



## Tuberculose: novas perspectivas terapêuticas

Tuberculosis: new therapeutic perspectives

Tuberculosis: nuevas perspectivas terapêuticas

Bárbara Elisa Soares Barbosa<sup>1</sup>, Jordana Costa Subtil Almeida<sup>1</sup>, Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho<sup>1,2</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Apresentar as principais inovações terapêuticas incluindo o uso de agentes imunomoduladores para melhorar a eficácia do tratamento para a tuberculose pulmonar. **Revisão Bibliográfica:** O tratamento da tuberculose permanece um desafio para a saúde pública, principalmente para alcançar a cura e a rápida redução da transmissão da doença. Os regimes de quimioprofilaxia visam a prevenção da infecção, além de deter o desenvolvimento da doença nos indivíduos infectados pela tuberculose. O uso de agentes químicos para aumentar a resposta imune regulatória do hospedeiro ao *Mycobacterium tuberculosis* é uma abordagem interessante para reduzir o risco de resistência aos medicamentos e complicações clínicas. Os imunomoduladores são substâncias que atuam no sistema imunológico potencializando as respostas imunes contra micro-organismos infecciosos, tendo apresentado efeitos imunoterapêuticos contra a TB. Novos fármacos para a tuberculose, incluem os fitofármacos, os fitocomplexos e os medicamentos reaproveitados, os quais combatem inclusive cepas resistentes do patógeno, sendo opções importantes para o tratamento desta doença. **Considerações finais:** Os medicamentos reaproveitados, os fitofármacos, os novos medicamentos em estudo e os imunomoduladores são opções viáveis para maximizar o tratamento da tuberculose pulmonar e melhorar a adesão ao tratamento com medidas menos tóxicas que o tratamento vigente.

**Palavras-chave:** Tuberculose, Tratamento, Fármacos, Imunomoduladores.

### ABSTRACT

**Objective:** To introduce the main therapeutic innovations, including the use of immunomodulatory agents to improve the efficacy of treatment for pulmonary tuberculosis. **Literature Review:** The treatment of tuberculosis remains a public health challenge, especially to attain a cure and a rapid reduction in the transmission of the disease. Chemoprophylaxis regimens aim to prevent infection as well as halt the development of the disease in tuberculosis-infected individuals. The use of chemical agents to enhance the host's regulatory immune response to *Mycobacterium tuberculosis* is an interesting approach to reduce the risk of drug resistance and clinical complications. Immunomodulators are substances that act on the immune system by potentiating immune responses against infectious microorganisms and have shown immunotherapeutic effects against TB. New drugs for tuberculosis include phytopharmaceuticals, phytocomplexes, and reused drugs, which even target resistant strains of the pathogen, and are important options for the treatment of this disease. **Final Considerations:** Reused drugs, phytopharmaceuticals, new drugs under study, and immunomodulators are viable options to maximize the treatment of pulmonary tuberculosis and improve treatment adherence with less toxic measures than current treatment.

**Keywords:** Tuberculosis, Treatment, Drugs, Immunomodulators.

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia - GO.

<sup>2</sup> Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia - GO.

## RESUMEN

**Objetivo:** Introducir las principales innovaciones terapéuticas, incluido la utilización de agentes inmunomoduladores para mejorar la eficacia del tratamiento de la tuberculosis pulmonar. **Revisión bibliográfica:** El tratamiento de la tuberculosis se mantiene como un desafío para la salud pública, especialmente para lograr la cura y la rápida reducción de la transmisión de la enfermedad. Los regímenes de quimioprofilaxis tienen por objeto prevenir la infección, además de frenar el progreso de la tuberculosis. El uso de agentes químicos para potenciar la respuesta inmunitaria reguladora del huésped frente a *Mycobacterium tuberculosis* es un planteamiento interesante para reducir el riesgo de resistencia a los fármacos y las complicaciones clínicas. Los inmunomoduladores son sustancias que actúan sobre el sistema inmunitario potenciando las respuestas inmunitarias contra los microorganismos infecciosos, y han demostrado efectos inmunoterapéuticos contra la tuberculosis. Los nuevos fármacos para la tuberculosis incluyen fitofármacos, fitocomplejos y fármacos reacondicionados, que también combaten las cepas resistentes del patógeno, siendo opciones importantes para el tratamiento de esta enfermedad. **Consideraciones finales:** Los fármacos reutilizados, los fitofármacos, los nuevos fármacos en estudio y los inmunomoduladores representan opciones viables para maximizar el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y mejorar el cumplimiento terapéutico con medidas menos tóxicas que el tratamiento actual.

**Palabras clave:** Tuberculosis, Tratamiento, Fármacos, Inmunomoduladores.

---

## INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa de evolução crônica e necrosante causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como Bacilo de Koch (BK) (MASSABNI AC e BONINI EH, 2019). A forma mais comum dessa doença é a pulmonar, mas acometimentos extrapulmonares são frequentes, como o pleural, linfonodal, urogenital e meningoencefálico (NUNES H, et al., 2019).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) aproximadamente um quarto de toda a população mundial é infectada de forma latente com o *M. tuberculosis*, sendo essa doença um dos principais problemas de saúde pública e de morte em todo mundo (SUÁREZ I, et al., 2019). Essas informações revelam que, apesar de ser uma doença antiga, muito estudada e que há profilaxia e tratamento, ela ainda constitui um problema de saúde pública principalmente nos países de baixa renda.

Os regimes vigentes para o tratamento da tuberculose estão se tornando cada vez mais ineficientes, principalmente quando se trata da tuberculose resistente e multirresistente à medicamentos (ALLUÉ-GUARDIA A, et al., 2021). Isso representa uma ameaça à saúde e a urgência de desenvolver novas estratégias terapêuticas para melhorar a adesão ao tratamento, reduzindo o tempo de tratamento e aumentando a eficácia terapêutica (SILVA DR, et al., 2020).

O tratamento visa reduzir a morbidade e mortalidade da tuberculose, prevenir a sua transmissão, sendo que as terapias dirigidas ao hospedeiro têm potencial eficaz para reduzir o desenvolvimento desta doença (MAPHASA RE, et al., 2021). Quanto mais direcionado o mecanismo de ação do fármaco, maior será a sua eficiência. Com isso, o presente estudo apresenta as principais inovações terapêuticas incluindo o uso de agentes imunomoduladores para melhorar a eficácia do tratamento para a tuberculose pulmonar.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Tratamento da Tuberculose

A abordagem do tratamento para a tuberculose permanece um desafio em função da necessidade de se considerar o contexto da saúde do indivíduo e da saúde pública. O tratamento da tuberculose tem como objetivo a cura e a rápida redução da transmissão da doença para indivíduos saudáveis (SOTGIU G, et al. 2016).

No Brasil, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) é responsável por estabelecer as diretrizes para o controle da doença, que tem tratamento padronizado, sendo exclusivamente oferecido no

serviço público de saúde e tendo como objetivo reduzir a morbidade, mortalidade e transmissão da tuberculose. Para isso, o PNCT tem ações voltadas para a vigilância epidemiológica com o intuito de diagnosticar precocemente os casos de tuberculose para maximizar o sucesso terapêutico (SANTOS EF, et al., 2019).

Os medicamentos para tuberculose no Brasil são oferecidos de forma gratuita, garantidos pelos PNCT, sendo que não estão disponíveis comercialmente. Apesar de esses medicamentos estarem disponíveis no sistema público de saúde, é necessária a apresentação da ficha de notificação preenchida pelo médico que diagnosticou a doença para os pacientes terem acesso a eles (SANTOS EF, et al., 2019).

O protocolo para mitigar o bacilo de Koch inclui esquemas terapêuticos para a tuberculose sensível e para os diferentes perfis de resistência da doença: Resistência a Rifampicina (TB RR); Multirresistência (TB MDR) e Resistência Extensiva (TB XDR) (SANTOS EF, et al., 2019).

Devido a longa duração do tratamento, muitos pacientes o abandonam, isso aliado com a falha terapêutica e resultado desfavorável da tuberculose colaboram para resultados malsucedidos. Com isso, é necessário identificar aqueles pacientes que precisam de uma abordagem personalizada no tratamento, como a Terapia Diretamente Observada (DOT). Características individuais como, idade, desnutrição, diabetes, gravidade da TB, TB extrapulmonar, adesão ao tratamento, uso de álcool e reações adversas a medicamentos, estão associadas aos resultados malsucedidos do tratamento, com os resultados variando de acordo com o cenário e com o paciente (PEETLUK LS, et al., 2021).

A adesão ao tratamento é um dos desafios para mitigar a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo necessário um conhecimento maior dos fatores que interferem nesse processo para avaliar a probabilidade do paciente aderir ao tratamento. O Ministério da Saúde, no Brasil, usa como critério para o abandono do tratamento o não comparecimento do paciente à unidade de saúde por um período maior que 30 dias consecutivos, após a data prevista para o seu retorno, ou, nos casos de Tratamento Diretamente Observado (DOT), 30 dias após a data da última tomada das medicações (PINTO FG, et al., 2022).

### **Tuberculose Sensível**

O tratamento atual da tuberculose sensível é feito com os fármacos de primeira linha (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol – RIPE). A fase intensiva é feita com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol com duração de 2 meses, enquanto a fase de manutenção é feita com isoniazida e rifampicina e 4 meses, totalizando 6 meses de tratamento (SILVA DR, et al., 2020). Em casos de resistência ou quando os indivíduos não toleram um dos medicamentos de primeira linha, são usados os medicamentos de segunda linha como os aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e capreomicina.

Esse esquema de tratamento (RIPE) é utilizado na maioria dos casos, com exceção de casos de pacientes com meningite por tuberculose ou imunossuprimidos, nos quais a segunda fase do tratamento é estendida para 7 meses ou mais (RABAHI MF, et al., 2017).

### **Mecanismo de ação das drogas antituberculoideas de primeira linha**

A rifampicina atua inibindo a transcrição gênica da micobactéria, já que bloqueia a enzima RNA polimerase dependente de DNA. Isso faz com que a síntese de moléculas de RNA mensageiro (RNAm) e de proteínas não seja concluída, acarretando morte celular (ARBEX M, et al., 2010).

A isoniazida é uma pré-droga que necessita ser ativada pela enzima catalase/peroxidase, ela é um dos fármacos mais importantes no tratamento da TB e seu mecanismo de ação consiste na inibição do ácido micólico da parede celular do bacilo, isso causa dano ao DNA e conseqüentemente morte do *Mycobacterium* (ARBEX M, et al., 2010).

A pirazinamida, um derivado do ácido nicotínico, apresenta um mecanismo de ação que ainda não é totalmente conhecido. Acredita-se que esse composto entre no bacilo passivamente, sendo posteriormente convertido em ácido pirazinoico pela ação da enzima pirazinamidase. Depois desse processo, há uma concentração de ácido pirazinoico no citoplasma da bactéria que faz com que haja diminuição do pH

intracelular até ocorrer a inativação de enzimas que são fundamentais para a formação de lipídeos da bactéria, a exemplo do ácido graxo sintase I, com isso a biossíntese de ácido micólico fica prejudicada (KATZUNG BG, TREVOR AJ, 2017).

O etambutol tem ação bacteriostática e atua tanto nos bacilos intracelulares quanto nos extracelulares. Seu mecanismo de ação consiste em interferir na biossíntese de arabinogalactano, um polissacarídeo da parede celular bacteriana. Esse fármaco inibe a enzima arabinosil transferase que medeia a polimerização de arabinose para arabinogalactano (KATZUNG BG, TREVOR AJ, 2017).

### **Mecanismo de ação das drogas antituberculoideas de segunda linh**

Os aminoglicosídeos atuam ligando-se irreversivelmente à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, induzindo a inibição da síntese proteica e interfere na integridade da membrana celular. O mecanismo de ação das fluoroquinolonas se dá pela inibição da atividade das enzimas DNA girase ou da Topoisomerase II que são essenciais para a sobrevivência bacteriana (DE FARIA R et al., 2022).

A cicloserina/terizidona, componente da membrana celular da bactéria, tem seu mecanismo de ação baseado em inibir enzimas que atuam na síntese de peptidoglicano, o qual confere estabilidade e rigidez para a parede celular do *M. tuberculosis*. Já a tiamida é responsável por inibir o gene *inhA*, o que resulta em inibição da síntese proteica e consequentemente, comprometimento da parede celular do patógeno (ARBEX; VARELLA M; MELLO H, 2010; DE FARIA R et al., 2022).

A capreomicina é um tuberculostático cujo mecanismo de ação é pouco conhecido. Acredita-se que interfere na síntese proteica bacilar. O ácido paraaminossalicílico, um tuberculostático, não tem um mecanismo de ação conhecido, mas supõe-se que ele interfira na síntese de ácido fólico do bacilo já que inibe a captação de ferro (ARBEX; VARELLA M; MELLO H, 2010; RABAHI MF et al., 2017).

### **Tuberculose Resistente e Multirresistente**

A situação de resistência aos medicamentos na tuberculose gera uma preocupação por tornar o controle dessa doença mais desafiador. O tratamento atual é feito com múltiplos antibióticos e requer mais de dois anos de tratamento em caso de pacientes que apresente resistência aos medicamentos (FATIMA S; BHASKAR A; DWIVEDI VP, 2021).

A resistência a medicamentos na TB pode ser categorizada em categorias: (1) TB resistente a um único medicamento (SDR-TB), na qual apenas um medicamento está sujeito à resistência; (2) TB multirresistente (MDR-TB), definida como a resistência a pelo menos a rifampicina e isoniazida; (3) TB extensivamente resistente a medicamentos (XDR-TB), quando a MDR-TB acoplada à resistência a pelo menos um dos medicamentos de segunda linha. Os atuais medicamentos anti-TB de segunda linha são mais tóxicos, menos eficazes e mais caros que os medicamentos de primeira linha (SINGH V; CHIBALE K, 2021).

Essa resistência é uma consequência inevitável do uso de medicamentos, sendo que os pacientes com tuberculose resistente têm opções limitadas de tratamento (CONRADIE F, et al, 2020). O tratamento vai depender do tipo de resistência que o paciente apresenta, podendo ser monoresistente, polirresistente ou extensivamente resistente aos medicamentos (RABAHI MF, et al., 2017).

### **Tuberculose Latente**

A tuberculose latente é uma infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* definida pela presença de imunorreatividade aos antígenos da tuberculose na ausência de manifestações clínicas da doença, podendo ser reativada e transmitida. Com isso, a alta prevalência de infectados com a tuberculose latente é uma barreira para a erradicação da tuberculose (BEHR MA, et al., 2021).

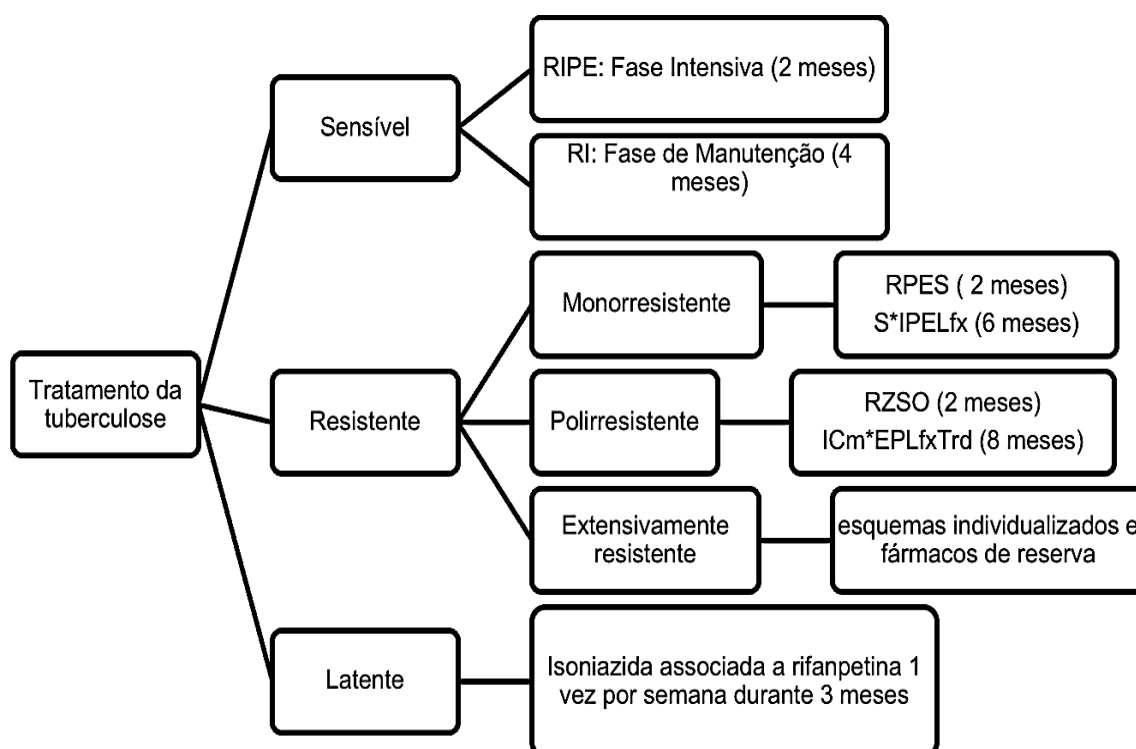
O tratamento atual da tuberculose latente é feito com a administração de isoniazida e rifapentina por 3 meses, rifampicina diária por 4 meses, isoniazida e associado à rifampicina por 3 ou 4 meses. Além disso, não se recomenda repetir o tratamento da tuberculose latente em pessoas que já foram tratadas para tuberculose ou que já fizeram o uso da combinação de medicamentos para a tuberculose latente (HUAMAN MA; STERLING TR, 2019).

### Desfechos do Tratamento da tuberculose

A tuberculose pode ter quatro (4) possíveis desfechos: cura, falência, abandono e óbito. A cura é detectada nos casos em que o paciente foi submetido ao tratamento e possui uma baciloscopia negativa. A falência ocorre nos casos em que após 5 meses de tratamento o paciente ainda possui uma baciloscopia positiva. O abandono classifica quando o indivíduo com a doença para de realizar o tratamento por 30 dias ou mais. E, por fim, o óbito por tuberculose é quando o paciente morre de em decorrência da doença durante o tratamento, também podendo existir óbitos por outras causas de pacientes com tuberculose (RABAHI MF, et al., 2017).

O esquema representativo do tratamento para tuberculose sensível, resistente e latente é apresentando, a seguir, na **Figura 1**.

**Figura 1** - Fluxograma: tratamento da tuberculose.



**Legenda:** I: isoniazida; R: rifampicina; P: pirazinamida; E: etambutol S: estreptomicina; Lfx: levofloxacina; Cm: capreomicina; Trd: terizidona; O: ofloxacina; e Et: etionamida. Os medicamentos utilizados três vezes na semana foram indicados com \*, quando não há indicação de período de uso, utilizar sete dias na semana. Se houver monorresistência à R e o paciente estiver em uso do esquema Cm\*EPLfxTrd (8 meses) e ELfxTrd (10 meses), utilizá-lo por mais de 1 mês, manter o esquema até o final; se por menos de 1 mês, suspender o mesmo e iniciar o esquema para monorresistência. Se o teste de sensibilidade evidenciar polirresistência, manter o esquema de tuberculose resistente a R associado a I: ICm\*EPLfx (8 meses) e ILfxTrd (10 meses). Opcionalmente substituir Ofloxacina por Levofloxacina.

**Fonte:** Barbosa BES, et al., 2023.

**Fundamentado em:** SOTGIU G, et al., 2016; RABAHI MF et al., 2017.

### Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia tem o intuito de controlar a tuberculose através do tratamento preventivo e assim conferir proteção individual daqueles mais propenso à doença. Os regimes atuais fazem uso de medicamentos para prevenir a TB nas populações mais vulneráveis como recém-nascidos de mães bacilíferas, indígenas e indivíduos imunodeprimidos. É utilizado principalmente a isoniazida como quimioprofilaxia para a tuberculose (RIBEIRO G; BELFORT I, 2019).



Atualmente, o uso de agentes químicos para aumentar a resposta imune regulatória do hospedeiro ao *Mycobacterium tuberculosis* tornou-se uma abordagem interessante, pois reduz o risco de resistência aos medicamentos e complicações clínicas. Deste modo, agentes químicos que potencializam a atividade antibacteriana e aceleram o declínio da inflamação no hospedeiro podem ser considerados como terapia auxiliar para exercer atividade imunoterápica para melhorar o efeito terapêutico clínico da TB (MI J, et al., 2021).

### Vacinas antituberculose

A forma de prevenção atual utilizada para a tuberculose é a vacina BCG (Bacilo Calmette-Guérin), desenvolvida em 1921 através da atenuação do *Mycobacterium bovis*, sendo uma vacina de 1ª geração com certa variabilidade de eficácia comprovada. Contudo, a BCG possui limitações, visto que protege apenas as crianças vacinadas, previne somente as formas mais graves da doença além de possuir efeitos adversos (GILMAR GJ, et al., 2020).

Recentemente, surgiram vacinas de terceira geração ou vacinas gênicas que são compostas por moléculas de DNA plasmídeo inseridas com genes ou fragmentos de genes que codificam antígenos possivelmente imunogênicos. Essas vacinas são capazes de modular a imunidade celular e humoral, estimulando linfócitos T CD4+ e T CD8+, seu uso tanto para prevenir como para tratar a TB evidencia ser uma solução mais eficiente para o tratamento definitivo da doença, visto que não induzem autoagressão além de reduzir o tempo de tratamento. Outras vantagens dessas vacinas é a produção em grande escala, mais barata e não precisarem de uma rede de refrigeração por serem estáveis à temperatura ambiente (GILMAR GJ, et al., 2020).

Vacinas antituberculose como a *Mycobacterium vaccae* inativa e a vacina *Mycobacterium indicus pranii* (MIP) tiveram resultados positivos em estudos clínicos no decorrer da última década, porém necessitam de mais pesquisas que sejam direcionadas para possibilitar uma ampla distribuição e utilização como método terapêutico e imunizante (ZHU B, et al, 2018).

### Imunomoduladores

Os imunomoduladores são substâncias que atuam no sistema imunológico potencializando as respostas imunes contra micro-organismos infecciosos. Estimulam a secreção de citocinas que auxiliam na resposta imune contra patógenos, como vírus e bactérias. Respostas inflamatórias mediadas por citocinas pró-inflamatórias secretadas por Linfócitos T como o Interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) em associação com a Interleucina-6 (IL-6), a Interleucina-1 (IL-1) e quimiocinas como CCL5, CCL9, CXCL10 e CCL2 atraem leucócitos para o local da infecção e induzem à eliminação efetiva do patógeno. Além disso, os imunomoduladores agem ativando diferentes células imunes (Leucócitos), como neutrófilos, macrófagos, linfócitos e células Natural Killer (NK) (FATIMA S; BHASKAR A; DWIVEDI VP, 2021).

A imunidade celular é o principal mecanismo de defesa contra o *M. tuberculosis*, sendo realizada por intermédio do reconhecimento de antígenos por células da imunidade inata e adquirida, secreção de citocinas imunorreguladoras pelos linfócitos T CD4+ (ex.: IFN- $\gamma$ ) e citocinas inflamatórias pelas células apresentadoras de antígenos (FATIMA S; BHASKAR A; DWIVEDI VP, 2021). A secreção de Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) em resposta à infecção micobacteriana aumenta a fagocitose e morte das micobactérias. Além disso, o TNF atua no controle da infecção micobacteriana ao induzir apoptose de macrófagos ineficazes (AGUIAR FS; DE QUEIROZ MELLO FC, 2019).

Atualmente, é comum o tratamento de pacientes portadores de doenças inflamatórias crônicas com imunossupressores ou imunomoduladores. O tratamento de pacientes com agentes imunobiológicos inibidores de citocinas pró-inflamatórias, tais como o TNF- $\alpha$  induz um maior risco dos pacientes desenvolverem infecções oportunistas, incluindo a tuberculose. As principais preocupações em relação ao tratamento com agentes imunobiológicos são as consequências adversas da inibição do TNF- $\alpha$ , pois esse é um mediador das respostas imunes inflamatórias e possui propriedades bactericidas (LOPES DMA, et al., 2019).

Recentemente, alguns agentes químicos têm apresentado efeitos imunoterapêuticos contra a TB, tendo como exemplo a Quercetina (um flavonoide) e a Polivinilpirrolidona (QP), agentes estabilizadores capilares e antioxidantes com atividades imunomoduladoras que combinados com a quimioterapia são capazes de reduzir a inflamação, além de reduzir os sinais e sintomas da tuberculose pulmonar (MI J, et al., 2021).

Nesse sentido, as terapias complementares com agentes imunomoduladores podem fortalecer o tratamento padrão da tuberculose resistente. Agentes imunomoduladores como a vitamina D3 ativa e fenilbutirato, podem auxiliar o tratamento da tuberculose resistente, visto que, em conjunto com Rifampicina, demonstrou efeitos aditivos significativos na inibição do crescimento intracelular, principalmente na infecção com as cepas de tuberculose MDR, contribuindo para o tratamento individualizado em pacientes com tuberculose pulmonar resistente (RAO MUVVA J, et al., 2021). Apesar de ter estudos mostrando a eficácia dos tratamentos complementares na tuberculose, estes ainda não foram consolidados, sendo necessários maiores estudos.

Os imunomoduladores, quando administrados junto com o regime de Terapia Diretamente Observada (DOT), ajudam tanto com o prognóstico da infecção quanto na prevenção do desenvolvimento de resistência a medicamentos. Esta terapêutica adjuvante visa prevenir a reinfeção e também a ativação da doença causada pelo *M. tuberculosis*. Além disso, os imunomoduladores ajudam a minimizar os efeitos colaterais dos antibióticos para tuberculose (FATIMA S; BHASKAR A; DWIVEDI VP, 2021).

### **Novos medicamentos e medicamentos reaproveitados para tuberculose sensível e tuberculose resistente**

As terapias antituberculose (TB) convencionais com os fármacos de primeira linha compreendem regimes de tratamento antibiótico prolongados, intensificado por bacilos multirresistentes e extensivamente resistentes a medicamentos. Assim, estratégias direcionadas ao hospedeiro podem ser exploradas para melhorar a eficácia do tratamento, conter bacilos resistentes a medicamentos, melhorar as respostas imunes e reduzir a gravidade da tuberculose (RAO MUVVA J, et al., 2021).

O desenvolvimento de um novo regime de drogas novas e eficazes no tratamento da tuberculose pode demorar cerca de 20 a 30 anos e enormes gastos, como foi visto durante a descoberta da bedaquilina cujo mecanismo de ação consiste na inibição específica da ATP sintetase micobacteriana culminando em efeitos bactericida, e da delamanida cujo mecanismo de ação não é totalmente conhecido, mas atua bloqueando a produção de ácidos essenciais na parede celular da micobactéria culminando na morte dela (SILVA DR, et al., 2020; RAO MUVVA J, et al., 2021).

A bedaquilina e a delamanida são utilizadas no tratamento de tuberculose multirresistente e tuberculose com resistência extensiva. Nesse sentido, os medicamentos reaproveitados (**Quadro 1**) podem ser alternativas para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência aos medicamentos (FATIMA S, et al., 2021). O reaproveitamento de medicamentos é a avaliação de fármacos já existentes para novos fins terapêuticos, se beneficiando do processo de desenvolvimento e aprovação da droga concluídos (INCERTI, MK, et al., 2022).

Outra linha de pesquisa para o desenvolvimento de novos fármacos contra a tuberculose, inclusive cepas resistentes, incluem os fitofármacos e os fitocomplexos, que são derivados de plantas medicinais. Alguns fármacos foram identificados com potencial atividade antimicobacterium tuberculosis como a orientina, isovitexina, apigenina, rhamnetina, isorhamnetina e a kaempferol, que são exemplos de flavonoides, compostos que agem inibindo enzimas biocatalizadoras que atuam na síntese da parede celular do *M. tuberculosis*, contudo ainda não estão sendo utilizados como terapia complementar no tratamento da TB pulmonar. Derivados da cumarina também são compostos fenólicos relevantes na química medicinal no processo de descoberta de novos agentes antituberculose (FERREIRA NETO PTP, et al., 2022).

**Quadro 1 - Medicamentos Reaproveitados para TB.**

<b>Tipos de Medicamentos</b>
Sulfonamidas
Sulfanilamida
Sulfadiazina
Clofazimina
Linezolida
Amoxicilina/ácido clavulânico
Carbapenêmicos
Metformina
Verapamil
Fluoroquinolonas
Estatinas
AINE's

**Fonte:** Barbosa BES, et al., 2023. Fundamentado em: Fatima S, et al., 2021; Silva DR, et al., 2020.

Diante do aumento da resistência aos antibióticos antituberculosos, novos fármacos estão em desenvolvimento para o tratamento da tuberculose (**Quadro 2**) na tentativa de encurtar e maximizar o tratamento, diminuindo a falha terapêutica e o abandono o tratamento.

**Quadro 2 - Novos Fármacos em desenvolvimento para a Tuberculose.**

<b>Fármaco</b>	<b>Classe química</b>
Sq-109	Etilenodiamina
Delpazolida	Oxazolidinona
Sutezolida	Oxazolidinona
Telacebec	Imidazooiridina
Macozinona	Benzotiazinona
Gsk-3036656	Benzoxaborol
Opc-177832	Dihidrocarbostiril
Tba-7371	Azaindol
Tbi-223	Oxazolidinona
Tbi- 166	
Btz-043	Benzotiazinona
Spr-720	Etil Ureia
	Benzimidazol
Contezolid	Oxazolidinonas
Bdq	Diarilquinolinas
Delaminid	Nitroimidazólicos
Sudapirina	
Moxifloxacina	Fluoroquinolona
(Em Avaliação Como Substituta Para A Isoniazida Ou O Etambutol)	

**Fonte:** Barbosa BES, et al., 2023.

**Fundamentado em:** Minias A, et al., 2021; Fernandes G, 2021; Yao R, 2022.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os regimes atuais para o tratamento da tuberculose estão cada vez mais ineficientes, enfatizando assim a urgência em desenvolver novas abordagens que sejam mais eficazes, com menor custo, menor tempo de tratamento e também um tratamento menos tóxico. Com isso, o presente estudo mostrou que os medicamentos reaproveitados, os fitofármacos, os novos medicamentos em estudo e os imunomoduladores são opções viáveis para maximizar o tratamento da tuberculose pulmonar e melhorar a adesão ao tratamento com medidas menos tóxicas que o tratamento vigente.

## REFERÊNCIAS

1. AGUIAR FS, DE QUEIROZ MELLO FC. Latent tuberculosis and the use of immunomodulatory agents. *Jornal Brasileiro de Pneumologia Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 2019; 45(2).
2. ALLUÉ-GUARDIA A, *et al.* Mycobacteriophages as Potential Therapeutic Agents against Drug-Resistant Tuberculosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22(2): 735-739.
3. ARBEX MA, *et al.* Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - Parte 1: fármacos de primeira linha. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2010; 36(5): 626–640.
4. ARBEX MA, *et al.* Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais- Parte 2: fármacos de segunda linha. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2010; 36(5): 641–656.
5. ARBEX MA, *et al.* O desafio do tratamento da tuberculose extensivamente resistente em um hospital de referência no estado de São Paulo: Um relato de três casos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2015; 41(6): 554–559.
6. BEHR MA, *et al.* Latent tuberculosis: Two centuries of confusion. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society*, 2021; 204(4):142-148.
7. CONRADIE F, *et al.* Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2020; 382(10):893–902.
8. DE FARIA R. *et al.* Perfil de resistência à antimicrobianos da classe dos Beta-lactâmicos e Aminoglicosídeos em cepas de *Escherichia coli* isoladas entre janeiro de 2015 e dezembro de 2018 / Antimicrobial resistance profile of the Beta-lactams and Aminoglycosides class in *Escherichia coli* strains isolated between january 2015 and december 2018. *Brazilian Journal of Development*, 2022; 8 (7):51673–51691.
9. FATIMA S, BHASKAR A, DWIVEDI VP. Repurposing Immunomodulatory Drugs to Combat Tuberculosis. *Frontiers in Immunology*, 2021;12:645485
10. FERNANDES GFS, SANTOS JL. Planejamento, síntese e avaliação anti-*Mycobacterium tuberculosis* de novos derivados benzofuroxanos e nitroimidazooxazinas úteis para o tratamento da tuberculose multirresistente. Tese de Doutorado (Química- IQ). UNESP, [S. I.], 2021. Disponível em: <https://bv.fapesp.br/pt/dissertacoes-teses>
11. FERREIRA NETO PTP, TELLIS CJM, PIMENTA FP. Novos Derivados de Plantas Medicinais para Tratamento da Tuberculose em Documentos de Patente. *Cadernos de Prospecção*, 2022; 15(1): 275–290.
12. GILMAR GJ, *et al.* Tuberculose: aspectos gerais e desenvolvimento de novas vacinas tuberculosis: general aspects and development of new vaccines. *SaBios-Revista de Saúde e Biologia*, 2020; 15(3): 82–92.
13. HUAMAN MA, STERLING TR. Treatment of Latent Tuberculosis Infection—An Update. *Clinics in Chest Medicine*, 2019; 40(4): 839–848.
14. INCERTI MK, *et al.* Reaproveitamento de medicamentos para o tratamento de pacientes acometidos pela Covid-19: uma estratégia rápida e eficaz para salvar vidas. *Revista Saúde (Santa Maria)*, 2022; 48(1).
15. KATZUNG BG, TREVOR AJ. *Farmacologia básica e clínica*. 13 ed. Editora McGraw-Hill, 2017; 815-824.

16. LOPES DMA, PINHEIRO VGF, MONTEIRO HSA. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in patients undergoing treatment with immunobiologic agents: a four-year experience in an endemic area. *J Bras Pneumol*, 2019; 45(6): e20180225.
17. MAPHASA RE, MEYER M, DUBE A. The Macrophage Response to Mycobacterium tuberculosis and Opportunities for Autophagy Inducing Nanomedicines for Tuberculosis Therapy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* Frontiers Media S.A., 2021; 10: 618414.
18. MASSABNI AC, BONINI EH. Tuberculose: história e evolução dos tratamentos da doença. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, 2019; 22(2): 6–34.
19. MI J, et al. The Research Progress in Immunotherapy of Tuberculosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* Frontiers Media S.A., 2021; 11: 763591.
20. MINIAS A, et al. Early Drug Development and Evaluation of Putative Antitubercular Compounds in the Omics Era. *Frontiers in Microbiology* Frontiers Media S.A., 2021; 11: 618168.
21. NUNES H, et al. Incidência de tuberculose extrapulmonar. *Rev Soc Bras Clin Med*, 2019; 17(2):63-5.
22. PEETLUK LS, et al. Systematic review of prediction models for pulmonary tuberculosis treatment b outcomes in adults. *BMJ Open*, 2021; 11(3): e044687.
23. PINTO FG, et al. Adesão ao tratamento de tuberculose na Atenção Primária à Saúde: fatores favoráveis e desfavoráveis para esse processo. *Research, Society and Development*, 2022; 11(4): e3011426962.
24. RABAH MF, et al. Tuberculosis treatment. *Jornal Brasileiro de Pneumologia. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 2017; 43(6): 472-486.
25. RIBEIRO GD, BELFORT IKP. Programa De Acompanhamento Aos Pacientes Com Tuberculose. *Repositório Faculdade Laboro*, 2019; 315.
26. RAO MUVVA J, et al. Immunomodulatory Agents Combat Multidrug-Resistant Tuberculosis by Improving Antimicrobial Immunity. *The Journal of Infectious Diseases*, 2021; 224(2): 332–344.
27. SANTOS EF, et al. O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) tem uma dimensão escalar? *Atas – Investigação Qualitativa em Saúde*, 2019; 2.
28. SILVA DR, MELLO FCQ, MIGLIORI GB. Shortened tuberculosis treatment regimens: What is new? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2020; 46(2).
29. SINGH V, CHIBALE K. Strategies to Combat Multi-Drug Resistance in Tuberculosis. *Accounts of Chemical Research*, 2021; 54(10): 2361–2376.
30. SOTGIU G, et al. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Eur Respir J.*, 2016; 48(4): 963-971.
31. SUÁREZ I, et al. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. *Deutsches Ärzteblatt international*, 2019; 116(43): 729–735.
32. YAO R, et al. Sudapyridine (WX-081), a Novel Compound against Mycobacterium tuberculosis. *Microbiology Spectrum*, 2022; 10(1): e0247721.
33. ZHU B, et al. Tuberculosis vaccines: Opportunities and challenges. *Respirology*, 2018; 23(4): 359-368.