



ANTIMICROBIANOS ATIVOS CONTRA MICOBACTÉRIAS

Prof. Dr. Marcos Brandão Contó



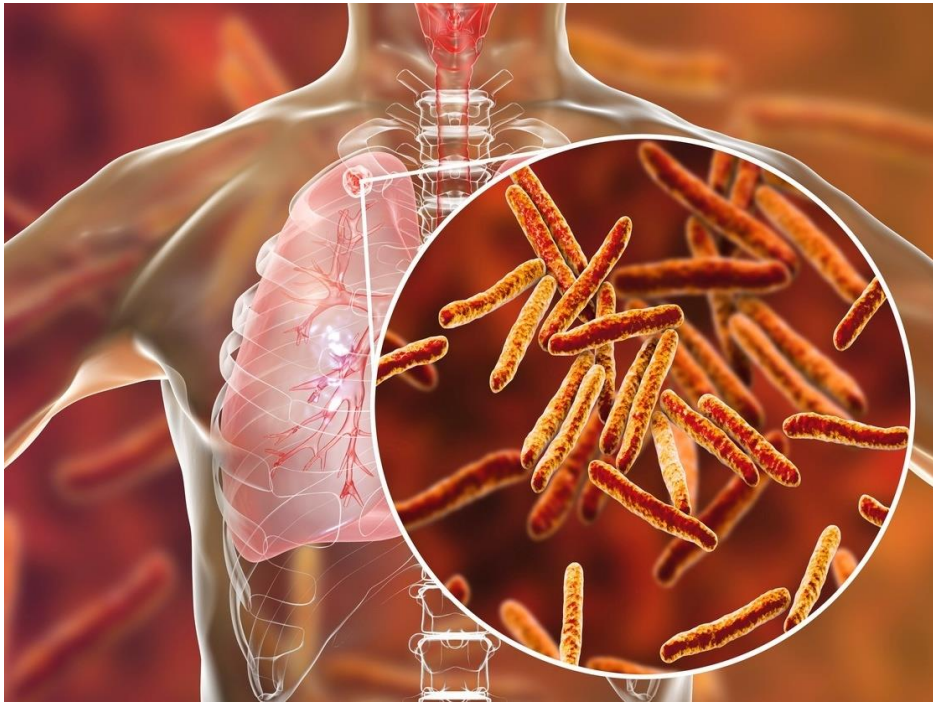
Micobactéria é um gênero de actinobactérias bacilares, aeróbicas obrigatórias, imóveis e incluem espécies altamente patogênicas, que causam diversas doenças (lepra, tuberculose e infecções por micobactérias não tuberculosas)

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*

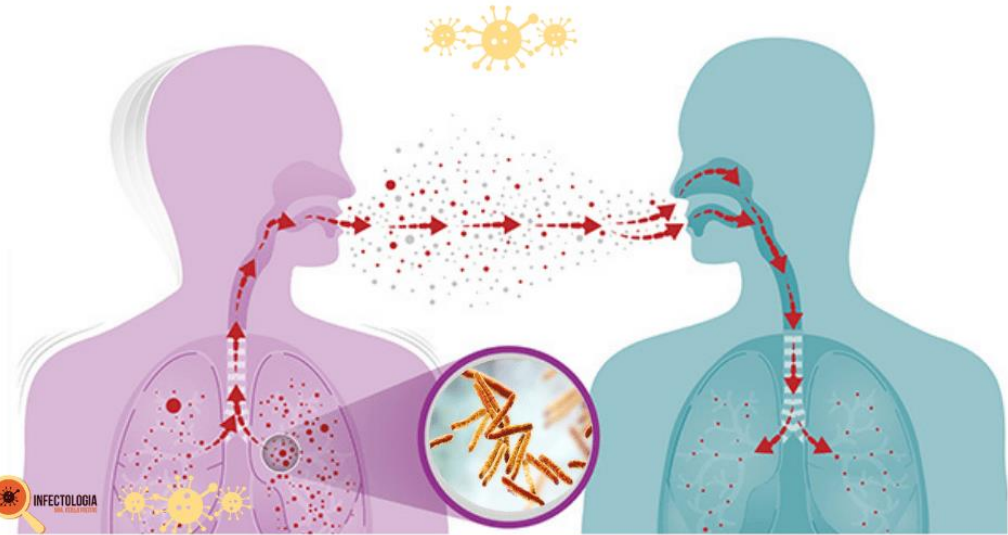
Geralmente afeta os pulmões, mas pode afetar qualquer outro local do organismo

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

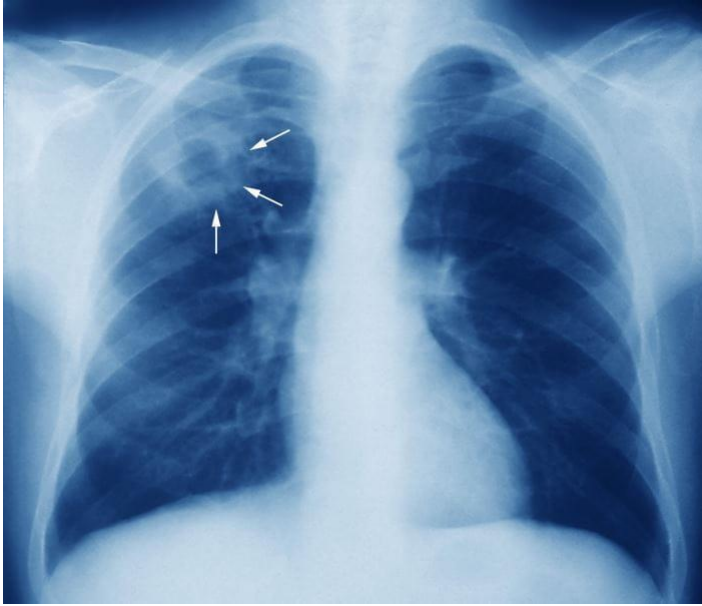


- A tuberculose é transmitida de uma pessoa para outra através do ar quando pessoas com tuberculose ativa nos pulmões tossem, cospem, falam ou espirram
- Pessoas com TB latente não transmitem a doença

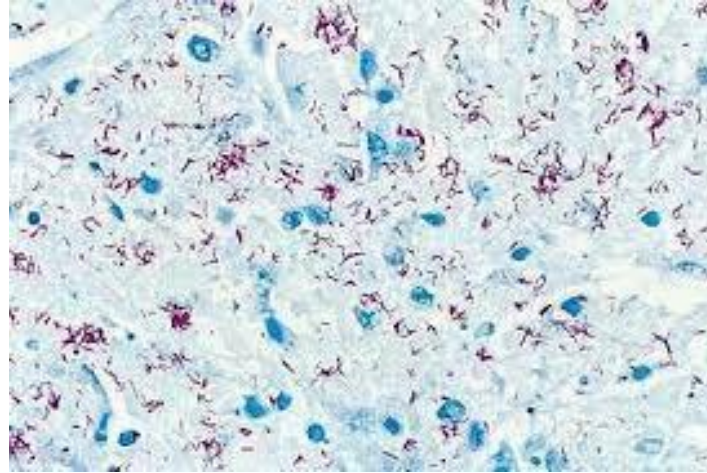


A infecção ativa ocorre com mais frequência em pessoas com HIV/AIDS e naquelas que fumam

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)

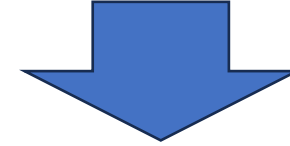
ou



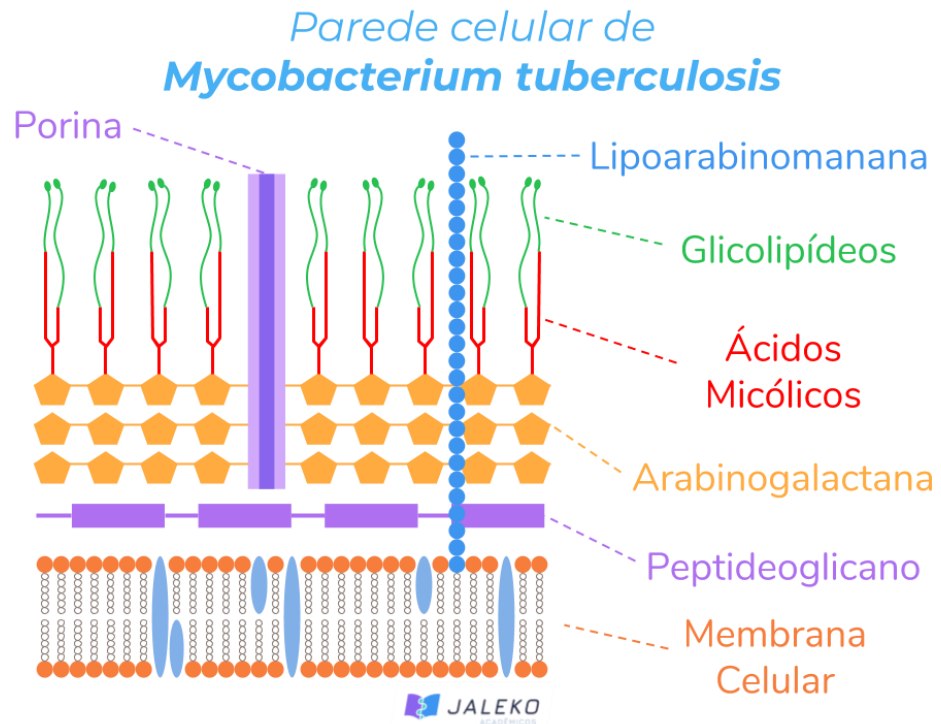
Exames de sangue



Um aspecto peculiar das micobactérias



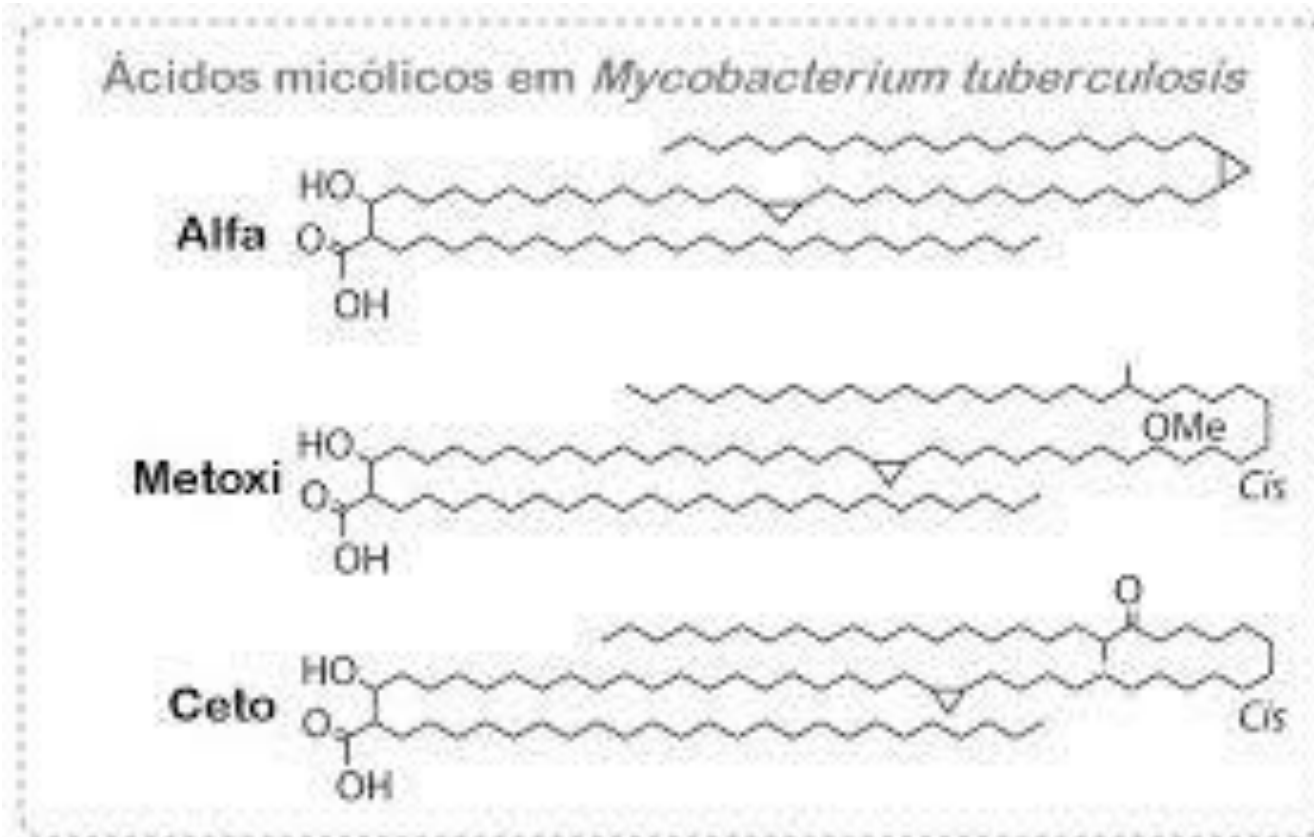
Composição da parede celular



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

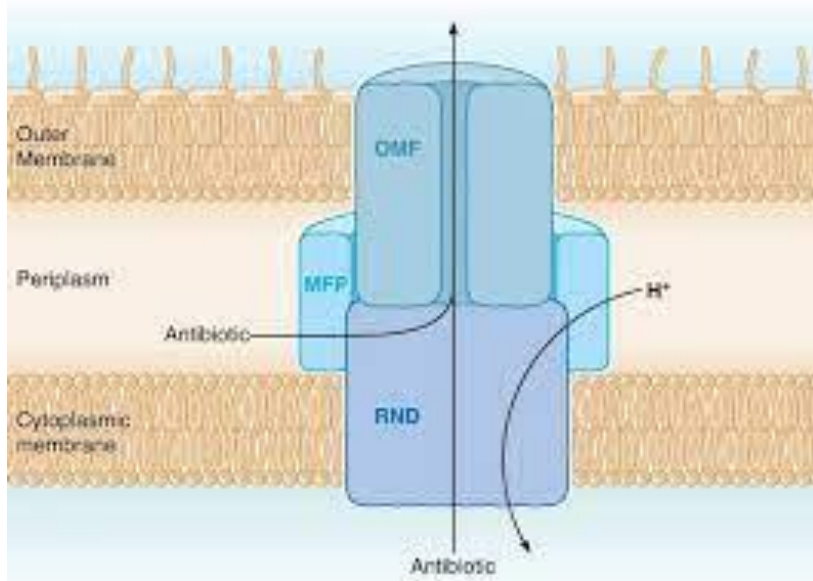


Compreende 70% dos ácidos micólicos (contendo anéis de ciclopropano)

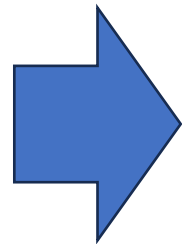
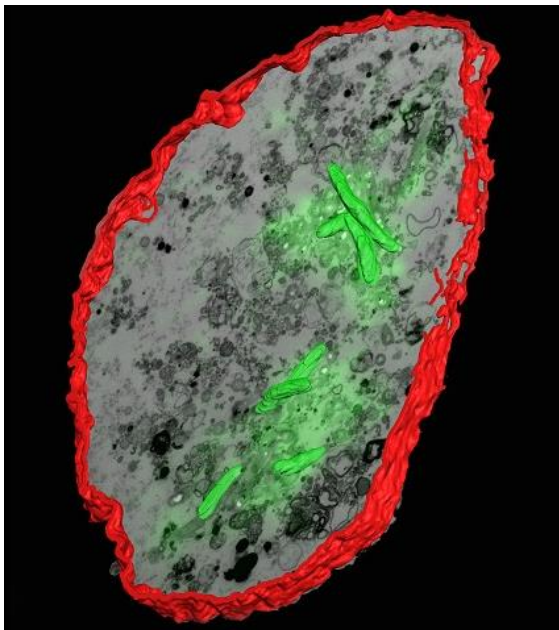
Compreende 10-15% dos ácidos micólicos (contendo grupos metóxi)

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

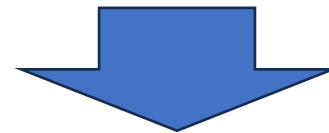
Sua parede celular incomum, rica em lipídios (por exemplo, ácidos micólicos e lipoarabinomanano), é provavelmente a responsável pela resistência e é um fator chave de virulência (relacionados a colonização, sobrevivência e defesa do microorganismo contra os mecanismos de ataque do sistema imune)



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

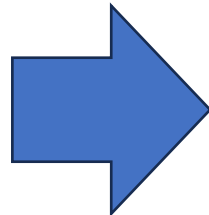
Abordagem terapêutica

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

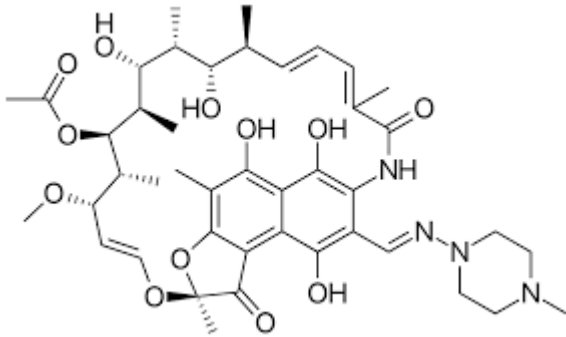


Por conta das interações medicamentosas e reações adversas que são comuns nos esquemas de múltiplos fármacos

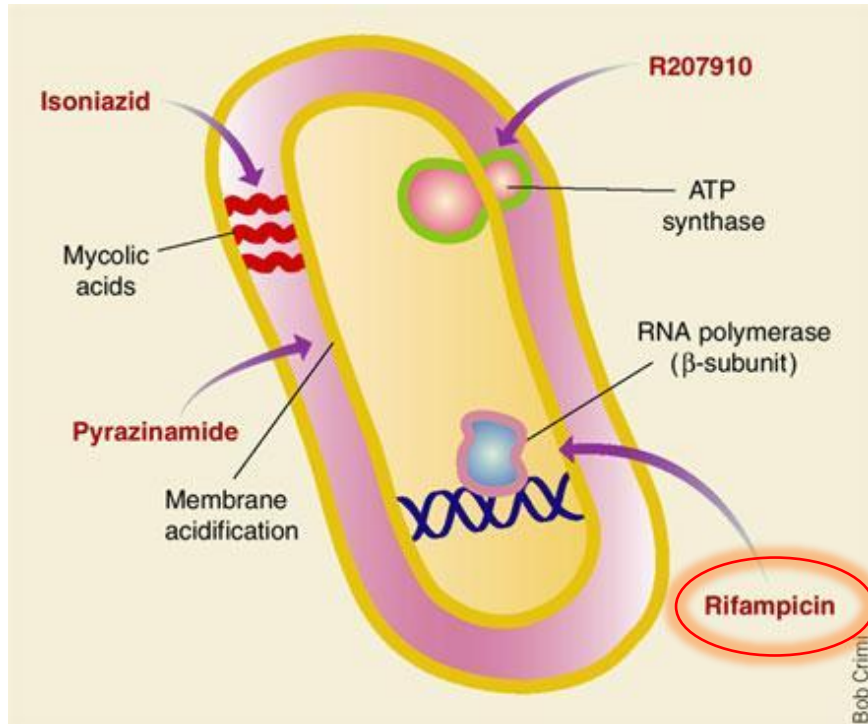
Fármacos de primeira linha

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 β da RNA polimerase, formando um complexo fármaco-enzima estável

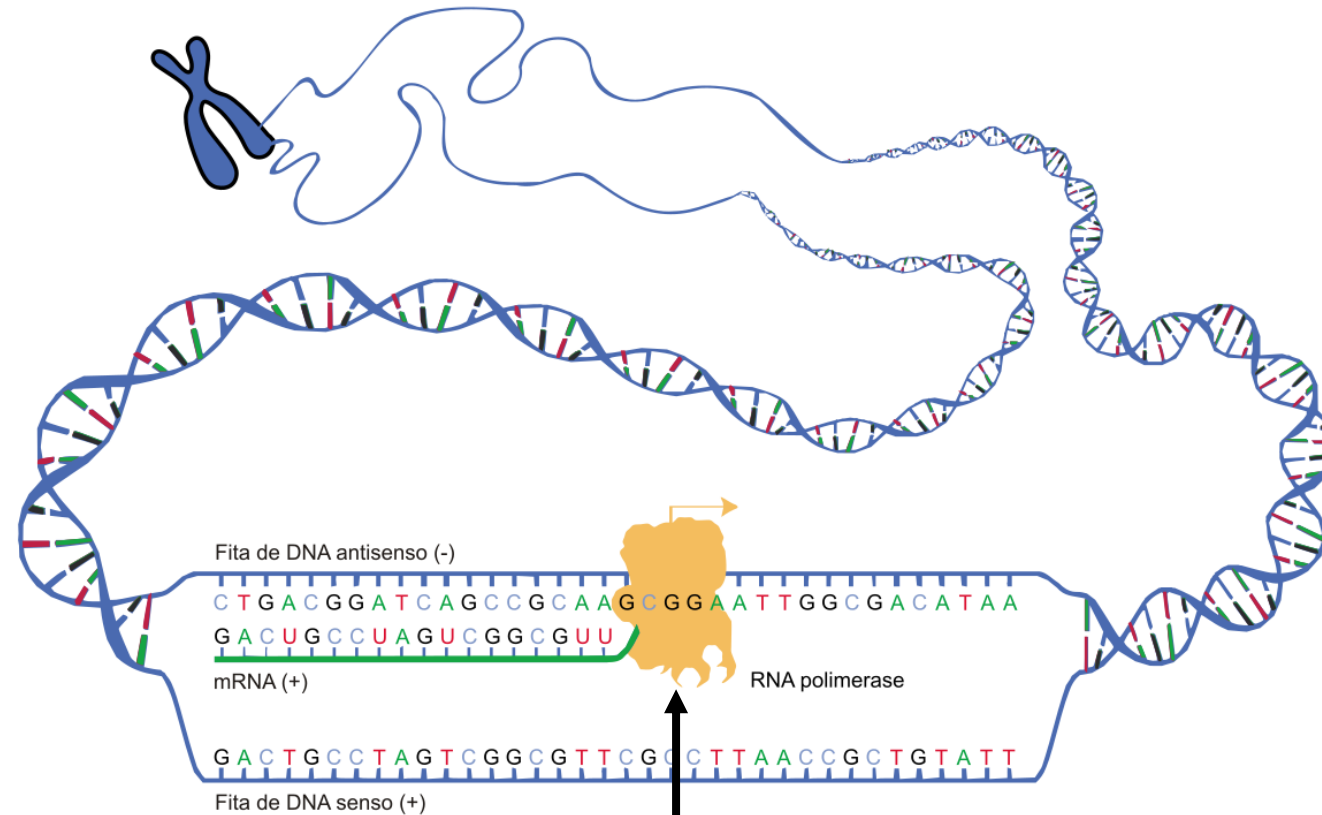


Uma vez que a RNA polimerase sintetiza RNA a partir do DNA...



A ligação do fármaco impede a síntese de RNA

RNA polimerase: catalisam a transcrição do DNA



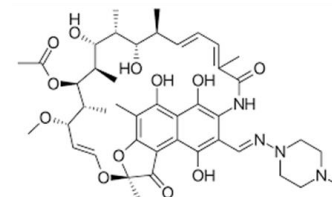
Sendo assim, sem transcrição gênica...



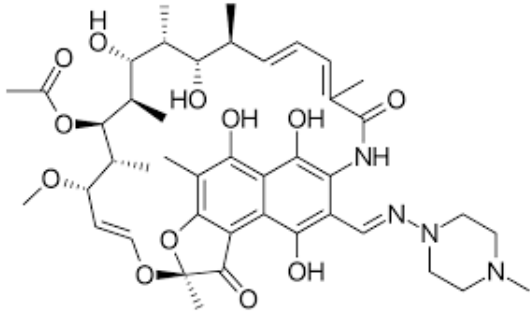
Sem síntese de proteínas



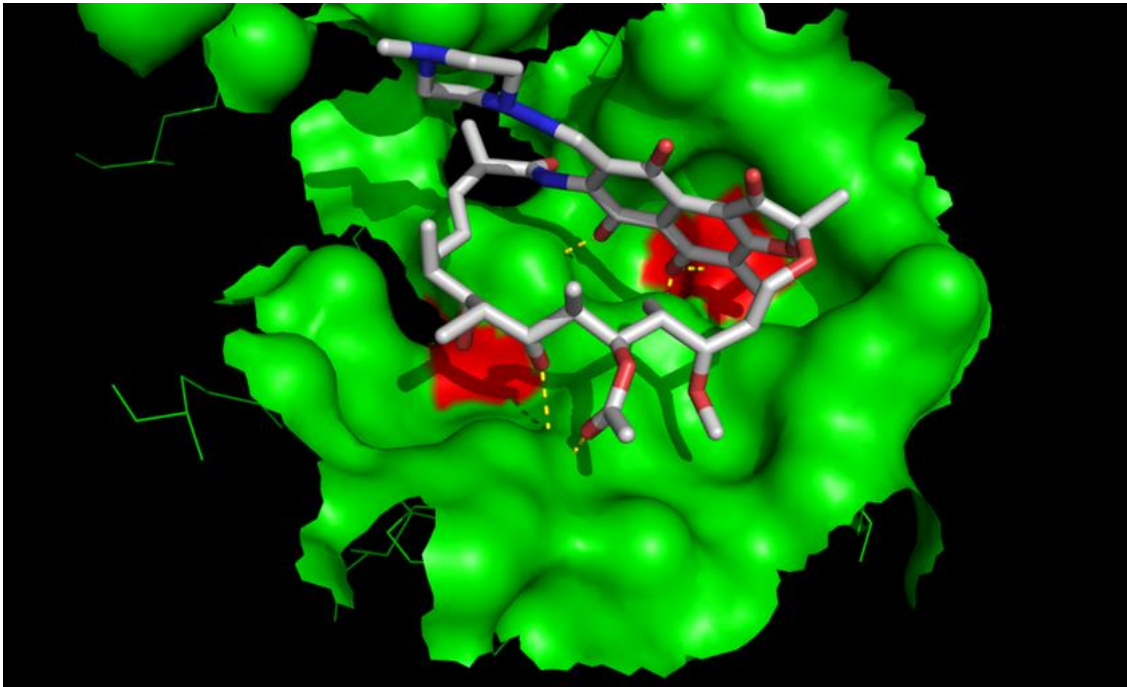
Efeito bactericida



Rifampicina



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

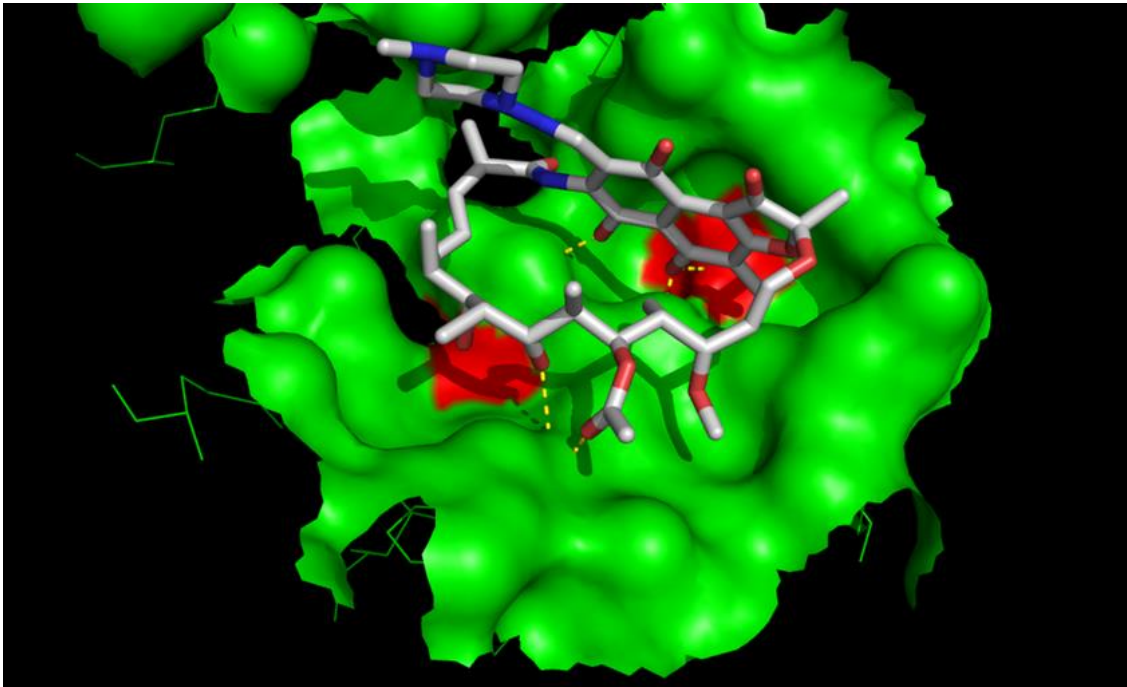


A mutação dos aminoácidos mostrados em vermelho está envolvida na resistência ao antibiótico

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 β da RNA-polimerase

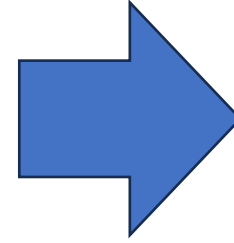


A mutação dos aminoácidos mostrados em vermelho está envolvida na resistência ao antibiótico

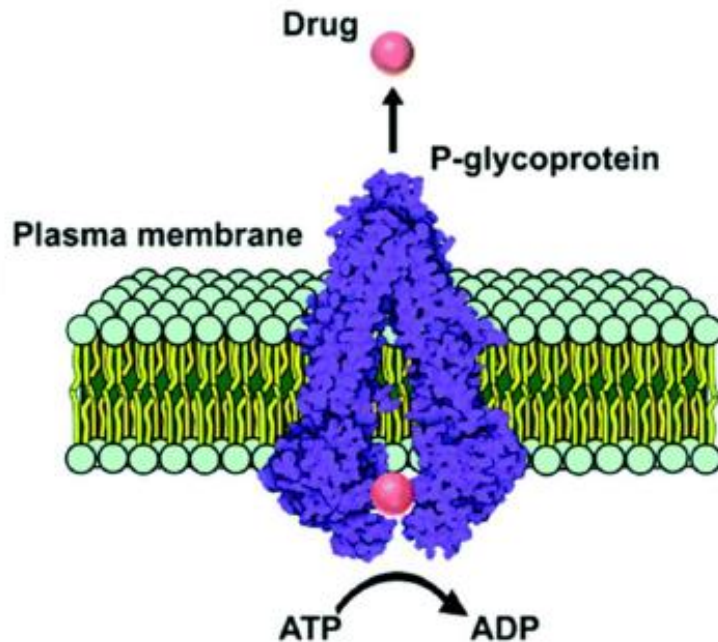
Ligação da rifampicina ao sítio ativo da RNA polimerase

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)



Urina laranja



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



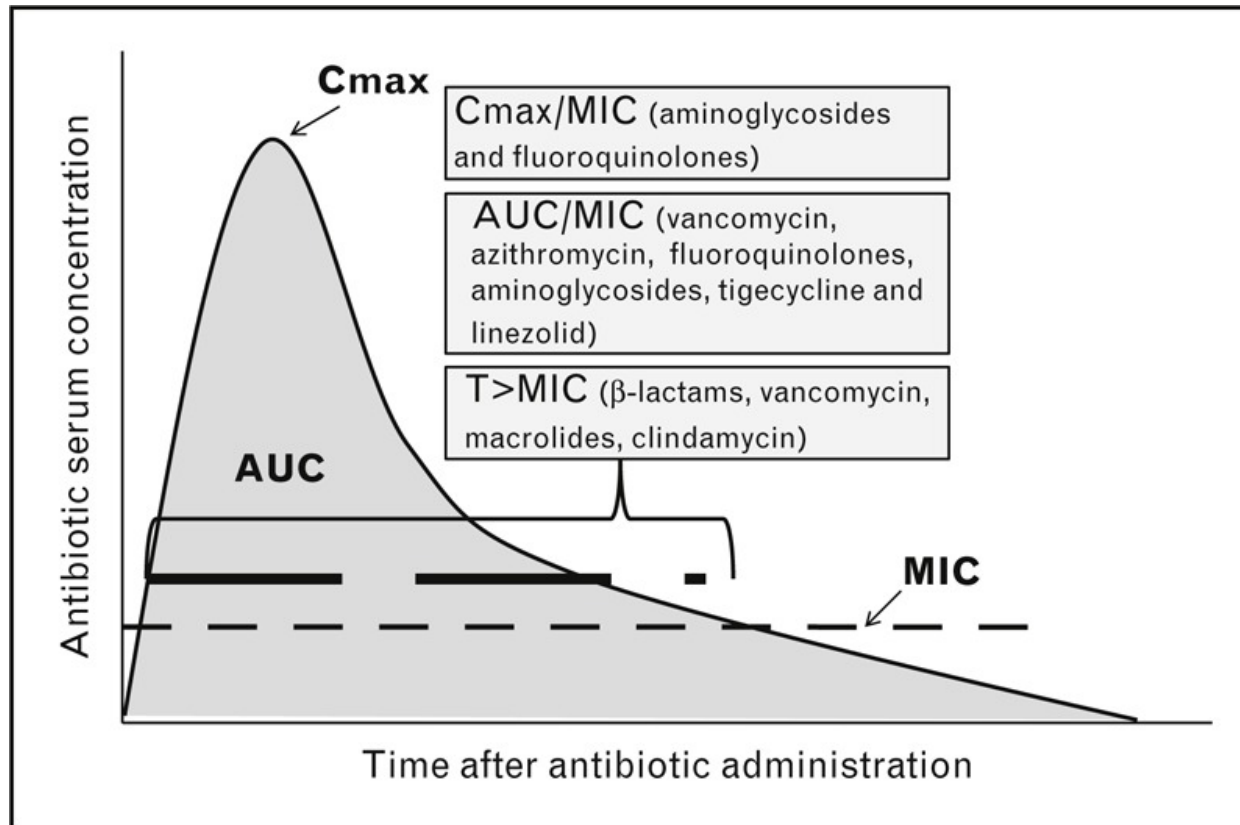
É parcialmente excretada na urina e parcialmente na bÍlis, uma parte da qual entra no ciclo êntero-hepático.



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

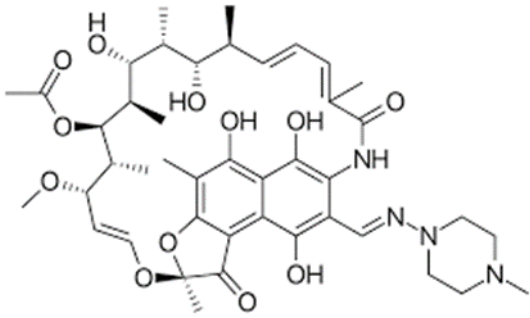
Farmacocinética-Farmacodinâmica

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

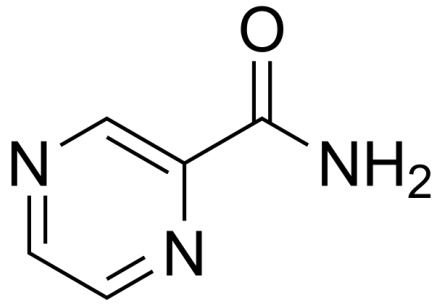
- Os mais comuns são erupções cutâneas, febre e distúrbios gastrointestinais;
- Foram reportados danos no fígado acompanhados por icterícia, que, numa proporção muito pequena de pacientes, revelaram-se fatais;
- A função hepática deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento.

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

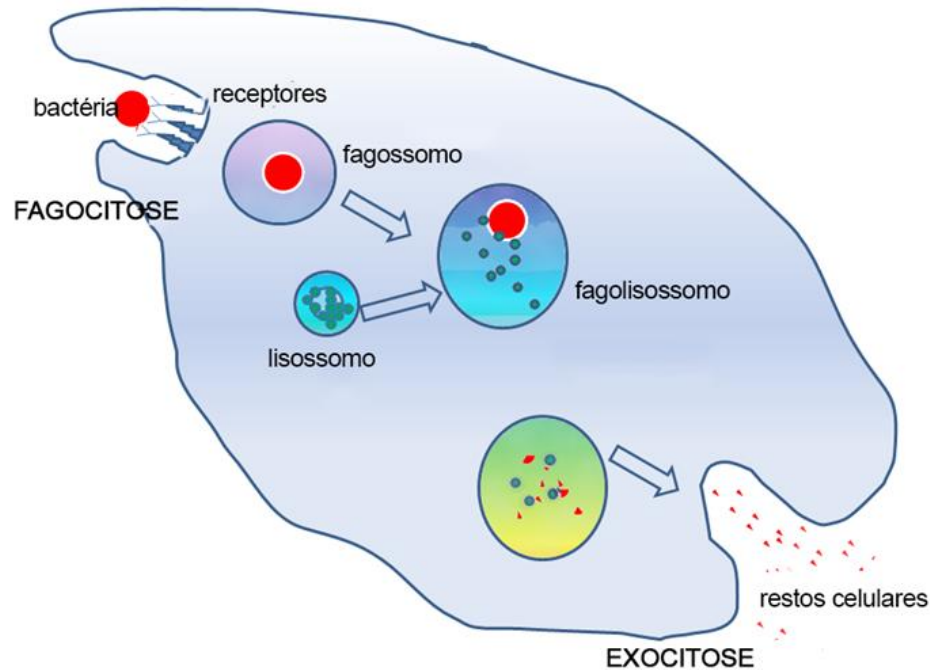


A pirazinamida é inativa em pH neutro, mas turbeculostática em pH ácido

É eficaz contra os microrganismos intracelulares nos macrófagos

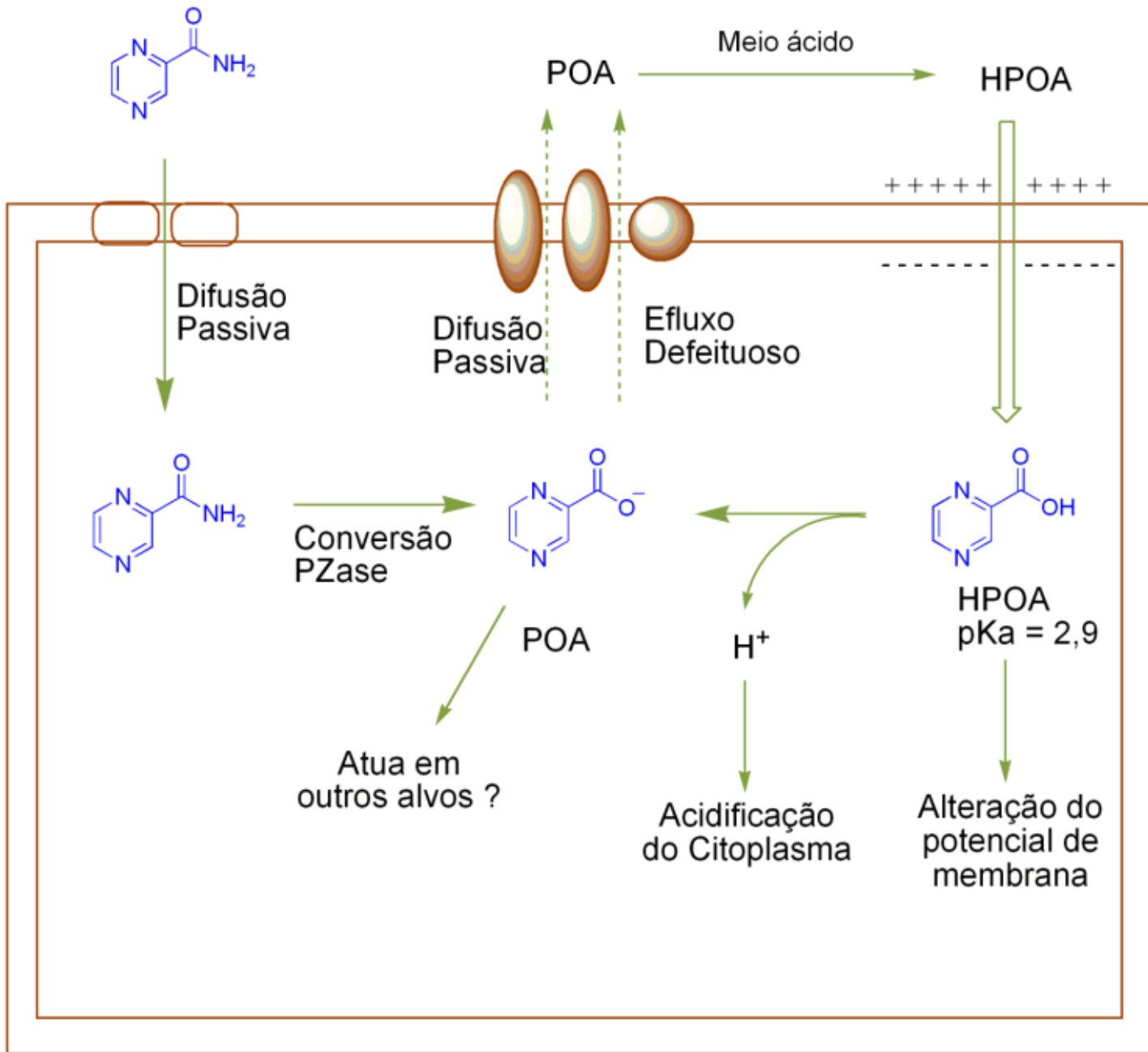


Pois, após a fagocitose, os microrganismos ficam contidos em fagolisossomos, onde o pH é baixo.



- 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

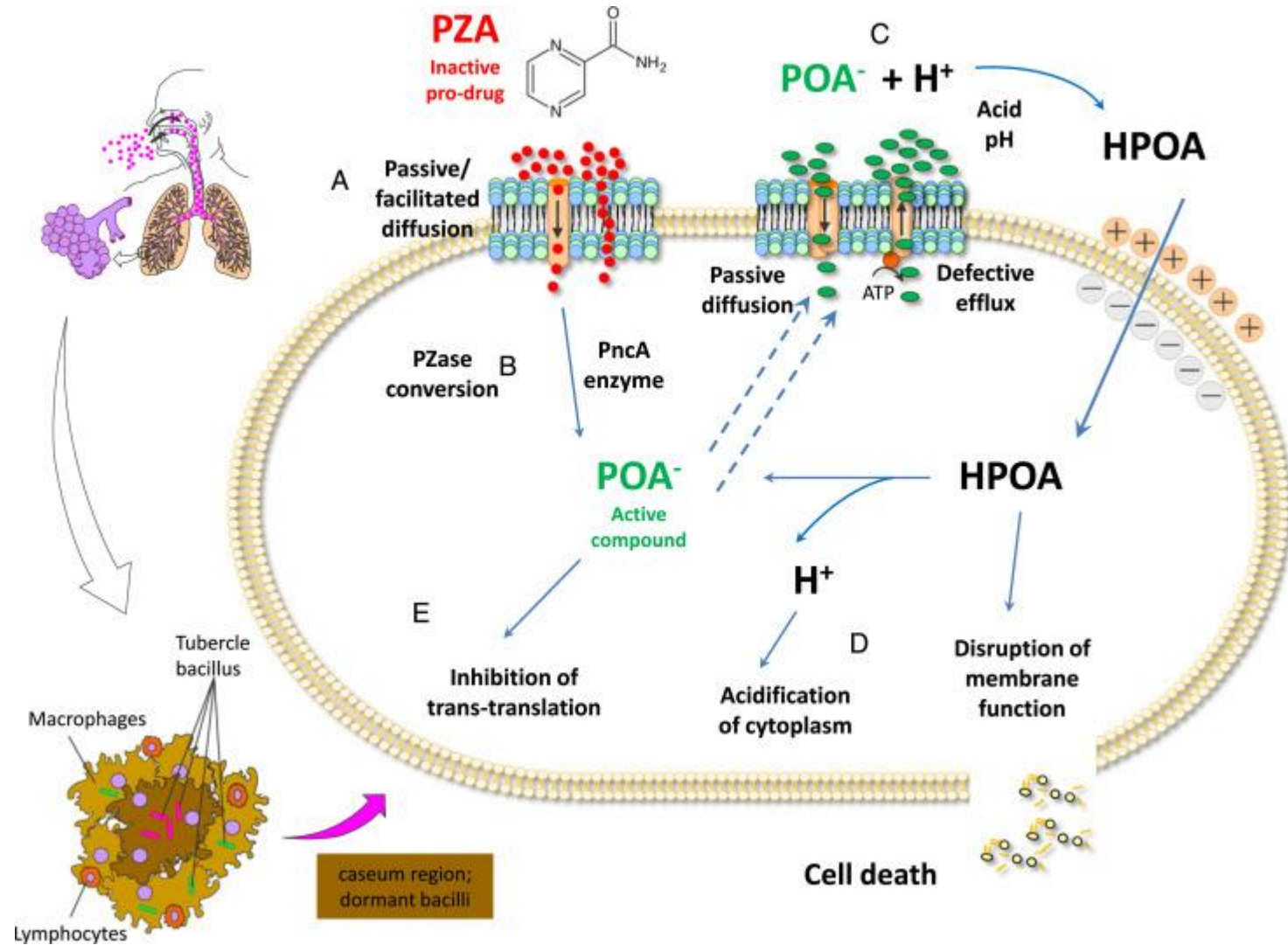


Transformando-a em ácido pirazínico (POA⁻), que é transportado para o meio extracelular por uma bomba de efluxo



Em meio extracelular ácido, uma fração de POA⁻ é protonada a POAH, uma forma mais lipossolúvel que penetra no bacilo

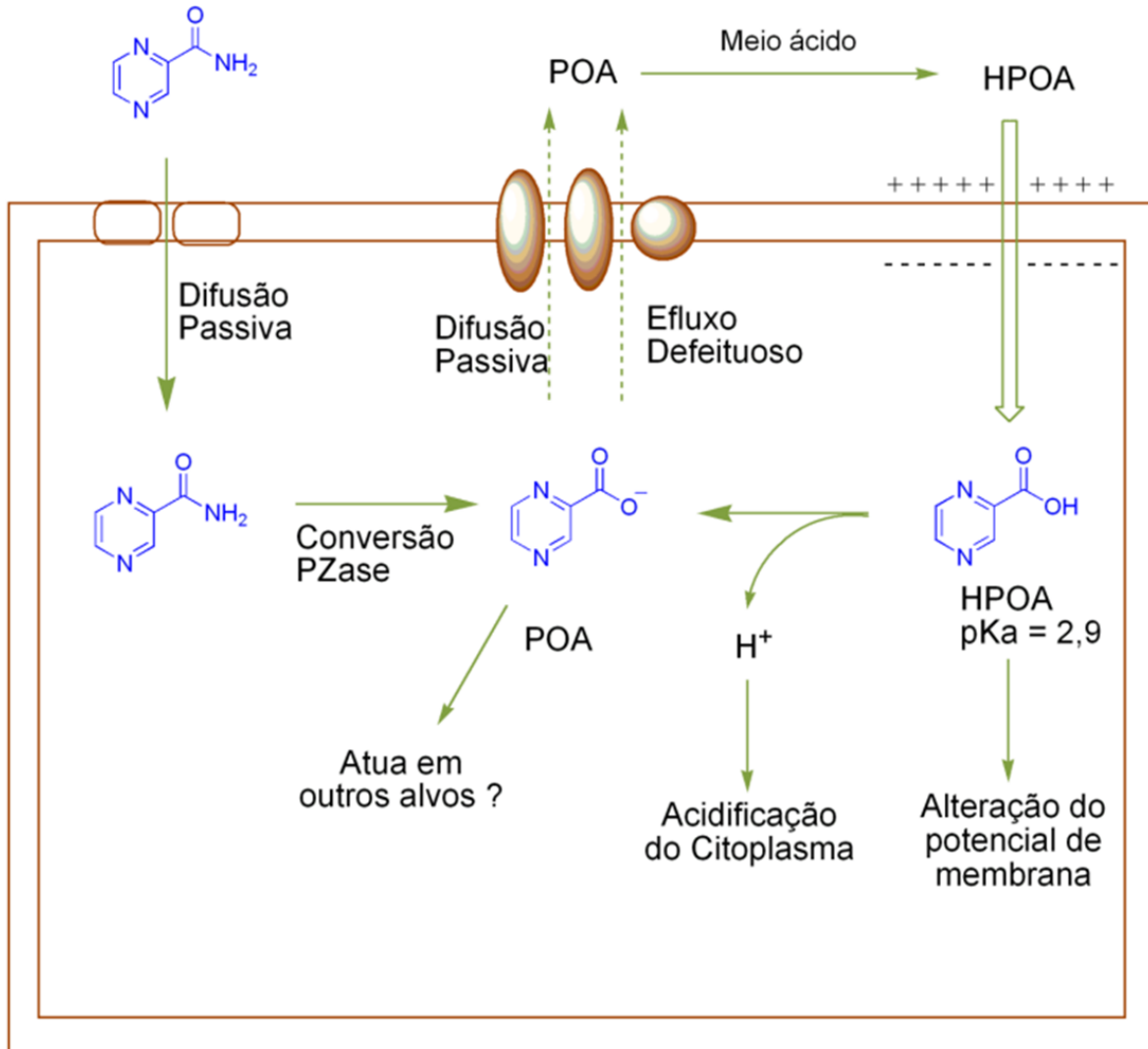
Possíveis 3 mecanismos antibacterianos da pirazinamida :



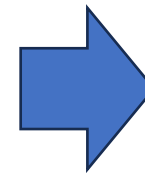
- Inibição do ácido graxo sintase tipo I (inibindo a síntese de ácido micólico);
- Redução do pH intracelular (para um nível que impede o crescimento de *M. tuberculosis*);
- Interrupção do transporte de membrana por POAH.

Resultado: efeito bactericida

Resistência à pirazinamida



Pode decorrer da captação comprometida da pirazinamida



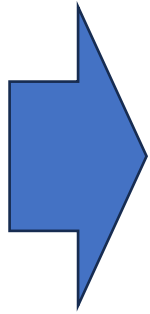
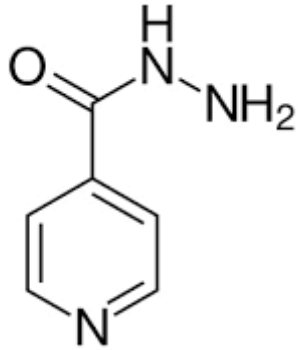
Mutações no gene que codifica a enzima que converte a pirazinamida em sua forma ativa

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

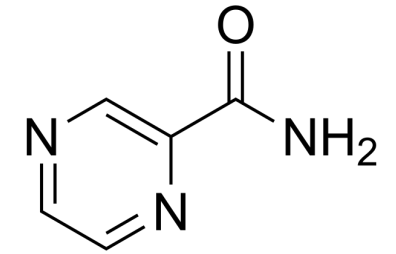


Estruturalmente relacionada à pirazinamida

Molécula pequena e hidrossolúvel

A atividade antibacteriana da isoniazida está limitada às micobactérias

Pirazinamida



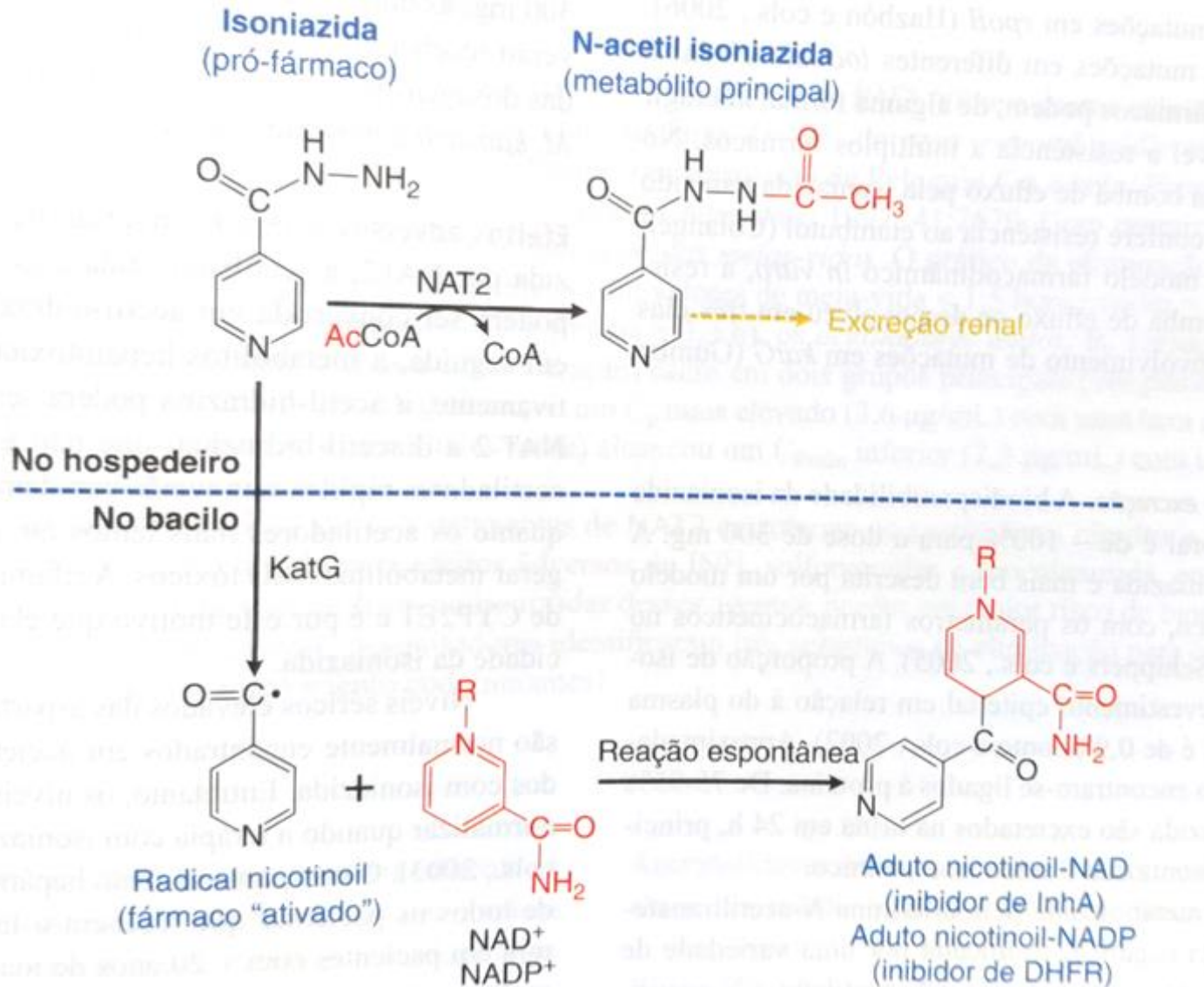
A isoniazida penetra livremente nas células dos mamíferos e, por isso, revela-se eficaz contra microrganismos intracelulares.

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)

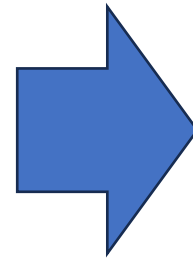


Inibindo a síntese de ácido micólico, levando à morte celular bacteriana

Mecanismos de resistência

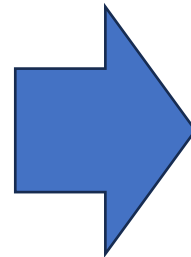
A prevalência dos mutantes resistentes ao fármaco é de 1 em cada 10^6 bacilos

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

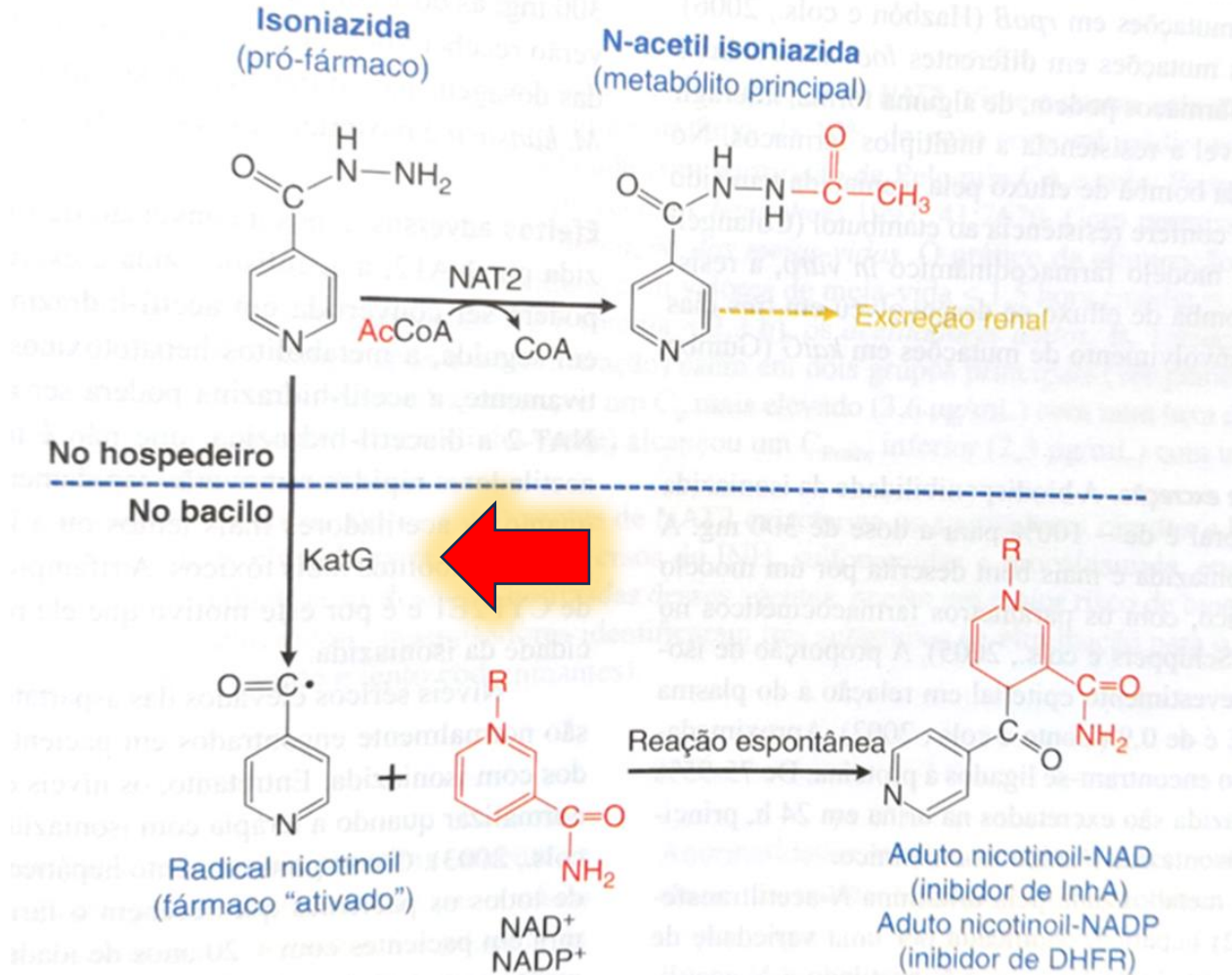
Portanto, dois ou mais agentes são utilizados



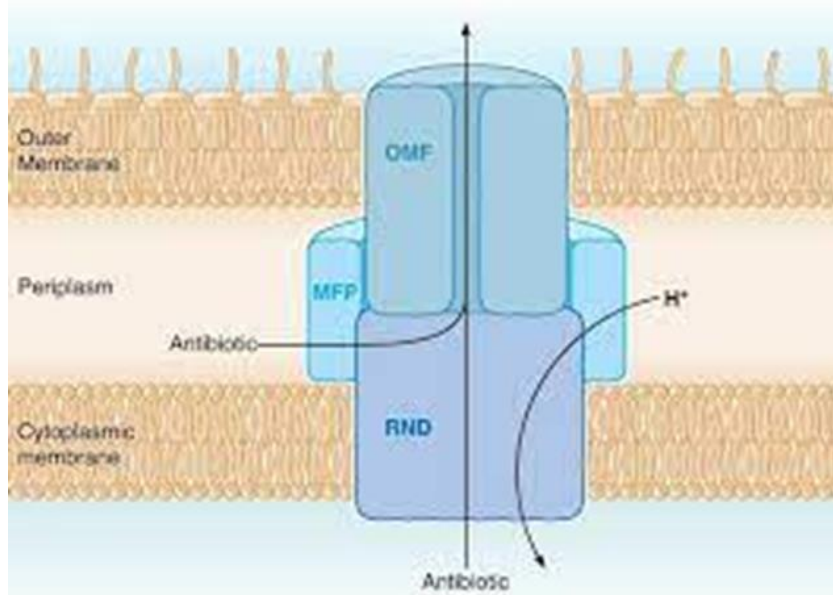
Como as mutações na resistência ao fármaco são fenômenos independentes, a probabilidade de resistência a dois agentes é 1 em cada 10^{12} ($1 \times 10^6 \times 10^6$)

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%



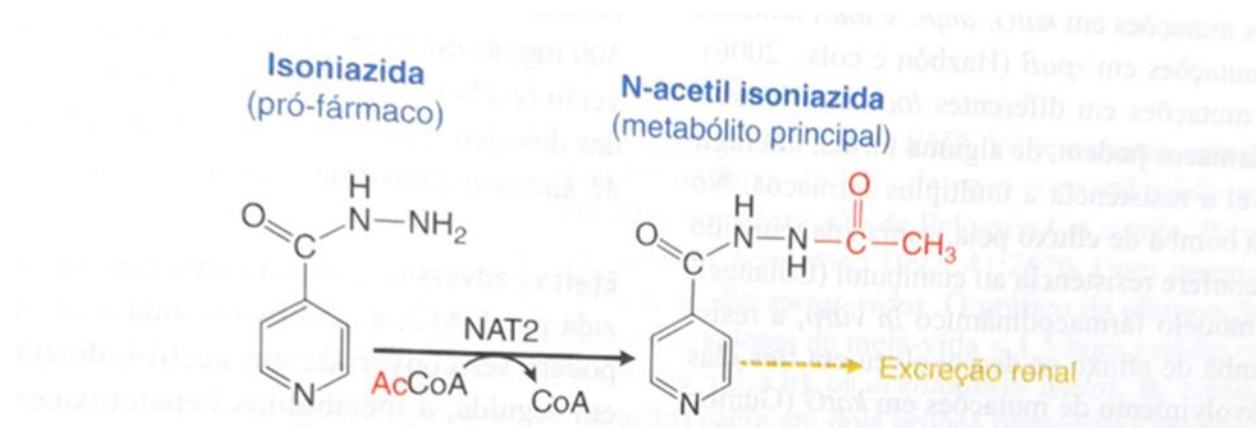
Largamente distribuída através dos tecidos e fluidos corporais, incluindo o LCR (onde alcança concentrações terapêuticas)



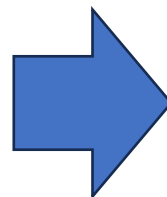
Um ponto importante é a boa penetração nas lesões tuberculosas “caseosas” (ou seja, nas lesões necróticas com uma consistência tipo queijo)

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



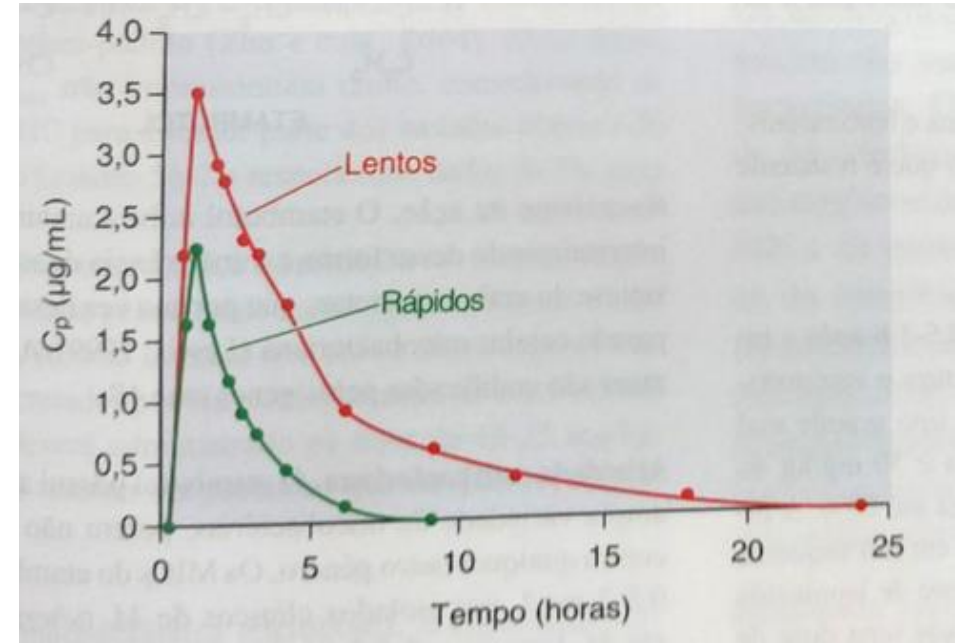
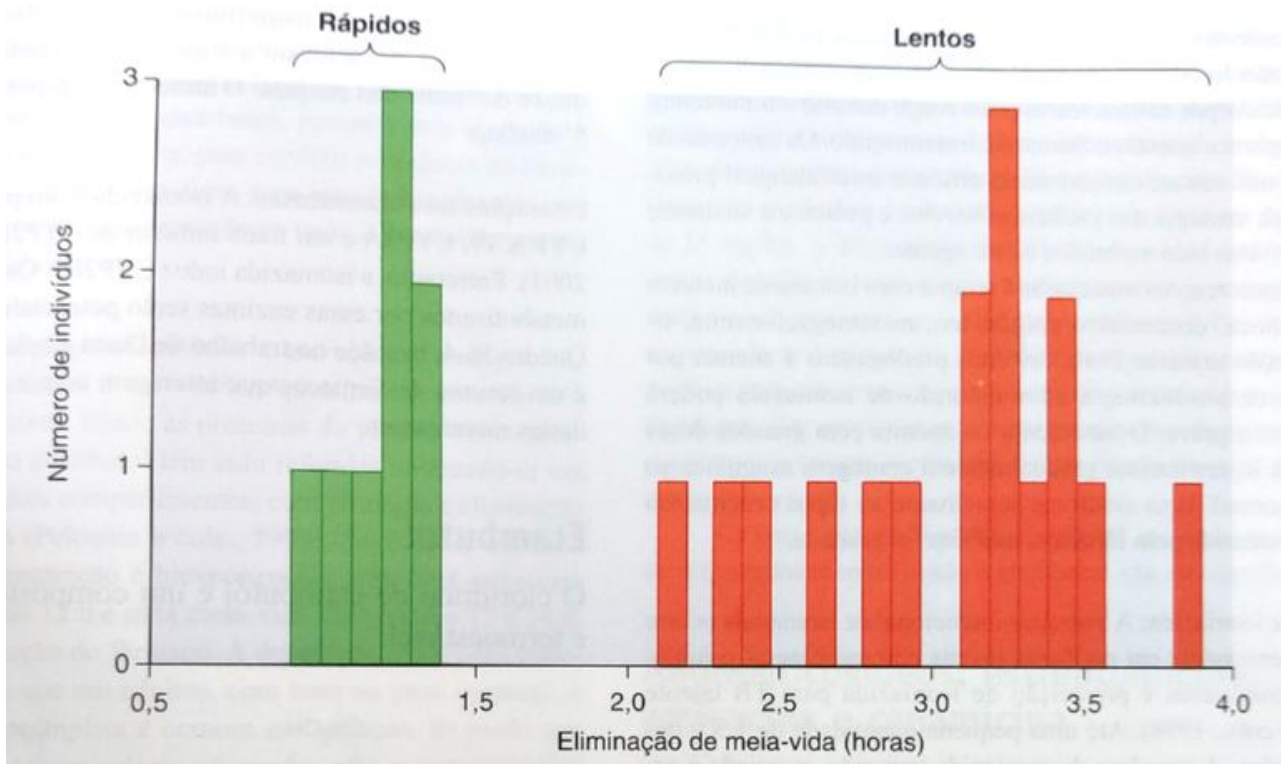
A acetilação rápida é observada em japoneses e nos inuítes (membros da nação indígena esquimó)



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



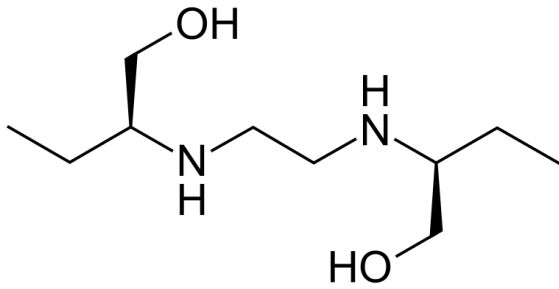
Portanto, da atividade das formas polimórficas de NAT-2

Efeitos adversos

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

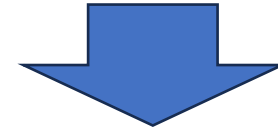
Foram reportados outros efeitos adversos, incluindo febre, hepatotoxicidade, alterações hematológicas, artroses e vasculite.

Etambutol

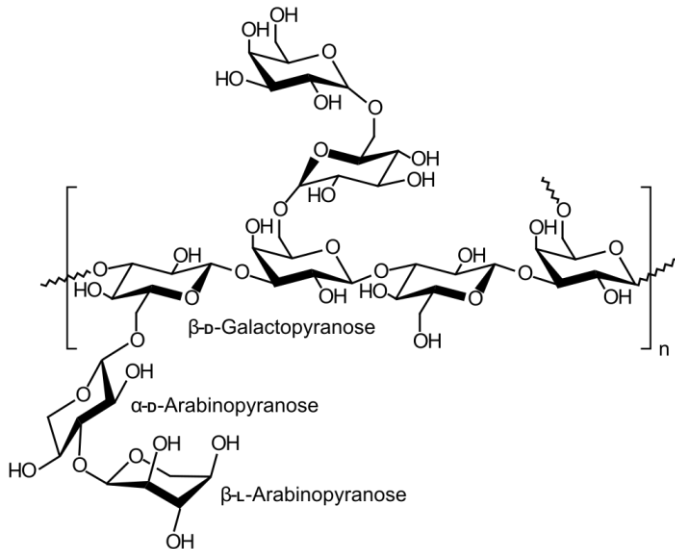


- Possui atividade contra uma ampla variedade de micobactérias, porém, não apresenta atividade contra qualquer outro gênero

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

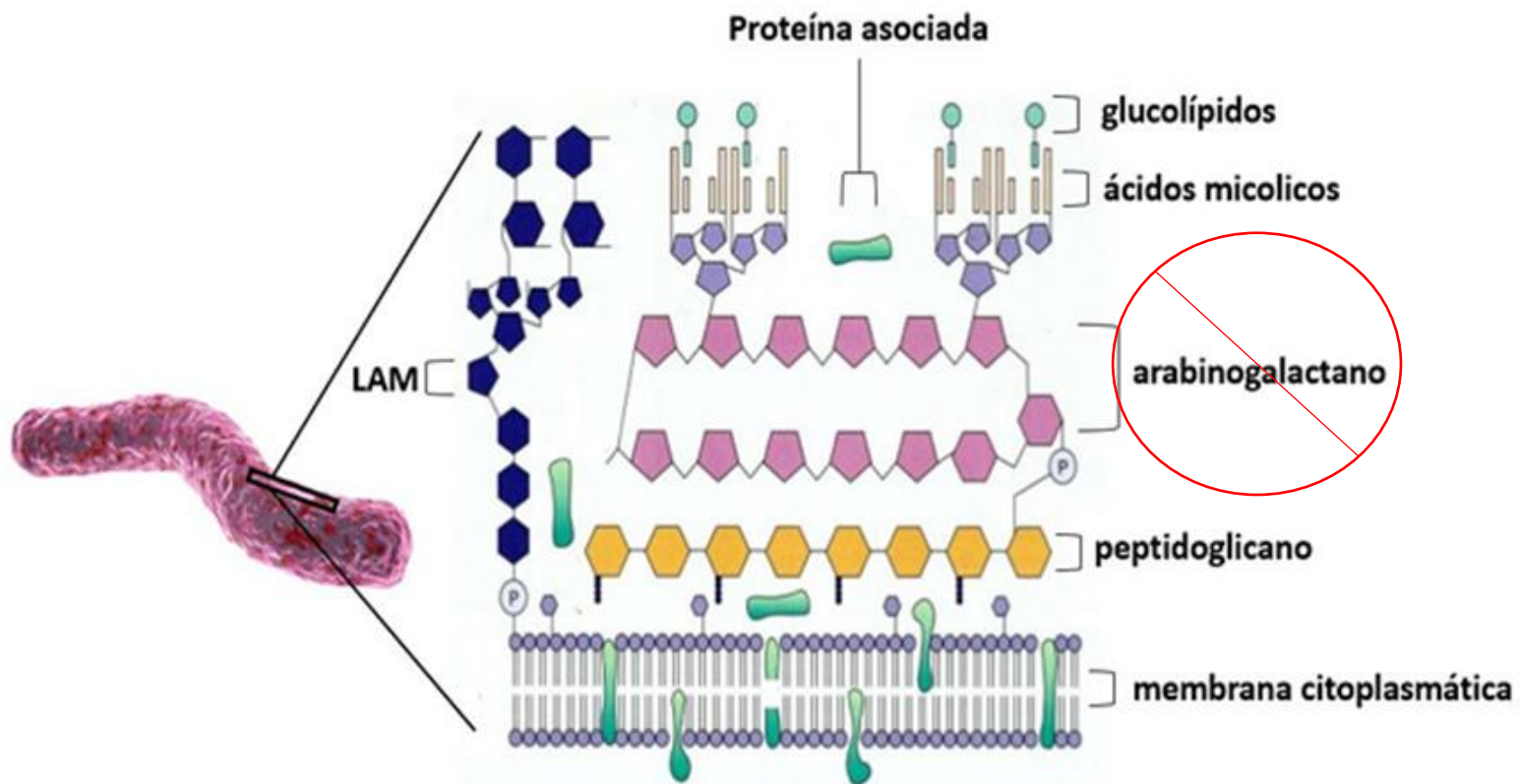


Desarranjando a estrutura da parede celular micobacteriana



Polissacarídeo arabinogalactano

Mecanismo de ação do etambutol



Etambutol



Inibe a atividade da enzima arabinosil transferase III

que sintetiza...

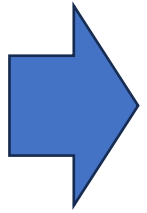


Polissacarídeo arabinogalactano



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



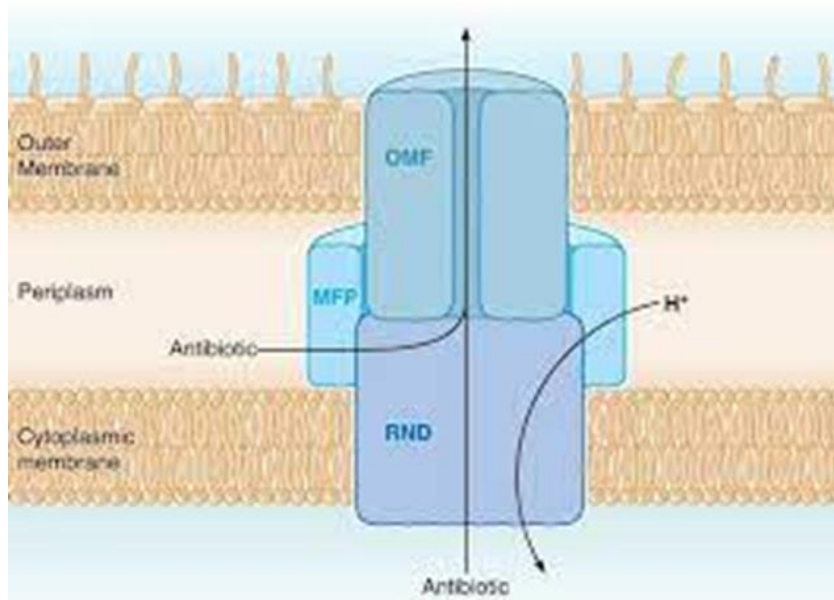
Inibe a atividade da enzima arabinosil transferase III



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

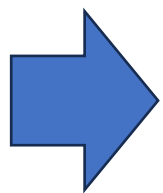
Produz muito poucas reações adversas sérias

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

1% apresenta acuidade visual reduzida

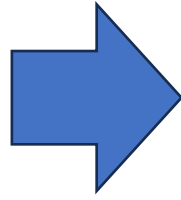
0,5% exantema

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

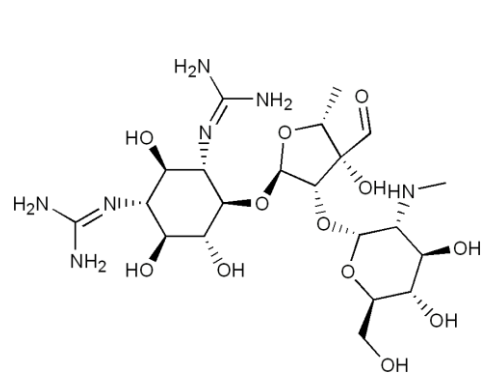
Não produz interações medicamentosas significativas

Farmacocinética do etambutol

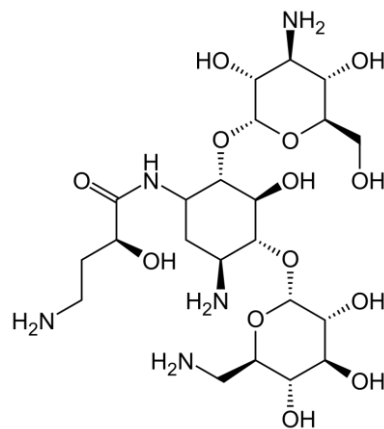
- Biodisponibilidade de 80%;
- Ligação a proteínas plasmáticas de 10-40%;
- Queda biexponencial da concentração plasmática;
- Meia vida de redistribuição de 3 h e meia vida de eliminação de 9 horas;
- 80% do fármaco é eliminado na sua forma inalterada pelos rins.

Fármacos de segunda linha

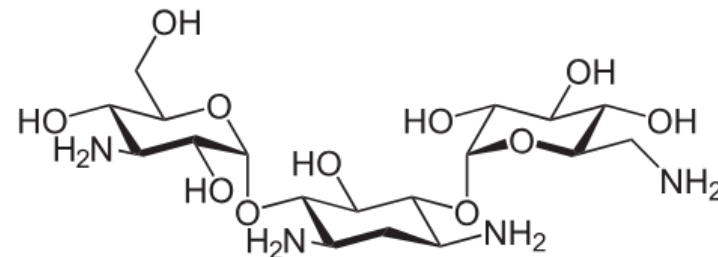
Aminoglicosídeos: estreptomicina, ampicacina e canamicina



Estreptomicina



Amicacina



Canamicina



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



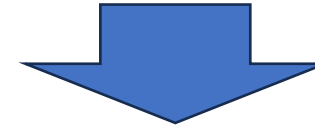
São semelhantes entre si na atividade antimicrobiana, nas características farmacocinéticas e na toxicidade

Mecanismo de ação

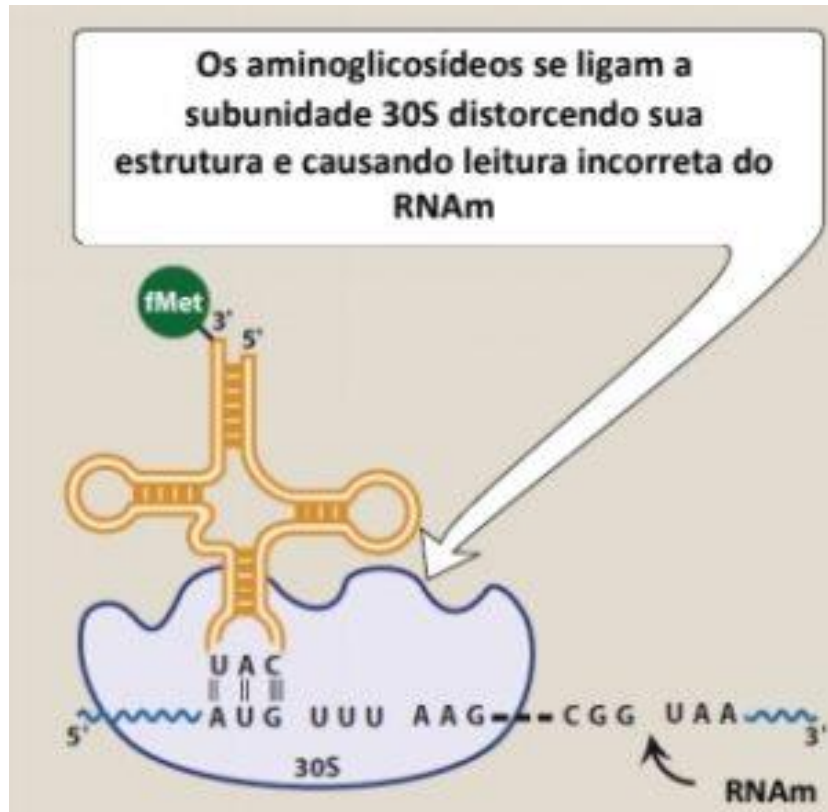
Inibem a síntese de proteínas



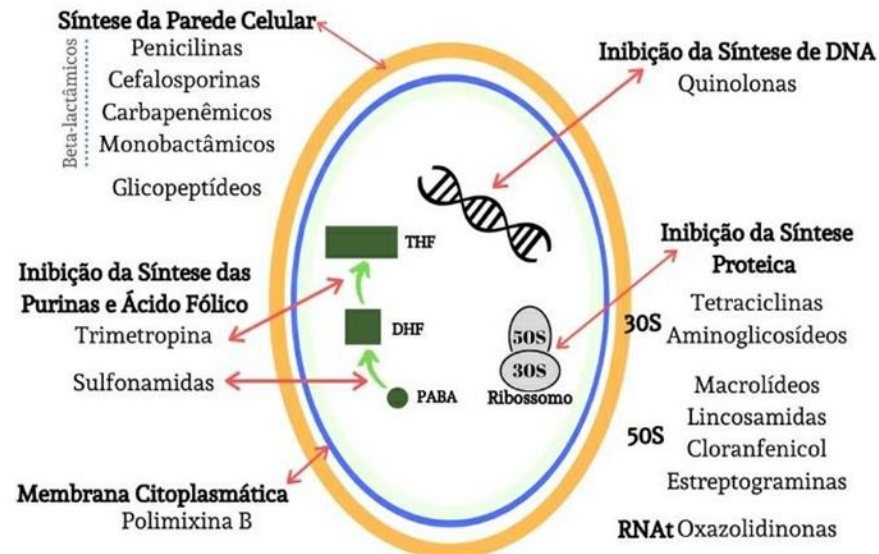
Através da ligação à subunidade ribossômica 30S



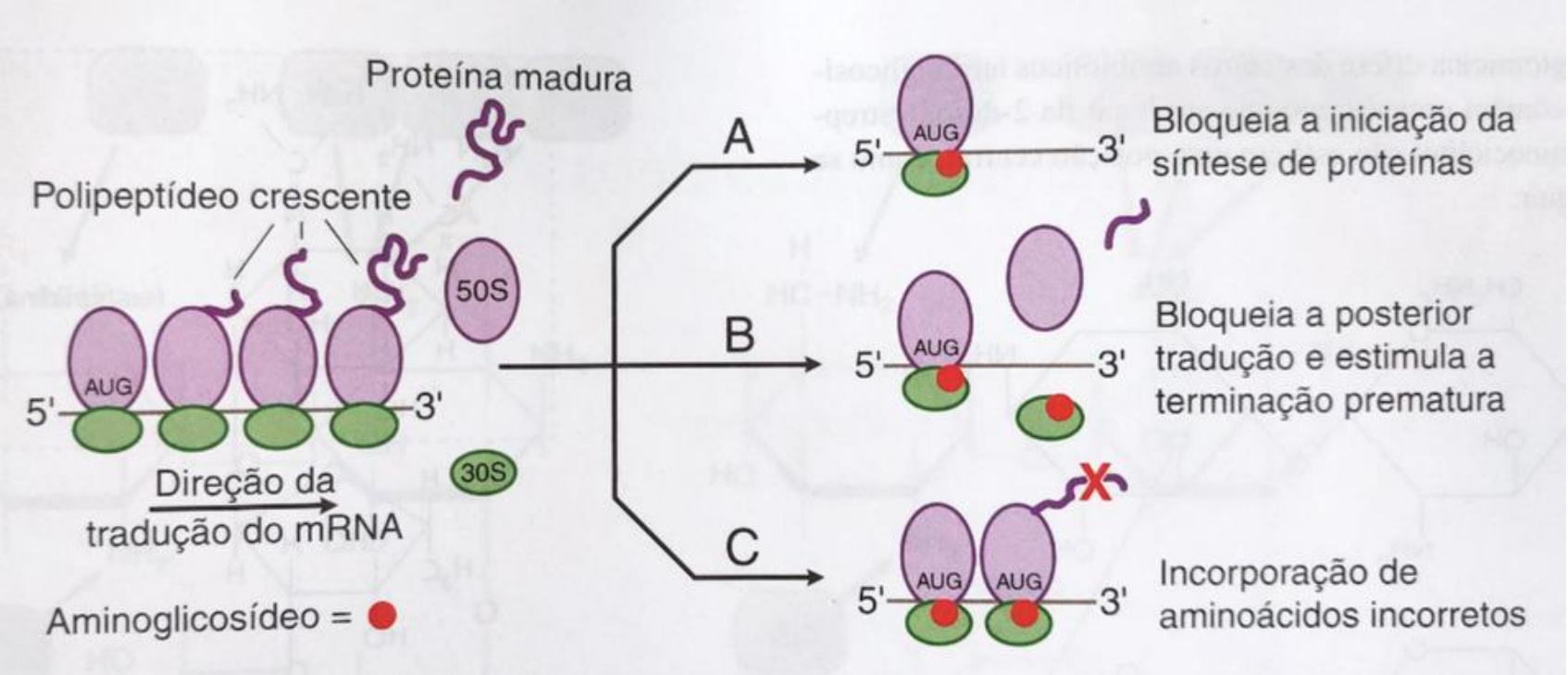
Gerando um erro na leitura do código genético durante a tradução



Local de Ação ANTIBIÓTICOS



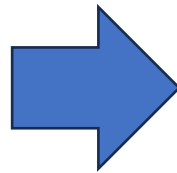
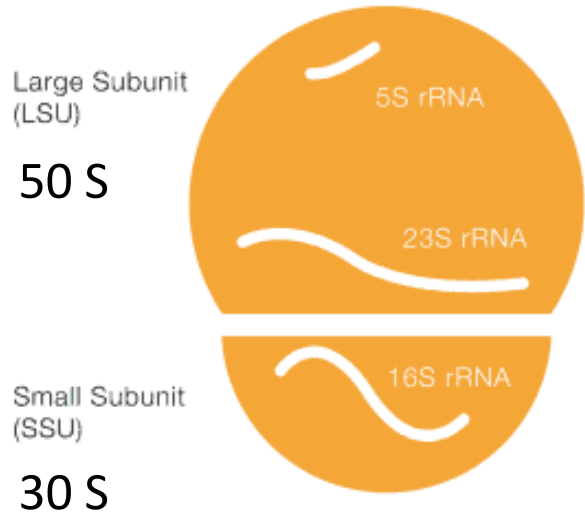
Mecanismo de ação dos aminoglicosídeos



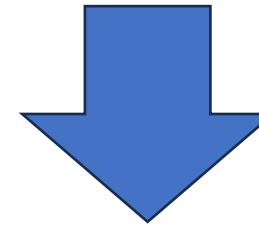
Resistência bacteriana

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

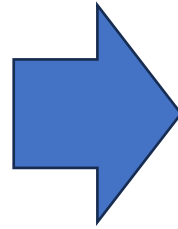
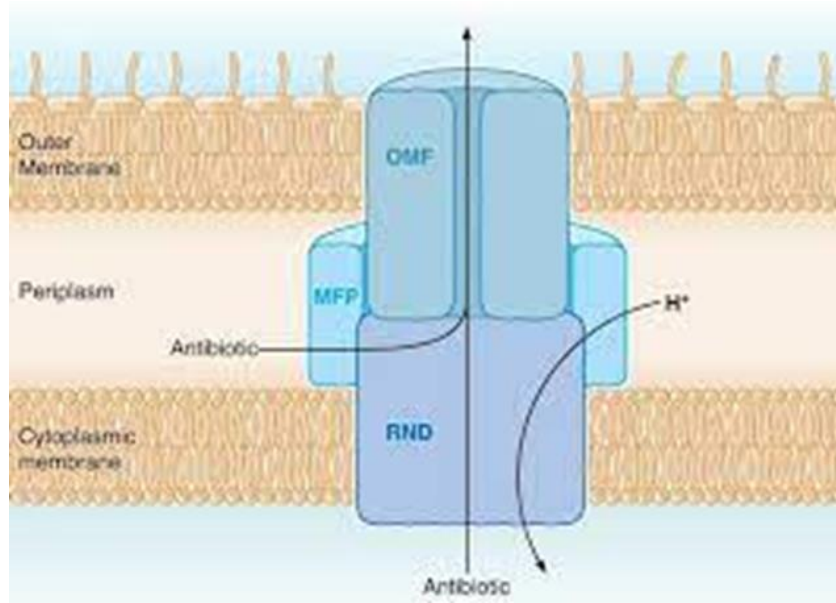
Prokaryotic Ribosome



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

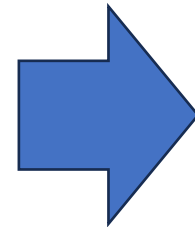
- Devido à sua carga positiva, os aminoglicosídeos são altamente polarizados;
- Não são absorvidos pelo trato gastrointestinal e, em geral, são administrados via intramuscular ou via intravenosa;
- Os aminoglicosídeos atravessam a placenta, mas não a barreira hematoencefálica, embora seja possível atingir 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;

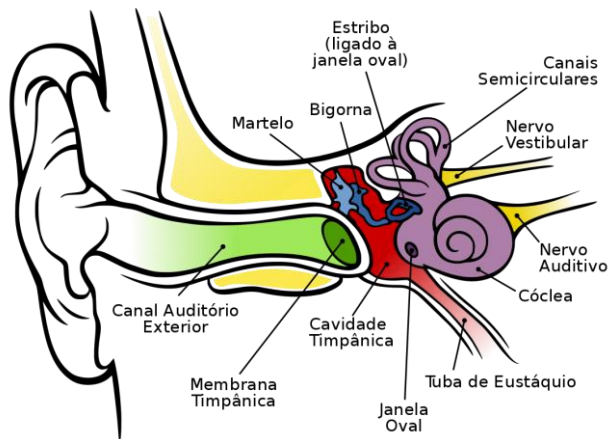
- Se a função renal estiver comprometida



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



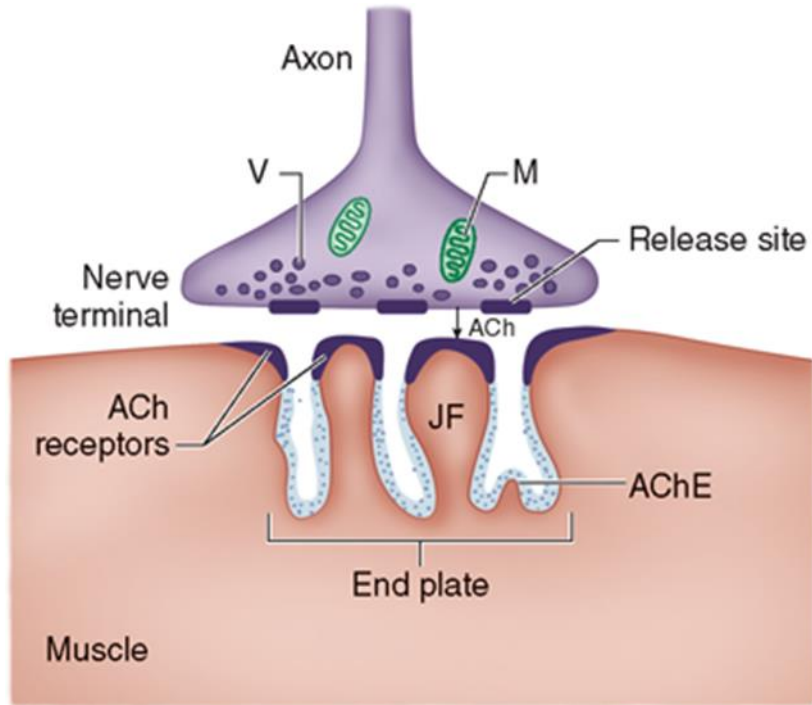
Ototoxicidade



Nefrotoxicidade

Efeitos adversos dos aminoglicosídeos

Bloqueio neuromuscular

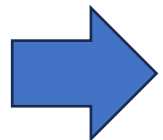


Uma reação tóxica incomum é o bloqueio neuromuscular agudo



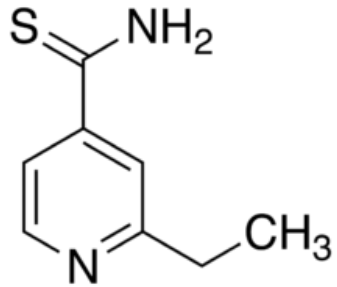
Os pacientes com miastenia grave são particularmente susceptíveis ao bloqueio neuromuscular pelos aminoglicosídeos

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



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

Etionamida

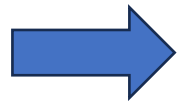


Estruturalmente similar à isoniazida

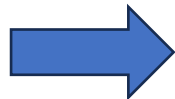
Tratamento adjuvante no tratamento de tuberculose resistente a múltiplos fármacos



Nenhum deles é tóxico
para as bactérias!



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

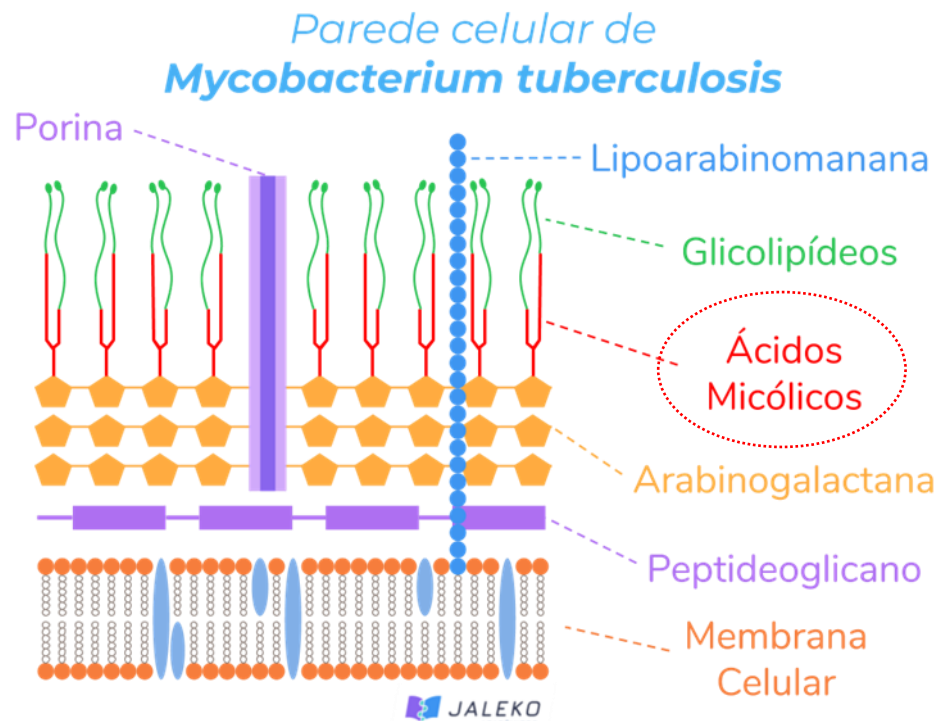


A resistência à etionamida ocorre principalmente através de alterações na enzima que ativa a etionamida

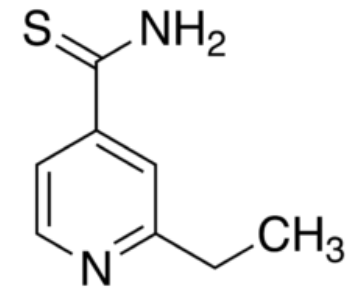
Inibição da biossíntese
de ácido micólico

Conseqüentemente...

Comprometimento da
integridade estrutural
da parede celular



Etionamida



-

Farmacocinética da etionamida

Administração oral

T_{máx}= 2h

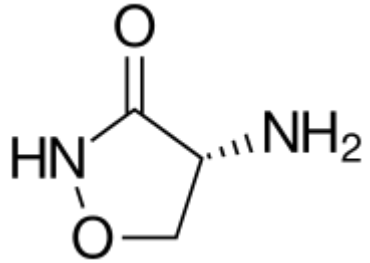
Metabolismo: hepático $t_{1/2}$ = 2h

Excreção: Urina

Efeitos adversos da etionamida

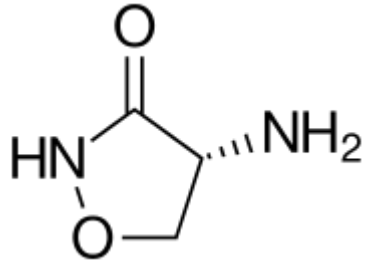
- Anorexia, náuseas, vômitos, irritação gástrica;
- Hipotensão postural grave;
- Visão embaçada, diplopia, tontura, parestesia, cefaleia, inquietação, tremor, depressão mental, astenia, sonolência;
- Hepatite;

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

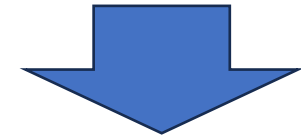


Mecanismo de ação

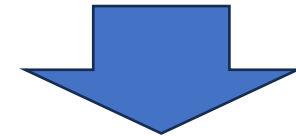
A cicloserina e a D-alanina são análogos estruturais



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



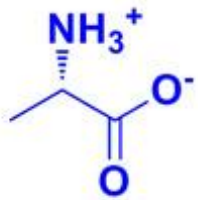
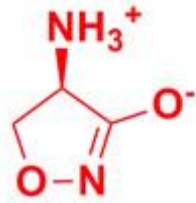
Interrompendo as reações nas quais este composto é incorporado na síntese da parede celular



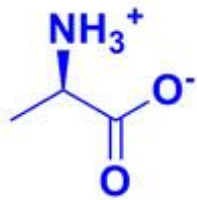
Inibe a síntese de peptidoglicanos

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

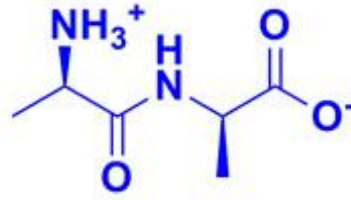
D-cycloserine



L-alanine

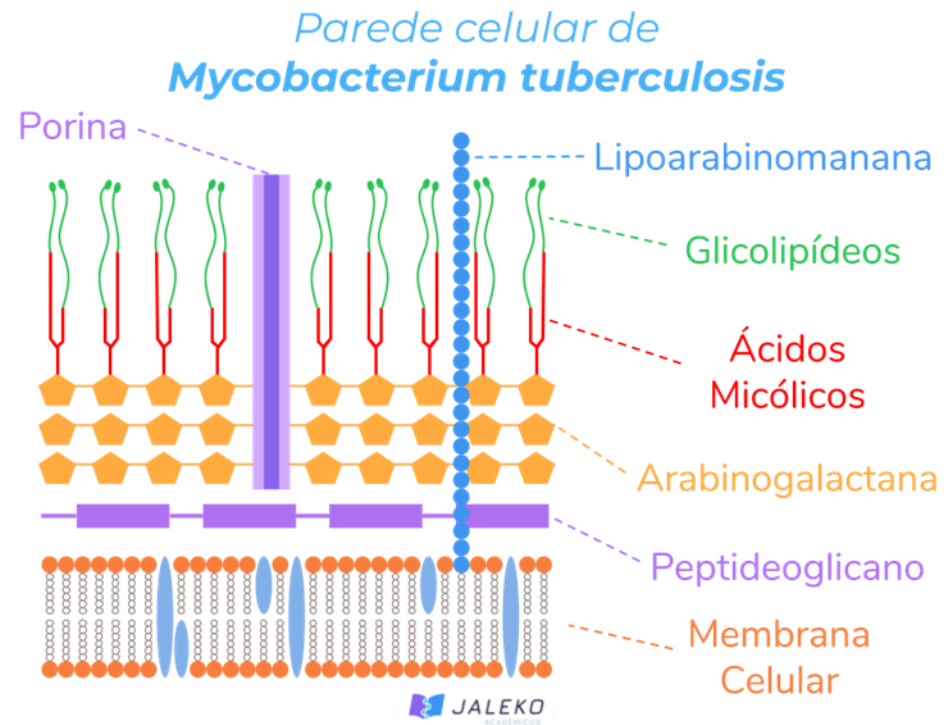


D-alanine

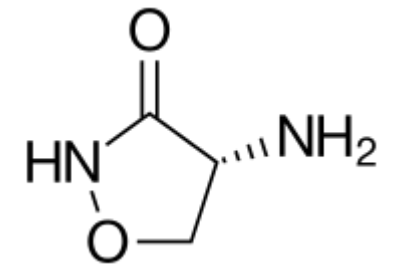


D-Alanyl-D-alanine

Mecanismo de ação



Cicloserina

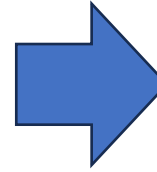


Farmacocinética da cicloserina

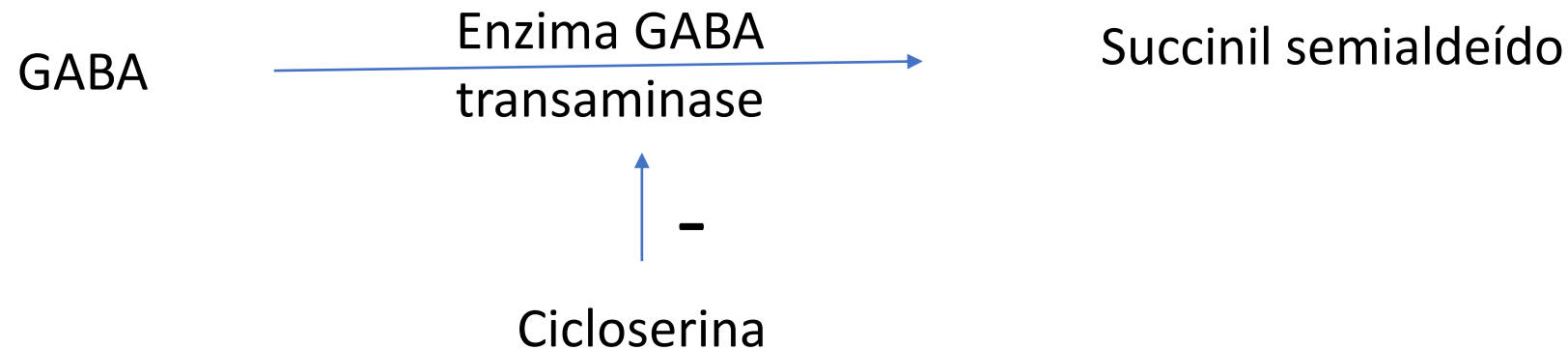
- Administrado por via oral. É quase completamente absorvida;
- Meia-vida de 9 horas;
- Cmax alcançado em 45 min (porém pode chegar a 3,5 h quando acompanhada de uma refeição rica em gordura);
- Distribui-se amplamente por todo o corpo (penetrando, inclusive, no líquido cefalorraquidiano, atingindo concentrações 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

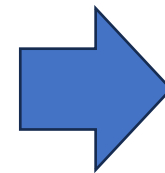
Sintomas neuropsiquiátricos são comuns e ocorrem em 50% dos pacientes



Recebeu o apelido de “psicoserina”

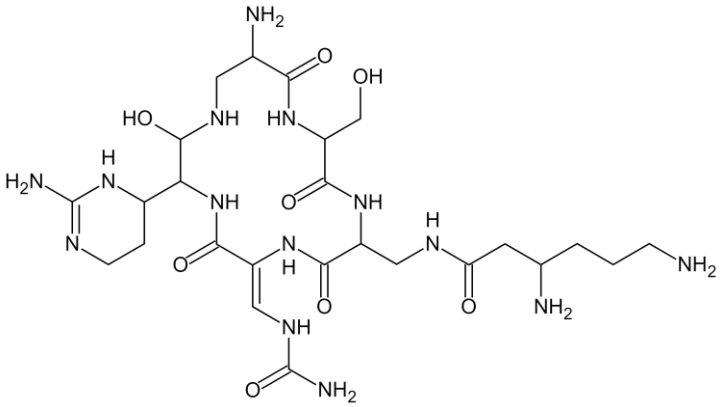


Sintomas: dor de cabeça, sonolência, psicose grave e ideias suicidas foram registradas



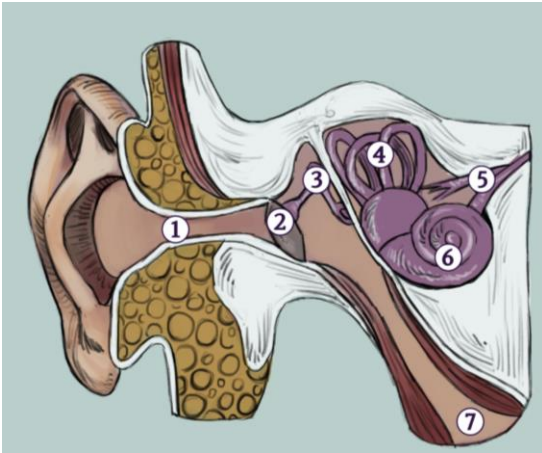
Contraindicada para indivíduos com histórico de epilepsia e de depressão

Capreomicina



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

Reações adversas:



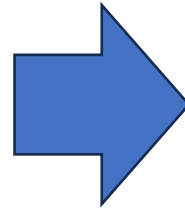
Danos no nervo auditivo
(perda da audição, zumbido)



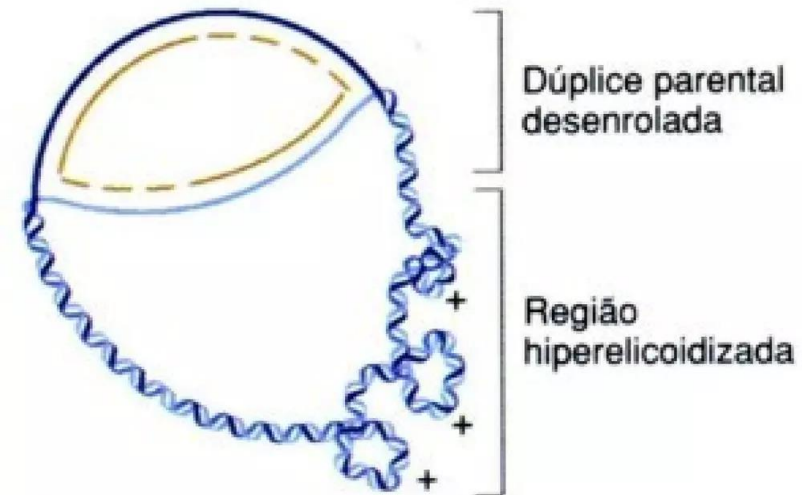
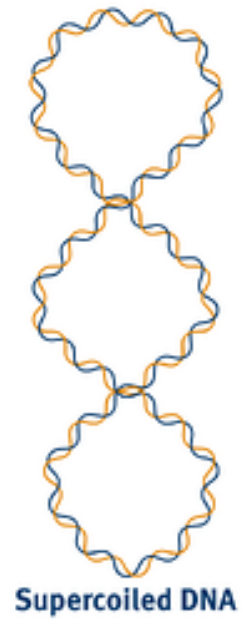
Danos nos rins (insuficiência renal grave é rara)

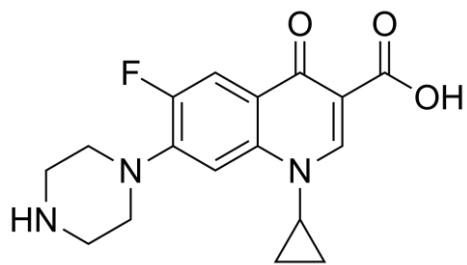
Fluoroquinolonas

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

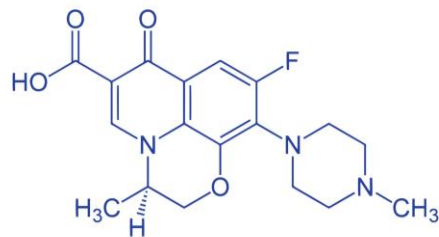


Este relaxamento é necessário para a transcrição e replicação normais





Ciclofloxacino



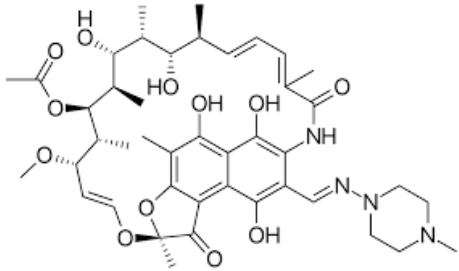
Ofloxacino

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

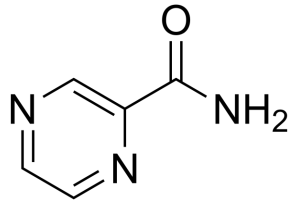
Princípios da terapia antituberculose

Atualmente, os agentes antituberculose de primeira linha são:

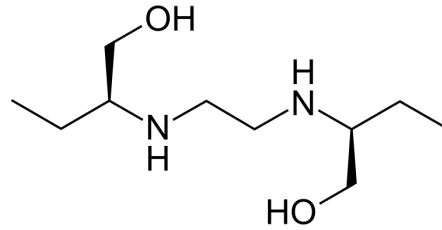
Rifampicina



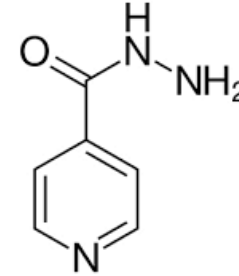
Pirazinamida



Etambutol



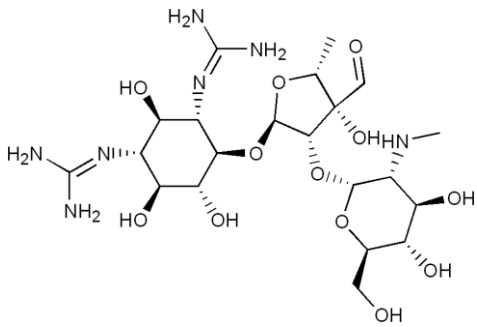
Isoniazida



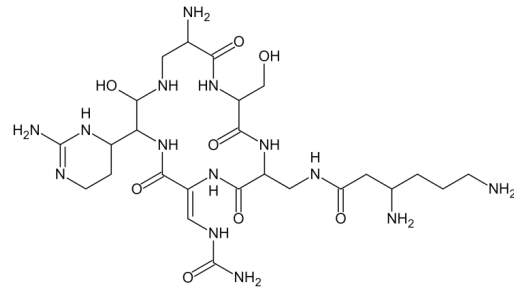
- Pois são mais eficazes e mais bem tolerados em relação aos de segunda linha

Dentre os fármacos de segunda linha, temos:

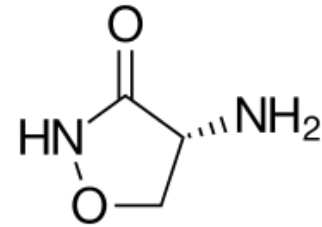
Estreptomicina



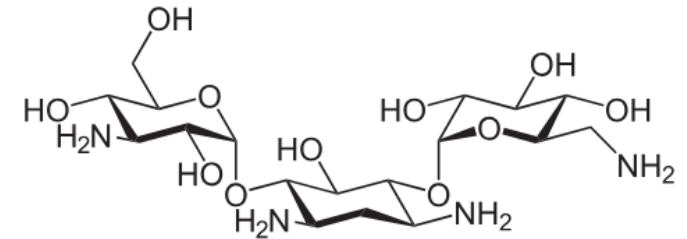
Capreomicina



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 ≥ 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 ≥ 10 mm, observa-se um alto risco em...



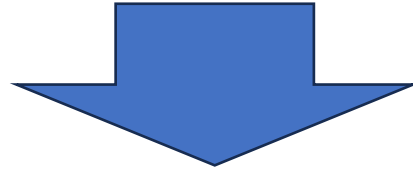
- Imigrantes recentes de áreas com alta prevalência da doença;
- Crianças com menos de 4 anos de idade;
- Crianças expostas a adultos com TB;
- Usuários de drogas intravenosas;
- Residentes e funcionários de asilos, abrigos de alto risco.



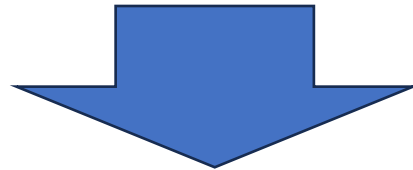
Qualquer indivíduo que apresente teste cutâneo > 15 mm também estará em situação de alto risco para a doença



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

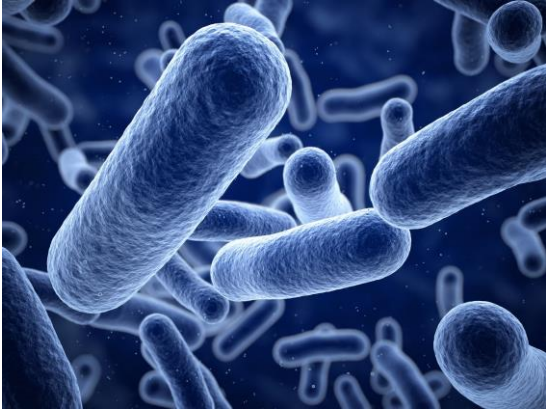
Tuberculose resistente ao fármaco

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*

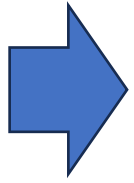
Trata-se de uma doença crônica desfigurativa com longa latência.



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.

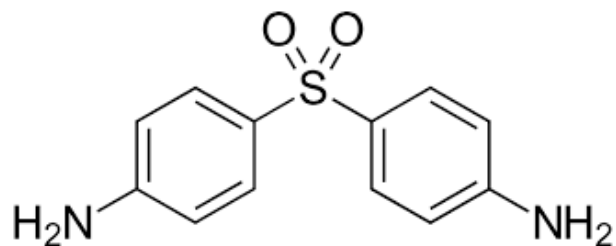


A lepra paucibacilar, caracterizada por uma a cinco lesões cutâneas, é majoritariamente do tipo tuberculoide, sendo tratada durante seis meses com dapsona e rifampicina.

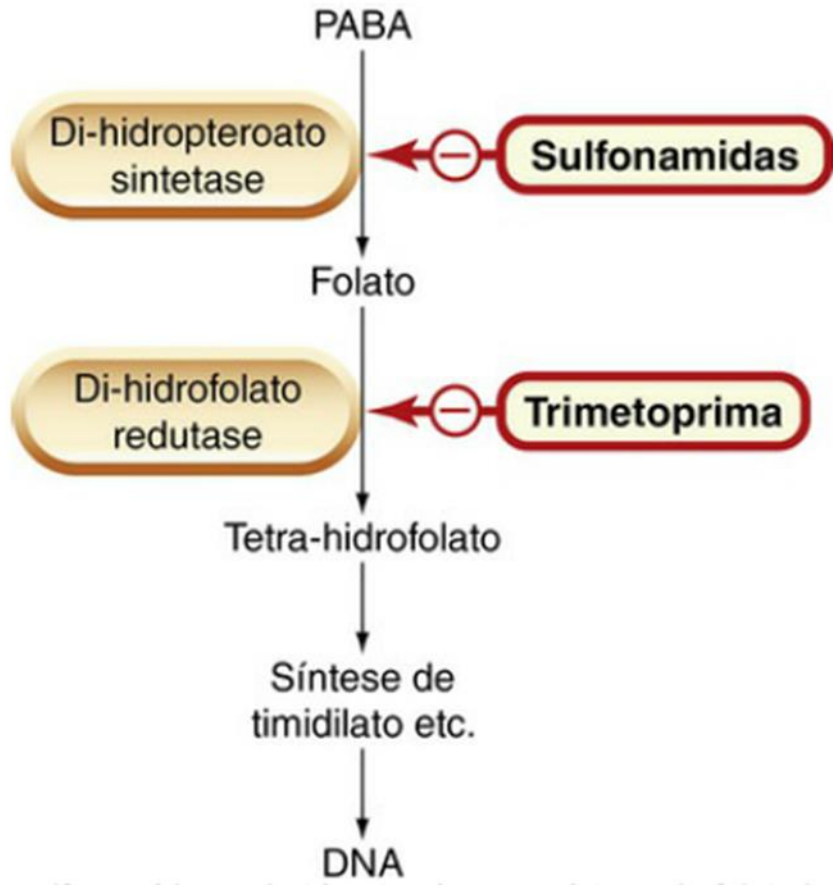


A lepra multibacilar, caracterizada por mais de cinco lesões cutâneas, é majoritariamente do tipo lepromatoso, sendo tratada durante dois anos no mínimo, com rifampicina, dapsona e clofazimina.

Dapsona



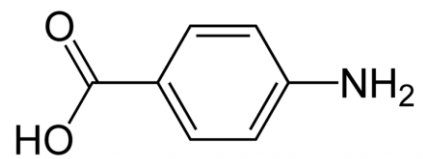
Dapsona



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

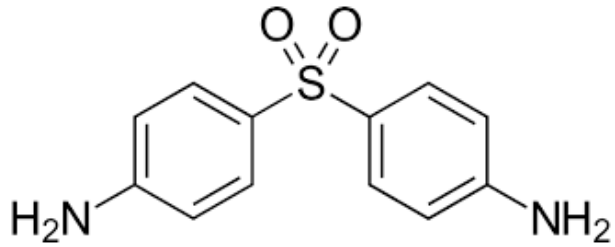


E, como sua ação é antagonizada pelo PABA, atua provavelmente através da inibição da síntese do folato bacteriano.



PABA

Dapsona

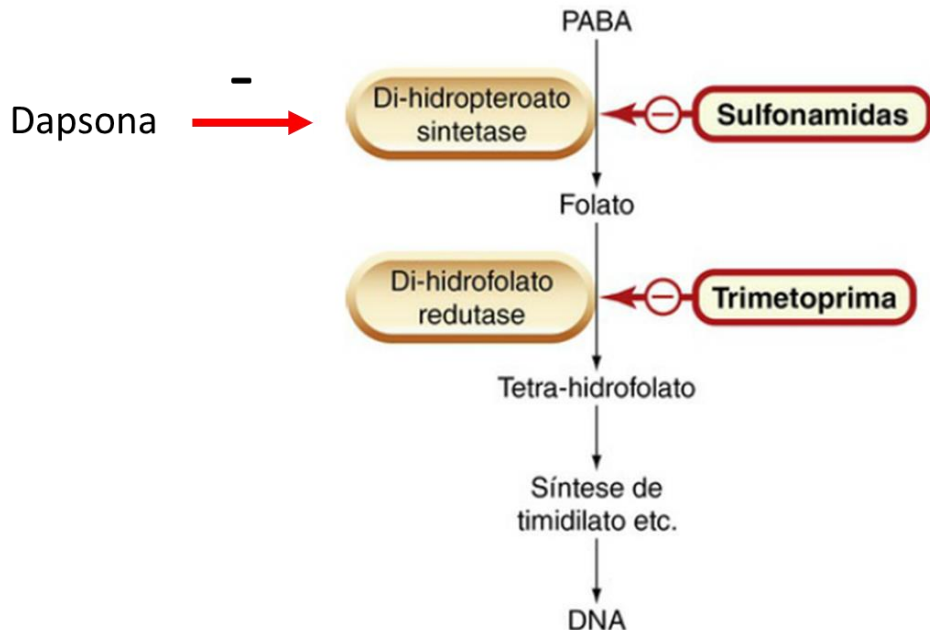


Possui amplo espectro de ação, com efeitos antibacterianos, antiprotozoários e antifúngicos

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:

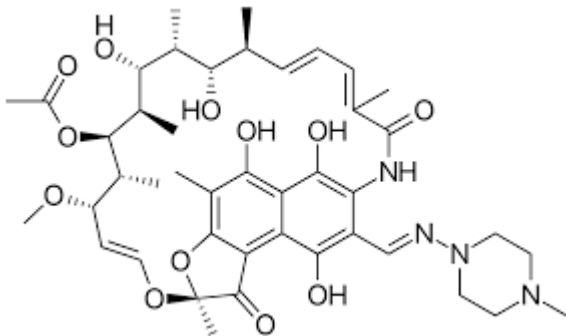
- Hemólise dos glóbulos vermelhos (em geral, sem gravidade suficiente para levar a uma anemia grave);
- Metemoglobinemia (dapsona é um agente oxidante);
- Anorexia, náuseas e vômitos, febre, dermatite alérgica e neuropatia.

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

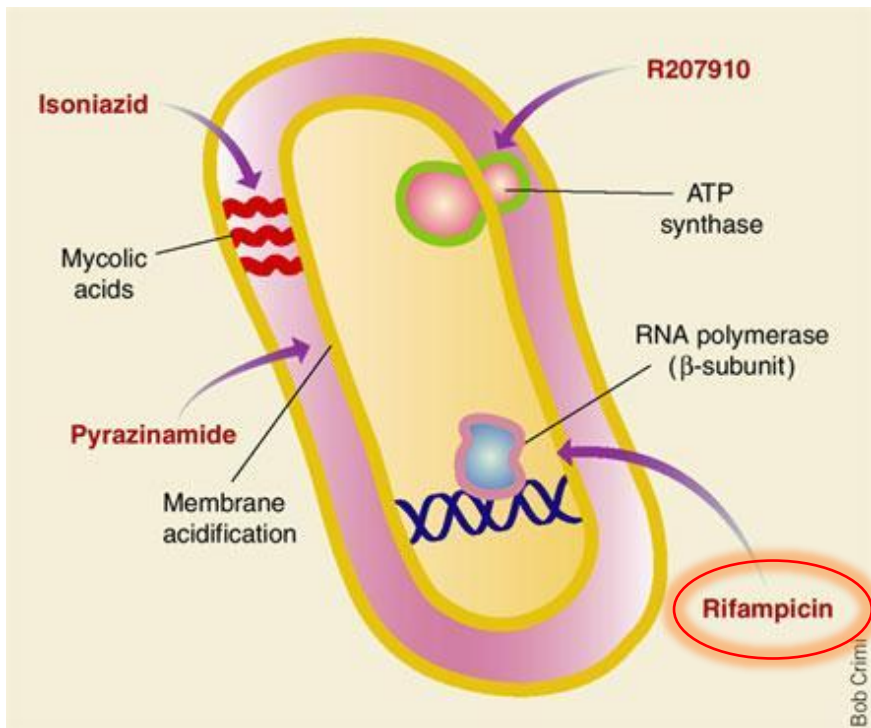


A dapsona pode levar à hemodiálise grave (contraindicado nestes casos)

Rifampicina



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



Se liga à subunidade β da RNA polimerase, formando um complexo fármaco-enzima estável

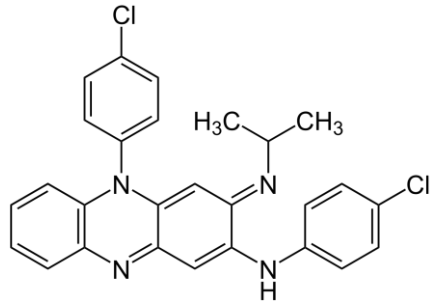


Uma vez que a RNA polimerase sintetiza RNA a partir do DNA...



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

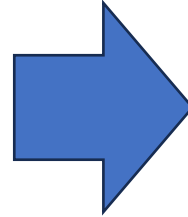
Biodisponibilidade variável (de 45-60%);

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

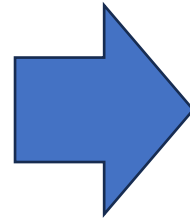
Efeitos adversos:

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

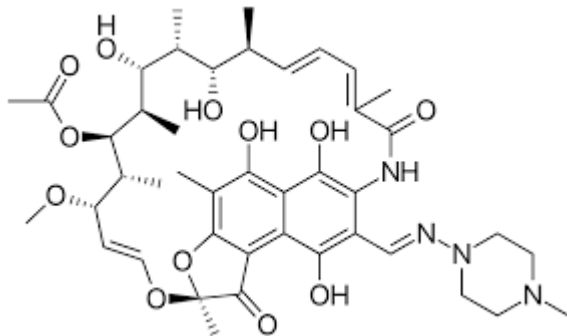


E pode levar alguns à depressão

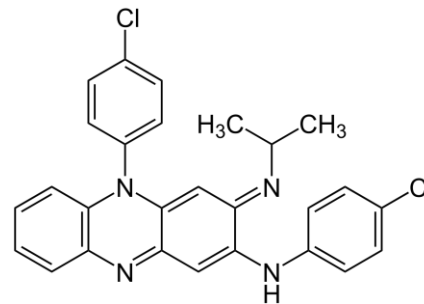
Princípios da terapia anti-hanseníase

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

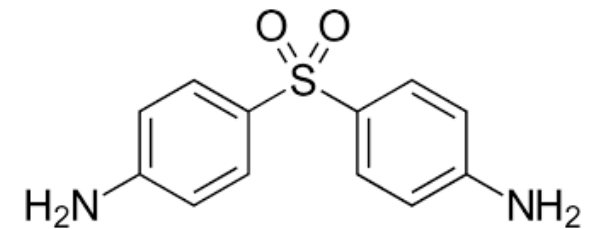
Rifampicina



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