

**Antituberculosos na gravidez: uma revisão**

**Antituberculosis in pregnancy: a review**

**Antituberculosis en el embarazo: una revisión**

Recebido: 16/04/2020 | Revisado: 16/04/2020 | Aceito: 17/04/2020 | Publicado: 20/04/2020

**Francisco Patricio de Andrade Júnior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0681-8439>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [juniorfarmacia.ufcg@outlook.com](mailto:juniorfarmacia.ufcg@outlook.com)

**Maria das Neves Silva Neta**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0580-3385>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [neves\\_neta@hotmail.com](mailto:neves_neta@hotmail.com)

**Kimberly Stefanny da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1399-648X>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [kimberly\\_stefanny@hotmail.com](mailto:kimberly_stefanny@hotmail.com)

**Gustavo Fernandes Queiroga Moraes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7359-3095>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [gustavoo.queiroga@gmail.com](mailto:gustavoo.queiroga@gmail.com)

**Anna Paula de Castro Teixeira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5252-2850>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [annapaula.1993@gmail.com](mailto:annapaula.1993@gmail.com)

**Igara Oliveira Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1418-431X>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [igaralima@gmail.com](mailto:igaralima@gmail.com)

**Edeltrudes de Oliveira Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9547-0886>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [edelolima@yahoo.com.br](mailto:edelolima@yahoo.com.br)

## Resumo

Tuberculose é doença contagiosa que afeta prioritariamente os pulmões, sendo desencadeada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, apresentando difícil tratamento sobretudo no período gestacional devido a existência riscos a gestante e ao concepto. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura relacionada ao uso de antituberculosos na gravidez, ressaltando os possíveis riscos. A busca de artigos ocorreu nas bases de dados Lilacs, PubMed, Science Direct e Periódico CAPES, sendo incluindo somente aqueles publicados entre os anos de 2005 a 2019. No Brasil, o tratamento é feito prioritariamente por meio de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, e como fármacos de segunda linha tem-se os aminoglicosídeos, quinolonas e fluorquinolonas. Rifampicina apresenta taxa de anomalia congênita duas a três vezes maior, quando comparado com a isoniazida e etambutol; isoniazida é recomendada como quimioprofilaxia em gestantes com baciloscopia positiva e/ou diagnosticadas com tuberculose de disseminação hematogênica; etambutol não tem sido associado a nenhum tipo de má-formação, enquanto que pirazinamida é desaconselhada durante a gravidez. Os aminoglicosídeos, quinolonas e seus derivados, estão associados a má-formações e embriotoxicidade, sendo seu uso desaconselhado. Assim, devido a escassez literária relacionado aos riscos associados ao uso de antituberculosos durante a gravidez, torna-se necessário o desenvolvimento de estudos de coorte que tragam informações sobre esses fármacos nos diferentes trimestres de gestação.

**Palavras-chave:** Antituberculosos; Tuberculose; *Mycobacterium tuberculosis*.

## Abstract

Tuberculosis is a contagious disease that primarily affects the lungs, being triggered by *Mycobacterium tuberculosis*, presenting difficult treatment especially during pregnancy due to the existence of risks to the pregnant woman and the fetus. This study aimed to conduct a literature review related to the use of antituberculosis drugs in pregnancy, highlighting the possible risks. The search for articles occurred in the Lilacs, PubMed, Science Direct and Periodical CAPES databases, including only those published between the years 2005 to 2019. In Brazil, treatment is done primarily through rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol, and as second-line drugs are aminoglycosides, quinolones and fluorquinolones. Rifampicin has a congenital anomaly rate two to three times higher when compared to isoniazid and ethambutol; isoniazid is recommended as chemoprophylaxis in pregnant women with positive sputum smear microscopy and/or diagnosed with hematogenous disseminated tuberculosis; ethambutol has not been associated with any type of malformation, whereas

pyrazinamide is not recommended during pregnancy. Aminoglycosides, quinolones and their derivatives, are associated with malformations and embryotoxicity, and their use is discouraged. Thus, due to the literary scarcity related to the risks associated with the use of antituberculosis drugs during pregnancy, it is necessary to develop cohort studies that bring information about these drugs in the different trimesters of pregnancy.

**Keywords:** Anti-tuberculosis drugs; Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*.

### **Resumen**

La tuberculosis es una enfermedad contagiosa que afecta principalmente a los pulmones, desencadenada por *Mycobacterium tuberculosis*, presentando un tratamiento difícil, especialmente durante el embarazo debido a la existencia de riesgos para la mujer embarazada y el feto. Este estudio tuvo como objetivo realizar una revisión de la literatura relacionada con el uso de medicamentos antituberculosos en el embarazo, destacando los posibles riesgos. La búsqueda de artículos se realizó en las bases de datos Lilacs, PubMed, Science Direct y Periodical CAPES, incluidas solo las publicadas entre los años 2005 a 2019. En Brasil, el tratamiento se realiza principalmente a través de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol y los medicamentos de segunda línea incluyen aminoglucósidos, quinolonas y fluoroquinolonas. La rifampicina tiene una tasa de anomalía congénita dos o tres veces mayor en comparación con isoniazida y etambutol; la isoniazida se recomienda como quimioprofilaxis en mujeres embarazadas con microscopía de esputo positiva y / o diagnosticada con tuberculosis hematogena diseminada; el etambutol no se ha asociado con ningún tipo de malformación, mientras que la pirazinamida no se recomienda durante el embarazo. Los aminoglucósidos, las quinolonas y sus derivados están asociados con malformaciones y embriotoxicidad, y se desaconseja su uso. Por lo tanto, debido a la escasez literaria relacionada con los riesgos asociados con el uso de medicamentos antituberculosos durante el embarazo, es necesario desarrollar estudios de cohortes que brinden información sobre estos medicamentos en los diferentes trimestres del embarazo.

**Palabras clave:** Medicamentos antituberculosos; Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*.

### **1. Introdução**

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pelo bacilo da espécie *Mycobacterium tuberculosis*, conhecido também como bacilo de Koch. Este patógeno pode ser transmitido por meio das vias aéreas, após a inalação de gotículas disseminadas no

ambiente através da tosse, fala ou espirro de um paciente com tuberculose ativa (Brasil, 2019).

A TB é considerada uma das doenças mais antigas do mundo, sendo o *M. tuberculosis*, uma das principais ameaças à saúde global (Ferreira et al, 2016). Essa bacteriose é uma das causas mais comuns que contribuem com a taxa de mortalidade por doenças infectocontagiosas, principalmente em países subdesenvolvidos, e, desde 1993, passou a ser classificada como reemergente, devido ao aumento gradativo de casos associados ao potencial de disseminação (Brito et al, 2019).

Em 2017, a OMS estimou 282 mil novos casos de tuberculose nas Américas, ao todo, 87% dos casos estavam concentrados em 10 países tais como Brasil, Colômbia, Haiti, México e Peru (Oms, 2018).

As principais causas de mortes maternas são: a eclampsia, aborto inseguro, doenças infecciosas e hemorragias da gravidez ou do puerpério, além da hipertensão e doenças cardíacas. Das causas infecciosas de mortalidade em gestantes, a TB é a principal causa entre as mulheres em todo o mundo, principalmente quando está associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), ou com malária, sepse e outras infecções oportunistas, apesar da TB ser mais comum em homens (Grange et al, 2010, Lima et al, 2017).

Há um risco maior da infecção latente da TB ou uma nova infecção pela tuberculose em pacientes gestantes do que em pacientes do sexo feminino não gestantes, fato esse que possivelmente deve-se as alterações imunológicas típicas da gravidez (Bates et al, 2015). Contudo, o diagnóstico tardio da TB em gestantes, desencadeia no aumento de morbidade obstétrica e em nove vezes o parto prematuro, sendo imprescindíveis diagnosticar logo a TB para que assim haja êxito no tratamento, como ocorre em pacientes do sexo feminino não-gestantes (Gould & Aronoff, 2016).

A doença se manifesta por uma síndrome infecciosa de curso crônico. Pode-se apresentar como um estado clinicamente assintomático e contido, o qual é denominado infecção latente por TB, como também de forma ativa e sintomática (Cadena et al, 2017).

Os principais sintomas são a tosse persistente seca ou produtiva, com expectoração de escarros sanguíneos, febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento (Brasil, 2019).

O diagnóstico da tuberculose envolve a análise precoce de seus sinais e sintomas mais comuns, e exames confirmatórios como o raio-x de tórax, o teste tuberculínico, o ensaio de liberação de interferon- $\gamma$ , a baciloscopia, a cultura de escarro e os testes de amplificação de ácidos nucleicos (Caldas, 2018).

O tratamento da doença objetiva a cura e em mulheres grávidas o tratamento adequado tem um prognóstico tão bom quanto em mulheres não grávidas, contudo pouco se fala sobre tuberculose no período gestacional. Portanto, o presente estudo buscou revisar os conhecimentos acerca do uso de antituberculosos na gravidez.

## **2. Metodologia**

A presente pesquisa trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa (Pereira et al. 2018), em que houve a busca de artigos, dissertações e teses nas bases de dados: Lilacs, PubMed, *Science Direct* e Periódico CAPES, com os seguintes descritores combinados: “*Mycobacterium tuberculosis*”, “antituberculous”, “antibiotics”, “gestation” e “pregnancy”.

Foram incluídos artigos publicados entre 2005 a 2019, priorizando as publicações mais recentes que abordassem a temática proposta, e que fossem publicados em espanhol, inglês e/ou português. Estudos que tratassem de antituberculosos em outros grupos de risco ou que não estivessem disponíveis na íntegra, foram excluídos.

## **3. Revisão da Literatura**

Durante a gestação, o tratamento da tuberculose deve começar com terapia tripla ou quádrupla, composta por Rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RIPE), até que o perfil de sensibilidade esteja disponível por meio da cultura. A primeira linha de tratamento recomendada é 2 meses de Isoniazida, rifampicina e etambutol, seguidos de 7 meses de Isoniazida e rifampicina (Annamruju & Mackillop, 2017).

### **3.1 Fármacos de Primeira Linha**

#### **3.1.1 Rifampicina**

A rifampicina é um fármaco semissintético, pertencente à família de antibióticos ansamicinas e com ação bactericida. O mecanismo de ação ocorre por meio da inibição da transcrição gênica através da inibição da atividade de RNA polimerase DNA dependente. Consequentemente, não é possível haver a síntese de RNA mensageiro e, portanto, não há a produção de proteínas pelo bacilo (Souza, 2005, Arbex et al, 2010a).

Na gravidez, a rifampicina é classificada como categoria C e não tem sido associada a eventos teratogênicos, entretanto observou-se uma associação entre o uso desse fármaco e o sangramento em recém-nascido sendo sugerido, por precaução, suplementação com vitamina K (Bookstaver et al, 2015).

Também é recomendado evitar o uso da rifampicina por mulheres em idade reprodutiva, visto que há possibilidade de interferir na ação de contraceptivos orais. Ademais, esse fármaco apresenta taxa de anomalia congênita duas a três vezes maior, quando comparado com outros agentes antituberculosos, como a isoniazida e etambutol (Migliori & Zumla, 2017, Shamy & Tamizian, 2018).

### **3.1.2 Isoniazida**

A isoniazida é ativada por meio de enzimas (catalase/peroxidase) produzidas pelo *M. tuberculosis* ou ainda por meio de radicais orgânicos, permitindo a inibição da formação dos ácidos micólicos presentes na parede celular, causando danos ao DNA bacteriano e morte do bacilo (Arbex et al, 2010a).

O uso da isoniazida é recomendando para mães com baciloscopia positiva, devendo ser utilizado na forma de xarope durante seis meses, como quimioprofilaxia, e no caso de mães diagnosticadas com tuberculose de disseminação hematogênica, tem sido recomendado o uso desse fármaco associado à vacina BCG para recém-natos como quimioprofilaxia (Branco et al, 2009, Stone & Nelson-Piercy, 2010, Logan & Price, 2011).

Na gestante e no feto, este fármaco alcança níveis séricos semelhantes, entretanto máscarformações não têm sido evidenciadas (Mehta et al, 2015). O uso durante o período gestacional pode ocasionar déficit de piridoxina, resultando em surgimento de neuropatia periférica no concepto, sendo classificado como risco C (Logan & Price, 2011).

### **3.1.3 Etambutol**

O etambutol age por meio do desarranjo da estrutura da parede celular de *M. tuberculosis* a partir da inibição da enzima arabinosil transferase, enzima responsável pela polimerização de arabinose para arabinogalactano. Este último composto, por sua vez, apresenta-se como principal polissacarídeo presente na parede celular do bacilo (Arbex et al, 2010a).

Este fármaco é considerado bacteriostático e geralmente seu uso é associado a outros fármacos, com o intuito de diminuir o surgimento de possíveis fenômenos de resistência. Entretanto, para gestantes é classificado como risco C, e não tem sido associado a nenhum fenômeno de más-formações, sendo o uso considerado seguro até o presente momento (Branco et al, 2009, Bookstaver et al, 2015, Shamy & Tamizian, 2018).

### 3.1.4 Pirazinamida

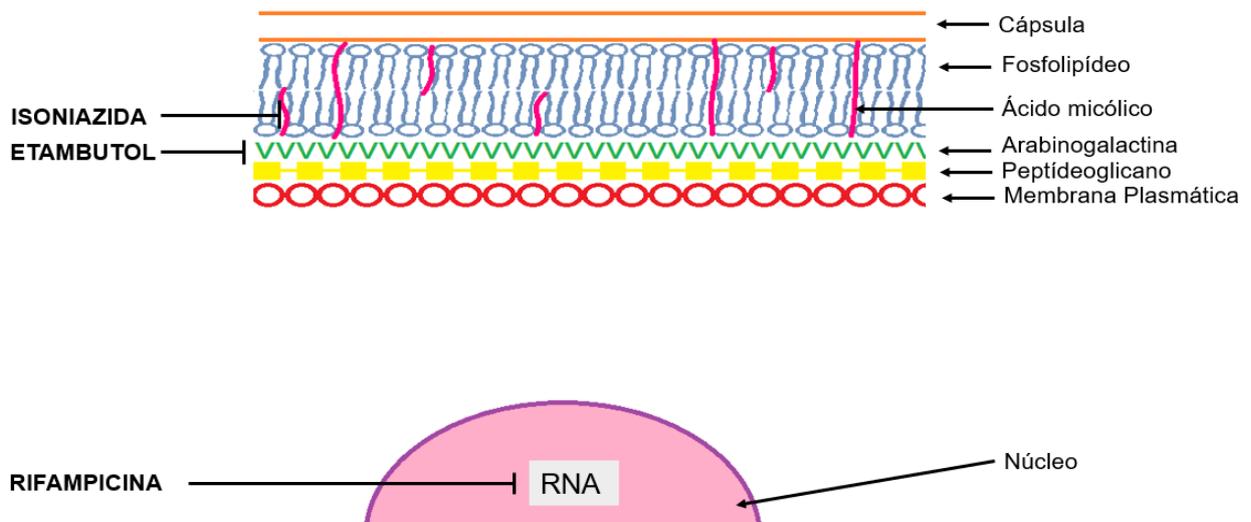
A pirazinamida apresenta-se, quimicamente, como uma amida primária derivada do ácido pirazinoico. Trata-se de um pró-fármaco, necessitando ser ativada, através de enzimas bacterianas específicas (nicotinamidase/pirazinamidase), convertendo-se em ácido pirazinoide. Há estudos que afirmam que pirazinamida penetra o bacilo passivamente e no seu interior é convertida em ácido pirazinoico, podendo chegar a atingir altas concentrações no citoplasma bacteriano. Este acúmulo, por sua vez, causa a acidificação no citoplasma e, conseqüente, inativação de enzimas como ácido graxo sintase I, impedindo a produção de ácidos micólicos, induzindo o bacilo a morte (Lima; Bispo & Souza, 2011, Arbex et al, 2010a).

A pirazinamida é classificada como fármaco de risco C e, atualmente, é desenconselhada para a utilização durante a gravidez por diversas associações importantes como *Centers for Disease Control and Prevention* e *American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America* (Sulis & Pai, 2018). No entanto, este fármaco está relacionado, principalmente, a um aumento no risco de hepatotoxicidade, sobretudo a partir da combinação pirazinamida-isoniazida e pirazinamida-rifampicina (Branco et al, 2009, Bookstaver et al, 2015).

Dessa forma, é importante ressaltar que para grávidas tuberculosas, apoia-se o uso de isoniazida, rifampicina e etambutol durante 2 meses, seguidos por isoniazida e rifampicina por 7 meses, além de haver a associação de suplementação de piridoxina durante todo o tratamento (Sulis & Pai, 2018).

Na Figura 1 estão os modos de ação da isoniazida, rifampicina e etambutol frente a *Mycobacterium tuberculosis*.

**Figura 1** - Mecanismo de ação dos fármacos isoniazida, etambutol e rifampicina diante da bactéria *M. tuberculosis*.



Etambutol – inibidor da enzima arabinosil transferase causando impedimento da polimerização de arabinose em arabinogalactano; Isoniazida – inibe a formação de ácidos micólicos; Rifampicina – ocasiona em inibição da atividade de RNA polimerase DNA dependente, impedindo a síntese proteica.

Fonte: Autores, 2020.

## 3.2 Fármacos de segunda linha

### 3.2.1 Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos são fármacos de segunda linha contra a tuberculose, devido sua eficácia contra bactérias Gram-positivas, no entanto, apresentam atividade antimicrobiana predominante sobre bactérias aeróbias Gram-negativas, devido a necessidade do oxigênio para o transporte ativo nas células microbianas, não apresentando, atividade sobre bactérias anaeróbias estritas (Oliveira, Cipullo & Burdmann, 2006 & Leggett, 2017) além disso, outra característica interessante dessa classe é sua capacidade de agir sinergicamente com outros antibióticos no tratamento de infecções graves (Oliveira, Cipullo & Burdmann, 2006). Os aminoglicosídeos incluem, principalmente, a estreptomicina, espeticinamida, capreomicina, amicacina, canamicina, entre outros (Katzung & Trevor, 2017).

O nome aminoglicosídeo se deve ao fato da molécula ser constituída por dois ou mais aminoácidos unidos por ligação glicosídica à hexose ou aminociclitol, que habitualmente, está em posição central e, possuem um peso molecular que varia entre os 445 a 600 daltons (Oliveira, Cipullo & Burdmann, 2006, Katzung & Trevor, 2017). Quimicamente, os

aminoglicosídeos, são moléculas hidrossolúveis, mais estáveis em pH alcalino (6 a 8) do que no ácido porque estão carregados positivamente, facilitando a penetração nas bactérias Gram-negativas possuindo estrutura polar catiônica (Oliveira, Cipullo & Burdmann, 2006). Além disso, devido à polaridade, os aminoglicosídeos devem ser administrados por via injetável (Guimarães et al, 2010).

Sua ação é concentração dependente e residual, ou seja, tem efeito bactericida mesmo com a concentração sérica abaixo da concentração inibitória mínima (CIM). A CIM da estreptomicina, canamicina e amicacina para o bacilo da tuberculose é de, respectivamente, 4-8 µg/mL, 1-8 µg/mL e 0,5-1,0 µg/mL. Ademais, tem sido descrita a resistência cruzada entre canamicina e amicacina (Arbex et al, 2010b).

Em relação ao mecanismo de ação, todos os aminoglicosídeos agem exercendo seu efeito bactericida ao se ligarem especificamente à subunidade 30S dos ribossomos bacterianos (Guimarães et al, 2010). Desta forma, é necessário que penetrem no interior da célula bacteriana para que possam exercer seus efeitos. Isto ocorre quando há interação do aminoglicosídeo com a superfície celular, na qual este se liga a estruturas carregadas negativamente na parede celular, entretanto, competitivamente causam o deslocamento de  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ , que mantêm a união entre as células, ocorrendo a formação de “buracos” na parede celular e alterando a permeabilidade. No interior da célula, os aminoglicosídeos se ligam à subunidade 30S do ribossomo, diminuindo a síntese proteica e levando à leitura incorreta do RNA mensageiro, causando alteração no funcionamento da membrana celular com saída de constituintes essenciais ao funcionamento da célula, resultando em morte do micro-organismo (Oliveira, Cipullo & Burdmann, 2006, Guimarães et al, 2010).

Em relação a gestação, os aminoglicosídeos são classificados na categoria D, de risco na gravidez, significando que o fármaco apresentou evidências positivas de risco fetal humano. No entanto, os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que comprometam a vida ou ainda quando não existam outras drogas mais seguras (Anvisa, 2010).

Essa classe de fármacos, atravessa rapidamente a barreira placentária e, após administração parenteral, as concentrações plasmáticas fetais variam entre 20 e 40% das concentrações plasmáticas maternas. A absorção gastrointestinal é mínima, portanto, estão contraindicados na gravidez em virtude da possibilidade de induzir ototoxicidade e nefrotoxicidade no recém-nascido. O período mais sensível são os primeiros 4 meses de gravidez, pois a administração de aminoglicosídeos em mulheres grávidas pode desencadear em acumulação do fármaco no plasma fetal, líquido amniótico e rins. Contudo, apesar da

pobre absorção dessas drogas por via oral, existe a possibilidade de alterações na microbiota intestinal do recém-nascido (Garbis et al, 2007, World Health Organization, 2010, Bates et al, 2015). Ademais, a estreptomicina, mais especificamente, pode causar em ototoxicidade fetal e sua utilização durante a gestação é contraindicada. Outros aminoglicosídeos, usados como drogas de segunda linha no tratamento antituberculoso (canamicina, amicacina e a mais nova capreomicina), possivelmente compartilham o mesmo potencial ototóxico, e devem também ser evitados durante a gravidez (Garbis et al, 2007, Bates et al, 2015).

### 3.2.2 Quinolonas e Fluoroquinolonas

As quinolonas são derivados do ácido nalidíxico. Quimicamente são formadas por um núcleo de anel aromático bicíclico com base no ácido piridina-4-ona-3-carboxílico unido nos carbonos 5 e 6 com outro anel constituído de 6 membros. Tal sistema de anéis bicíclicos possui, geralmente, um átomo de carbono na posição 8, apresentando o núcleo característico da classe quinolonas. Deste modo, pela constatação de que um átomo de flúor na posição 6 de um núcleo quinolínico é capaz de conferir várias propriedades, foram projetadas diversos derivados de moléculas desta classe farmacológica com o intuito de suportar o mencionado átomo na respectiva posição do sistema de anéis, surgindo assim uma nova subclasse, as fluoroquinolonas (Suaifan & Mohammed, 2019, Abdel-Aal et al, 2019).

*In vitro*, as fluoroquinolonas demonstram elevada atividade contra patógenos bacterianos Gram-positivos e Gram-negativos, com a presença de propriedades farmacocinéticas melhoradas e favoráveis ao tratamento de uma abrangente proporção de infecções. Dentre os fármacos pertencentes a esta classe, pode-se destacar ciprofloxacino, norfloxacina, ofloxacina (espectro de ação maior a Gram-negativas), levofloxacino (atividade contra muitos dos patógenos Gram-negativos, além de ter efetividade aumentada contra distintos patógenos respiratórios, como *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydomphila pneumoniae*) e a moxifloxacina (amplo espectro de ação). Este último, apresenta uma excelente atividade contra a *M. tuberculosis* (Jackson & Sckutze, 2019).

Desta forma, segundo as atuais diretrizes da Organização Mundial de Saúde, as fluoroquinolonas são os agentes antituberculosos de segunda linha mais valiosos (Pranger et al, 2019).

Estes fármacos atuam complexando-se, principalmente, a DNA girase e topoisomerase IV, resultando na inibição da replicação do DNA e transcrição. De modo genérico, para maior parte das bactérias Gram-negativas o alvo é a DNA girase, em contrapartida a topoisomerase

IV é o alvo para maioria das bactérias Gram-positivas (Jabeen, Shakoor & Hasan, 2015, Fan et al, 2018). Todavia, como *M. tuberculosis* não possui a enzima topoisomerase IV, a ação farmacológica se apresentará mediante a ligação com a DNA girase, resultando no efeito já mencionado (Arbex et al, 2010b).

Contudo, apesar de possuírem amplo espectro ação, podem ocasionar a distintos danos no organismo humano como elevação da toxicidade referente ao sistema nervoso central e hepático bem como causam interações medicamentosas significativas com fármacos anti-HIV, antituberculosos e outrem, reduzindo a eficácia e potencializando a toxicidade. Também há possibilidade de promover o aparecimento a reações adversas adicionais, por exemplo, problemas gastrointestinais (colite pseudo-membranosa), danos musculoesquelético, convulsões, infecções por fungos ou bactérias e arritmias cardíacas, como também pode induzir resistência ao *M. tuberculosis* (Titarenko, Davies & Ziganshina, 2013, Baddour, Dayer & Thornhill, 2018).

Em relação à utilização das fluoroquinolonas na gravidez, por sua vez, tem sido evitada e desaconselhada, sendo assim classificadas como categoria C, por ter demonstrado defeitos no desenvolvimento de cartilagens em modelos animais e estar associada à nefrotoxicidade, defeitos cardíacos e toxicidade do sistema nervoso central de fetos, além de apresentar potencial teratogênico e causam deformidades (Bookstaver et al, 2015, Bates et al, 2015, Leeper & Lutzkanin, 2018, Acar et al, 2019, Barbalho et al, 2019).

### **3.2.3 Novos fármacos anti-*Mycobacterium*: Bedaquilina e Delamanid**

A bedaquilina, é uma diarilquinolina que atua inibindo especificamente a adenosina trifosfato sintase de *Mycobacterium* e possui longa meia-vida, de aproximadamente cinco meses, porém tem ocasionado toxicidade hepática. Não há estudos que comprovam os efeitos da bedaquilina durante a gravidez, mas como medidas de prevenção, este fármaco deve ser evitado (Bridgen, Hewison & Varaine, 2015).

Delamanid, por sua vez, é um derivado nitro-di-hidro-imidazooxazol, da classe nitroimidazóis, com atividade específica contra *Mycobacterium*. Atua inibindo a biossíntese de ácido micólico, impedindo a formação do envelope celular bacteriano, facilitando a entrada do fármaco (Esposito, Bianchini & Blasi, 2015). Nos estudos clínicos, delamanid apresentou boa tolerabilidade, não aparecendo efeitos adversos graves e frequentes, porém com efeito não clinicamente significativo no intervalo QTc, que é a predisposição ao ritmo cardíaco

anormal potencialmente letal, e deve ser evitado durante a gestação, embora não haja estudos que demonstrem seus efeitos tóxicos para o feto (Migliori et al, 2017).

Além disso, os fármacos bedaquilina e delamanid devem ser utilizados em condições específicas por pacientes adultos, com seis meses de tratamentos em doses recomendadas, regime de fundo otimizado e com farmacovigilância e consentimento, porém o delamanid pode ter utilização pediátrica acima de seis anos. Os dois fármacos em conjunto têm mostrando eficácia contra cepas resistentes a medicamentos, com melhoria ao final do tratamento, entretanto podem desencadear cardiotoxicidade após interações com outros medicamentos, como a fluoroquinolonas e clofazimina (Bridgen, Hewison & Varaine, 2015, Migliori et al, 2017).

Dessa forma, estes dois novos fármacos podem apresentar-se interessantes como alternativas de uso durante o período gestacional, contudo mais estudos tornam-se necessários para averiguar a segurança do uso desses princípios ativos para esse grupo de risco nos diferentes trimestres de gestação.

Abaixo é possível observar em qual categoria de risco cada um dos fármacos utilizados para o tratamento de tuberculose estão classificados (Quadro 1).

**Quadro 1** - Resumo das indicações e restrição de uso de antituberculosos na gestação.

<b>Fármaco/Classe farmacológica</b>	<b>Advertência</b>	<b>Classificação de Risco</b>	<b>Referências</b>
Rifampicina	Possibilidade de sangramento em recém-nascidos sendo sugerido, por precaução, suplementação por vitamina K.	C	Bookstaver et al, 2015.
Isoniazida	Más-formações não têm sido evidenciadas. Entretanto, o uso durante o período	C	Logan & Price, 2011, Mehta et al, 2015.

	gestacional pode ocasionar déficit de piridoxina, resultando em surgimento de neuropatia periférica no concepto.		
Etambutol	Não tem sido associado a nenhum fenômeno de má-formações, sendo o uso considerado seguro até o presente momento.	C	Branco et al, 2009, Bookstaver et al, 2015, Shamy, Tamizian, 2018.
Pirazinamida	Aumento no risco de hepatotoxicidade, sobretudo a partir da combinação pirazinamida-isonizada e pirazinamida-rifampicina.	C	Branco et al, 2009, Bookstaver et al, 2015.
Aminoglicosídeos	Possível indução de ototoxicidade e nefrotoxicidade.	D	Garbis et al, 2007, World Health Organization, 2010, Bates et al, 2015.

Quinolonas e fluoroquinolonas	Defeitos em cartilagens em modelos animais; podem estar associadas à nefrotoxicidade, defeitos cardíacos e toxicidade do sistema nervoso central de fetos, além de apresentar potencial teratogênico e causarem deformidades.	C	Bookstaver et al, 2015, Bates et al, 2015, Leeper & Lutzkanin, 2018, Acar et al, 2019, Barbalho et al, 2019.
-------------------------------	---	---	--

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Dentre as opções terapêuticas destacadas no quadro 1, nota-se que majoritariamente que os fármacos estão enquadrados em risco C, indicando que os riscos de teratogenicidade e embriotoxicidade são confirmados em modelos animais, contudo em humanos esse perfil ainda não encontra-se elucidado, enquanto que no caso dos aminoglicosídeos o risco é do tipo D, o que significa que há comprovação de má formação em fetos oriundos de seres humanos (Melo, Duarte & Soares, 2012).

Assim, nota-se que todo o arsenal disponível para tratar gestantes acometidas por tuberculose apresenta certo risco ao concepto, sendo portanto necessário o desenvolvimento de estudos de cunho epidemiológico, principalmente, para que se possa elucidar melhor o perfil de segura desses fármacos em diferentes populações de mulheres gestantes.

#### 4. Conclusões

Mesmo com a escassez de estudos envolvendo o uso de antituberculosos na população gestante, observa-se que há diversos fármacos que podem ser utilizados para o tratamento desse grupo de risco.

No Brasil, o Ministério da Saúde apresenta protocolos claros sobre a utilização dos fármacos de primeira linha (isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida), ressaltando possíveis riscos e benefícios associados a esse grupo de indivíduos. Contudo, em algumas ocasiões torna-se necessário fazer uso dos fármacos de segunda linha, representados pelos aminoglicosídeos e quinolonas e fluoroquinolonas, que estão associados a má formação e embriotoxicidade durante o período gestacional e apresentando, muitas vezes, seu uso desaconselhado.

Bedaquilina e Delamanid não apresentam estudos que comprovem os possíveis riscos associados ao uso durante a gravidez, devendo portanto serem evitados.

Dessa forma, torna-se importante ressaltar que a literatura ainda é escassa com relação aos riscos associados ao uso de antituberculosos durante a gestação, sendo necessário o desenvolvimento de estudos de coorte que tragam informações sobre esses fármacos nos diferentes trimestres de gestação.

## Referências

Abdel-Aal, M.A.A., Abdel-Aziz, S.A., Shaykoon, M.A.S. & Abuo-Rahma, G.E.D.A. (2019). Towards anticâncer fluorquinolones: a review article. *Archiv der Pharmazie*, 352(7): 1-19.

Acar, S., Keskin-Arslan, E., Erol-Coskun, H., Kaya-Temiz, T. & Kaplan, Y. C. (2019). Pregnancy outcomes following quinolone and fluoroquinolone exposure during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology*, 85: 65 - 74.

Annamruji, H. & Mackillop, L. (2017). Respiratory disease in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 27(4): 105-111.

Anvisa. (2010). Resolução da diretoria colegiada - Consulta Pública nº 116, de 23 de dezembro de 2010. Acesso em 05 julho de 2019, em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/350888/116.pdf/b9adb5e9-362b-4e65-832e-1338bfe12e92?version=1.0>

Arbex, M. A.; Varella, M. C. L.; Siqueira, H. R. & Mello, F. A. F. (2010a). Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos utilização em situações

especiais. Parte 1: fármacos de primeira linha. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 36(5): 626 - 640.

Arbex, M. A.; Varella, M. C. L.; Siqueira, H. R. & Mello, F. A. F. (2010b). Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos utilização em situações especiais. Parte 2: fármacos de segunda linha. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 36(5): 641 - 656.

Baddour, L. M.; Dayer, M. & Thornhill, M. H. (2018). Fluoroquinolone use and associated adverse drug events in England. *Journal of Infection*, 78(3): 249-259.

Barbalho, A. M. D. S.; Andrade Júnior, F. P.; Souza, E. K. M.; Lima, I. O.; Farias, A. D.; Souza, J. B. P. (2019). *Journal of Medicine and Health Promotion*, 4(4): 1267-1279.

Bates, M.; Ahmed, Y.; Kapata, N.; Maeurer, M.; Mwaba, P. & Zumla, A. (2015). Perspectives on tuberculosis in pregnancy. *International Journal of Infectious Diseases*, 32: 124-127.

Bookstaver, P. B.; Bland, C. M.; Griffin, B.; Stover, K. R.; Eiland, L. S. & McLaughlin, M. A. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy*, 35(11): 1052-1062.

Branco, B. P. C.; Raso, T. C. M.; Araújo, F. V. & Matos, D. T. (2009). Tuberculose e gravidez: mitos e verdades. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 13(3): 55-60.

Brasil. (2019). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil*. 2.ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde.

Brigden, G.; Hewison, C. & Varaine, F. (2015). New developments in the treatment of drug-resistant tuberculosis: clinical utility of bedaquiline and delamanid. *Infection and Drug Resistance*. 8: 367-378.

- Brito, J. G. E.; Alencar, C. C. A.; Santos, J. P. N.; Ribeiro, A. S. & Lima, S. V. M. A. (2019). Perfil epidemiológico e fator associado à tuberculose. In: *Congresso Nacional de Enfermagem-CONENF*.
- Cadena, A. M.; Fortune, S. M. & Flynn, J. L. Heterogeneity in tuberculosis. *Nature Reviews Immunology*, 17(11): 691-702.
- Caldas, A. (2018). Tuberculose: uma revisão acerca do diagnóstico e tratamento. *Revista UNIPLAC*, 6(1).
- El Shamy, T. & Tamizian, O. (2018). Principales of prescribing in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 28(5): 136-140.
- Esposito, S.; Bianchini, S. & Blasi, F. (2015). Bedaquiline and delamanid in tuberculosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(15): 2319-2330.
- Fan, Y. L.; Wu, J.B.; Cheng, X.W.; Zhang, F. Z. & Feng, L.S. (2018). Fluoroquinolone derivatives and their anti-tubercular activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 146: 554–563.
- Ferreira, J.; Hermes, A. & Alves, L. M. S. (2016). Atenção primária em saúde: a atuação da enfermagem no controle da tuberculose. *Anais do Salão de Ensino e de Extensão*.
- Garbis, H.; Van Tonningen, M. R. & Reuvers, M. (2007). *Anti-infectious agents. Drugs During Pregnancy and Lactation*, 123–177.
- Gould, J. M. & Aronoff, S. C. (2017). Tuberculosis and Pregnancy—Maternal, Fetal, and Neonatal Considerations. In: *Bacterial Pathogenesis; Clinical Microbiology*, Chapter 33.
- Grange, J.; Adhikari, M.; Ahmed, Y.; Mwaba, P.; Dheda, K.; Hoelscher, M.; Zumla, A. (2010). Tuberculosis in association with HIV/AIDS emerges as a major nonobstetric cause of maternal mortality in Sub-Saharan Africa. *Int J Gynaecol Obstet*, 3:181-183.

Guimarães, D. O.; Momesso, L. S. & Pupo, M. T. (2010). Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*, 33(3): 667-679.

Jabeen, K.; Shakoor, S. & Hasan, R. (2015). Tuberculose resistente à fluoroquinolona: implicações em contextos com sistemas de saúde fracos. *Jornal Internacional de Doenças Infecciosas*, 32: 118-123

Jackson, M. A. & Schutze, G. E. (2019). The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics*, 138(5): 1-15.

Katzung, G. B. & Trevor, A. J. (2017). *Farmacologia básica e clínica*. 13ª ed. Porto Alegre: AMGH.

Leeper, C. & Lutzkanin, A. (2018). Infections during pregnancy. *Prim Care*. 45(3): 567-586.

Leggett, J. E. (2017). Aminoglycosides. *Infectious Diseases*. 4ª ed.

Lima, C. H. S.; Bispo, M. L. F. & Souza, M. V. N. Pirazinamida: Um fármaco essencial no tratamento da tuberculose. *Revista Virtual de Química*, 3(3): 159-180.

Lima, M. R. G.; Coelho, A. S. F.; Salge, A. K. M.; Guimarães, J. V.; Costa, P. S.; Sousa, T. C. C.; Mattos, D. V. & Sousa, M. A. S. Alterações maternas e desfecho gravídico-puerperal na ocorrência de óbito materno. *Cadernos Saúde Coletiva*, 25(3): 324-331.

Logan, S. & Price, L. (2011). Infectious disease in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicina*, 1(12): 331-338.

Mehta, N.; Chen, K.; Hardy, E. & Powrie, R. (2015). Respiratory disease in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 29(5): 598-611.

Melo, V.V.; Duarte, I.P. & Soares, A. Q. (2012). Guia antimicrobianos. Goiânia: UFG.

Migliori, G. B. & Zumla, A. (2017). Antituberculosis agents. *Infectious Diseases*.

Oliveira, J. F.; Cipullo, J. P. & Burdmann, E. A. (2006). Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 31(4): 444–452.

Organização Mundial de Saúde. *Relatório Mundial de Tuberculose*. (2018). Geneva: OMS.

Pereira, A.S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Disponível em:  
[https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1). Acesso em: 16 Abril 2020.

Pranger, A. D.; Werf, T. S. Van Der; Kosterink, J. G. W. & Alffenaar, J. W. C. (2019). The Role of Fluoroquinolones in the Treatment of Tuberculosis in 2019. *Drugs*. 79(2): 161-171.

Souza, M. V. N. (2005). Rifampicina, um importante fármaco no combate a tuberculose. *Revista Brasileira de Farmácia*. 86(3): 92-94.

Souza, M. V. N. & Vasconcelos, T. R. A. (2005). Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. *Química Nova*, 28(4): 678-682.

Stone, S. & Nelson-Piercy, C. (2010). Respiratory disease in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 20(1): 14-21.

Suaifan, G. A. R. Y. & Mohammed, A. A. M. (2019). Fluoroquinolones structural and medicinal developments (2013-2018): where are we now? *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(14): 3005-3060.

Sulis, G. & Pai, M. (2018). Tuberculosis in pregnancy: a treacherous yet neglected Issue. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 40(8): 1003-1005.

Titarenko, A. F.; Davies, G. R. & Ziganshina, L. E. (2013). Fluoroquinolones for treating tuberculosis (presumed drug-sensitive). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6: 1-83.

World Health Organization. (2010). *The Treatment of Tuberculosis Guidelines*. Geneva: World Health Organization.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Francisco Patricio de Andrade Júnior – 20%

Maria das Neves Silva Neta – 15%

Kimberly Stefanny da Silva – 10%

Gustavo Fernandes Queiroga Moraes - 10%

Anna Paula de Castro Teixeira - 15%

Igara Oliveira Lima - 10%

Edeltrudes de Oliveira Lima – 20%