

Avanços no manejo da tuberculose multirresistente (TB-MDR)

Caio Cesar Fonseca de Paula Nascimento; 0009-0006-7257-1840

Álan Dalboni Correia; 0009-0008-0522-1941

Bernardo Moreira Saviolo Ávila; 0009-0008-7476-1087

Luiz Vitor Mazza Monteiro; 0009-0004-8680-7928

Guilherme Siqueira Jardim; 0009-0006-7729-9815

Renan Leite Machado; 0009-0001-4890-8347

Sérgio Elias Vieira Cury; 0000-0002-9847-2318

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.

fcaio67@yahoo.com.br

Resumo: Objetivo: O presente estudo tem como objetivo construir uma revisão integrativa de literatura sobre os avanços no manejo da tuberculose multirresistente (TB-MDR). **Metodologia:** Foi realizada uma Revisão Narrativa da literatura, utilizando-se artigos disponíveis nas bases de dados PubMed/Medline, SciELO e Google Scholar. Foram selecionados estudos nacionais e internacionais, independentemente do idioma, que tivessem como foco demonstrar avanços medicinais no campo do tratamento e manejo da tuberculose multirresistente, publicados nos últimos 6 anos. **Resultados e Discussão:** A emergência de novos fármacos, como bedaquilina e delamanida, representa um grande avanço para o manejo da TB-MDR, já que eles demonstram eficácia em ensaios clínicos, principalmente em casos em que existem poucas opções de tratamento. Estes medicamentos oferecem esperança, sendo eficazes contra cepas resistentes e melhorando as perspectivas de tratamento. Quanto aos regimes de tratamento, está desenvolvendo estratégias com regimes mais curtos e menos tóxicos, que tem como objetivo melhorar a adesão do paciente e diminuir efeitos adversos, que são pontos importantes no tratamento da TB-MDR. **Conclusão:** Os avanços no tratamento e diagnóstico da TB-MDR refletem um progresso substancial na luta contra a doença. Contudo, a superação dos desafios relacionados à adesão ao tratamento e à introdução equitativa dos novos medicamentos será essencial para consolidar essas conquistas e melhorar os desfechos terapêuticos.

Palavras-chave: Tuberculose; TB-MDR; Manejo; Avanços.

INTRODUÇÃO

Segundo Kasper *et al.* (2020) a tuberculose (TB) é causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, ela é uma das doenças mais antigas conhecidas que acomete os seres humanos e é uma das principais causas de morte em todo o mundo, excluindo-se a Covid-19. Estudos genômicos populacionais sugerem que *M. tuberculosis* pode ter surgido há aproximadamente 70 mil anos na África e foi subsequentemente disseminado junto com os seres humanos anatomicamente modernos, expandindo-se globalmente durante a Era Neolítica à medida que a densidade populacional humana começou a aumentar.

A tuberculose multirresistente (TB-MDR) se caracteriza como a resistência à fármacos, mais comumente sendo a rifampicina e isoniazida. O desenvolvimento de TB resistente a fármacos resulta quase invariavelmente de monoterapia – isto é, falha do profissional de saúde em prescrever pelo menos dois fármacos aos quais o bacilo da TB seja sensível; falha do paciente que não absorve ou não segue corretamente o tratamento prescrito; ou falha da biodisponibilidade ou má qualidade dos fármacos ou preparações (p.ex., devido ao esmagamento dos comprimidos). Esse desenvolvimento pode ser evitado por adesão aos princípios do tratamento sensato: a inclusão de pelo menos dois fármacos bactericidas com garantia de qualidade aos quais o organismo seja sensível; o uso de esquemas combinados efetivos; a supervisão do tratamento com suporte do paciente; e a verificação de que os pacientes concluem o curso prescrito. (KASPER, D. L. et al. 2020)

O trabalho de especialistas brasileiros aliado ao auxílio de documentos internacionais foi de grande importância para que os métodos de manejo da tuberculose multirresistente chegassem ao que é hoje (DALCOLMO, et al., 2012. Entre as descobertas e inovações cabe citar a importância da bedaquilina e delamanida surgindo como boas alternativas no combate dessa patologia, principalmente nos casos em que existem poucas opções de tratamento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018) dada a baixa taxa de sucesso na

cura com fármacos que eram utilizados antes dessas atualizações (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018; MBUAGBAW, et al., 2019). Em uma pesquisa feita em mais de 500 países diferentes, observou-se uma taxa de sucesso acima de 60% no tratamento com bedaquilina em pacientes que se mantiveram constantes por 6 meses no uso da medicação (MBUAGBAW, 2019), contudo a introdução de terapias diretamente observadas, individualização dos procedimentos e diagnóstico precoce também são fatores cruciais e devem ser incrementadas ao manejo da TB-MDR além das novas medidas medicamentosas pois se fazem essenciais no combate e prevenção de cepas (VEIGA, 2019).

Este estudo visa, com base em pesquisas feitas por especialistas com diferentes pontos de vista, evidenciar a complexidade no manejo da tuberculose multirresistente e suas mais novas atualizações dada a grande quantidade de inovações tecnológicas e na medicina como um todo, que serviram para promover um combate mais eficaz à essa patologia.

MÉTODOS

Trata-se de uma Revisão Narrativa da literatura, utilizando-se artigos disponíveis nas bases de dados PubMed/Medline, SciELO e Google Scholar. Foram selecionados estudos nacionais e internacionais, independentemente do idioma, que tivessem como foco demonstrar avanços medicinais no campo do tratamento e manejo da tuberculose multirresistente, publicados nos últimos 6 anos, e que continham ao menos duas das palavras-chave selecionadas. Em complemento, foram selecionados alguns artigos onde o conteúdo fazia parte da base central do tema, ou que apresentassem um panorama histórico, necessário à melhor compreensão do assunto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a década de 90, em Nova York, houve muitos surtos de tuberculose multirresistente e um dos principais motivos foi o manejo inadequado dessa patologia (CAMINERO, et al., 2003; FUJIWARA, et al., 1994). No Brasil, até 2004,

usava-se rifampicina e isoniazida (DALCOLMO, et al., 2007), que, mais tarde seriam consideradas ultrapassadas no tratamento da TB-MDR devido a sua resistência a esses fármacos de acordo com a OMS e pesquisadores como Kwak, et al. (2020). Contudo, mesmo com grandes avanços, para especialistas como Santos, et al. (2023), o tratamento da TB-MDR ainda carece de novos avanços dados os grandes desafios enfrentados nessa missão, por exemplo efeitos colaterais que um tratamento de longa duração pode causar.

A emergência de novos fármacos, como bedaquilina e delamanida, representa um grande avanço para o manejo da TB-MDR, já que eles demonstram eficácia em ensaios clínicos, principalmente em casos em que existem poucas opções de tratamento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). Segundo Hatamil, et al., (2022), estes medicamentos oferecem esperança, sendo eficazes contra cepas resistentes e melhorando as perspectivas de tratamento. A bedaquilina faz parte do grupo das diarilquinolinas, que tem como mecanismo de ação a inibição da síntese de ATP no bacilo responsável pela tuberculose (TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS: BEDAQUILINE, N.D.). Enquanto a delamanida é um medicamento que age fazendo a inibição da síntese do ácido micólico (LIU et al., 2018). Quanto aos regimes de tratamento, está desenvolvendo estratégias com regimes mais curtos e menos tóxicos, que tem como objetivo melhorar a adesão do paciente e diminuir efeitos adversos, que são pontos importantes no tratamento da TB-MDR (HATAMIL, et al., 2022). Além disso, segundo Martins (2022) um aspecto do tratamento de Tb-MDR é a terapia combinada de vários fármacos.

Mesmo com a utilização dos novos regimes de tratamento da TB-MDR, que apresentam uma duração mais curta e com menos efeitos colaterais, a adesão dos pacientes continua sendo um desafio, junto com o acesso limitado das novas drogas a muitas regiões (SANTOS, et al., 2023). Segundo Gebrezgabiher (2016), este problema de disponibilização ocorre com comunidades mais pobres que tem falta de serviços de saúde de qualidade. O desenvolvimento contínuo de resistentes dos agentes causadores aos medicamentos é um grande desafio

no tratamento da TB-MDR, e isso não só dificulta o manejo, mas também mostra a importância da pesquisa de novas terapias (SILVA, et al., 2021).

De acordo com os resultados da revisão, o manejo inadequado da TB-DMR pode gerar impactos na saúde pública, como visto nos surtos na década de 90, em Nova York (CAMINERO, et al., 2003; FUJIWARA, et al., 1994). As opções terapêuticas e tempo do tratamento que eram usados no Brasil, hoje são consideradas ultrapassados, já que os medicamentos como, a rifampicina e isoniazida, demonstram pouca eficácia diante da resistência dos agentes causadores, e o tratamento de longa duração causa muitos efeitos colaterais, que prejudicam a terapia (DALCOLMO, et al., 2007; KWAK, et al., 2020; SANTOS, et al., 2023).

Quanto aos avanços terapêuticos, a bedaquilina e a delamanida, são os principais medicamentos descobertos para enfrentar a TB-MDR e que se mostram eficazes diante da resistência das novas cepas. O regime de tratamento mais indicado é o de curta duração, com a combinação de vários fármacos, isso devido à complexidade da TB-MDR, essas estratégias visam ser menos tóxicas, causar menos efeitos colaterais, assim corroborando para a maior adesão dos pacientes. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009; HATAMIL, et al., 2022; MARTINS, 2022 DALCOLMO, et al., 2007;).

Porém mesmo com esses avanços, o manejo da TB-MDR tem vários fatores dificultantes, dentre eles a adesão dos pacientes, devido aos efeitos colaterais, que mesmo reduzidos existem, e interferem na qualidade de vida dos pacientes, e o tempo de tratamento que mesmo sendo menor ainda demanda vários meses (SANTOS, et al., 2023). Ademais, somado a isso, temos a dificuldade ao acesso aos medicamentos e serviços de saúde necessários, pela população mais pobre, representando uma implicação socioeconômica (Santos, et al., 2023; GEBREZGABIER, 2016). Além do contínuo desenvolvimento de resistência por parte dos agentes bacterianos, que pode ser a soma da evolução própria desses agentes, de maneira espontânea, e do manejo incorreto em muitos casos com medicamentos ultrapassados permitindo assim a mutação bacteriana.

(SILVA, et al., 2021; CAMINERO, et al., 2003; FUJIWARA, et al., 1994; KWAK, et al., 2020).

A revisão apresentou limitações, devido à falta de artigos recentes sobre o tema, e pesquisas de qualidade quanto aos fatores diagnósticos da TB-MDR. Nela é possível notar que mesmo com os avanços apresentados, é de suma importância que continue se pesquisando sobre medicamentos, técnicas de manejo e principalmente sobre o diagnóstico da TB-MDR.

CONCLUSÕES

A tuberculose multirresistente (TB-MDR) tem registrado progressos terapêuticos e diagnósticos significativos, principalmente com a introdução de novos medicamentos como a bedaquilina e a delamanida, que se destacam por sua eficácia contra cepas resistentes. Esses medicamentos oferecem novas perspectivas para o tratamento, além de apresentarem menos efeitos colaterais e maior potencial de adesão ao tratamento pelos pacientes. No entanto, apesar desses avanços, a adesão ao tratamento ainda representa um desafio considerável. A longa duração do tratamento, mesmo no regime mais curto, e os efeitos colaterais mesmo sendo em menores quantidades impactam negativamente a qualidade de vida dos pacientes, dificultando o cumprimento adequado do protocolo terapêutico.

Em conclusão, os avanços no tratamento e diagnóstico da TB-MDR refletem um progresso substancial na luta contra a doença. Contudo, a superação dos desafios relacionados à adesão ao tratamento e à introdução equitativa dos novos medicamentos será essencial para consolidar essas conquistas e melhorar os desfechos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

BALLESTERO, J. G. DE A. et al. Management of multidrug-resistant tuberculosis: main recommendations of the Brazilian guidelines. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 46, n. 2, p. e20190290, 2020. DOI: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190290>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/ypxShMpkKZMkGt4hkLL4XVM/?lang=pt&format=html#>. Acesso em: 20 set. 2024.

CAMINERO, José A. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. París: *Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER)*, 2003. Disponível em: https://tbrieder.org/publications/books_spanish/specialists_sp.pdf. Acesso em: 22 set. 2024.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Bedaquilina para o tratamento da tuberculose resistente a múltiplos fármacos. Disponível em: https://www.cdc.gov/tb/hcp/treatment/bpal.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/treatment/bedaquiline.htm. Acesso em: 21 set. 2024.

DALCOLMO, M. P. et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *Jornal de Pneumologia*, v. 25, n. 2, p. 70–77, abr. 1999. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-35861999000200003> Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jpneu/a/yBpfB7tjP8vZXNpRqRqdmWD/#>. Acesso em: 20 set. 2024.

DE OLIVEIRA, Maria et al. Novas perspectivas no manejo da tuberculose multirresistente: avanços terapêuticos e desafios atuais. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 7, n. 1, p. 1659-1666, jan./fev., 2024. DOI:10.34119/bjhrv7n1-127. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/66429>. Acesso em: 19 set. 2024.

DE OLIVEIRA, MI; FRANCO, CFP; LIMA, DGL; BARBOSA, ES; MOURA, FMN; FARIAS, GM; DE MELLO, IGKA; LAUDELINO, JS; SOUZA, L.F.; DE ARAÚJO, RP. Novas perspectivas no manejo da tuberculose multirresistente: avanços terapêuticos e desafios atuais. *Revista Brasileira de Revisão de Saúde*, [S. l.], v. 1, pág. 1659–1666, 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n1-127. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/66429>. Acesso em: 19 set. 2024.

GEBREZGABIHER, G.; ROMHA, G.; EJETA, E.; ASEBE, G.; ZEMENE, E.; AMENI, G. Treatment outcome of tuberculosis patients under directly observed treatment short course and factors affecting outcome in Southern Ethiopia: a five-year retrospective study. *PLoS One*, v. 11, n. 2, e0150560, 2016. DOI:

10.1371/journal.pone.0150560. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26918458/>. Acesso em: 22 set. 2024.

HATAMI H, et al. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2022;48(2). DOI:10.36416/1806-3756/e20210384. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35649043/>. Acesso em: 21 set. 2024.

A KASPER, D. L. et al. *Harrison: princípios de medicina interna*. 21. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2020. Cap. 178, p. 1357.

B KASPER, D. L. et al. *Harrison: princípios de medicina interna*. 21. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2020. Seção 8: Doenças micobacterianas. Cap. 178, p. 1376.

KWAK, Nakwon et al. Mudanças no tratamento da tuberculose multirresistente de acordo com a renda nacional. *Eur Respir J* 2020; 56 (5). DOI: 10.1183/13993003.01394-2020. Disponível em:
<https://erj.ersjournals.com/content/56/5/2001394>. Acesso em: 20 set. 2024.

LIU, Y. et al. Delamanid: from discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis (Edinburgh)*, v. 111, p. 20-30, 2018. DOI: 10.1016/j.tube.2018.04.008. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30029909/>. Acesso em: 21 set. 2024.

MARTINS, Gonçalo Santiago. Tuberculose Multirresistente: uma nova perspectiva. 2021. Dissertação (Mestrado) — *Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa*, 2021. Disponível em:
<https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/52126/1/GoncaloSMartins.pdf>. Acesso em: 21 set. 2024.

SANTOS, Sibéria Matos et al. Tratamento de tuberculose pulmonar em bacilos multirresistentes: revisão da literatura. **Revista de Epidemiologia e Saúde Pública**, v. 1, n. 3, 2023. Disponível em:
<https://respcientifica.com.br/index.php/resp/article/download/35/31/130>. Acesso em: 21 set. 2024.

SILVA, M. L. B. DA. et al. Fatores associados à subnotificação de casos de tuberculose multirresistente no Estado do Rio de Janeiro, Brasil: relacionamento probabilístico entre sistemas de informação. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, n. 10, p. e00293920, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00293920>.



Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/Qs9ggyDhSmhLhWDjgmQWdSv/#>.

Acesso em: 22 set. 2024.