 casos por 100.000 habitantes. Os países com maior incidência de MDR-TB foram a Índia, China e Rússia, sendo que a maior proporção de casos ocorreu na antiga União Soviética. O número estimado de mortes por MDR-TB foi 182.000 (5).

Na Europa, 17% dos novos casos de TB e 52% dos casos previamente tratados eram casos de MDR-TB. O número absoluto de casos de MDR-TB foi 70.000, que corresponde a uma taxa de incidência de 7.5 casos por 100.000 habitantes. A percentagem de casos de TB monorresistente à RIF, que se tratavam de MDR-TB, foi 86% (5).

Mundialmente em 2019, 61% dos casos de TB pulmonar, confirmados microbiologicamente e notificados, foram testados para a resistência à RIF. Foram detetados e notificados 206.030 casos com MDR-TB, um aumento de 10% comparativamente a 2018. O número global de casos de MDR-TB notificados correspondeu a 44% dos casos incidentes de MDR-TB. Diminuir esta grande lacuna exige melhorias na detecção de TB, na percentagem de casos de TB com confirmação microbiológica e na expansão da cobertura de TSA (5).

O número de casos reportados como tendo recebido tratamento para a MDR-TB, isto é, regimes com fármacos de segunda linha, foi 177.099. Este valor corresponde apenas a 38% dos casos incidentes e a 86% dos casos detetados e notificados de MDR-TB. Com o aumento do uso do NAAT *Xpert* MTB/RIF, em simultâneo para o diagnóstico de TB e para a detecção de resistência à RIF, o número de casos de MDR-TB detetados e notificados tem vindo a aumentar (5).

Em Portugal, em 2019, 26 casos de TB tinham critérios de multirresistência, dos quais apenas 9 foram confirmados laboratorialmente. Estima-se que 0.98% dos novos casos de TB e 6.9% dos casos previamente tratados eram casos de MDR-TB. A taxa de incidência foi 0.25 casos por 100.000 habitantes. No que diz respeito aos casos de TB pulmonar confirmados microbiologicamente, apenas 46%, quer dos novos casos, quer dos casos previamente tratados, foram testados para a resistência à RIF. O número de casos reportados como tendo recebido tratamento para a MDR-TB foi 8. O sucesso terapêutico em 2017, entre os casos de MDR-TB que iniciaram regimes de tratamento com fármacos de segunda linha, foi de 77% (34).

6.3 Resistência: causas, mecanismos e fatores de risco

A emergência da resistência aos antibióticos reduz as opções terapêuticas das patologias provocadas por esses agentes, acarretando consequências tais como o aumento da morbidade, mortalidade e custos dos cuidados de saúde associados. A resistência pode ser natural, quando

é inerente à espécie bacteriana, ou adquirida, quando está relacionada com o uso dos antibióticos (46).

A origem e amplificação da problemática da MDR-TB deve-se a diversos fatores, tais como: tratamento inadequado ou incompleto, falta de adesão à terapêutica, inacessibilidade a tratamento adequado e atraso no diagnóstico, que culmina na transmissão de estirpes resistentes (47). No entanto, é progressivamente mais evidente que estes fatores por si só são insuficientes para explicar a evolução da resistência. É reconhecido que os fatores relacionados com o hospedeiro e o agente da TB influenciam de igual modo o surgimento de resistência (48).

Os fatores de risco associados à MDR-TB incluem tratamento prévio com fármacos antituberculosos, contacto com indivíduos com MDR-TB, ser residente ou imigrante de regiões com elevada prevalência de MDR-TB ou viver em contextos de transmissão facilitada como prisões, abrigos, hospitais ou outras instituições (47).

Mtb pode desenvolver resistência aos fármacos através de resistência genética ou resistência fenotípica. A resistência genética deve-se a mutações genéticas em bactérias em replicação, ao passo que a resistência fenotípica, também intitulada de tolerância, é consequência de alterações epigenéticas na expressão génica e modificação de proteínas em bactérias que não se encontram em fase replicativa. A resistência genética é o mecanismo predominante na MDR-TB (49).

As bactérias adquirem vulgarmente resistência genética a antibióticos por meio de mutações genéticas ou transferência horizontal de genes (50). No entanto, a transferência horizontal de genes por meio de elementos genéticos móveis não é relatada em *Mtb* (48,50,51). As espécies resistentes evoluem devido à exposição contínua a antibióticos durante os longos regimes de tratamento ou abandono dos regimes. Portanto, a concentração de fármaco é o principal determinante das mutações associadas à resistência (50).

As micobactérias são conhecidas pela sua resistência intrínseca a uma ampla variedade de antibióticos, sendo tal característica atribuída principalmente à composição e estrutura da parede celular. A parede celular das bactérias Gram-positivas é mais espessa e mais hidrofóbica, tornando-a extremamente impermeável (Figura 5). Por outro lado, após penetrar a parede celular, os antibióticos podem ser clivados por enzimas, alterando a sua estrutura química e tornando-os ineficazes. Um dos exemplos mais relevantes é a degradação dos antibióticos beta-lactâmicos por beta-lactamases. O genoma de *Mtb* codifica para uma beta-lactamase de classe A, segundo a classificação de Ambler (*BlaC*), que se trata de uma beta-lactamase de espectro alargado. Além do mais, foram identificadas inúmeras bombas de efluxo em *Mtb*; no entanto,

a sua relevância clínica na resistência não se encontra ainda bem esclarecida (48). Em resumo, a resistência intrínseca de *Mtb* ocorre por vários mecanismos, nomeadamente por impermeabilidade da parede celular, bombas de efluxo, degradação e modificação de fármacos ou alteração dos alvos farmacológicos (50).

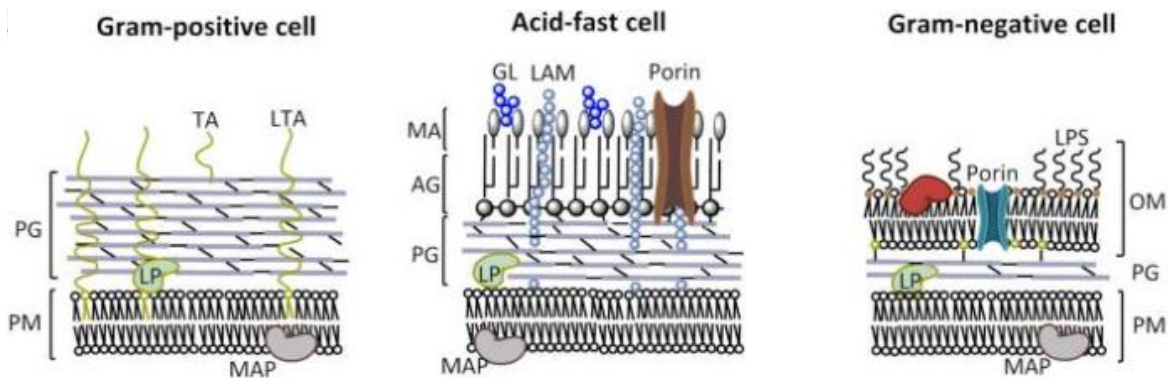


Figura 5 – Comparação da parede celular das bactérias Gram-positivas, BAAR e bactérias Gram-negativas (Adaptado de Maitra *et al.*, 2019)

A capacidade de uma pequena subpopulação de *Mtb* tolerar os antibióticos e sobreviver durante o tratamento aumenta a duração do mesmo. As estirpes com esta tolerância são referidas como "persistentes" e são fisiologicamente e metabolicamente inativas. As bactérias "persistentes" sobrevivem ao tratamento atingindo um estado dormência, ou seja, um estado de não replicação, com atividade metabólica muito baixa ou quase ausente. Ao contrário da resistência intrínseca e adquirida, a tolerância fenotípica de *Mtb* envolve apenas atividades metabólicas ou fisiológicas reduzidas (50).

6.4 Desafio clínico da MDR-TB

A estratégia para reduzir a carga global da TB (*The End TB Strategy*), estabelecida pela OMS, define uma visão para reduzir a incidência da TB em 90% e o número de mortes por TB em 95% (comparativamente a 2015) até 2035 e, em última instância, eliminar a TB como um problema de saúde pública global. O desenvolvimento de estirpes resistentes tornou o objetivo de controlar a TB mais ambicioso e continua a ser uma ameaça à saúde pública, afetando os cuidados e a prevenção global da TB (5).

A MDR-TB é mais difícil de diagnosticar, tratar e prevenir (52). O diagnóstico de resistência aos fármacos antituberculosos constitui um desafio, em particular para os sistemas laboratoriais

de países em desenvolvimento. A capacidade de diagnóstico nestes locais é limitada, apesar de extremamente necessária para o controlo global da TB (53). O tratamento da MDR-TB é mais complexo e, por essa razão, trata-se de um tratamento com mais efeitos adversos, mais dispendioso e com uma duração mais prolongada (7). Intervenções preventivas, que reduzem o número de indivíduos com TB suscetível que necessitam de novo tratamento, auxiliam a prevenção da MDR-TB, uma vez que reduzem o reservatório a partir do qual a resistência adquirida se pode desenvolver (52).

A gestão clínica da MDR-TB é complexa, exigindo muitas vezes uma abordagem multidisciplinar (28). Na ausência de ferramentas de diagnóstico eficazes e novas intervenções terapêuticas, o controlo da MDR-TB será extremamente difícil. Deverá ser feito um esforço para reduzir o tempo necessário para o diagnóstico, em conjunto com medidas que garantam um rápido início do tratamento, diminuindo a sua transmissão; assegurar que os doentes com doença ativa são rapidamente identificados e tratados com fármacos para os quais a estirpe de *Mtb* isolada seja sensível; melhorar a adesão dos doentes aos fármacos antituberculosos e garantir o seguimento ao longo dos regimes de tratamento; garantir a equidade de acesso a tratamento e diagnóstico (52).

Outro motivo de apreensão é o surgimento de Tuberculose Extremamente Resistente (XDR-TB), causada por bacilos de *Mtb* que apresentam resistência à INH e RIF, bem como resistência adicional às FQs e a pelo menos um agente injetável de segunda linha. As opções terapêuticas da MDR-TB são limitadas, portanto é necessário interromper a propagação de resistência, evitando a propagação de XDR-TB, cujos dados acerca do tratamento são limitados, sendo os regimes ainda mais dispendiosos e as taxas de sucesso inferiores (45). Os regimes de tratamento nestes casos são mais desafiantes de conceber. Em primeiro lugar, em casos de tratamento prévio para a MDR-TB, existem posteriormente menos fármacos disponíveis para um regime eficaz. Em segundo lugar, em países em desenvolvimento, onde a frequência de resistência é frequentemente mais alta, fármacos como a moxifloxacina e a linezolid não estão disponíveis (54). Por último, a falta de novos fármacos antituberculosos torna também o tratamento da TB resistente num desafio. Novos regimes de tratamento não estarão disponíveis nos próximos anos, daí a relevância de preservar a eficácia dos medicamentos atuais, assegurando que nenhum medicamento de segunda linha é utilizado sem supervisão adequada (55).

7 Racional do uso de Antibióticos Beta-lactâmicos na MDR-TB

7.1 Antibióticos Beta-lactâmicos: classificação e mecanismo de ação

Os beta-lactâmicos são a classe de antibióticos mais prescrita e têm inúmeras indicações clínicas. Do ponto de vista bioquímico, apresentam um anel beta-lactâmico composto por um átomo de azoto e três átomos de carbono, que é altamente reativo (Figura 6). A classe de antibióticos beta-lactâmicos divide-se nas seguintes subclasses: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactams. Os inibidores das beta-lactamases inativam principalmente as beta-lactamases que apresentam um resíduo serina no seu centro ativo. Exemplos incluem o ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam (56).

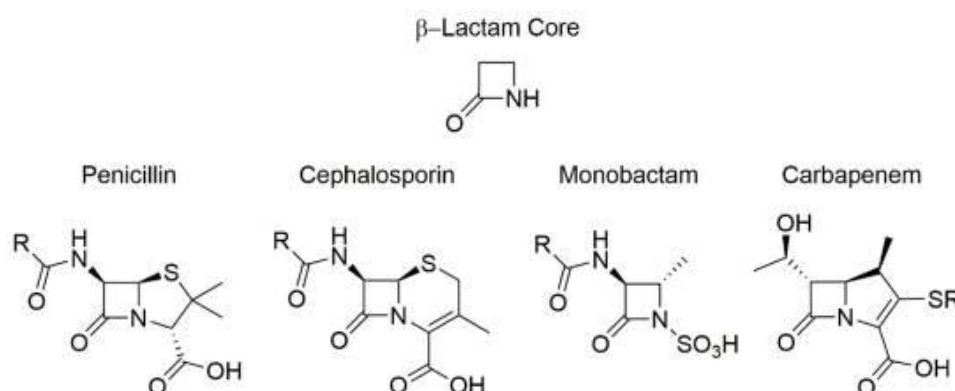


Figura 6 – Antibióticos beta-lactâmicos: estrutura e subclasses (Adaptado de Story-Roller, 2018)

Os antibióticos beta-lactâmicos são agentes bactericidas, cujo mecanismo de ação consiste na inibição da síntese da parede celular bacteriana, através da ligação a PBPs, enzimas envolvidas nas etapas terminais do *cross-linking* do PG. A formação de uma ligação covalente entre a molécula de antibiótico e as PBPs inibe o domínio transpeptidase destas enzimas e impede o *cross-link* do PG, interrompendo a síntese da parede celular e culminando, inevitavelmente, em lise celular. Cada espécie bacteriana tem o seu próprio conjunto distinto de PBPs. Pelo menos uma PBP é considerada essencial em cada espécie, com especificidade para a ligação a antibióticos beta-lactâmicos que varia entre cada espécie e cada classe de antibióticos beta-lactâmicos (57). Estudos demonstram que foram identificadas pelo menos 4 PBPs em *Mtb*. Os

antibióticos beta-lactâmicos apresentam uma elevada afinidade para a PBP1 e 2; a maior parte apresenta elevada afinidade para a PBP3 e baixa afinidade para a PBP4 (58).

Os mecanismos de resistência aos antibióticos beta-lactâmicos inerentes ao *Mtb* são a impermeabilidade da parede celular, a presença de bombas de efluxo, a própria versatilidade desta bactéria no que diz respeito à síntese de estruturas alternativas de PG, bem como a expressão de uma beta-lactamase (BlaC) (59). A maioria das bactérias forma ligações 3 → 4 através de D,D-transpeptidases (também conhecidas como PBPs) para efetuar o *cross-link* dos monómeros de PG. No entanto, em *Mtb*, cerca de 80% das ligações são do tipo 3 → 3 e são formadas por Ldts (60). A não reatividade intrínseca das Ldts à maior parte dos antibióticos beta-lactâmicos e o aumento da dependência da L,D-transpeptidação devido à exposição aos antibióticos beta-lactâmicos, assim como a reatividade como substratos da BlaC, explicam a falência terapêutica destes compostos. Por essas razões, os antibióticos beta-lactâmicos nunca estiveram entre os fármacos usados para o tratamento da TB. No entanto, o surgimento de estirpes resistentes bem como de estudos que demonstram vantagens na utilização destes fármacos contra o *Mtb*, justificou a reconsideração da sua utilização (59).

7.2 Aplicação clínica

Até há pouco tempo, os antibióticos beta-lactâmicos não eram considerados no tratamento da TB, devido à expressão da BlaC (61,62). No entanto, essa barreira pode ser ultrapassada através da adição de um inibidor das beta-lactamases ou pelo uso de fármacos que são resistentes à inativação pela BlaC, como os carbapenemos. Idealmente, ambas as soluções podem ser postas em prática, através da combinação de um carbapenemo com um inibidor das beta-lactamases (63). Foi demonstrado que a BlaC é irreversivelmente inativada por inibidores das beta-lactamases, em particular o ácido clavulânico. A combinação de antibióticos beta-lactâmicos com um inibidor das beta-lactamases demonstrou um efeito bactericida contra *Mtb* em fase replicativa e formas dormentes, o que motivou o aparecimento de ensaios clínicos que estão a explorar essas associações (61,62).

7.2.1 Carbapenemos: evidência de eficácia

De entre as diferentes subclasses de antibióticos beta-lactâmicos estudadas relativamente à sua potencial aplicação no tratamento da MDR-TB, apenas os carbapenemos se destacaram como

inibidores potentes na MDR-TB. Por conseguinte, diversos carbapenemos têm sido testados quanto à sua eficácia no contexto clínico da MDR-TB e estão atualmente em várias fases de ensaios clínicos, em combinação com outros medicamentos antituberculosos (64–66) (Tabela 3).

A capacidade única dos carbapenemos serem resistentes à inativação pela BlaC, bem com a sua atividade contra as características únicas da parede celular de *Mtb*, torna-os excelentes alternativas terapêuticas para a MDR-TB (50). A resistência à hidrólise pela BlaC, do ponto de vista bioquímico, deve-se ao facto dos carbapenemos serem compostos zwitteriônicos que atuam como “substratos lentos”, com um passo de acilação rápido, seguido por um passo de desacilação muito lento, aprisionando a enzima num estado intermediário (66,67). A adição de um inibidor das beta-lactamases fornece benefícios adicionais, aumentando a potência de alguns carbapenemos (63). Por outro lado, ao contrário de outros antibióticos beta-lactâmicos, os carbapenemos inativam não só as Ldts, como também têm excelente atividade contra várias PBPs essenciais de *Mtb* (50,66).

Os resultados das coortes tratadas com carbapenemos foram geralmente superiores aos reportados na literatura. A taxa de sucesso do tratamento, na maior coorte de casos de MDR-TB disponível na literatura, foi levemente superior a 60%. Nas coortes nas quais foram usados carbapenemos como parte do tratamento, a taxa de sucesso variou entre 57,3 e 80,3% (64).

O uso de carbapenemos na TB tem sido limitado, pois o tratamento é reservado apenas para uma pequena amostra de doentes com MDR/XDR-TB, com uma apresentação grave e prolongada da doença e quando houve falha do tratamento de segunda linha (66). Além do mais, os custos elevados, a falta de formulações orais e a disponibilidade variável no mercado limitam a sua utilização mundialmente (63). Em contrapartida, os antibióticos beta-lactâmicos têm a vantagem de terem segurança demonstrada numa ampla população, incluindo crianças e doentes infetados com HIV (68).

Tabela 3 – Carbapenemos atualmente em ensaios clínicos (69)

Número de identificação do ensaio (ClinicalTrials.gov)	Carbapenemo administrado	Descrição do estudo
NCT02349841	Meropenem Faropenem	Avaliação da atividade bactericida precoce, segurança, tolerabilidade e farmacocinética do meropenem e do faropenem, em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico, em indivíduos com diagnóstico recente de TB pulmonar, com o objetivo de selecionar o fármaco e a via de administração apropriada
NCT03174184	Meropenem	Determinação, em indivíduos com TB pulmonar com ou sem mutações no gene <i>rpoB</i> que conferem resistência à RIF, da hipótese da atividade bactericida precoce da combinação de meropenem e amoxicilina/ácido clavulânico mais RIF ser superior à combinação de meropenem e amoxicilina/ácido clavulânico sem RIF
NCT03237182	Meropenem Imipenem	Comparação da taxa de sucesso de um regime individualizado derivado da sequenciação do genoma de <i>Mtb</i> em relação a um regime padrão baseado nas diretrizes nacionais sul-africanas
NCT04629378	Meropenem	Determinação da atividade bactericida precoce e segurança do meropenem em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico e PZA ou bedaquilina
NCT03625739	Imipenem	Estudo da farmacocinética de fármacos antituberculosos em crianças com TB. Correlação da terapêutica com a eficácia e efeitos adversos em crianças
NCT01730664	Ertapenem	Avaliação da farmacocinética do ertapenem em indivíduos com TB
NCT02393586	Faropenem	Avaliação da atividade bactericida do faropenem contra o <i>Mtb</i> , em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico, em voluntários saudáveis

7.2.1.1 Meropenem

Depois de Hugonnet et al. (62) demonstrarem que o meropenem em associação com o ácido clavulânico é eficaz contra *Mtb*, houve um enorme progresso na reutilização dos carbapenemos para o tratamento MDR-/XDR-TB.

O estudo que avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade de regimes contendo meropenem em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico foi um estudo caso-controle com 37 doentes, que receberam meropenem em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico como parte de um regime contendo linezolide. Este foi o primeiro estudo que demonstrou o valor terapêutico acrescentado do meropenem em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico num regime contendo fármacos antituberculosos. Para além disso, demonstrou que o meropenem em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico contribui para a eficácia do regime de tratamento da MDR/XDR-TB (taxa de conversão de microscopia da expectoração de 87,5% e taxa de conversão de cultura da expectoração de 83,8% vs. 56,3% e 62,5%, respetivamente, no grupo controle, após 90 dias de tratamento) (70).

Outro ensaio clínico foi realizado, onde foi avaliada a eficácia e a segurança de regimes contendo meropenem em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico na MDR-TB e XDR-TB (71). Neste estudo, foram observadas taxas de sucesso do tratamento superiores ao que fora anteriormente alcançado no maior estudo de coorte observacional disponível na literatura (46,8% vs. 40%) (72,73). Noutro estudo, que avaliou a atividade bactericida precoce do meropenem em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico em doentes com TB, esta associação exibiu atividade bactericida desejável (Tabela 3 – NCT02349841) (68).

Um ensaio clínico de fase 2 está em curso para avaliar a atividade bactericida precoce da RIF em combinação com o meropenem e a amoxicilina/ácido clavulânico, em adultos com TB resistente à RIF (Tabela 3 – NCT03174184). Um ensaio clínico de fase 4, patrocinado pelo *Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa* (Tabela 3 – NCT03237182), está atualmente em curso para desenvolver uma estratégia de tratamento individualizado para a TB resistente. Os resultados dos três ensaios clínicos estão atualmente pendentes.

Um ensaio clínico, patrocinado pela *TASK Applied Science*, está a recrutar voluntários com o objetivo de estudar a atividade bactericida precoce, bem como a segurança, do meropenem em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico e PZA ou bedaquilina (Tabela 3 - NCT04629378).

7.2.1.2 Imipenem

A primeira avaliação clínica da eficácia do imipenem contra a TB incluiu dez doentes com isolados de *Mtb* resistentes à INH e à RIF. Neste estudo, foi relatado que o imipenem tem atividade contra MDR-TB, sustentando esse facto com dados clínicos e dados experimentais em animais, sugerindo que o imipenem é suscetível de ser clinicamente útil em doentes infetados com MDR-TB (74).

Um estudo comparativo entre os regimes imipenem em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico e meropenem em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico foi realizado para comparar as suas eficácias relativas. O grupo tratado com o regime meropenem em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico obteve melhores resultados em comparação com o grupo tratado com o regime imipenem em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico (75). Em concreto, as taxas de conversão de cultura e as taxas de sucesso do tratamento foram significativamente maiores com o meropenem em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico (71). Ambos os regimes foram bem tolerados, com efeitos adversos mínimos. O imipenem é, no entanto, mais barato que o meropenem e é mais viável economicamente em países em desenvolvimento (75).

Um estudo observacional prospetivo avaliou a administração de imipenem em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico, em 12 doentes, 11 dos quais recebiam concomitante um regime contendo linezolid. Todos os doentes apresentaram conversão de microscopia e cultura de expetoração ao fim de 180 dias, sugerindo que os regimes contendo imipenem em combinação com amoxicilina/ácido clavulânico e linezolid podem ser usados com segurança e com resultados satisfatórios para tratar doentes com MDR- e XDR-TB. Não foram reportados efeitos adversos (76).

Um ensaio clínico, patrocinado pelo *Beijing Children's Hospital*, está a recrutar voluntários com o objetivo de estudar a farmacocinética de fármacos antituberculosos em crianças com TB, incluindo o imipenem (Tabela 3 – NCT03625739).

7.2.1.3 Ertapenem

O primeiro estudo clínico do ertapenem para o tratamento da TB foi publicado em 2016 (77). Os dados farmacológicos indicam que o ertapenem tem um tempo de semivida longo,

permitindo uma administração única diária, em comparação com a administração três vezes ao dia do meropenem ou imipenem (77,78).

Num estudo observacional retrospectivo, foi avaliada a administração de ertapenem em 18 doentes com suspeita de MDR-TB. Destes, 15 tiveram resultados satisfatórios e ficaram curados; 3 doentes interromperam o tratamento, devido a efeitos adversos não relacionados com o ertapenem. No geral, o tratamento com ertapenem foi bem tolerado e demonstrou um perfil farmacocinético e farmacodinâmico favorável, sugerindo que este fármaco é uma alternativa promissora para o tratamento da MDR-TB (79).

Um ensaio clínico de fase 2, que contempla o estudo da farmacocinética e farmacodinâmica do ertapenem em doentes com TB, foi recentemente concluído pela *University Medical Center Groningen* (Tabela 3 – NCT01730664).

7.2.1.4 Faropenem

O faropenem é um carbapenemo oral de nova geração, que demonstrou eficácia contra *Mtb*, *in vitro* e *in vivo*, com atividade bactericida superior ao meropenem (80).

Dois ensaios clínicos, que incluíam o faropenem, foram recentemente concluídos: um ensaio de fase 1 pelo *National University Hospital*, Singapura (Tabela 3 – NCT02393586) e um ensaio de fase 2 pela *TASK Foundation NPC* (Tabela 3 – NCT02349841). Ambos os ensaios avaliaram a atividade antituberculosa e a farmacocinética do faropenem em sinergia com a amoxicilina/ácido clavulânico.

7.2.1.5 Biapenem

Até agora, não existem dados publicados sobre o uso clínico do biapenem, no entanto este demonstrou ter atividade bactericida contra *Mtb*, *in vitro* e *in vivo* (81–86).

7.2.1.6 Tebipenem

Embora o tebipenem esteja incluído em poucos estudos para o tratamento da TB, este parece exibir atividade antituberculosa *in vitro*, com maior eficácia observada conjuntamente com o ácido clavulânico (83,87).

8 Conclusões

Os antibióticos beta-lactâmicos são os antibióticos mais largamente utilizados à escala mundial, todavia, só recentemente se destacou a sua atividade na MDR-TB e os efeitos sinérgicos dos inibidores das beta-lactamases. Esta classe de antibióticos foi investigada nos últimos anos devido à escassez de novas opções terapêuticas para o tratamento da TB resistente.

Os carbapenemos têm como alvo as características únicas da parede celular micobacteriana, são substratos fracos para a beta-lactamase micobacteriana (*BlaC*) e podem inibir diretamente a *BlaC*. A adição de um inibidor das beta-lactamases fornece benefícios adicionais. O uso de carbapenemos na TB evidencia que, à medida que melhor se compreende as características de *Mtb*, podemos explorar outros fármacos para adicionar ao arsenal terapêutico da TB.

Até ao momento, os carbapenemos meropenem, imipenem e ertapenem têm sido estudados, em sinergia com o ácido clavulânico, em doentes com MDR- e XDR-TB. O faropenem, um carbapenemo de nova geração, foi clinicamente testado num número limitado de doentes, em combinação com outros medicamentos antituberculosos. Não há ainda dados publicados sobre o uso clínico de tebipenem ou biapenem, no entanto, a sua eficácia foi estudada *in vitro* ou *in vivo* em modelos pré-clínicos. Não existe evidência suficiente para selecionar um carbapenemo em concreto entre os diferentes compostos existentes. A escolha deve ser baseada em aspetos clínicos e económicos.

Existem dados pré-clínicos e clínicos limitados sobre o uso de carbapenemos em combinação com medicamentos antituberculosos convencionais. Devem ser realizadas avaliações *in vivo* mais rigorosas para identificar dosagens otimizadas. Os estudos clínicos têm uma série de limitações, já que os carbapenemos são atualmente reservados para o tratamento de uma pequena porção de doentes com TB, com uma apresentação grave da doença e quando houve falha do tratamento de segunda linha. Para além disso, não há randomização, a população é limitada, os regimes não são padronizados e a dosagem e duração dos regimes são variáveis.

A maioria dos carbapenemos existentes são administrados por via intravenosa, o que é uma limitação em ambiente clínico, especialmente em áreas com recursos limitados. Além do mais, os carbapenemos são agentes de espectro alargado e o seu uso persistente pode aumentar o risco de resistência a outros organismos.

Um ênfase particular deve ser dado ao desenvolvimento de carbapenemos orais, uma vez que ambas as formulações orais atualmente disponíveis, tebipenem e faropenem, demonstraram

atividade contra *Mtb*. Esforços para modificar os carbapenemos podem fornecer compostos mais eficazes, estáveis e específicos contra *Mtb*.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Tuberculosis. [citado 16 de Dezembro de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
2. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet* (London, England). 20 de Abril de 2019;393(10181):1642–56.
3. Harries AD, Dye C. Tuberculosis. *Ann Trop Med Parasitol*. Abril de 2006;100(5–6):415–31.
4. Pezzella AT. History of Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg Clin*. Fevereiro de 2019;29(1):1–17.
5. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva; Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
6. Agenda 2030: Objetivos para o Desenvolvimento Sustentável. [citado 3 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://www.ods.pt/>
7. Rendon A, Tiberi S, Scardigli A, D’Ambrosio L, Centis R, Caminero JA, et al. Classification of drugs to treat multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): evidence and perspectives. *J Thorac Dis*. Outubro de 2016;8(10):2666–71.
8. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. Story-Roller E, Lamichhane G. Have we realized the full potential of β -lactams for treating drug-resistant TB? *IUBMB Life*. 2018;70(9):881–8.
10. Sakamoto K. The Pathology of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Vet Pathol*. 18 de Maio de 2012;49(3):423–39.
11. Lee RE, Brennan PJ, Besra GS. Mycobacterium tuberculosis Cell Envelope. Em 1996. p. 1–27. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-80166-2_1
12. Payeur JB. Mycobacterium. Em: *Encyclopedia of Food Microbiology*. Elsevier; 2014. p. 841–53. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123847300002299>
13. Abrahams KA, Besra GS. Mycobacterial cell wall biosynthesis: a multifaceted antibiotic

- target. *Parasitology*. 2018;145(2):116–33.
14. Alderwick LJ, Harrison J, Lloyd GS, Birch HL. The Mycobacterial Cell Wall--Peptidoglycan and Arabinogalactan. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 27 de Março de 2015;5(8).
 15. Maitra A, Munshi T, Healy J, Martin LT, Vollmer W, Keep NH, et al. Cell wall peptidoglycan in *Mycobacterium tuberculosis*: An Achilles' heel for the TB-causing pathogen. *FEMS Microbiol Rev*. 1 de Setembro de 2019;43(5):548–75.
 16. Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustomjee R, Gandhi N, Mathema B, et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis*. 3 de Novembro de 2017;216(suppl_6):629–35.
 17. Guinn KM, Rubin EJ. Tuberculosis: Just the FAQs. Darwin KH, editor. *MBio*. 19 de Dezembro de 2017;8(6):1–14.
 18. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. Champion EW, editor. *N Engl J Med*. 28 de Maio de 2015;372(22):2127–35.
 19. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet*. Julho de 2011;378(9785):57–72.
 20. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16076.
 21. Smith I. *Mycobacterium tuberculosis* Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence. *Clin Microbiol Rev*. Julho de 2003;16(3):463–96.
 22. Lee JY. Diagnosis and Treatment of Extrapulmonary Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015;78(2):47.
 23. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. *BMJ*. 23 de Agosto de 2018;362.
 24. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet (London, England)*. 19 de Março de 2016;387(10024):1211–26.
 25. Heemskerk D, Caws M, Marais B, Farrar J. Tuberculosis in Adults and Children. *Tuberculosis in Adults and Children*. Cham: Springer International Publishing; 2015. (SpringerBriefs in Public Health; vol. 2). Disponível em:

<http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-19132-4>

26. 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*. 15 de Janeiro de 2017;64(2):e1–33.
27. Daley CL. The Global Fight Against Tuberculosis. *Thorac Surg Clin*. Fevereiro de 2019;29(1):19–25.
28. Tiberi S, Zumla A, Migliori GB. Multidrug and Extensively Drug-resistant Tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*. Dezembro de 2019;33(4):1063–85.
29. Machado D, Couto I, Viveiros M. Advances in the molecular diagnosis of tuberculosis: From probes to genomes. *Infect Genet Evol - J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. Agosto de 2019;72:93–112.
30. Somoskovi A, Salfinger M. How Can the Tuberculosis Laboratory Aid in the Patient-Centered Diagnosis and Management of Tuberculosis? *Clin Chest Med*. Dezembro de 2019;40(4):741–53.
31. Forbes BA, Hall GS, Miller MB, Novak SM, Rowlinson M-C, Salfinger M, et al. Practice Guidelines for Clinical Microbiology Laboratories: Mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. Abril de 2018;31(2).
32. European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-annual-epidemiological-report-2018>
33. Relatório Anual - Acesso a cuidados de saúde nos estabelecimentos do SNS e entidades convencionadas. 2019. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/home/relatorios-de-acesso-cuidados-de-saude/>
34. World Health Organization. Tuberculosis profile: Portugal. 2019 [citado 19 de Janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data>
35. Tuberculose em Portugal 2018 (dados provisórios). Disponível em: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/tuberculose-em-portugal-2018-dados->

provisorios.aspx

36. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. 2010. 147 p. Disponível em: <https://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>
37. World Health Organization. Treatment success rate: new TB cases. [citado 26 de Janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/treatment-success-rate-new-tb-cases>
38. Zaleskis R. Postgraduate Course ERS Copenhagen 2005 - The side-effects of TB therapy. *Breathe*. 1 de Setembro de 2005;2(1):69–73.
39. Lange C, Dheda K, Chesov D, Mandalakas AM, Udwadia Z, Horsburgh CR. Management of drug-resistant tuberculosis. *Lancet*. Setembro de 2019;394(10202):953–66.
40. Bloom BR, Atun R, Cohen T, Dye C, Fraser H, Gomez GB, et al. Tuberculosis. Em: *Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 6): Major Infectious Diseases*. The World Bank; 2017. p. 233–313. Disponível em: http://elibrary.worldbank.org/doi/10.1596/978-1-4648-0524-0_ch11
41. Seaworth BJ, Griffith DE. Therapy of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 1 de Abril de 2017;5(2).
42. Centers for Disease Control and Prevention. Drug-Resistant TB. [citado 2 de Fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/tb/topic/drtb/default.htm>
43. 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*. 1 de Junho de 2019;23(6):645–62.
44. Miotto P, Zhang Y, Cirillo DM, Yam WC. Drug resistance mechanisms and drug susceptibility testing for tuberculosis. *Respirology*. 6 de Dezembro de 2018;23(12):1098–113.
45. Kumar K, Abubakar I. Clinical implications of the global multidrug-resistant tuberculosis epidemic. *Clin Med*. Dezembro de 2016;16(6):565–70.
46. DGS. Plano Nacional de Combate à Resistência aos Antimicrobianos 2019-2023. 2019 [citado 6 de Fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/plano-nacional-de-combate-a-resistencia-aos-antimicrobianos-2019->

2023.aspx

47. DGS. As 17 Recomendações para a Gestão da Tuberculose Multirresistente. 2011 [citado 6 de Fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/as-17-recomendacoes-para-a-gestao-da-tuberculose-multirresistente-2011.aspx>
48. Gygli SM, Borrell S, Trauner A, Gagneux S. Antimicrobial resistance in Mycobacterium tuberculosis: mechanistic and evolutionary perspectives. *FEMS Microbiol Rev.* 1 de Maio de 2017;41(3):354–73.
49. Zhang Y, Yew W-W. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: update 2015. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1 de Novembro de 2015;19(11):1276–89.
50. Singh R, Dwivedi SP, Gaharwar US, Meena R, Rajamani P, Prasad T. Recent updates on drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *J Appl Microbiol.* 29 de Junho de 2020;128(6):1547–67.
51. Cohen KA, Manson AL, Desjardins CA, Abeel T, Earl AM. Deciphering drug resistance in Mycobacterium tuberculosis using whole-genome sequencing: progress, promise, and challenges. *Genome Med.* 25 de Dezembro de 2019;11(1):45.
52. Kendall EA, Sahu S, Pai M, Fox GJ, Varaine F, Cox H, et al. What will it take to eliminate drug-resistant tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1 de Maio de 2019;23(5):535–46.
53. World Health Organization. The End TB Strategy: Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. 2014 [citado 21 de Fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/tb/strategy/en/>
54. Dheda K, Warren RM, Zumla A, Grobusch MP. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management challenges. *Infect Dis Clin North Am.* Setembro de 2010;24(3):705–25.
55. Raviglione MC, Smith IM. XDR Tuberculosis — Implications for Global Public Health. *N Engl J Med.* 15 de Fevereiro de 2007;356(7):656–9.
56. Pandey N, Cascella M. Beta Lactam Antibiotics. *StatPearls.* 2021. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31424895>
57. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold*

- Spring Harb Perspect Med. 1 de Agosto de 2016;6(8).
58. Chambers HF, Moreau D, Yajko D, Miick C, Wagner C, Hackbarth C, et al. Can penicillins and other beta-lactam antibiotics be used to treat tuberculosis? *Antimicrob Agents Chemother.* 1 de Dezembro de 1995;39(12):2620–4.
 59. Fisher JF, Mobashery S. β -Lactam Resistance Mechanisms: Gram-Positive Bacteria and *Mycobacterium tuberculosis*. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(5):1–19.
 60. Catalão MJ, Filipe SR, Pimentel M. Revisiting Anti-tuberculosis Therapeutic Strategies That Target the Peptidoglycan Structure and Synthesis. *Front Microbiol.* 2019;10(FEB):190.
 61. Hugonnet J-E, Blanchard JS. Irreversible inhibition of the *Mycobacterium tuberculosis* beta-lactamase by clavulanate. *Biochemistry.* 30 de Outubro de 2007;46(43):11998–2004.
 62. Hugonnet J-E, Tremblay LW, Boshoff HI, Barry CE, Blanchard JS. Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science.* 27 de Fevereiro de 2009;323(5918):1215–8.
 63. Daley CL, Caminero JA. Management of multidrug resistant tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med.* Fevereiro de 2013;34(1):44–59.
 64. Sotgiu G, D’Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Esposito S, Dore S, et al. Carbapenems to treat multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3):1–10.
 65. van Rijn SP, Zuur MA, Anthony R, Wilffert B, van Altena R, Akkerman OW, et al. Evaluation of Carbapenems for Treatment of Multi- and Extensively Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 19 de Novembro de 2018;63(2):e01489-18.
 66. 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.
 67. Kurz SG, Bonomo RA. Reappraising the use of β -lactams to treat tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;23(1):16.
 68. Diacon AH, van der Merwe L, Barnard M, von Groote-Bidlingmaier F, Lange C, García-Basteiro AL, et al. β -Lactams against Tuberculosis--New Trick for an Old Dog? *N Engl*

- J Med. 28 de Julho de 2016;375(4):393–4.
69. ClinicalTrials.gov. [citado 1 de Maio de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
 70. De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, Centis R, D’Ambrosio L, Tiberi S, et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *Eur Respir J.* Junho de 2013;41(6):1386–92.
 71. Tiberi S, Payen MC, Sotgiu G, D’Ambrosio L, Guizado VA, Alffenaar JW, et al. Effectiveness and safety of meropenem/ clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1235–43.
 72. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J.* Julho de 2013;42(1):156–68.
 73. Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J.* Julho de 2013;42(1):169–79.
 74. Chambers HF, Turner J, Schechter GF, Kawamura M, Hopewell PC. Imipenem for treatment of tuberculosis in mice and humans. *Antimicrob Agents Chemother.* Julho de 2005;49(7):2816–21.
 75. Tiberi S, Sotgiu G, D’Ambrosio L, Centis R, Abdo Arbex M, Alarcon Arrascue E, et al. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate- versus meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1758–66.
 76. Arbex MA, Bonini EH, Kawakame Pirolla G, D’Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Effectiveness and safety of imipenem/clavulanate and linezolid to treat multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in Brazil. *Rev Port Pneumol.* 2016;22(6):337–41.
 77. Tiberi S, D’Ambrosio L, Lorenzo S De, Viggiani P, Centis R, Sotgiu G, et al. Ertapenem in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: First clinical experience. *Eur Respir J.* 2016;47(1):333–6.
 78. Tremblay LW, Fan F, Blanchard JS. Biochemical and structural characterization of

- Mycobacterium tuberculosis* beta-lactamase with the carbapenems ertapenem and doripenem. *Biochemistry*. 4 de Maio de 2010;49(17):3766–73.
79. Van Rijn SP, Van Altena R, Akkerman OW, Van Soolingen D, Van Der Laan T, De Lange WCM, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1229–34.
 80. Dhar N, Dubée V, Ballell L, Cuinet G, Hugonnet J-E, Signorino-Gelo F, et al. Rapid cytolysis of *Mycobacterium tuberculosis* by faropenem, an orally bioavailable β -lactam antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother*. Fevereiro de 2015;59(2):1308–19.
 81. Kaushik A, Ammerman NC, Tasneen R, Story-Roller E, Dooley KE, Dorman SE, et al. In vitro and in vivo activity of biapenem against drug-susceptible and rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(8):2320–5.
 82. Kaushik A, Gupta C, Fisher S, Story-Roller E, Galanis C, Parrish N, et al. Combinations of avibactam and carbapenems exhibit enhanced potencies against drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Future Microbiol*. 2017;12:473–80.
 83. Kaushik A, Makkar N, Pandey P, Parrish N, Singh U, Lamichhane G. Carbapenems and Rifampin Exhibit Synergy against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother*. Outubro de 2015;59(10):6561–7.
 84. Kumar P, Kaushik A, Bell DT, Chauhan V, Xia F, Stevens RL, et al. Mutation in an Unannotated Protein Confers Carbapenem Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3).
 85. Kumar P, Kaushik A, Lloyd EP, Li S-G, Mattoo R, Ammerman NC, et al. Non-classical transpeptidases yield insight into new antibacterials. *Nat Chem Biol*. Janeiro de 2017;13(1):54–61.
 86. Zhang D, Wang Y, Lu J, Pang Y. In Vitro Activity of β -Lactams in Combination with β -Lactamase Inhibitors against Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(1):393–9.
 87. Horita Y, Maeda S, Kazumi Y, Doi N. In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to an oral carbapenem alone or in combination with β -lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. Novembro de 2014;58(11):7010–4.