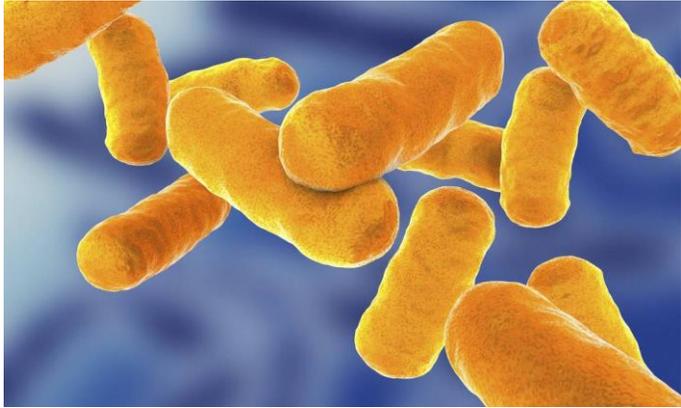


# ANTIMICROBIANOS ATIVOS CONTRA MICOBACTÉRIAS

Prof. Dr. Marcos Brandão Contó



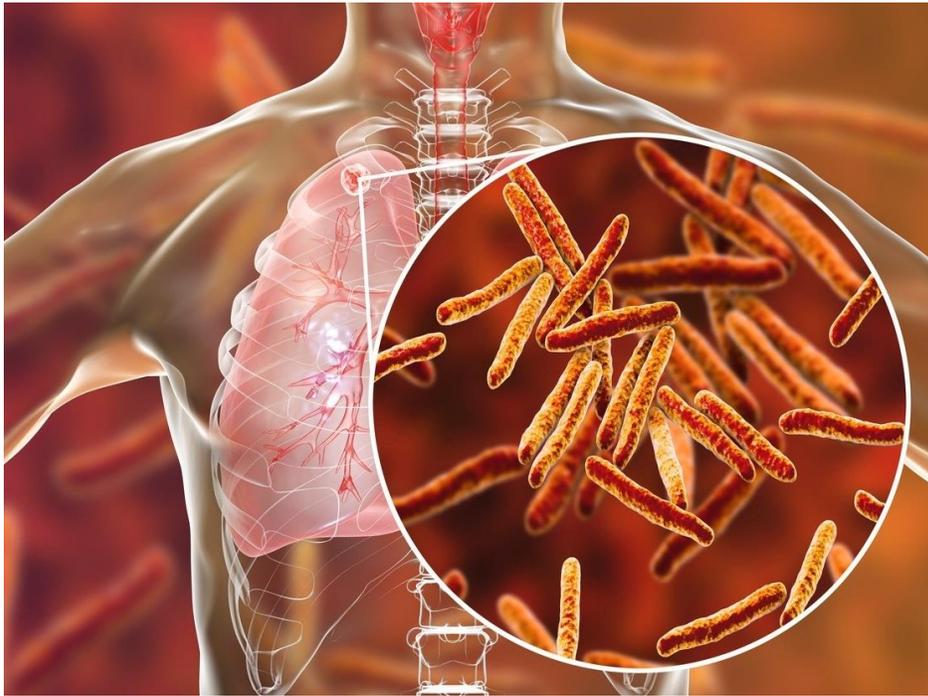
Micobactéria é um gênero de actinobactérias bacilares, aeróbicas obrigatórias, imóveis e incluem espécies altamente patogênicas, que causam diversas doenças (lepra, tuberculose e infecções por micobactérias não tuberculosas)

As micobactérias têm causado doenças de alta relevância:

- Tuberculose
- Hanseníase (conhecida antigamente como lepra)



Embora a hanseníase tenha diminuído, a tuberculose é ainda o agente infeccioso mais mortífero de humanos



A tuberculose é uma doença infecciosa crônica, necrótica e transmissível, causada por um grupo de micobactérias que incluem a *Mycobacterium tuberculosis*

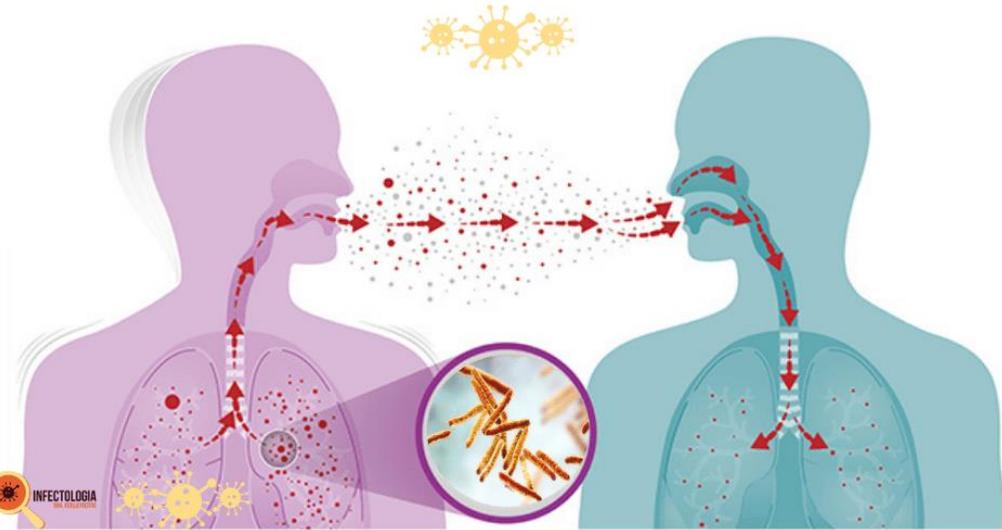
Geralmente afeta os pulmões, mas pode afetar qualquer outro local do organismo

A maioria das infecções são assintomáticas e são chamadas de tuberculose latente



Cerca de 10% das tuberculoses latentes progridem para a doença ativa

## TRANSMISSÃO DA TUBERCULOSE

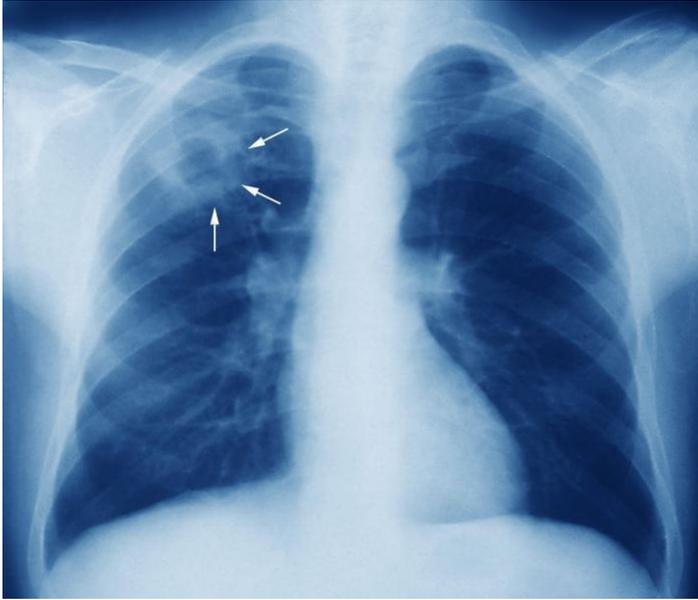


- A tuberculose é transmitida de uma pessoa para outra através do ar quando pessoas com tuberculose ativa nos pulmões tossem, cospem, falam ou espirram
- Pessoas com TB latente não transmitem a doença

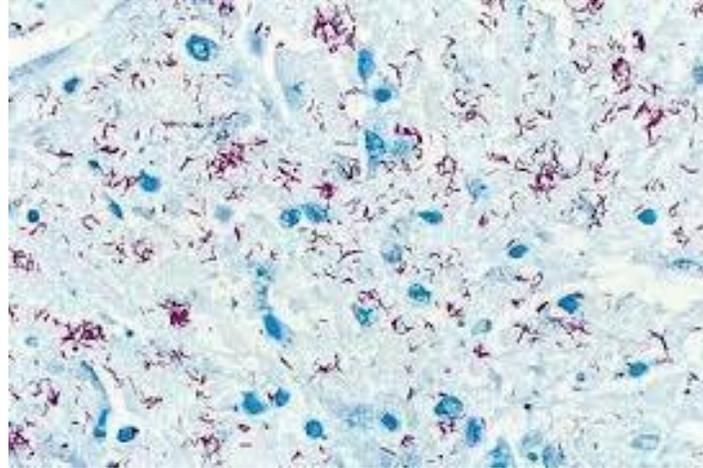


A infecção ativa ocorre com mais frequência em pessoas com HIV/AIDS e naquelas que fumam

O diagnóstico de tuberculose ativa é baseado em:



Radiografias de tórax



Exame microscópico



Cultura de fluidos corporais

O diagnóstico de tuberculose latente depende do:



Teste cutâneo tuberculínico (TT)

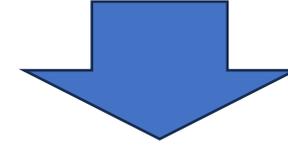
ou



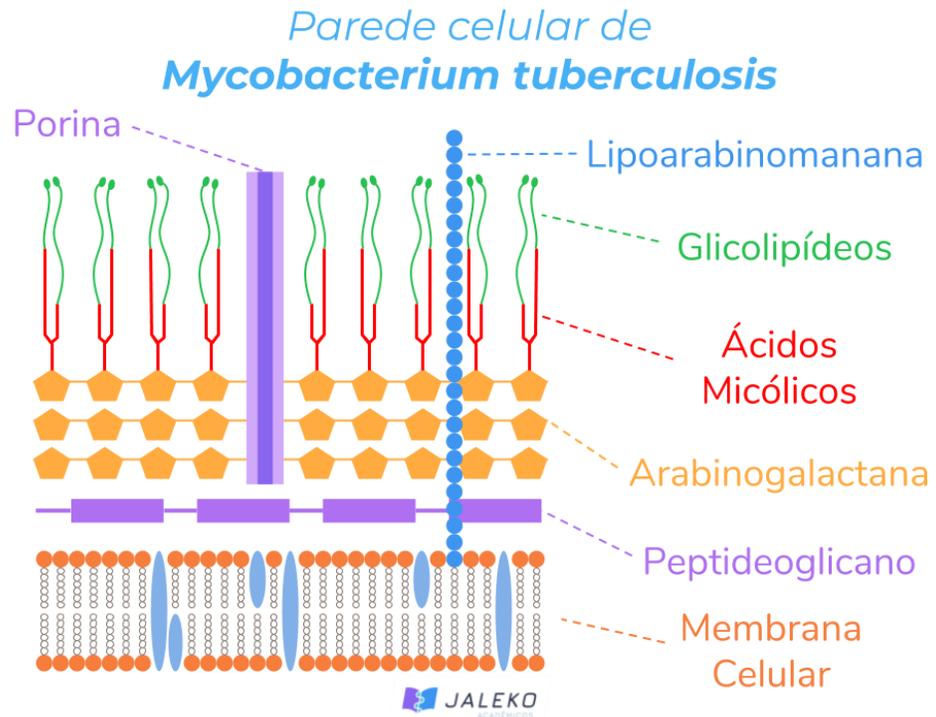
Exames de sangue



Um aspecto peculiar das micobactérias



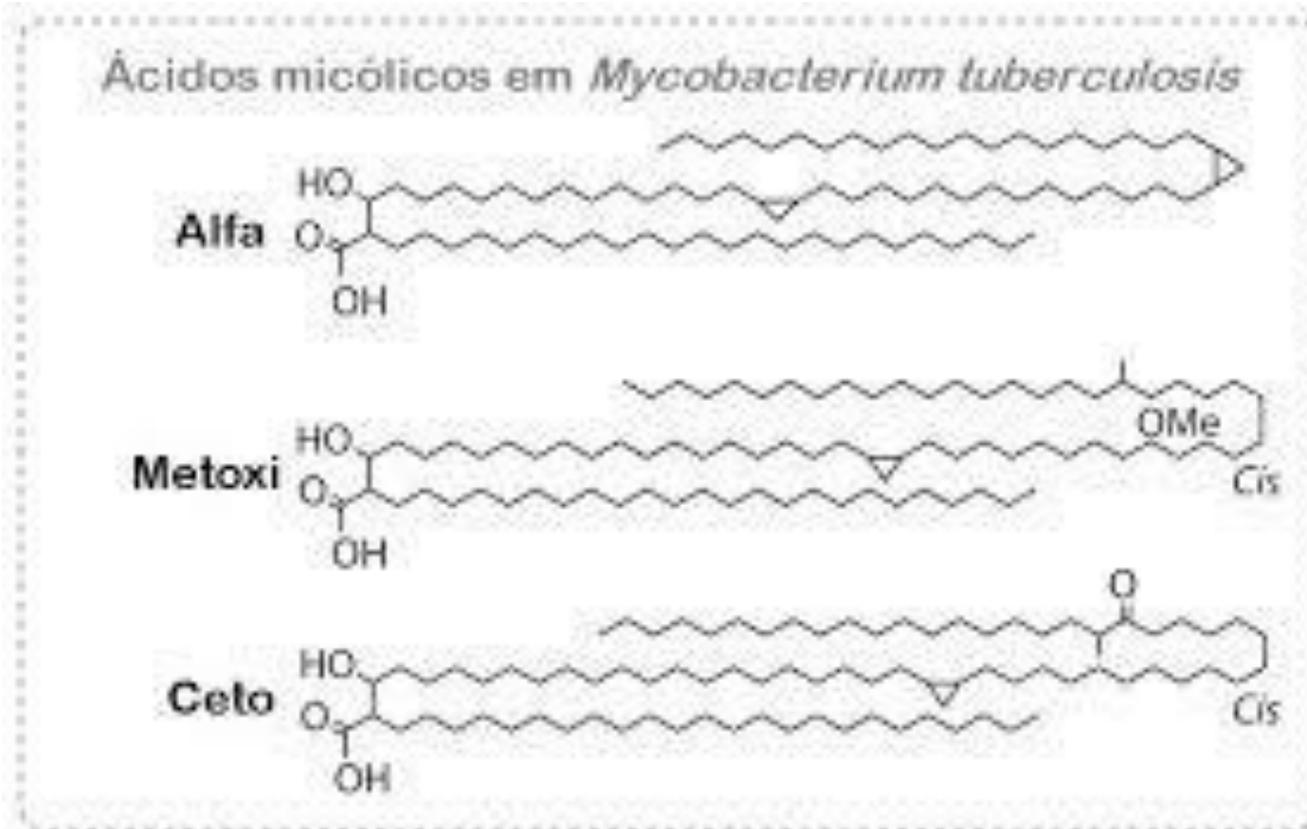
Composição da parede celular



Mais de 60% da parede celular são lipídeos, principalmente ácidos micólicos (ácidos graxos de cadeia longa – entre 60 e 90 átomos de carbono), covalentemente ligados ao polissacarídeo que compõe a parede

Este escudo impede que diversos compostos farmacológicos cheguem à membrana celular bacteriana ou ao citosol

## Ácidos graxos longos da parede celular das micobactérias

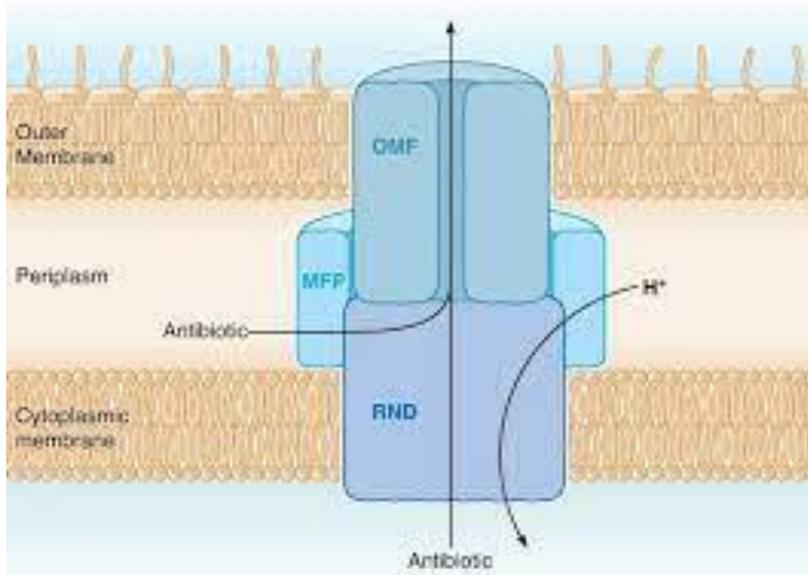


Compreende 70% dos ácidos micólicos (contendo anéis de ciclopropano)

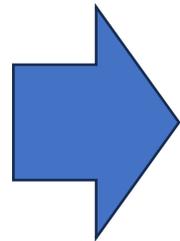
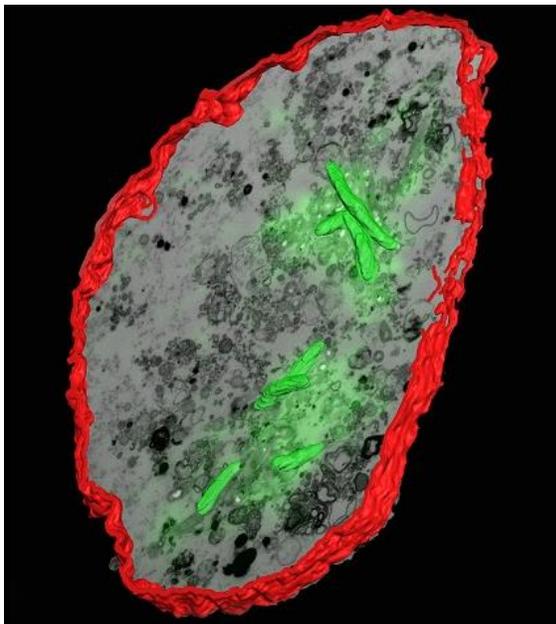
Compreende 10-15% dos ácidos micólicos (contendo grupos metóxi)

Compreende 10-15% dos ácidos micólicos (contendo grupos cetona)

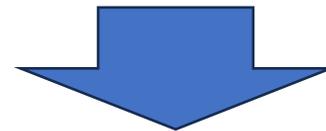
Sua parede celular incomum, rica em lipídios (por exemplo, ácidos micólicos e lipoarabinomanano), é provavelmente a responsável pela resistência e é um fator chave de virulência (relacionados a colonização, sobrevivência e defesa do microorganismo contra os mecanismos de ataque do sistema imune)



Uma segunda camada de defesa vem de uma abundância de bombas de efluxo na membrana celular



Uma terceira barreira é a propensão de alguns bacilos de se esconder no interior de células do paciente



Formando mais uma barreira físico-química a ser atravessada pelos agentes antimicrobianos

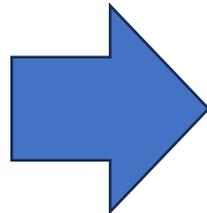
## Abordagem terapêutica

A terapia de combinação constitui quase sempre a abordagem desejável no tratamento da doença micobacteriana

- Assegurando a erradicação efetiva das bactérias;

- Impedindo o aparecimento de resistência.

O monitoramento clínico dos pacientes com infecções micobacterianas é importante

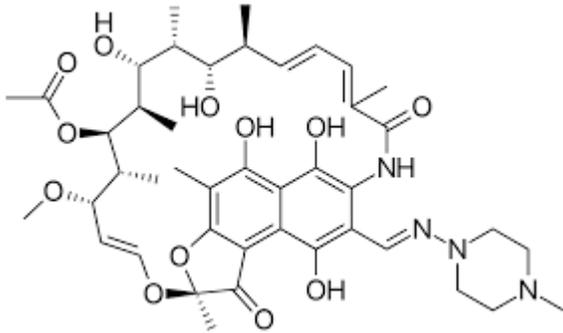


Por conta das interações medicamentosas e reações adversas que são comuns nos esquemas de múltiplos fármacos

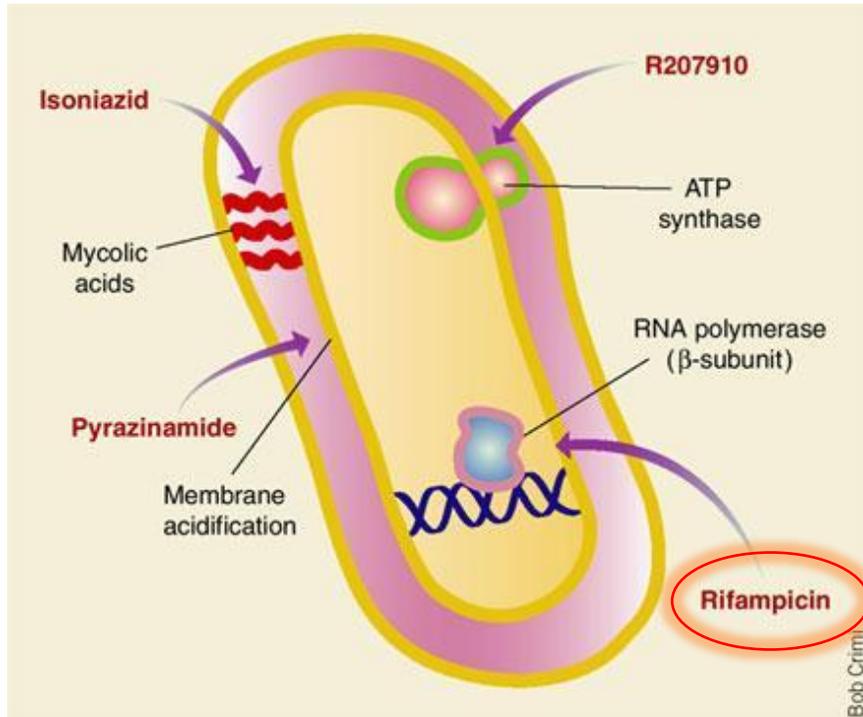
Fármacos de primeira linha

Rifamicinas: Rifampicina, Rifapentina e Rifabutina

# Rifampicina



Antibiótico de amplo espectro, inibe o crescimento da maioria das bactérias gram-positivas e de muitos microrganismos gram-negativos



Se liga à subunidade  $\beta$  da RNA polimerase, formando um complexo fármaco-enzima estável



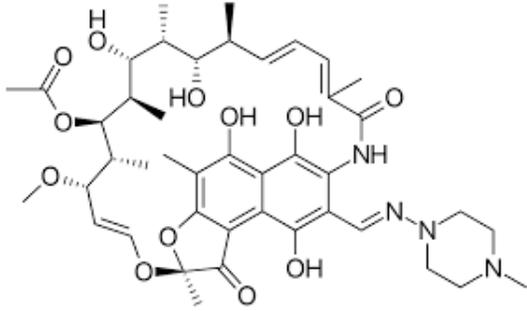
Uma vez que a RNA polimerase sintetiza RNA a partir do DNA...



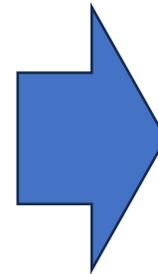
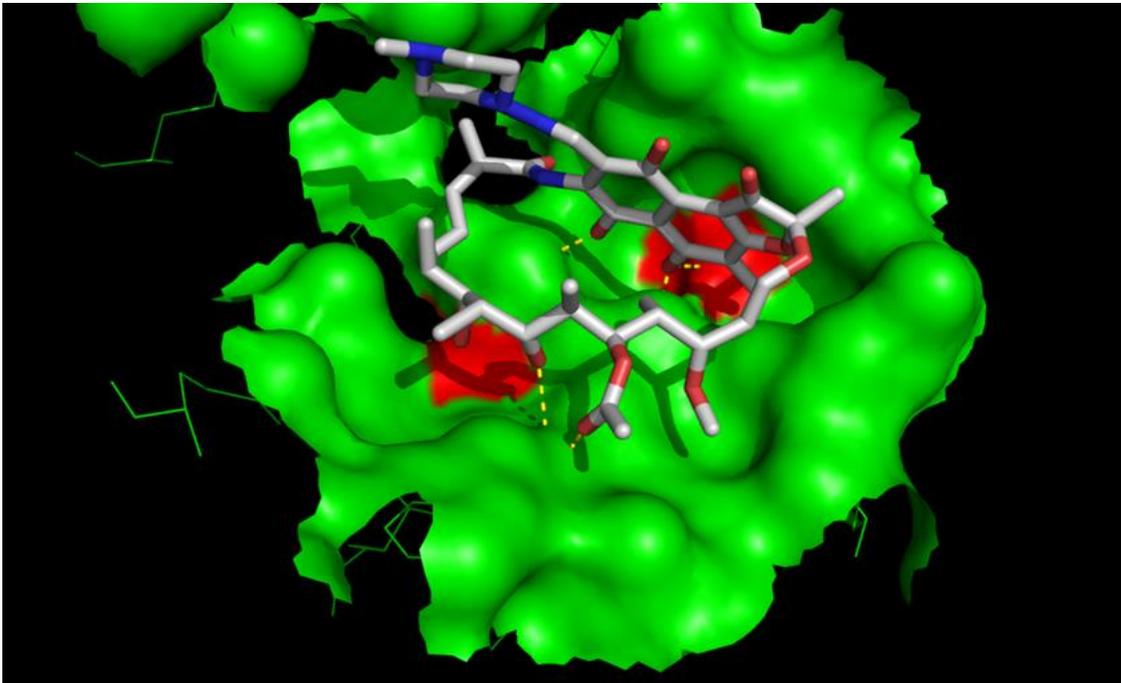
A ligação do fármaco impede a síntese de RNA



## Rifampicina



A rifampicina inibe seletivamente a RNA polimerase nas células procarióticas, mas não nas eucarióticas

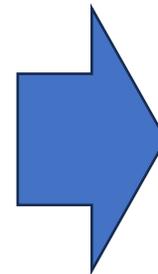
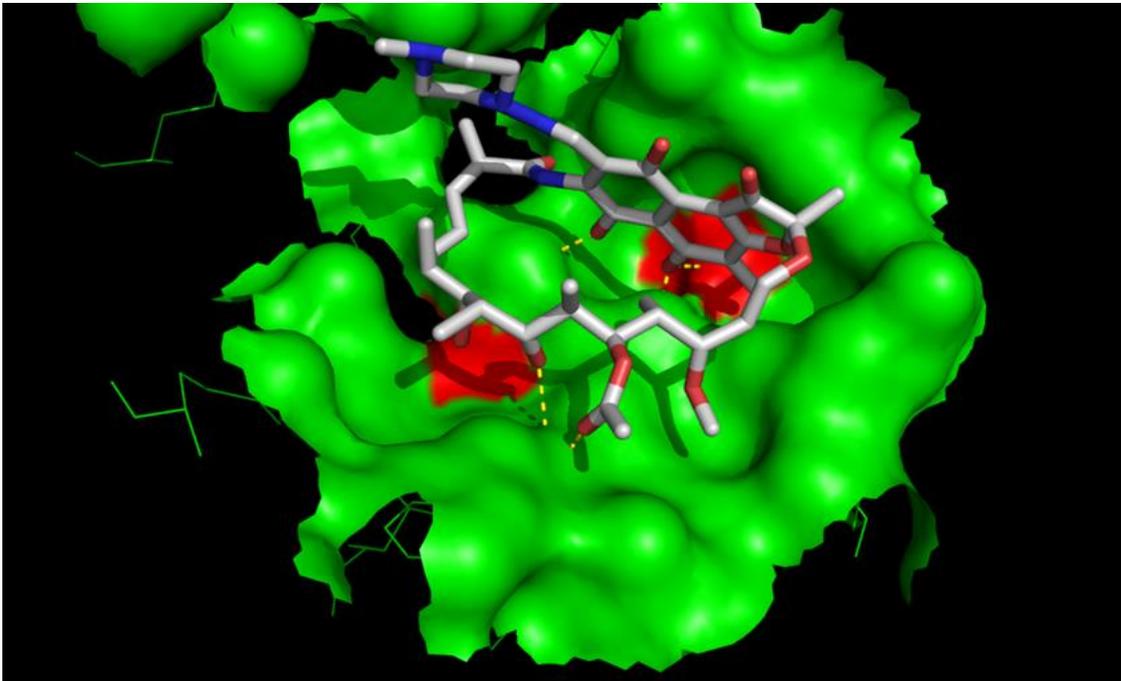


A mutação dos aminoácidos mostrados em vermelho está envolvida na resistência ao antibiótico

Ligação da rifampicina ao sítio ativo da RNA polimerase

## Resistência à rifampicina

A resistência resulta de qualquer uma das várias mutações possíveis no gene *rpoB*, o gene que codifica a subunidade  $\beta$  da RNA-polimerase

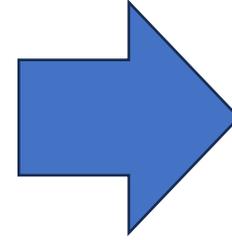


A mutação dos aminoácidos mostrados em vermelho está envolvida na resistência ao antibiótico

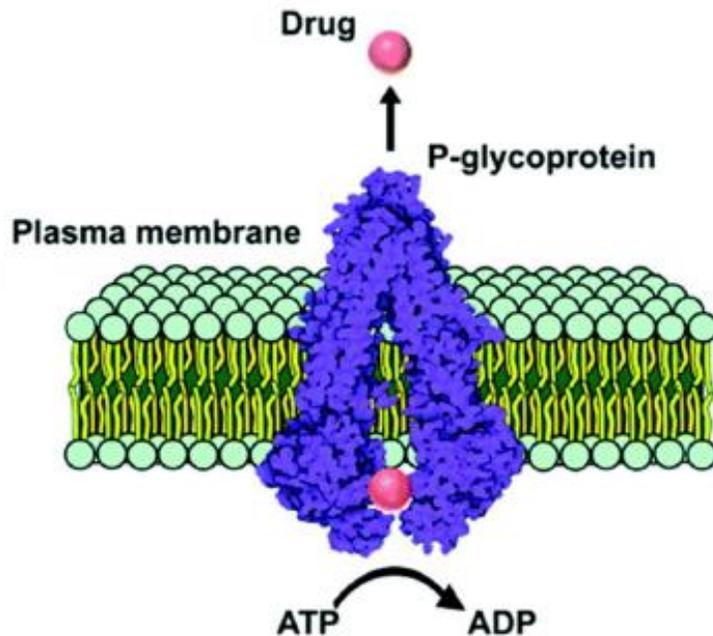
Ligação da rifampicina ao sítio ativo da RNA polimerase

## Farmacocinética da rifampicina

Apresentam boa penetração em diversos tecidos, porém os níveis do SNC alcançam apenas 5% dos observados no plasma



Provavelmente, devido à glicoproteína P



## Farmacocinética da rifampicina

- A rifampicina é administrada oralmente e largamente distribuída nos tecidos e fluidos corporais (incluindo o LCR)

- Penetra de imediato na maioria dos tecidos e nas células fagocitárias

- Pode matar microrganismos pouco acessíveis a outros fármacos (em abscessos, cavidades pulmonares e dentro das células)

Conferindo uma tonalidade laranja à saliva, expectoração, lágrimas, suor e urina



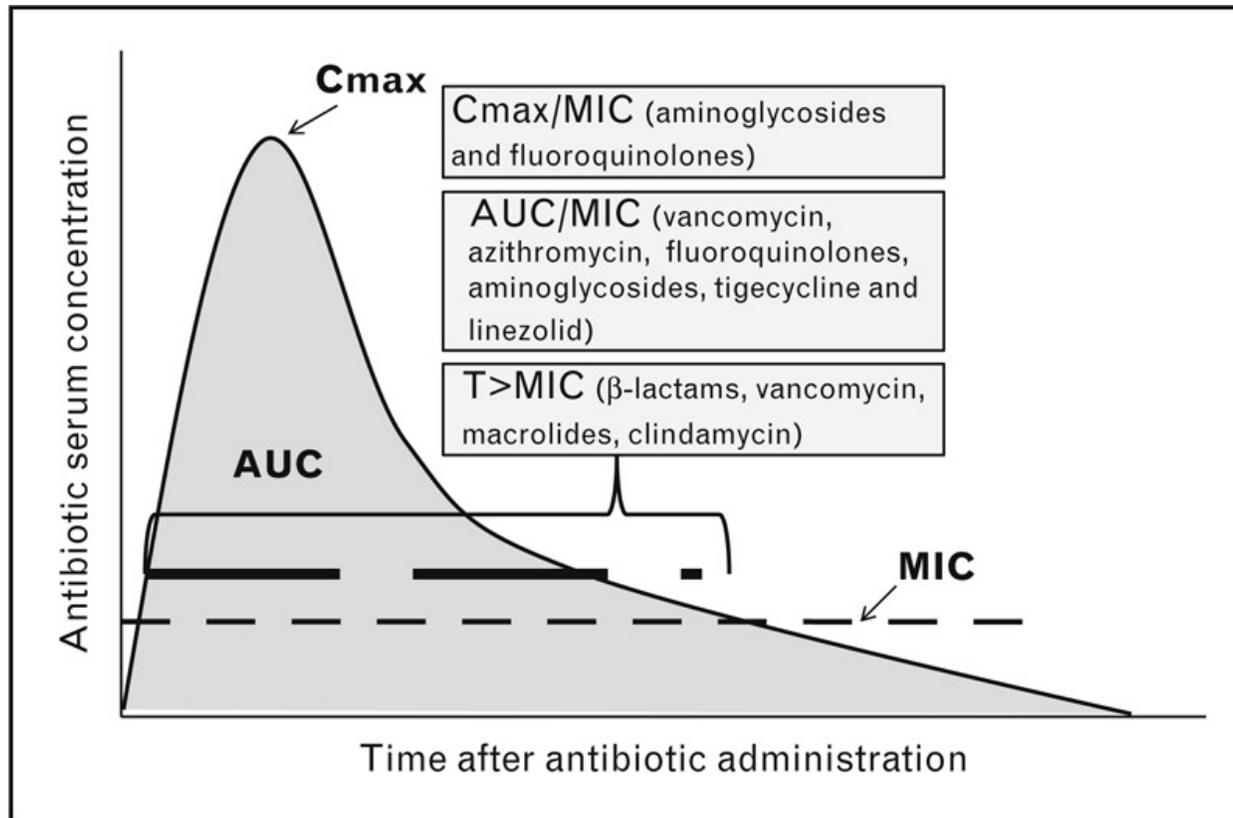
Urina laranja

É parcialmente excretada na urina e parcialmente na bÍlis, uma parte da qual entra no ciclo êntero-hepático.

A meia-vida é de 1-5 horas, e torna-se inferior ao longo do tratamento devido à indução de enzimas microssômicas hepáticas

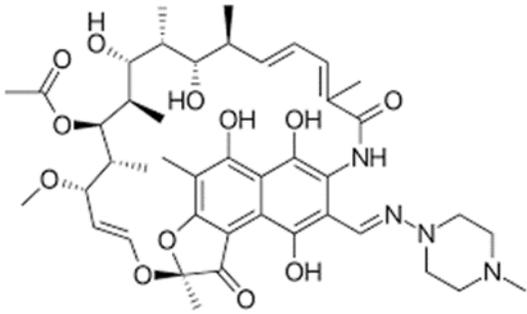
## Farmacocinética-Farmacodinâmica

A atividade bactericida da rifampicina é mais bem exercida com uma alta relação AUC/MIC



MIC (concentração inibitória mínima) é a concentração mais baixa de um agente antibacteriano que impede completamente o crescimento visível da cepa de teste de um organismo

# Rifampicina



Disponível como fármaco isolado e como combinação em dose fixa com isoniazida



Ou com isoniazida e pirazinamida

Também é útil para profilaxia da doença meningocócica e da meningite por *H. influenzae*

## Efeitos adversos da rifampicina

- Em geral, a rifampicina é bem tolerada pelos pacientes
- As doses habituais resultam em menos de 4% dos pacientes com tuberculose apresentando reações adversas

## Efeitos adversos

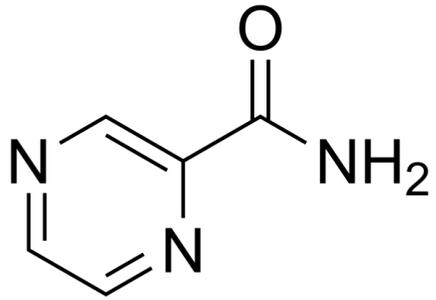
- Os mais comuns são erupções cutâneas, febre e distúrbios gastrointestinais;
- Foram reportados danos no fígado acompanhados por icterícia, que, numa proporção muito pequena de pacientes, revelaram-se fatais;
- A função hepática deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento.

## Interações medicamentosas

Como a rifampicina induz potencialmente as CYPs 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, diminuindo a meia-vida de vários compostos:

- Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos;
- Digitoxina;
- Digoxina;
- Quinidina;
- Disopiramida;
- Mexiletina;
- Tocainida;
- Cetoconazol;
- Corticosteróides;
- Anticoagulantes cumarínicos;
- Teofilina;
- Barbituratos;
- Contraceptivos orais;
- Halotano;
- Fluconazol;
- Sulfonilureias.

## Pirazinamida

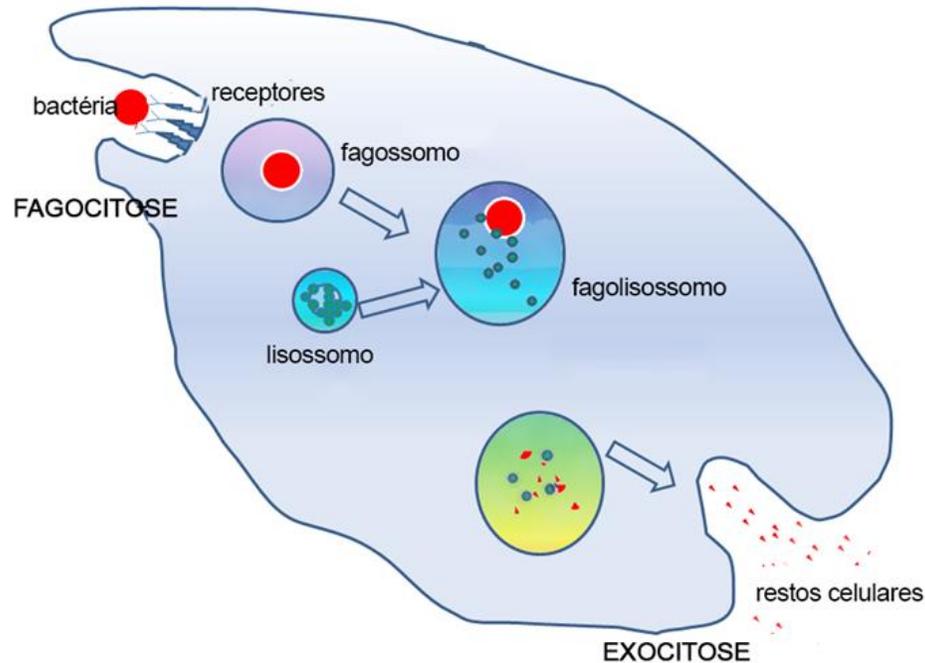


A pirazinamida é inativa em pH neutro, mas turbeculostática em pH ácido

É eficaz contra os microrganismos intracelulares nos macrófagos

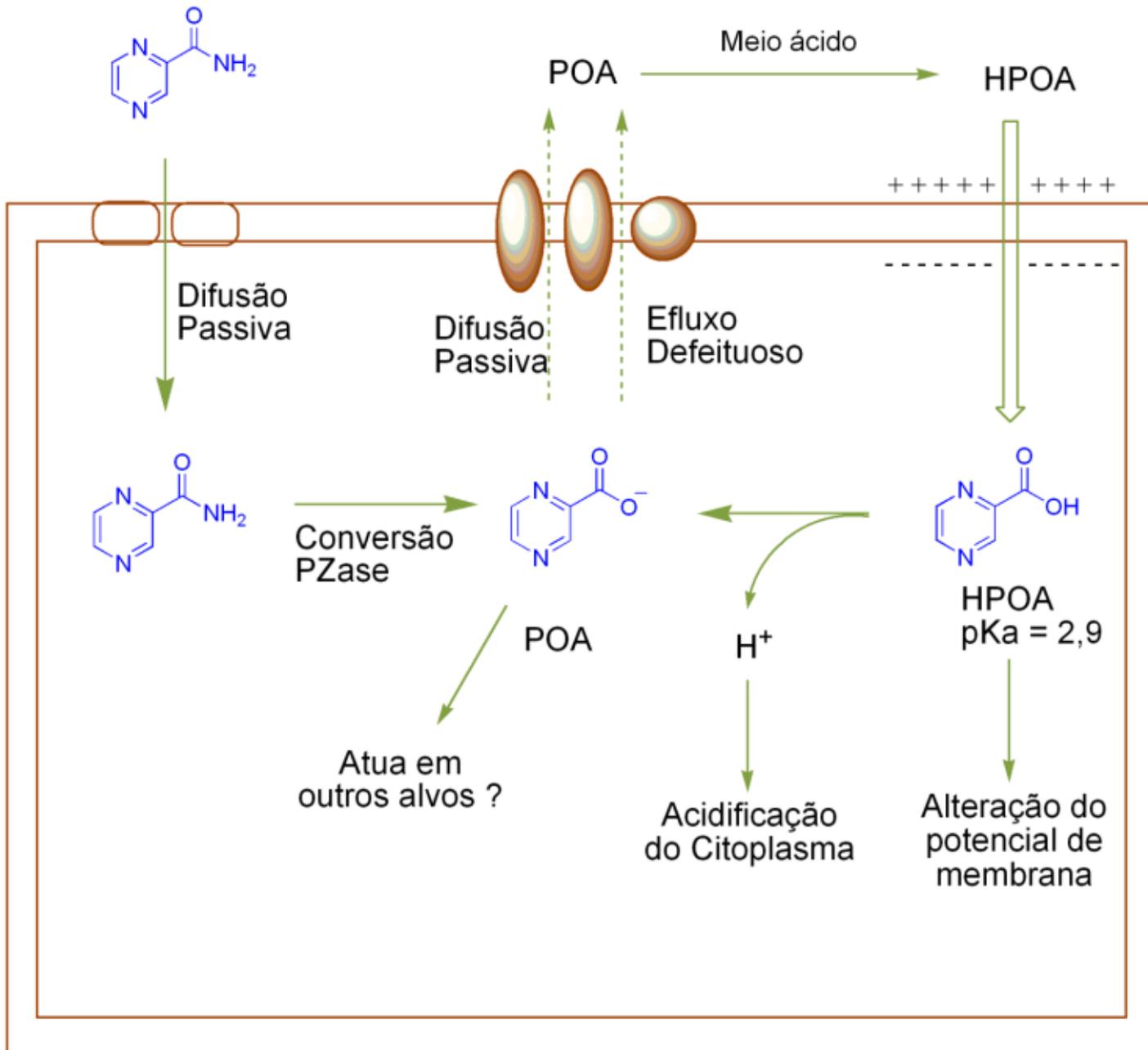


Pois, após a fagocitose, os microrganismos ficam contidos em fagolisossomos, onde o pH é baixo.



- O fármaco é bem absorvido após administração oral e largamente distribuído, inclusive nas meninges inflamadas

- É excretado através dos rins, principalmente por filtração glomerular



A *Mycobacterium tuberculosis* nicotinamidase desamina a pirazinamida

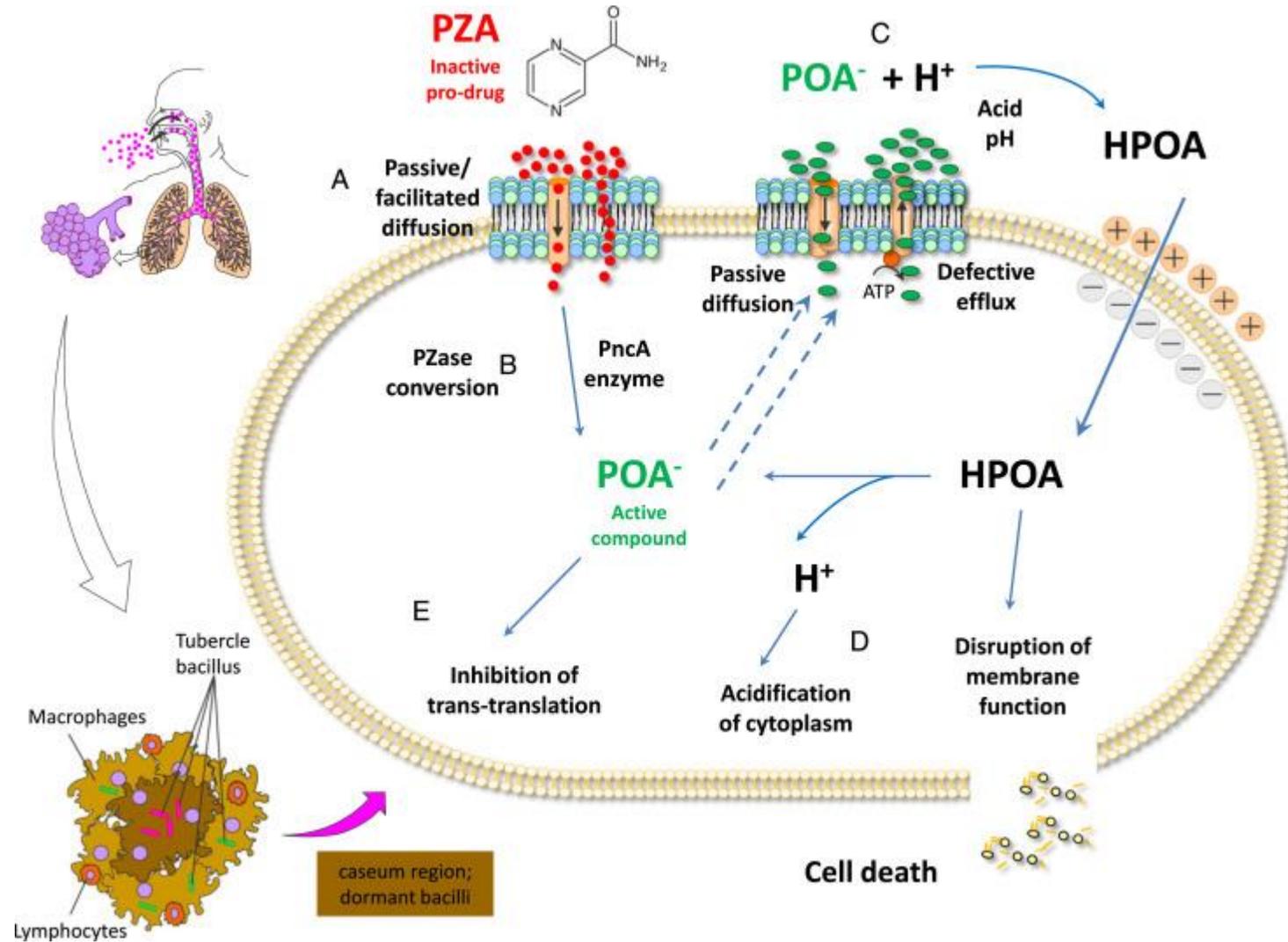


Transformando-a em ácido pirazínico (POA<sup>-</sup>), que é transportado para o meio extracelular por uma bomba de efluxo



Em meio extracelular ácido, uma fração de POA<sup>-</sup> é protonada a POAH, uma forma mais lipossolúvel que penetra no bacilo

## Possíveis 3 mecanismos antibacterianos da pirazinamida :



- Inibição do ácido graxo sintase tipo I (inibindo a síntese de ácido micólico);
- Redução do pH intracelular (para um nível que impede o crescimento de *M. tuberculosis*);
- Interrupção do transporte de membrana por POAH.

**Resultado:** efeito bactericida

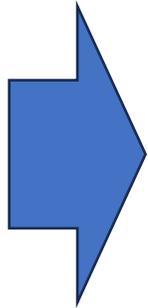
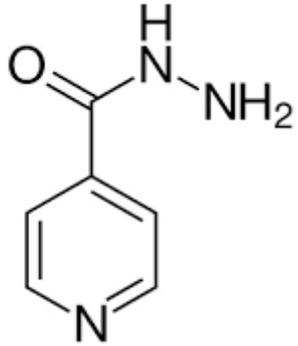


## Reações adversas da pirazinamida

Os principais efeitos adversos incluem:

- Hepatotoxicidade (1 à 5% dos pacientes);
- Náuseas;
- Vômitos;
- Febre medicamentosa;
- Hiperuricemia (pode provocar artrite gotosa aguda).

## Isoniazida

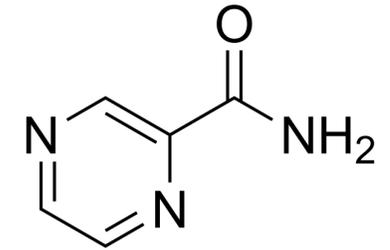


Estruturalmente relacionada à pirazinamida

Molécula pequena e hidrossolúvel

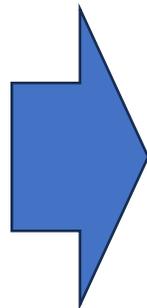
A atividade antibacteriana da isoniazida está limitada às micobactérias

## Pirazinamida



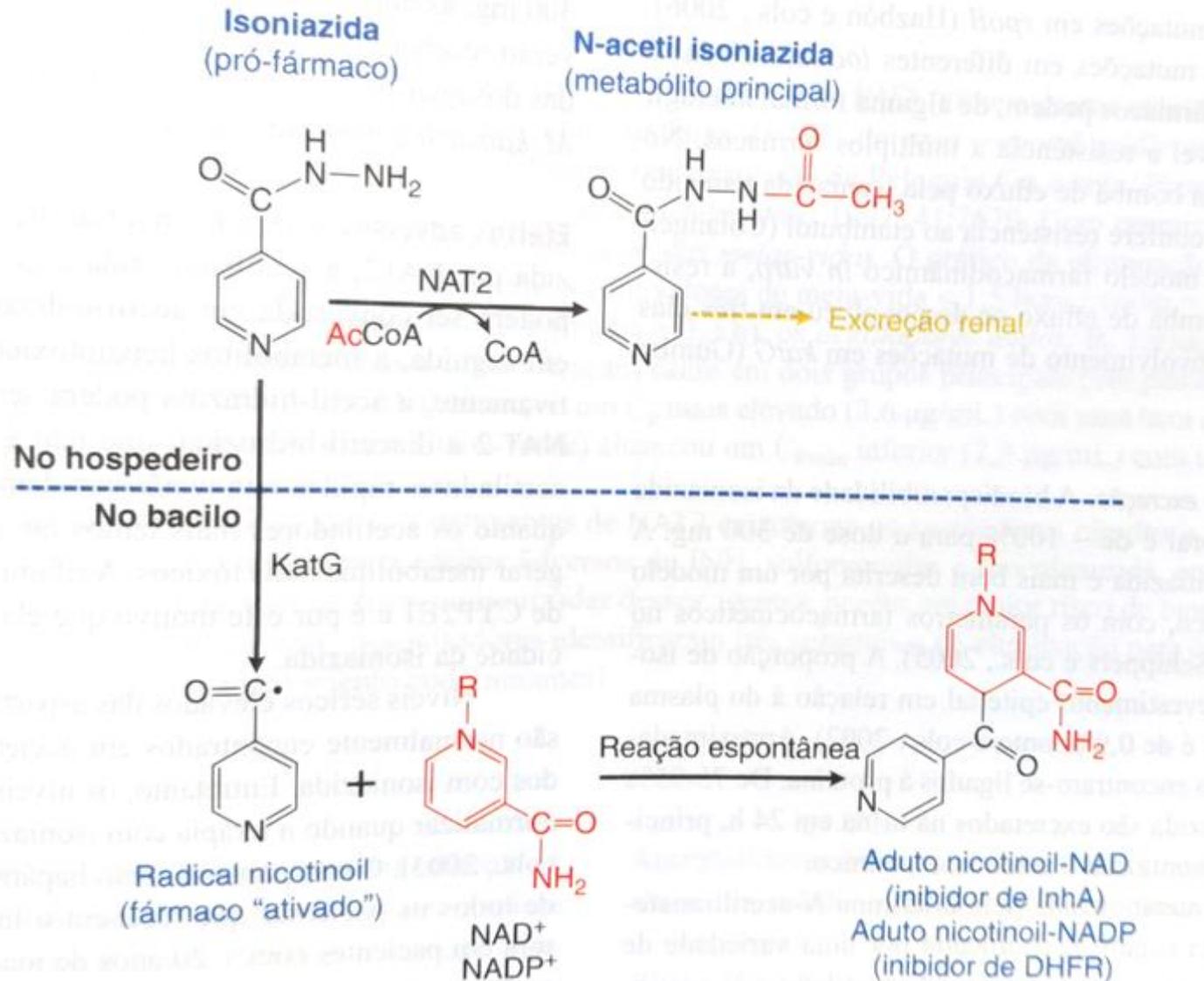
A isoniazida penetra livremente nas células dos mamíferos e, por isso, revela-se eficaz contra microrganismos intracelulares.

A isoniazida é um pró-fármaco que deve ser ativado pelas enzimas bacterianas



Antes de poder exercer sua atividade inibitória na síntese dos ácidos micólicos, constituintes importantes da parede celular específica das micobactérias.

## Mecanismo de ação da isoniazida



Penetra no bacilo por difusão passiva.  
Não é diretamente tóxico ao bacilo



Deve ser convertido em sua forma tóxica no interior do bacilo pela KatG, uma enzima catalase-peroxidase



Inibe as enzimas enoil-acil-redutase (InhA) e β-cetoacil-redutase (KasA)

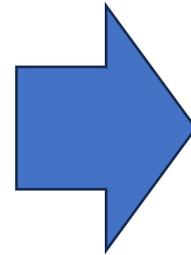


Inibindo a síntese de ácido micólico, levando à morte celular bacteriana

## Mecanismos de resistência

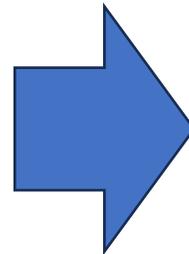
A prevalência dos mutantes resistentes ao fármaco é de 1 em cada  $10^6$  bacilos

Como as cavidades pulmonares de pacientes com tuberculose podem conter  $10^7 - 10^9$  microrganismos



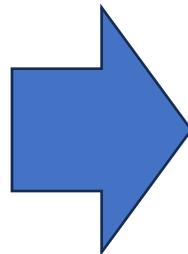
A resistência pode ser esperada nas cavidades de pacientes não tratados

Esses mutantes podem ser selecionados por monoterapia



Na verdade, as cepas resistentes à isoniazida serão selecionadas e amplificadas pela monoterapia com este fármaco

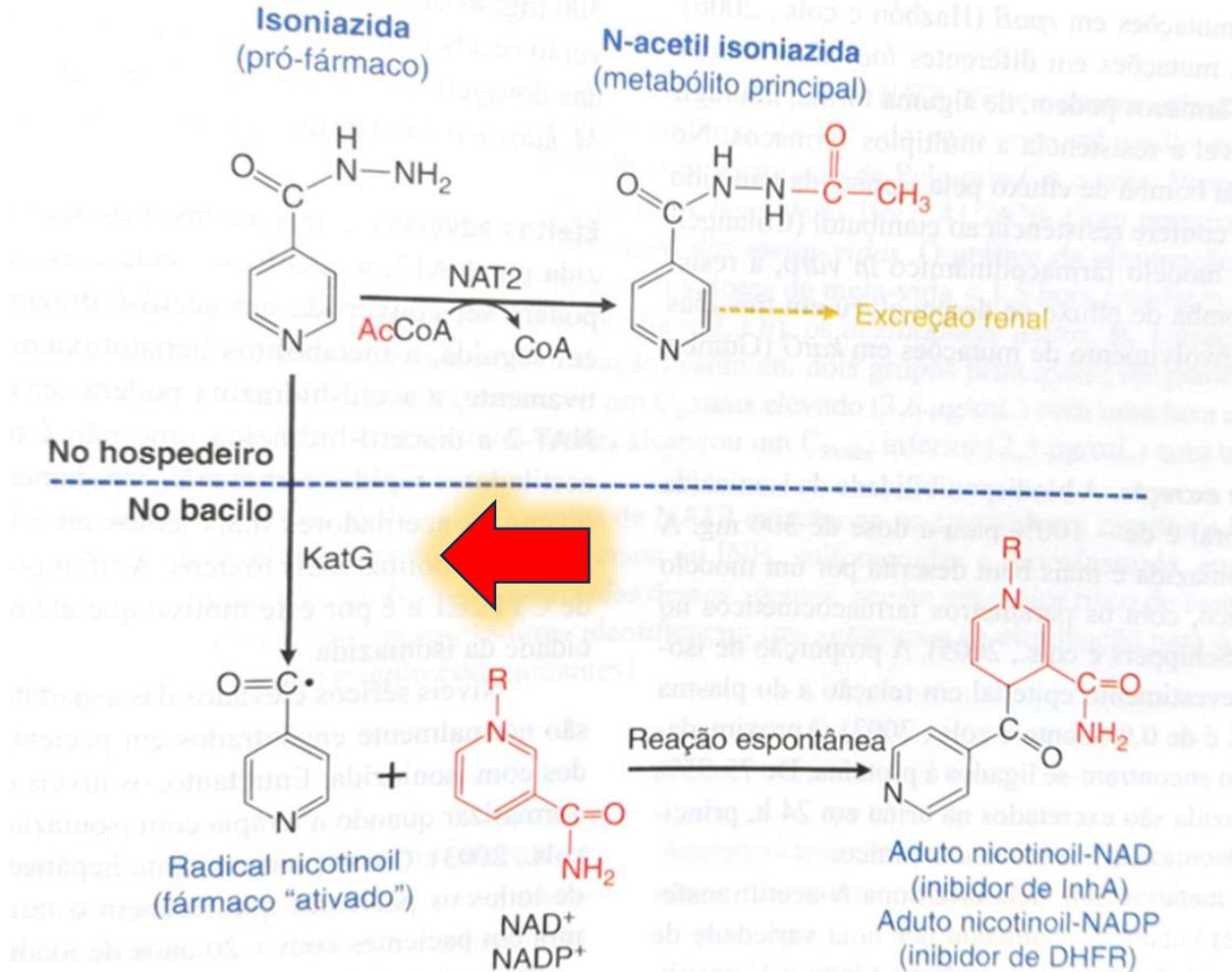
Portanto, dois ou mais agentes são utilizados



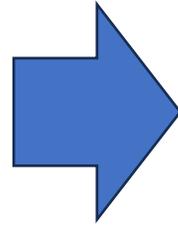
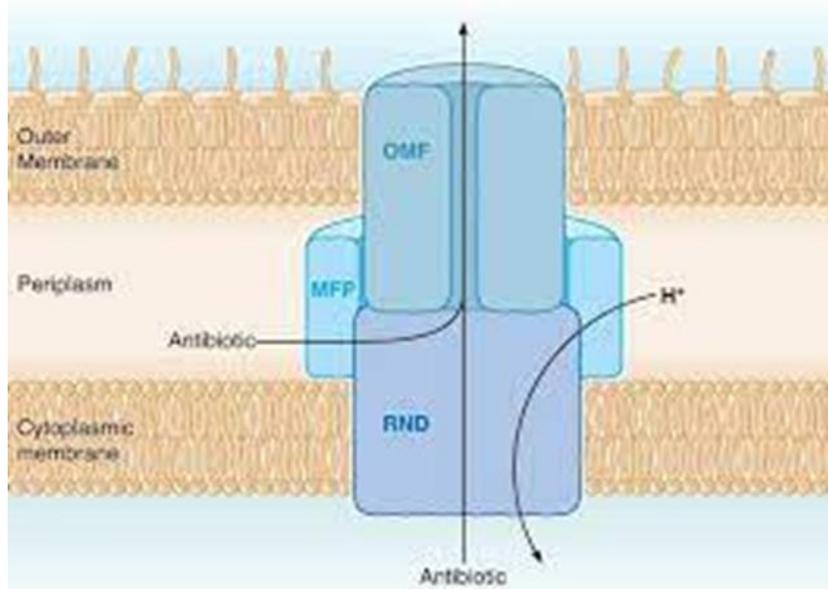
Como as mutações na resistência ao fármaco são fenômenos independentes, a probabilidade de resistência a dois agentes é 1 em cada  $10^{12}$  ( $1 \times 10^6 \times 10^6$ )

# Mecanismos de resistência

A resistência está associada à mutação ou supressão da enzima katG



## Mecanismos de resistência



Resistência mediada por bomba de efluxo da isoniazida (e também confere resistência ao etambutol)

## Farmacocinética da isoniazida



É rapidamente absorvida no trato gastrointestinal biodisponibilidade é de praticamente 100%



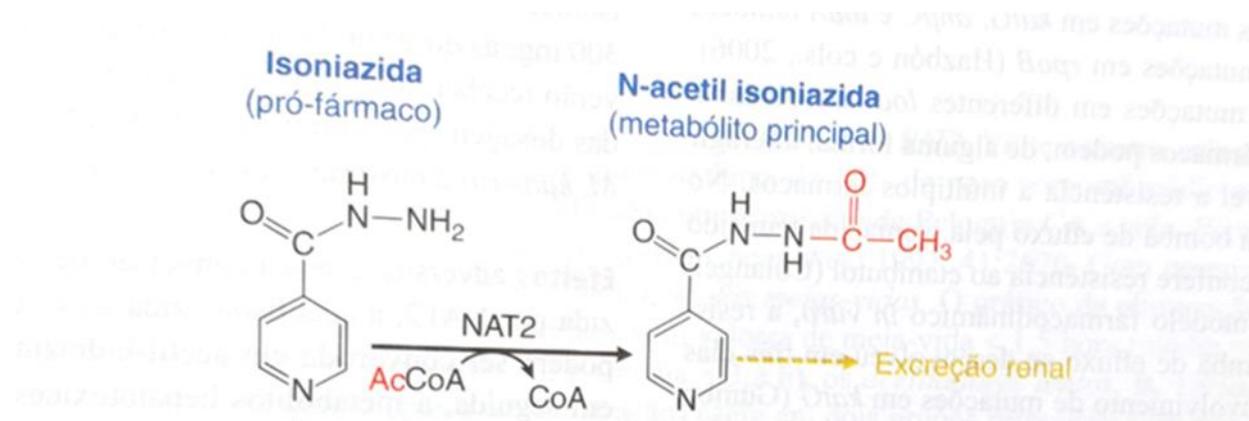
Largamente distribuída através dos tecidos e fluidos corporais, incluindo o LCR (onde alcança concentrações terapêuticas)



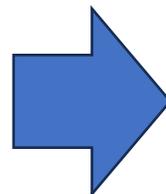
Um ponto importante é a boa penetração nas lesões tuberculosas “caseosas” (ou seja, nas lesões necróticas com uma consistência tipo queijo)

## Farmacocinética

- É metabolizada pela enzima arilamina N-acetiltransferase do tipo 2 (NAT-2) hepática, codificada por uma variedade de alelos NAT-2



Classificou-se dois grupos fenotípicos:  
os acetiladores lentos e rápidos



Depende da raça, mas não de sexo ou idade

## Farmacocinética da isoniazida



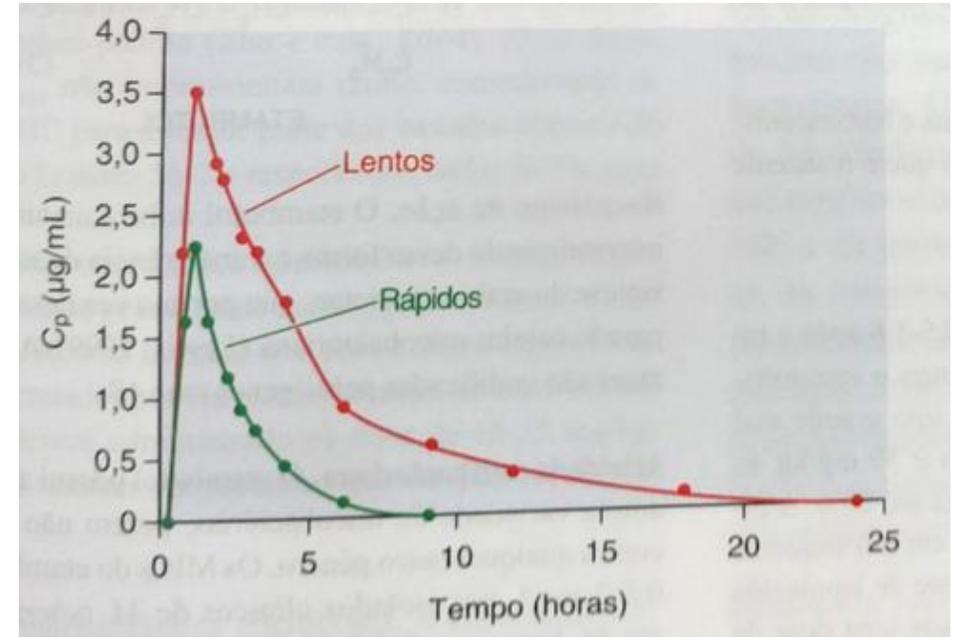
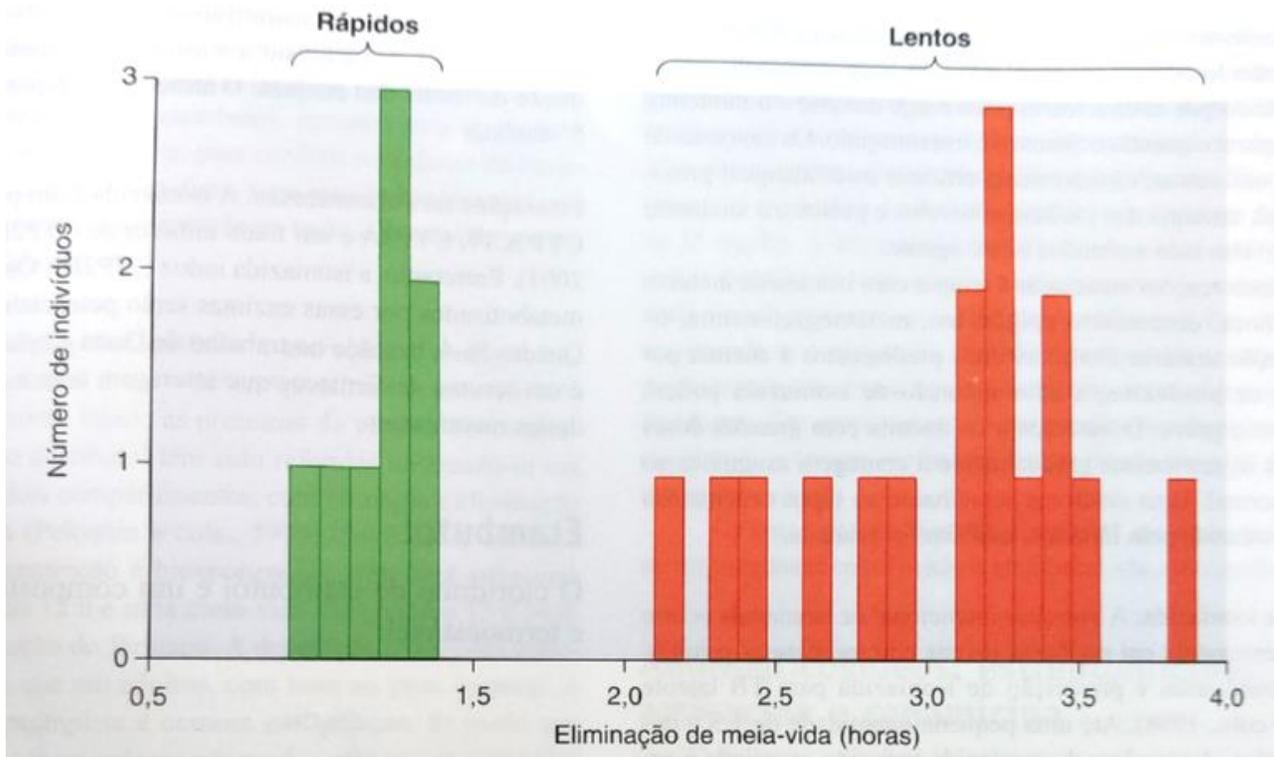
A acetilação rápida é observada em japoneses e nos inuítes (membros da nação indígena esquimó)



A acetilação lenta é o fenótipo predominante na maioria dos escandinavos, judeus e brancos da África do Norte.



A acetilação lenta é presente em 50% nos EUA, entre os vários tipos raciais



Metabolizadores lentos: Risco mais elevado de efeitos adversos

Metabolizadores rápidos: Risco mais elevado de apresentarem respostas reduzidas às doses padronizadas

## Farmacocinética-farmacodinâmica microbiana

A capacidade microbicida da isoniazida é mais bem explicada pela proporção AUC/MIC

Como a AUC é proporcional à dose/depuração, isso significa que a eficácia depende principalmente da dose do fármaco e da depuração



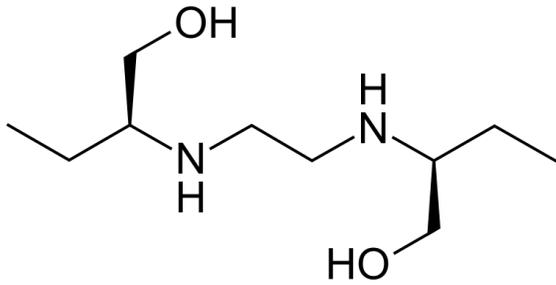
Portanto, da atividade das formas polimórficas de NAT-2

## Efeitos adversos

Os efeitos adversos dependem da dosagem e ocorrem em cerca de 5% dos pacientes, sendo o mais comum as reações alérgicas cutâneas.

Foram reportados outros efeitos adversos, incluindo febre, hepatotoxicidade, alterações hematológicas, artroses e vasculite.

## Etambutol

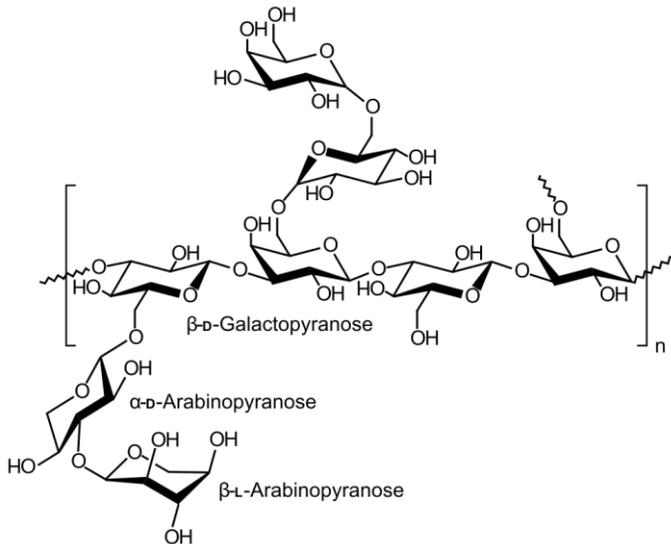


- Possui atividade contra uma ampla variedade de micobactérias, porém, não apresenta atividade contra qualquer outro gênero

- Inibe a arabinosil transferase III, interrompendo a biossíntese do polissacarídeo arabinogalactano

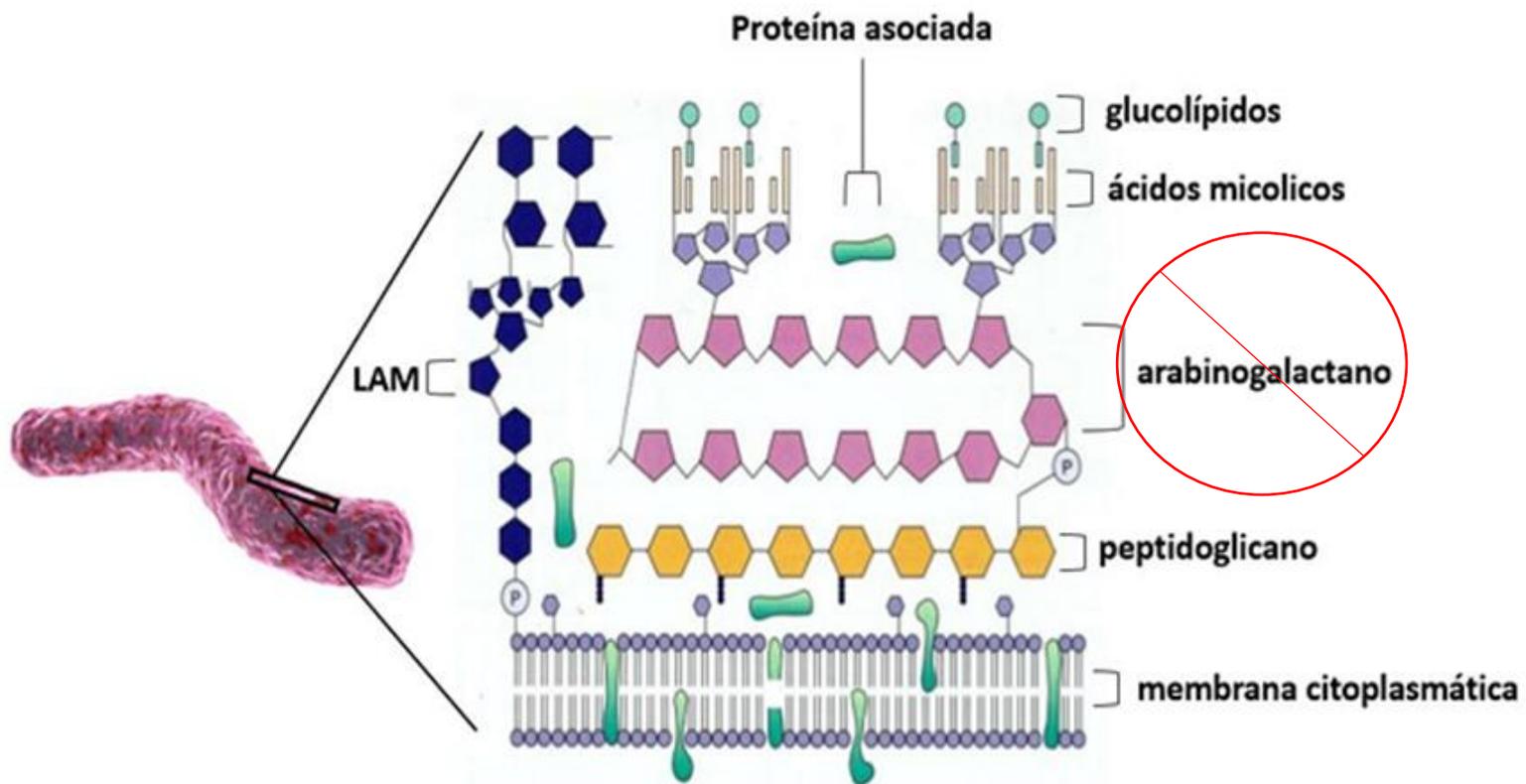


Desarranjando a estrutura da parede celular micobacteriana



## Polissacarídeo arabinogalactano

# Mecanismo de ação do etambutol



Etambutol



Inibe a atividade da enzima arabinosil transferase III

que sintetiza...

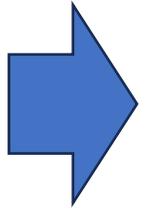


Polissacarídeo arabinogalactano

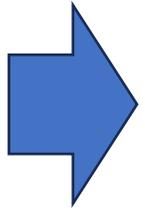


Componente fundamental da parede celular dessas bactérias

## Mecanismos de resistência



A resistência surge rapidamente se for utilizado de forma isolada



Mutações do gene que codifica a enzima arabinosil transferase, que sintetiza o arabinogalactano, diminuindo ou anulando a afinidade de ligação entre a enzima e o fármaco

Etambutol



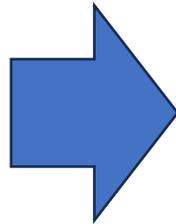
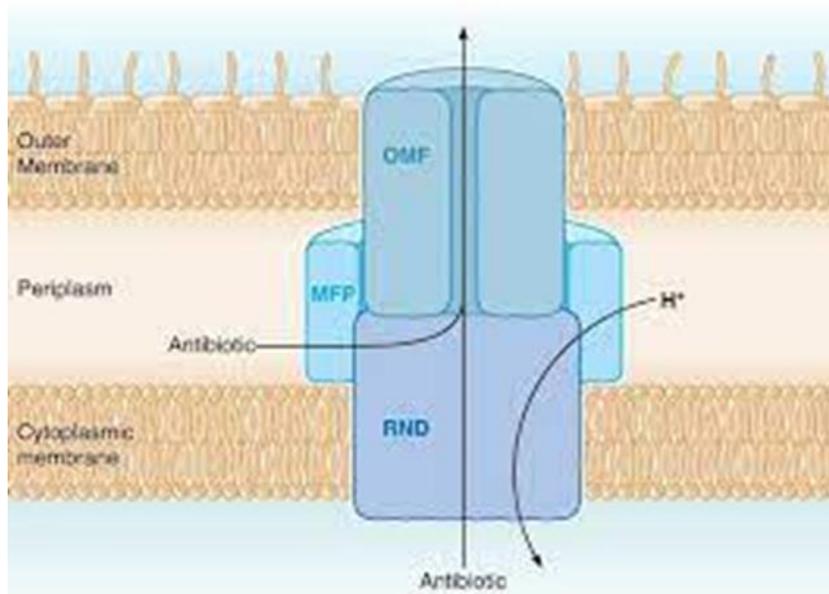
Inibe a atividade da enzima arabinosil transferase III



que sintetiza...

Polissacarídeo arabinogalactano

## Mecanismos de resistência



Uma atividade aumentada da bomba de efluxo pode induzir a resistência ao etambutol

O etambutol é administrado por via oral e é bem absorvido; pode atingir concentrações terapêuticas no LCR, no caso da meningite tuberculosa

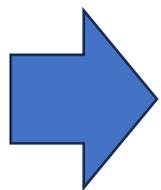
Produz muito poucas reações adversas sérias

Menos de 2% dos pacientes que recebem doses diárias de 15 mg/kg de etambutol apresentam reações adversas

1% apresenta acuidade visual reduzida

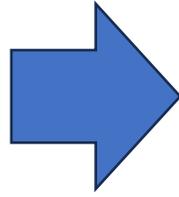
0,5% exantema

0,3% febre



Induz a um aumento da concentração de urato no sangue em cerca de 50% dos pacientes, devido à excreção renal reduzida de ácido úrico

O efeito colateral mais importante consiste em neurite óptica



Gerando redução da acuidade visual e perda da capacidade de distinguir o verde do vermelho

A incidência desta reação é proporcional a dose de etambutol

É observada em:

- 15% dos pacientes que recebem 50 mg/kg/dia
- 5% dos pacientes que recebem 25 mg/kg/dia
- < 1% dos pacientes que recebem 15 mg/kg/dia

Aconselha-se a vigilância da visão das cores antes e durante os tratamentos prolongados

Em geral, ocorre a recuperação quando se interrompe o etambutol

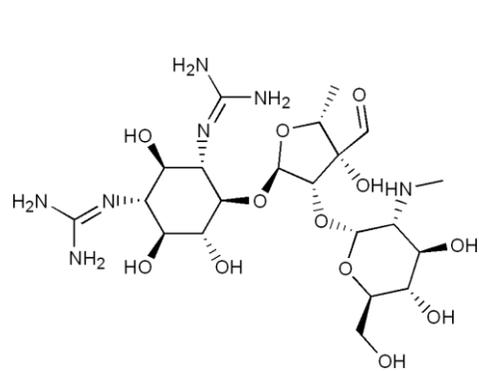
Não produz interações medicamentosas significativas

## Farmacocinética do etambutol

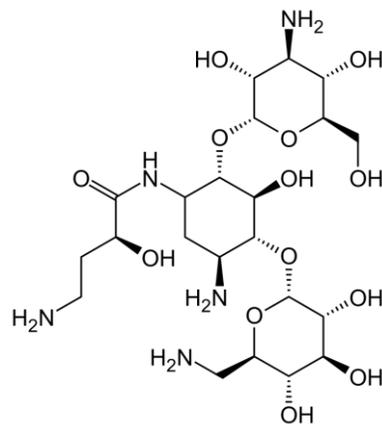
- Biodisponibilidade de 80%;
- Ligação a proteínas plasmáticas de 10-40%;
- Queda biexponencial da concentração plasmática;
- Meia vida de redistribuição de 3 h e meia vida de eliminação de 9 horas;
- 80% do fármaco é eliminado na sua forma inalterada pelos rins.

Fármacos de segunda linha

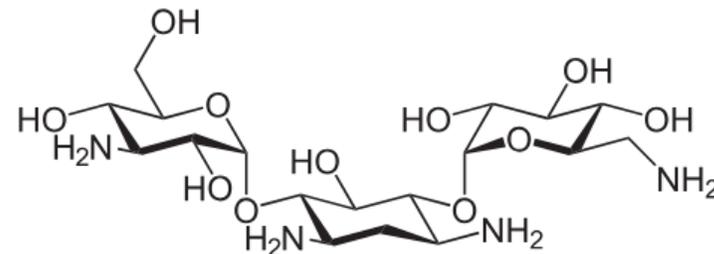
Aminoglicosídeos: estreptomicina, ampicacina e canamicina



Estreptomicina



Amicacina



Canamicina



Os aminoglicosídeos são um grupo de antibióticos com uma estrutura química complexa;



São semelhantes entre si na atividade antimicrobiana, nas características farmacocinéticas e na toxicidade

# Mecanismo de ação

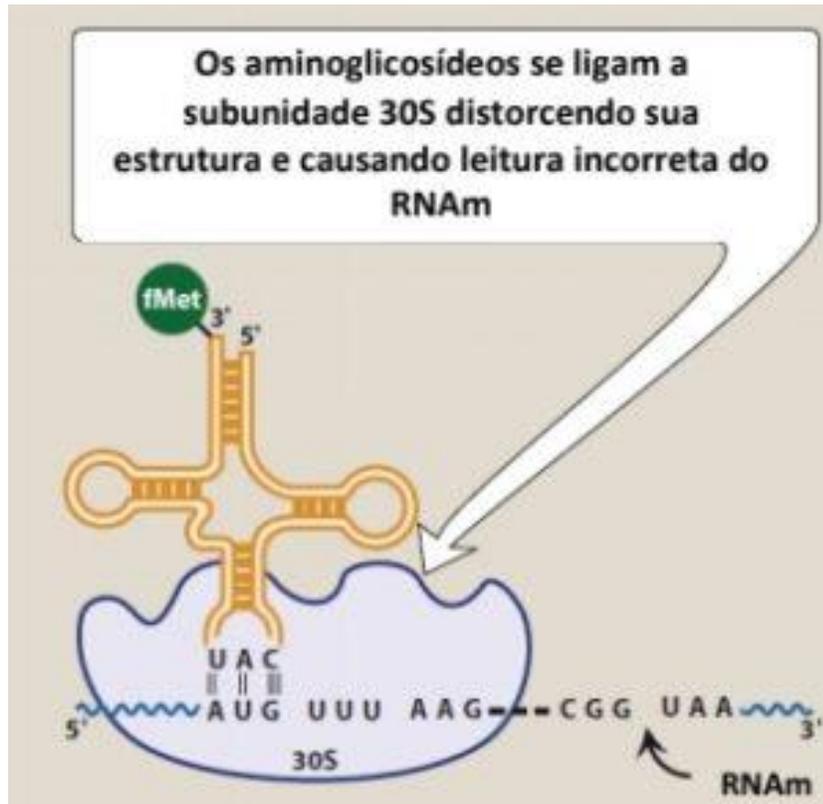
Inibem a síntese de proteínas



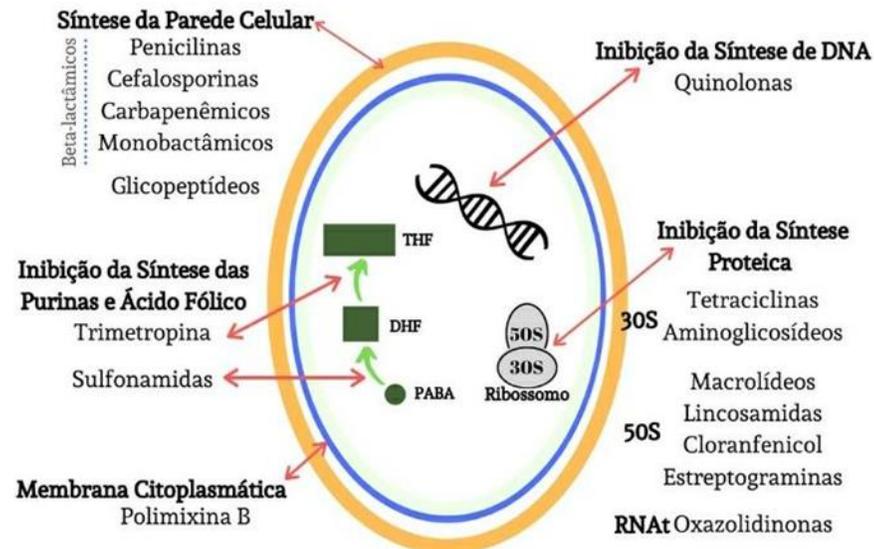
Através da ligação à subunidade ribossômica 30S



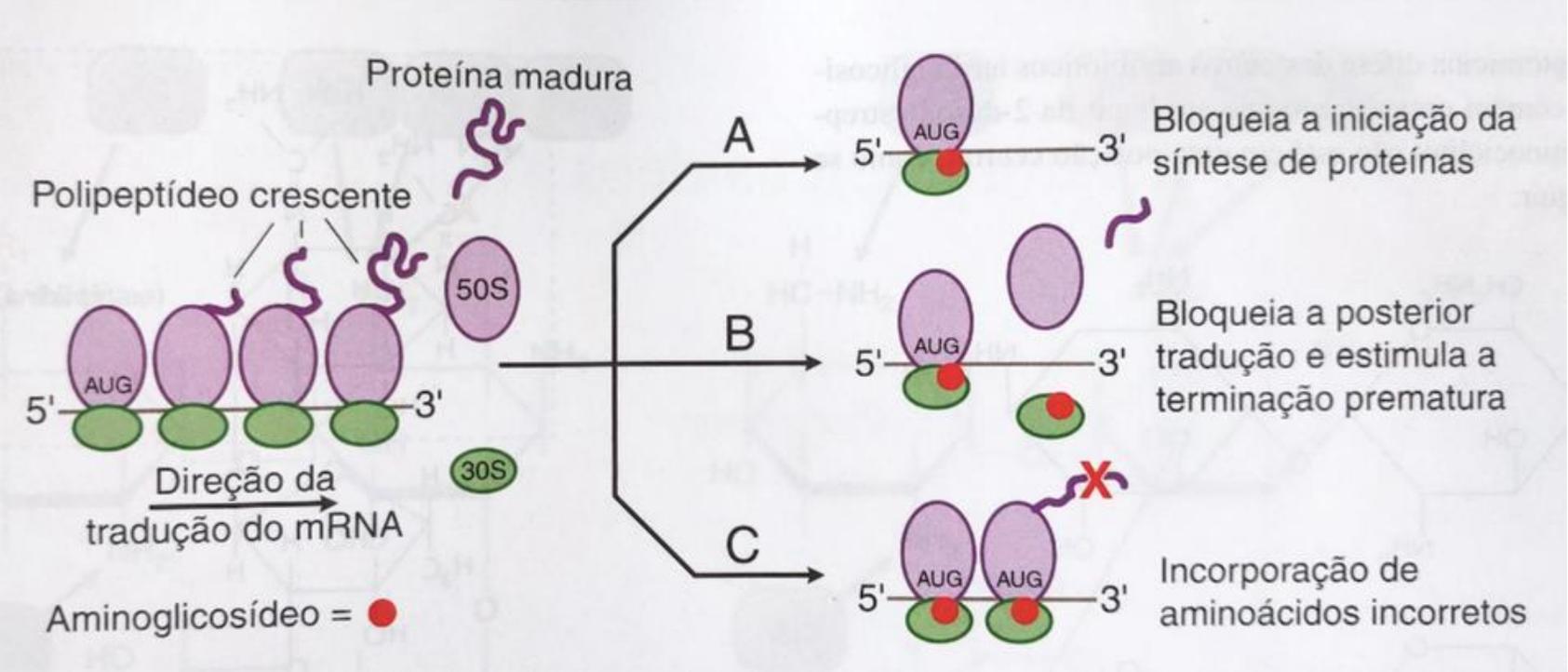
Gerando um erro na leitura do código genético durante a tradução



## Local de Ação ANTIBIÓTICOS



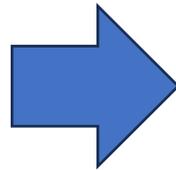
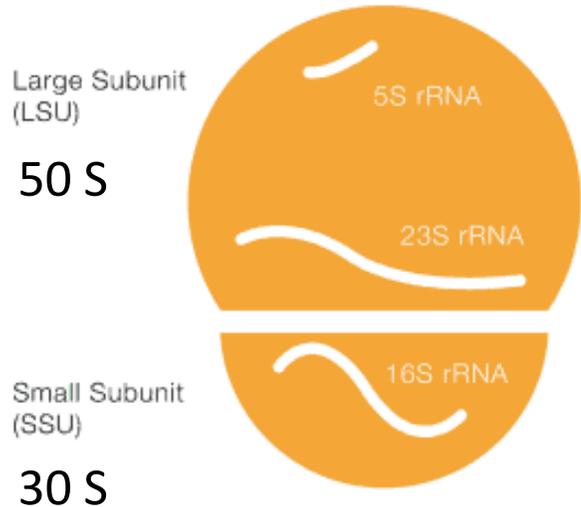
# Mecanismo de ação dos aminoglicosídeos



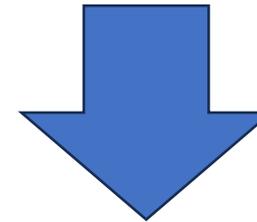
# Resistência bacteriana

A resistência primária à estreptomicina é encontrada em 2-3% dos isolados clínicos de M. Tuberculose

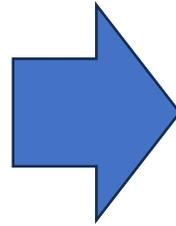
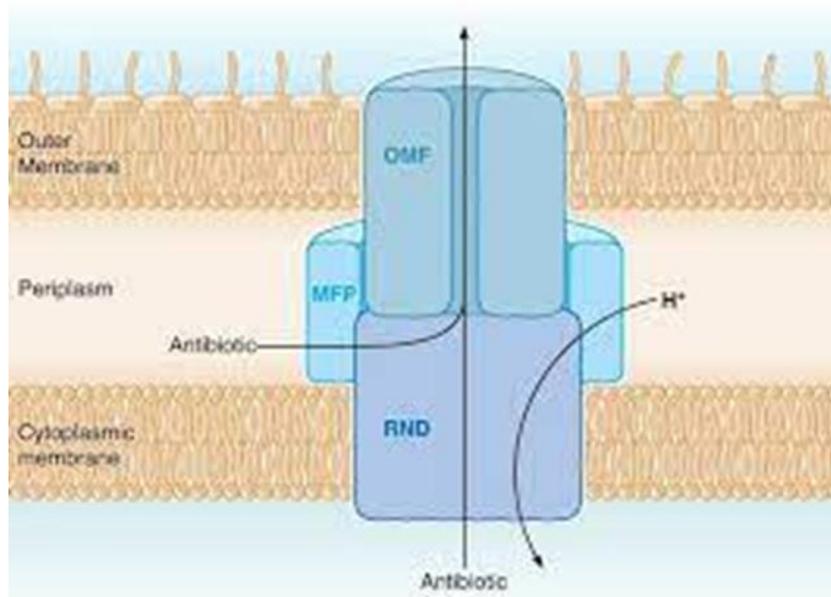
## Prokaryotic Ribosome



Mutações dos genes que codificam o RNAr 12S e 16S



Associadas a altos níveis de resistência aos aminoglicosídeos



Resistência à estreptomicina mediada por bomba de efluxo também desempenha papel importante na clínica

## Farmacocinética dos aminoglicosídeos

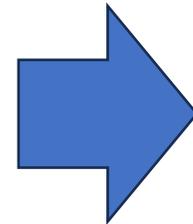
- Devido à sua carga positiva, os aminoglicosídeos são altamente polarizados;
- Não são absorvidos pelo trato gastrointestinal e, em geral, são administrados via intramuscular ou via intravenosa;
- Os aminoglicosídeos atravessam a placenta, mas não a barreira hematoencefálica, embora seja possível atingir elevadas concentrações nos fluidos articulares e pleurais;
- A meia-vida plasmática é de duas a três horas;

- A eliminação ocorre totalmente através de filtração glomerular nos rins, sendo que 50 a 60% da dose é excretada inalterada após 24 horas;

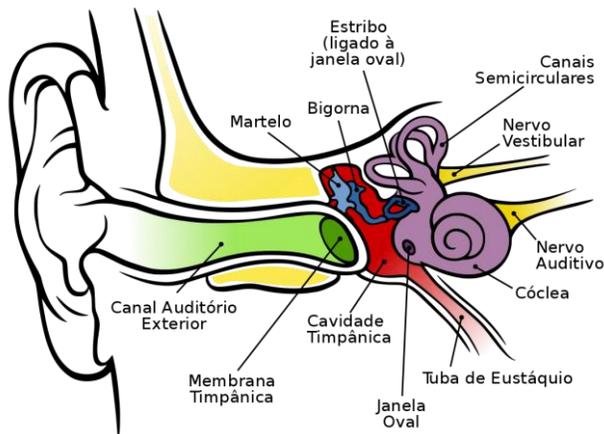
- Se a função renal estiver comprometida



A acumulação ocorre rapidamente, resultando em aumento de efeitos tóxicos (p. ex., ototoxicidade e nefrotoxicidade reversíveis e irreversíveis)



Os quais estão relacionados com a dosagem, e são os principais efeitos adversos



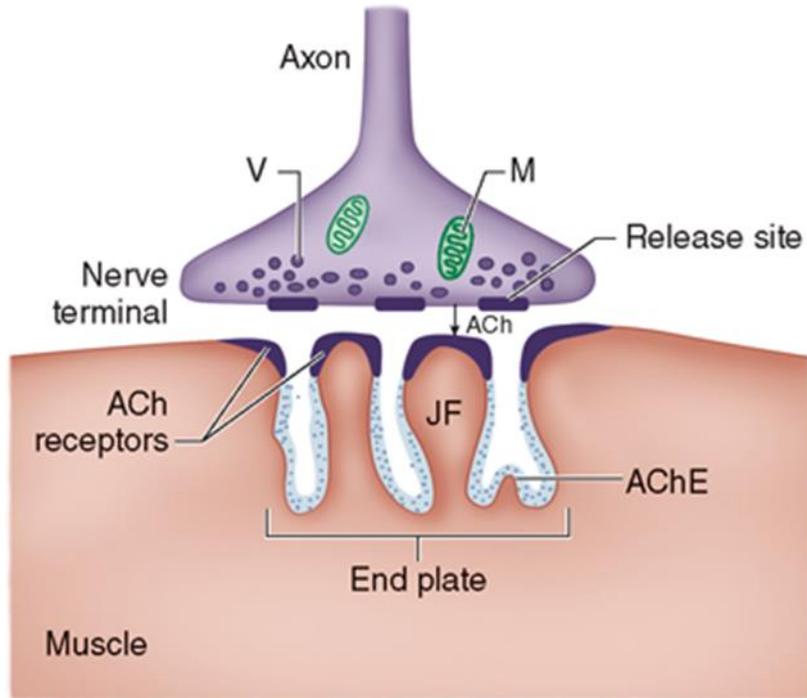
Ototoxicidade



Nefrotoxicidade

# Efeitos adversos dos aminoglicosídeos

## Bloqueio neuromuscular

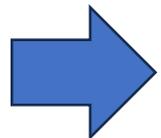


Uma reação tóxica incomum é o bloqueio neuromuscular agudo



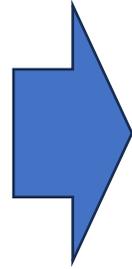
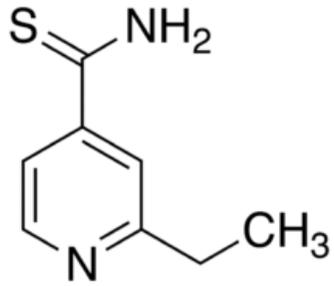
Os pacientes com miastenia grave são particularmente susceptíveis ao bloqueio neuromuscular pelos aminoglicosídeos

**Mecanismo:** Inibem a liberação de acetilcolina e reduzem a sensibilidade pós-sináptica ao neurotransmissor



Sais de  $\text{Ca}^{2+}$  e inibidores da acetilcolinesterase podem ajudar neste sentido

## Etionamida

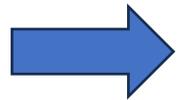


Estruturalmente similar à isoniazida

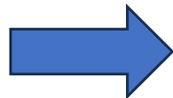
Tratamento adjuvante no tratamento de tuberculose resistente a múltiplos fármacos



Nenhum deles é tóxico  
para as bactérias!



Acredita-se que algum intermediário metabólico transitório seja o antibiótico ativo

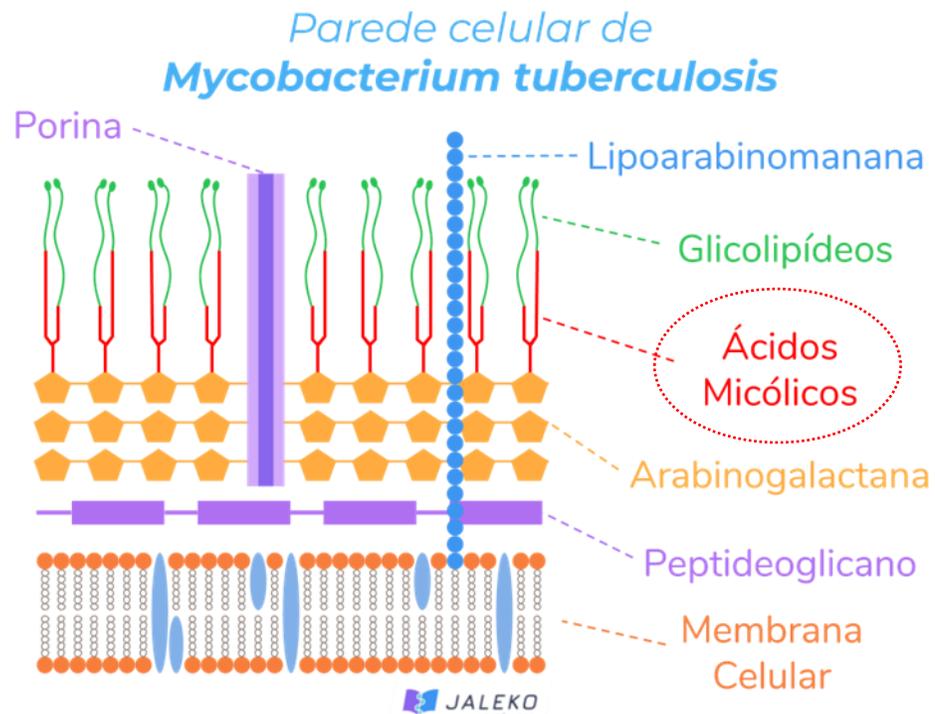


A resistência à etionamida ocorre principalmente através de alterações na enzima que ativa a etionamida

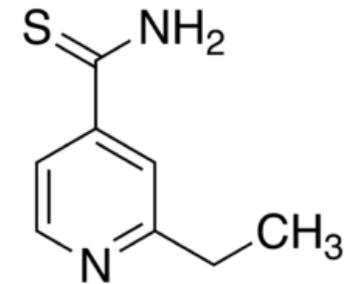
Inibição da biossíntese  
de ácido micólico

Conseqüentemente...

Comprometimento da  
integridade estrutural  
da parede celular



Etionamida



-

## **Farmacocinética da etionamida**

Administração oral

T<sub>máx</sub>= 2h

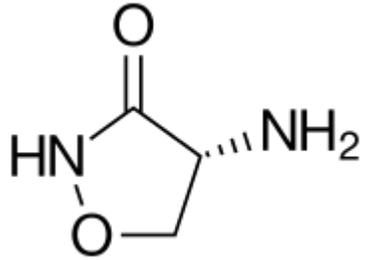
Metabolismo: hepático  $t_{1/2}$ = 2h

Excreção: Urina

## **Efeitos adversos da etionamida**

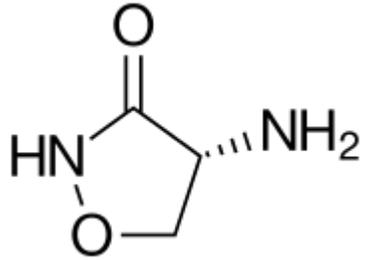
- Anorexia, náuseas, vômitos, irritação gástrica;
- Hipotensão postural grave;
- Visão embaçada, diplopia, tontura, parestesia, cefaleia, inquietação, tremor, depressão mental, astenia, sonolência;
- Hepatite;

## Cicloserina



- Antibiótico de amplo espectro, produzido pelo *Streptococcus orchidaceus*
- É inibitória para o *M. tuberculosis* em concentrações de 5 – 20 mg/L
- Apresenta boa atividade contra *M. avium*, enterococos, *E. coli*, *S. aureus*, espécies *Nocardia* e *Chlamydia*

Cicloserina



## Mecanismo de ação

A cicloserina e a D-alanina são análogos estruturais



A cicloserina inibe as enzimas alanina racemase (Alr) e d-alanina:d alanina ligase (Ddl)



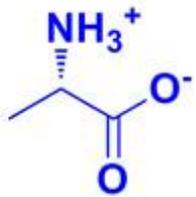
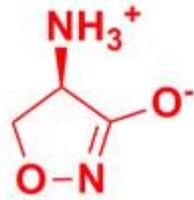
Interrompendo as reações nas quais este composto é incorporado na síntese da parede celular



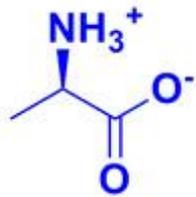
Inibe a síntese de peptidoglicanos

Há registro de resistência bacteriana, mas não se sabe os mecanismos

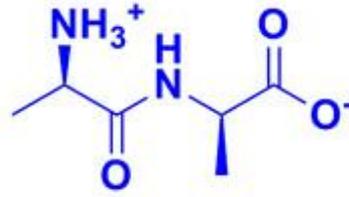
D-cycloserine



L-alanine

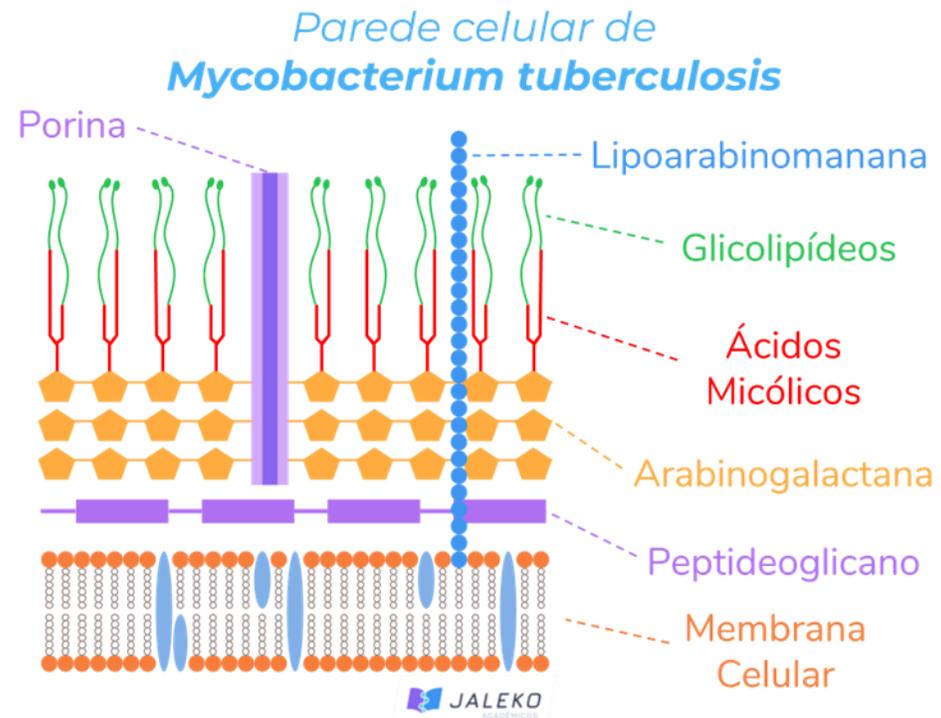


D-alanine

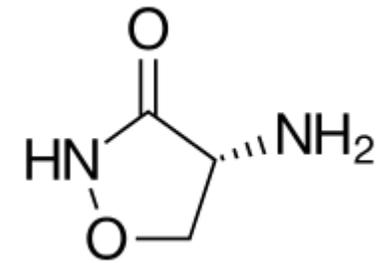


D-Alanyl-D-alanine

# Mecanismo de ação



Cicloserina

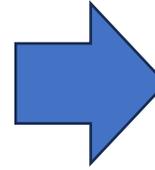


## Farmacocinética da cicloserina

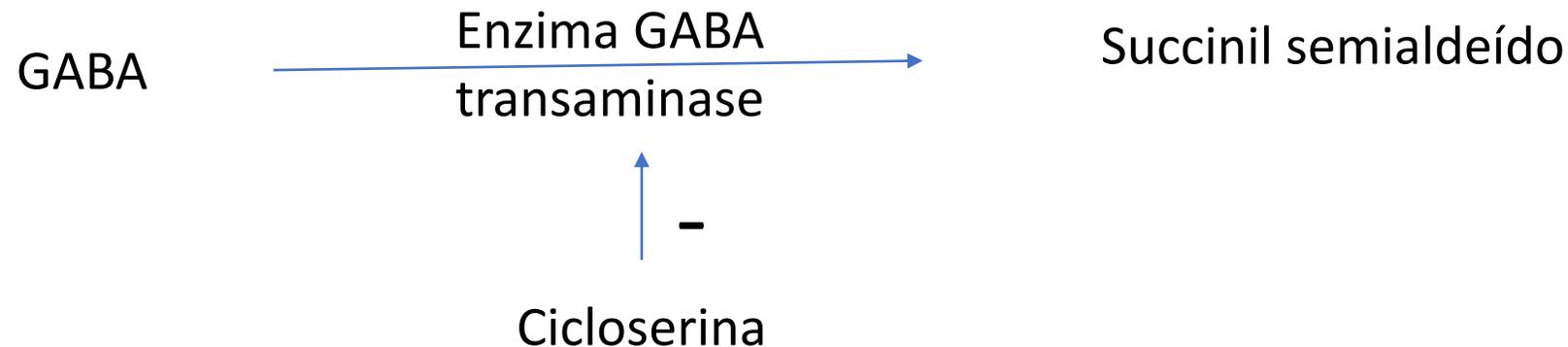
- Administrado por via oral. É quase completamente absorvida;
- Meia-vida de 9 horas;
- Cmax alcançado em 45 min (porém pode chegar a 3,5 h quando acompanhada de uma refeição rica em gordura);
- Distribui-se amplamente por todo o corpo (penetrando, inclusive, no líquido cefalorraquidiano, atingindo concentrações iguais à do plasma);
- 50% é excretada de forma inalterada nas primeiras 12 h;
- Pode haver acúmulo de concentrações tóxicas do fármaco em pacientes com insuficiência renal.

## Efeitos adversos da cicloserina

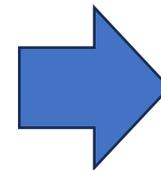
Sintomas neuropsiquiátricos são comuns e ocorrem em 50% dos pacientes



Recebeu o apelido de “psicoserina”

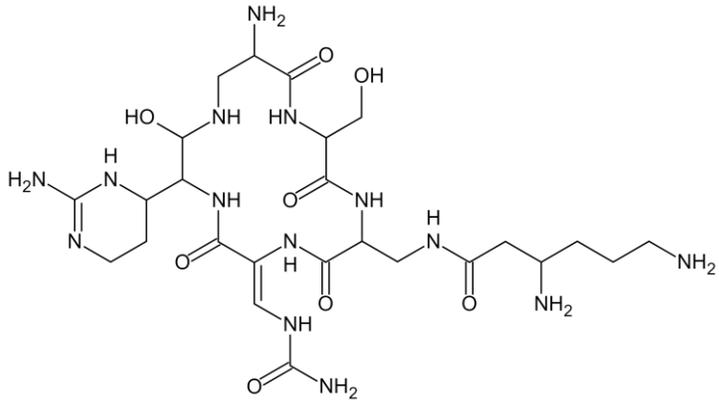


Sintomas: dor de cabeça, sonolência, psicose grave e ideias suicidas foram registradas



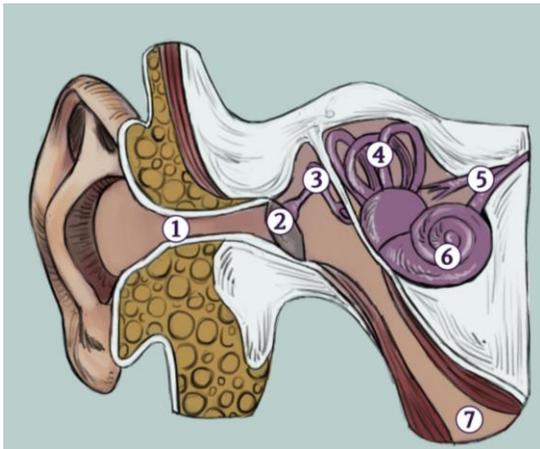
Contraindicada para indivíduos com histórico de epilepsia e de depressão

## Capreomicina



- Peptídeo cíclico antimicrobiano;
- Quando administrado isoladamente, há o desenvolvimento de resistência bacteriana;
- Mecanismo de ação é incerto;
- A administração é intramuscular;

## Reações adversas:



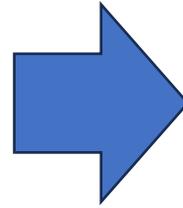
Danos no nervo auditivo  
(perda da audição, zumbido)



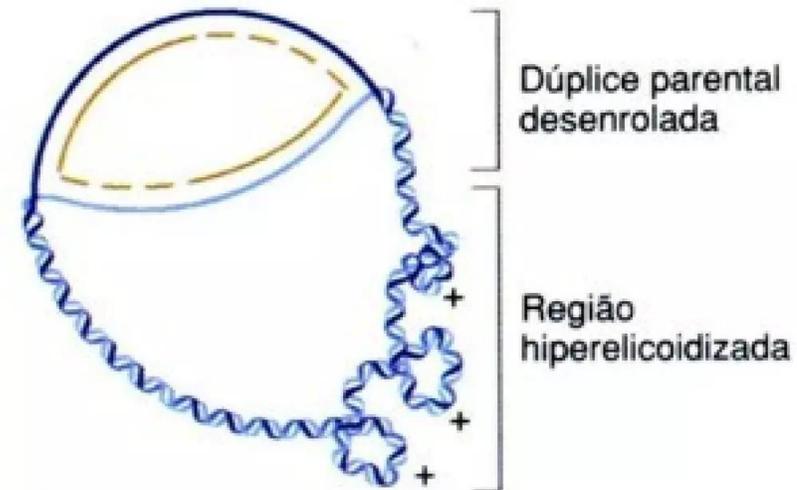
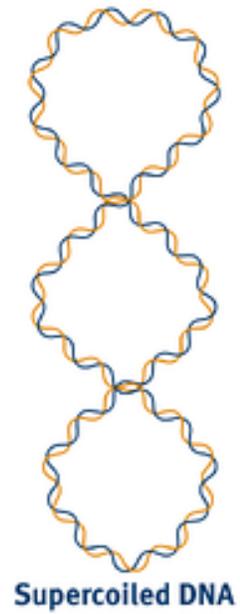
Danos nos rins (insuficiência renal grave é rara)

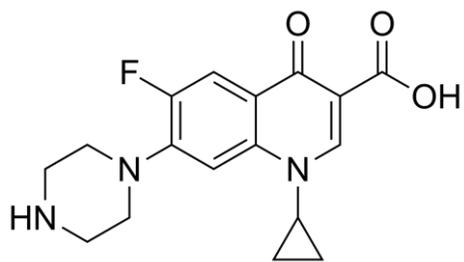
# Fluoroquinolonas

A inibição da DNA-girase impede o relaxamento do DNA positivamente superespiralado

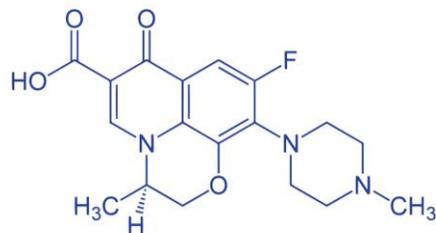


Este relaxamento é necessário para a transcrição e replicação normais





Ciclofloxacino



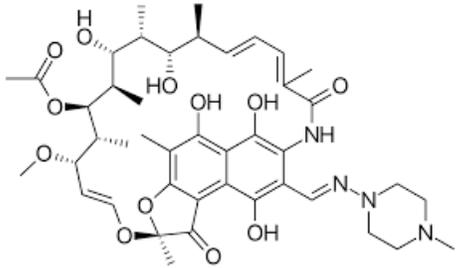
Ofloxacino

Foram agentes tuberculostáticos de segunda linha por vários anos, porém são limitados pelo rápido desenvolvimento de resistência

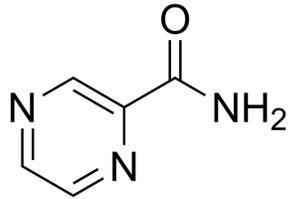
# Princípios da terapia antituberculose

Atualmente, os agentes antituberculose de primeira linha são:

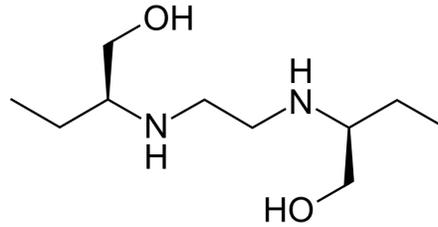
Rifampicina



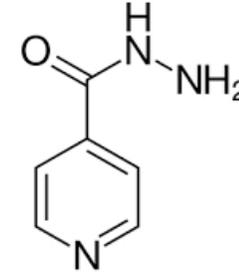
Pirazinamida



Etambutol



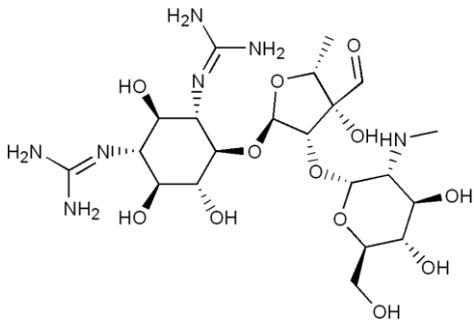
Isoniazida



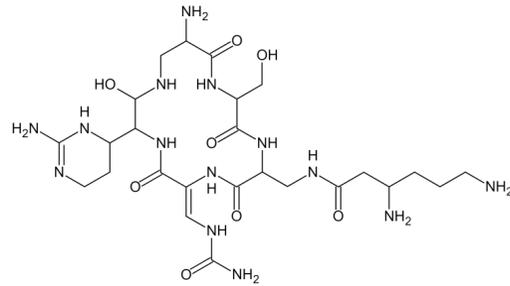
- Pois são mais eficazes e mais bem tolerados em relação aos de segunda linha

Dentre os fármacos de segunda linha, temos:

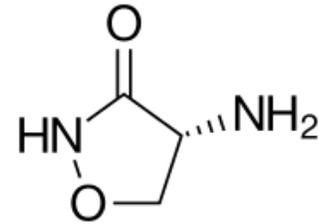
Estreptomicina



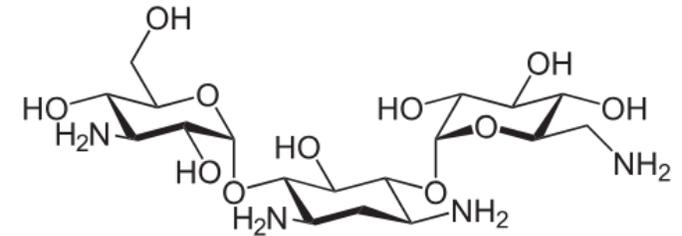
Capreomicina



Cicloserina



Canamicina (aminoglicosídeo)



- Estes são utilizados em caso de baixa tolerância ou de resistência aos fármacos de primeira linha

A taxa de mutação dos fármacos de primeira linha está entre  $10^{-7}$  e  $10^{-10}$ , de modo que a probabilidade de resistência é alta para qualquer fármaco anti-TB

De modo que...



A probabilidade de resistência é alta em pacientes com tuberculose cavitária que apresenta  $10^9$  UFC (unidade formadora de colônia) de bacilos em uma lesão de 3 cm

No entanto, a probabilidade dos bacilos desenvolverem mutações contra dois diferentes fármacos é o produto das taxas de mutações (entre um em cada  $10^{14}$  e um em cada  $10^{20}$ )

A terapia de combinação é atualmente recomendada para o tratamento da tuberculose

A terapia com múltiplos fármacos levou a uma redução na sua duração

Após infecção com *Mycobacterium tuberculosis*, cerca de 10% dos indivíduos desenvolvem doença ativa ao longo da vida



O risco mais elevado de reativação da TB é em pacientes que apresentem a reação ao teste da tuberculina  $\geq 5$  mm

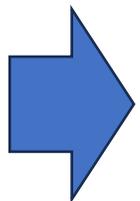
E que também se encaixem nas seguintes categorias:

- Recentemente expostos à TB;
- Portadores do vírus HIV;
- Alterações fibróticas em radiografias do tórax;
- Imunodeprimidos devido à infecção por HIV ou sob medicação com imunossupressores.

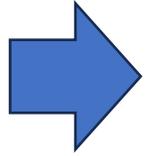
Se o teste da tuberculina for  $\geq 10$  mm, observa-se um alto risco em...



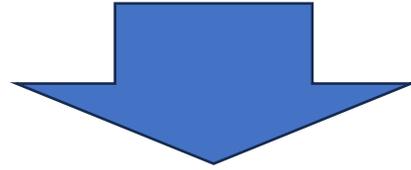
- Imigrantes recentes de áreas com alta prevalência da doença;
- Crianças com menos de 4 anos de idade;
- Crianças expostas a adultos com TB;
- Usuários de drogas intravenosas;
- Residentes e funcionários de asilos, abrigos de alto risco.



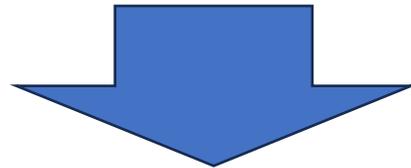
Qualquer indivíduo que apresente teste cutâneo  $> 15$  mm também estará em situação de alto risco para a doença



Nestes pacientes com alto risco de TB ativa, recomenda-se profilaxia para impedir a doença ativa



Isoniazida oral, 300 mg diárias ou 2 vezes por semana durante seis meses em adultos



Aqueles que não podem receber isoniazida deverão tomar rifampicina, 10 mg/kg/dia durante 4 meses

## Terapia definitiva

O atual regime para tuberculose ativa (confirmado por cultura) consiste em:

É dividida em dois regimes:

- Fase inicial da terapia de 2 meses;
- Fase de continuação da terapia (últimos 4 meses).

Isoniazida (5 mg/kg), rifampicina (10 mg/kg), pirazinamida (15-30 mg/kg) durante 2 meses

Rifampicina (10 mg/kg) intermitente e isoniazida (15 mg/kg) 2 ou 3 vezes por semana durante 4 meses





A meningite da TB é uma exceção que requer uma terapia de 9-12 meses de duração

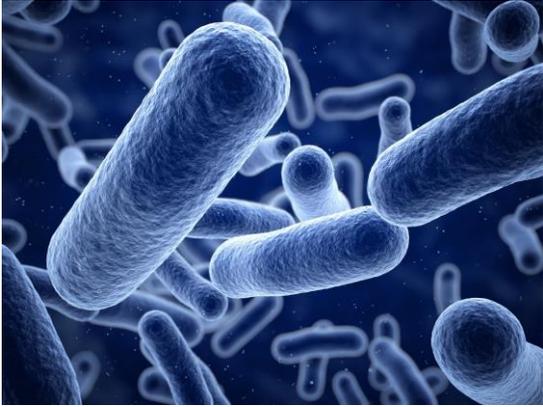
## Tuberculose resistente ao fármaco

De acordo com a OMS, de 2002 à 2006, a proporção de novos casos de TB resistentes a pelo menos um fármaco anti-TB foi de 17%

Por exemplo...

A resistência à isoniazida foi de 10% Contudo...  A resistência a múltiplos fármacos foi de 3%

Em pacientes previamente tratados, a resistência a pelo menos um fármaco foi de 35%, a resistência a isoniazida foi de 28% e a resistência a múltiplos fármacos foi de 15%



No caso de resistência confirmada ao fármaco, a terapia deverá incluir:

- Pelo menos 3 fármacos aos quais o patógeno seja susceptível, com pelo menos um anti-TB injetável;
- No caso de resistência a múltiplos fármacos, usar de 4-6 medicações para se obter melhores prognósticos;
- Pelo menos 18 meses de terapia.

Fármacos utilizados para tratar a lepra



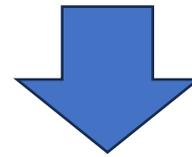
A lepra é uma das doenças mais antigas conhecidas pelo ser humano

Suas primeiras menções em textos anteriores a 600 a.C.

O organismo causador é *M. Leprae*

Trata-se de uma doença crônica desfigurativa com longa latência.

Historicamente, os leprosos foram colocados no ostracismo e forçados a viver isolados



Embora a doença não seja, na verdade, particularmente contagiosa

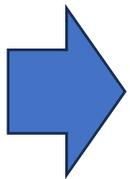




A transmissão do *Mycobacterium leprae* se dá por meio de convivência muito próxima e prolongada com o doente da forma transmissora, chamada multibacilar, que não se encontra em tratamento, por contato com gotículas de saliva ou secreções do nariz (por meio da fala, tosse e espirro).



A hanseníase não é transmitida com tanta facilidade como infecções respiratórias comuns (gripes e resfriados). É necessário contato íntimo e prolongado que só ocorre em pessoas que moram na mesma casa.



Até 95% dos pacientes expostos ao *M. leprae* não desenvolverão a doença, sugerindo que a imunidade do hospedeiro desempenha um papel importante na progressão e controle da doença.

Outrora tida  
como incurável...

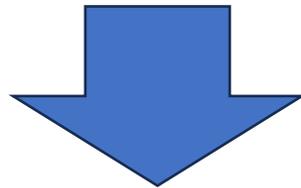


- O aparecimento, nos anos 1940, da dapsona;
- E, posteriormente, da rifampicina e da clofazimina, nos anos 1960



Mudou completamente a perspectiva sobre a lepra

Atualmente, via de regra, é curável, e os números globais mostram que as taxas de prevalência da doença baixaram 90% nos últimos 20 anos



Resultado de medidas de saúde pública e de esquemas de múltiplos fármacos (para impedir eventual ocorrência de resistência aos fármacos)



Implementados pela OMS e apoiados por algumas empresas farmacêuticas



A doença foi eliminada em 119 dos 122 países onde era considerada um problema sério de saúde.



Em 2012, cerca de 180 mil novos casos foram reportados principalmente na Ásia e na África.

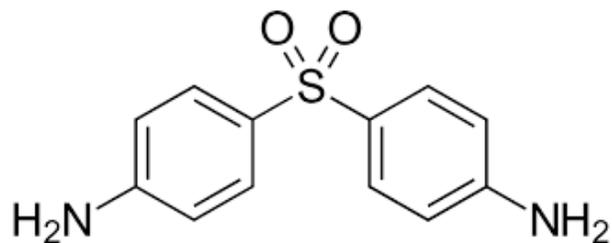


A lepra paucibacilar, caracterizada por uma a cinco lesões cutâneas, é majoritariamente do tipo tuberculoide, sendo tratada durante seis meses com dapsona e rifampicina.

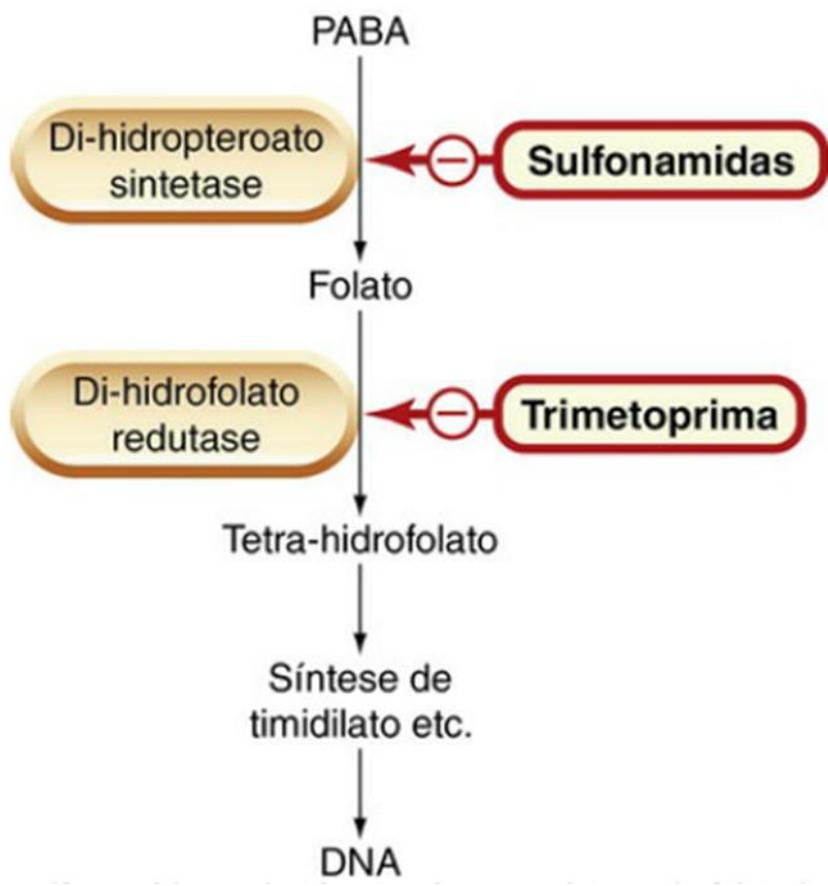


A lepra multibacilar, caracterizada por mais de cinco lesões cutâneas, é majoritariamente do tipo lepromatoso, sendo tratada durante dois anos no mínimo, com rifampicina, dapsona e clofazimina.

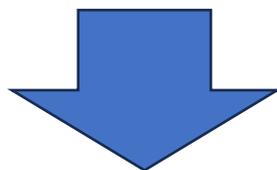
# Dapsona



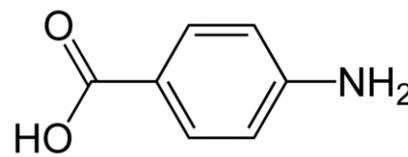
Dapsona



A dapsona está quimicamente relacionada com as sulfonamidas (é um análogo estrutural do PABA)

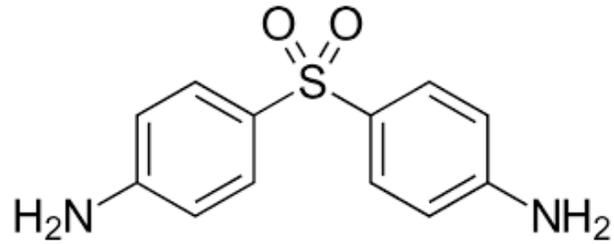


E, como sua ação é antagonizada pelo PABA, atua provavelmente através da inibição da síntese do folato bacteriano.



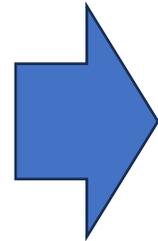
PABA

## Dapsona

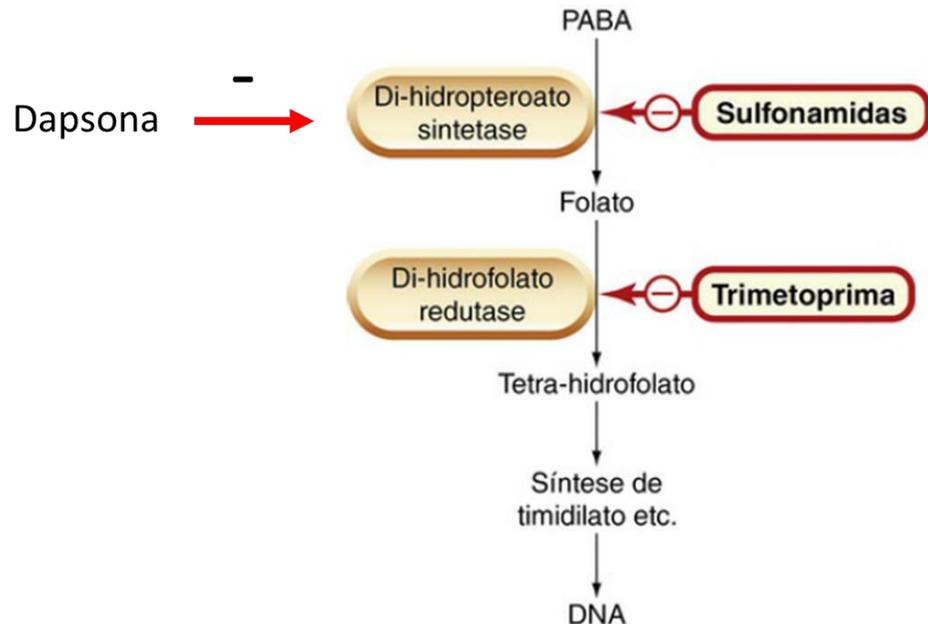


Possui amplo espectro de ação, com efeitos antibacterianos, antiprotozoários e antifúngicos

A resistência ao fármaco tem aumentado de forma consistente desde a sua introdução



E, atualmente, recomenda-se o tratamento combinado com outros fármacos



Resulta de mutações nos genes que codificam a di-hidropteroato sintetase



Resultando em diminuição ou abolição da afinidade fármaco-enzima

## Farmacocinética

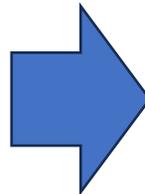
- Após administração oral, a absorção é completa;
- Meia vida de 20-30 h;
- Cerca de 70-80% de uma dose de dapsona são excretadas na urina como N-glicuronídeo ácido lábel e mono-N-sulfamato.

## Efeitos adversos da dapsona

Os efeitos adversos ocorrem com bastante frequência e incluem:

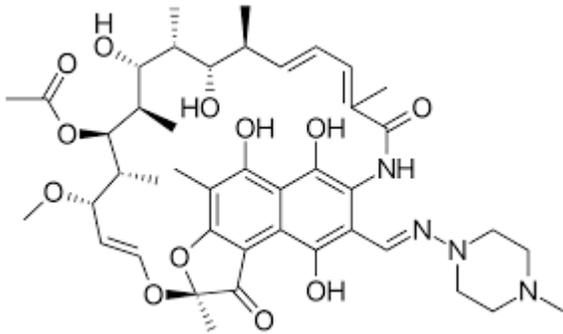
- Hemólise dos glóbulos vermelhos (em geral, sem gravidade suficiente para levar a uma anemia grave);
- Metemoglobinemia (dapsona é um agente oxidante);
- Anorexia, náuseas e vômitos, febre, dermatite alérgica e neuropatia.

Em pacientes deficientes de glicose-6-fosfato desidrogenase, protege contra lesão oxidativa

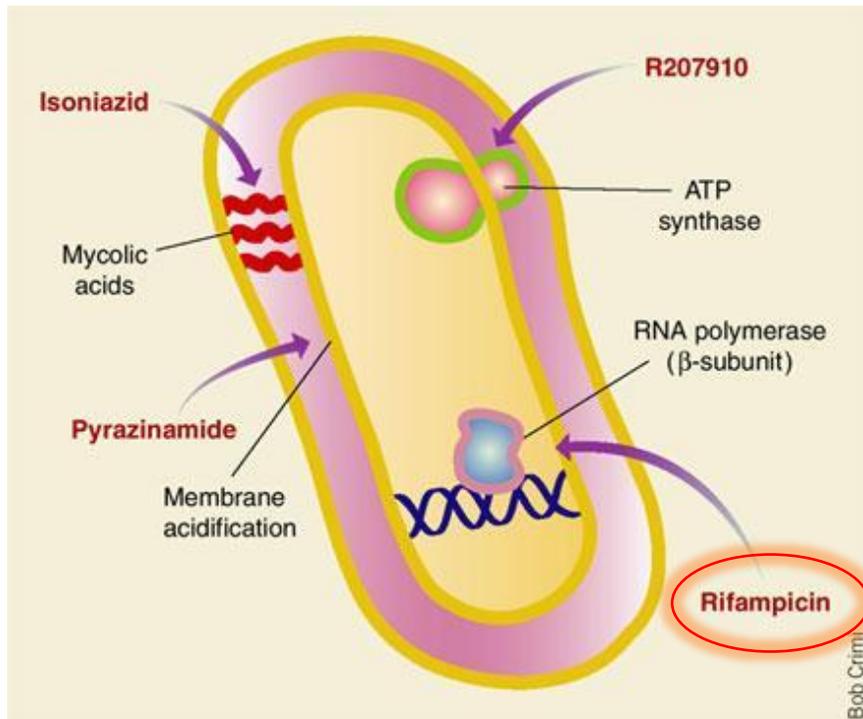


A dapsona pode levar à hemodiálise grave (contraindicado nestes casos)

# Rifampicina



Inibe o crescimento da maioria das bactérias gram-positivas e de muitos microrganismos gram-negativos



Se liga à subunidade  $\beta$  da RNA polimerase, formando um complexo fármaco-enzima estável

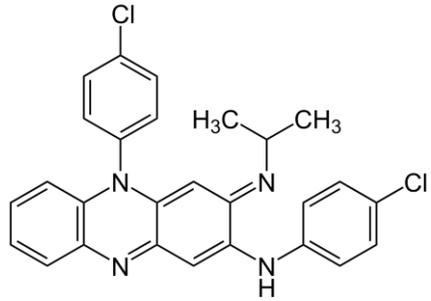


Uma vez que a RNA polimerase sintetiza RNA a partir do DNA...



A ligação do fármaco impedir a síntese de RNA

## Clofazimina



Um corante lipossolúvel

## Mecanismo de ação

- Rompimento da membrana;
- Inibição da fosfolipase A2 micobacteriana;
- Inibição do transporte de  $K^+$  microbiano;
- Geração de peróxido de hidrogênio;
- Interferência nas cadeias transportadoras de elétrons bacteriana.

Além de efeito antibacteriano,  
possui efeito anti-inflamatório



Inibição de macrófagos, células T,  
neutrófilos e complemento

Mecanismos de resistência a clofazimina são desconhecidos

## **Farmacocinética**

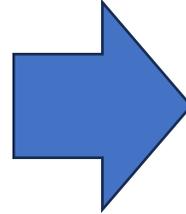
Biodisponibilidade variável (de 45-60%);

Após repetidas doses prolongadas: meia-vida de 70 dias

Por ter boa penetração em diversos tecidos, uma coloração negro-avermelhada da pele e secreções corporais pode ocorrer e levar um tempo para sair

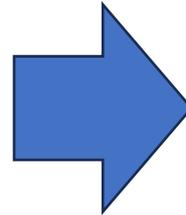
## Efeitos adversos:

Problemas gastrointestinais são encontrados em 40 à 50% dos pacientes



Dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos

Alteração da cor da secreção corporal, do olho e da pele ocorre na maioria dos pacientes

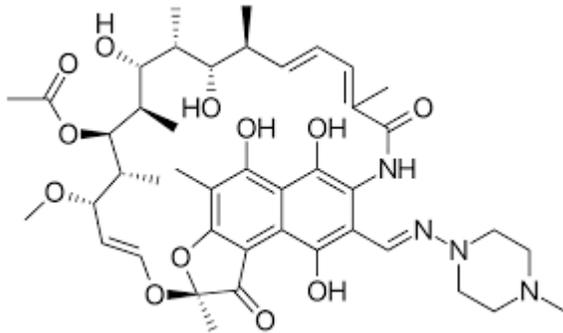


E pode levar alguns à depressão

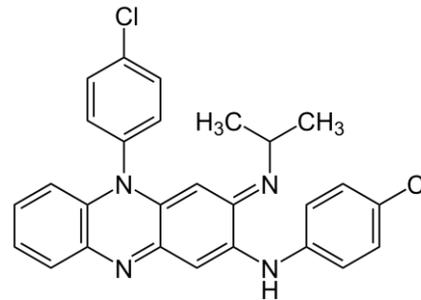
# Princípios da terapia anti-hanseníase

A terapia para a Hanseníase é baseada nos regimes de múltiplos fármacos, usando:

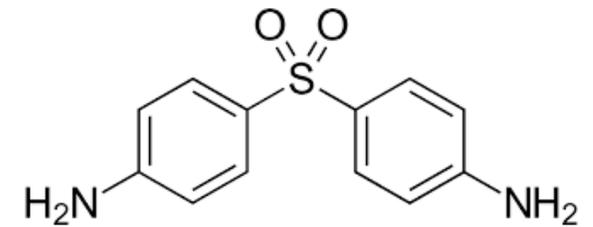
Rifampicina



Clofazimina



Dapsona



## Hanseníase paucibacilar

Uma única dose de rifampicina oral de 600 mg + 100 mg de dapsona 1 x por mês durante 6 meses + 100 mg diárias de dapsona durante os 6 meses

## Hanseníase multibacilar

O mesmo regime utilizado para a paucibacilar, mas com duas alterações: 300 mg diários de clofazimina são adicionadas à terapia



Além disso...

**Duração maior do regime da paucibacilar:** O regime dura 1 ano, ao invés de 6 meses

Há estudos sugerindo que a duração da terapia atual é desnecessariamente longa



Estudos mostram que bacilos viáveis são mortos em 3 meses de terapia

Assim, a OMS recomenda que o tratamento para a hanseníase multibacilar seja o mesmo que aquele utilizado pela paucibacilar



Esse novo regime de tratamento mais curto promete reduzir a duração da terapia