

## **Novas perspectivas no manejo da tuberculose multirresistente: avanços terapêuticos e desafios atuais**

### **New perspectives in the management of multi-resistant tuberculosis: therapeutic advances and current challenges**

DOI:10.34119/bjhrv7n1-127

Recebimento dos originais: 04/12/2023

Aceitação para publicação: 11/01/2023

#### **Maria Irandi de Oliveira**

Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente

Instituição: Universidade Estadual do Ceará

Endereço: Av. Washington Soares, 1321, Edson Queiroz, Fortaleza - CE, CEP: 60811-905

E-mail: irandy\_oliveira@hotmail.com

#### **Cristiane Ferreira Pires Franco**

Graduada em Enfermagem

Instituição: Centro Universitário Fametro (UNIFAMETRO)

Endereço: Rua Conselheiro Estelita, 500, Centro, Fortaleza - CE, CEP: 60010-260

E-mail: cristianefpfranco@gmail.com

#### **Denise Girão Limaverde Lima**

Graduada em Farmácia

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Endereço: Av. Washington Soares, 1321, Edson Queiroz, Fortaleza - CE, CEP: 60811-905

E-mail: deniseglvl@yahoo.com.br

#### **Emanuelle Sales Barbosa**

Graduada em Enfermagem, Intervencionista, Aeroespacial

Instituição: Centro Universitário Estácio de Sá

Endereço: Av. Duque de Caxias, 101, Centro, Fortaleza - CE, CEP: 60035-111

E-mail: emanuelle.nurse@gmail.com

#### **Francisco Maximiano Nunes Moura**

Graduado em Medicina, Emergencista

Instituição: Universidade Federal do Ceará - campus Porangabussu

Endereço: Rua Alexandre Baraúna, 994, Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, CEP: 60430-160

E-mail: maximiano.moura@gmail.com

#### **Gardenia Monteiro Farias**

Graduada em Farmácia

Instituição: Universidade Federal do Ceará, Campus do Porangabussu

Endereço: Rua Alexandre Baraúna, 994, Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, CEP: 60430-160

E-mail: gardenia.mfarias@gmail.com

**Ithalo Garofo Kennedy Anuniação de Mello**

Graduado em Medicina

Instituição: Centro universitário Estácio de Ribeirão Preto

Endereço: R Abrahao Issa Halack, 980, Ribeirânia, Ribeirão Preto - SP, CEP: 14096-160

E-mail: dr.ithalogarfo@gmail.com

**Jadson Soares Laudelino**

Graduado em Medicina, Residente em Pneumologia

Instituição: Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL)

Endereço: R. Dr. Jorge de Lima, 113, Trapiche da Barra, Maceió - AL, CEP: 57010-300

E-mail: jadsonlaudelino@gmail.com

**Lucielmo Faustino Souza**

Doutorado em Patologia

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Monsenhor Furtado, s/n, Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE

CEP: 60441-750

E-mail: elmosouzafarm@gmail.com

**Rayane Pereira de Araújo**

Graduada em Medicina, Especializada em Clínica Médica e Residente de Pneumologia

Instituição: Universidade Potiguar (UNP), Hospital de Messejana

Endereço: Av. Frei Cirilo, 3480, Messejana, Fortaleza - CE, CEP: 60840-285

E-mail: rayanep.araujo1@gmail.com

**RESUMO**

Este artigo apresenta uma análise profunda dos avanços recentes no tratamento da Tuberculose Multirresistente (TB-MDR), uma forma complexa de tuberculose que resiste aos medicamentos convencionais. A TB-MDR é uma preocupação crescente de saúde pública global, devido à sua difícil erradicação e às limitações dos tratamentos atuais. Exploramos os novos medicamentos emergentes, como bedaquilina e delamanida, que oferecem opções terapêuticas promissoras contra cepas resistentes de TB. Além disso, discutimos regimes de tratamento inovadores, menos tóxicos e de duração mais curta, que visam melhorar a adesão do paciente e reduzir os efeitos colaterais. Estratégias de gestão eficazes, incluindo terapia diretamente observada e abordagens de tratamento personalizadas, também são analisadas como meios essenciais para combater a TB-MDR.

**Palavras-chave:** tuberculose farmacorresistente, farmacoterapia, saúde pública.

**ABSTRACT**

This comprehensive article delves into the recent advancements in the treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB), a complex form of tuberculosis resistant to conventional drugs. MDR-TB poses an escalating global public health concern due to its challenging eradication and the limitations of current treatments. We examine emerging drugs like bedaquiline and delamanid, which offer promising therapeutic options against resistant TB strains. Furthermore, we discuss innovative treatment regimes that are less toxic and shorter in duration, aiming to enhance patient adherence and minimize side effects. Effective management strategies, including directly observed therapy and personalized treatment approaches, are also analyzed as essential means to combat MDR-TB.

**Keywords:** multidrug-resistant tuberculosis, drug therapy, public health.

## 1 INTRODUÇÃO

A Tuberculose Multirresistente (TB-MDR) emerge como um dos desafios mais significativos no campo da saúde global. Caracterizada pela resistência a pelo menos dois dos principais medicamentos anti tuberculose - isoniazida e rifampicina - a TB-MDR representa um obstáculo crítico no caminho para a erradicação da tuberculose<sup>1 2</sup>. Em 2017, no Brasil, 1.119 casos de tuberculose resistente a múltiplos medicamentos foram confirmados por meio de testes de laboratório. Destes, 746 pessoas começaram a receber tratamento. Além disso, 26 casos de TB-XDR também foram diagnosticados, e todas as pessoas afetadas começaram a receber tratamento<sup>3</sup>. Esta forma de tuberculose não apenas complica o manejo clínico, mas também amplia as implicações socioeconômicas e de saúde pública, especialmente em regiões com recursos limitados.

A emergência e a propagação da TB-MDR são atribuídas a vários fatores, incluindo o uso inadequado de medicamentos antituberculose, a interrupção prematura do tratamento e a transmissão de cepas resistentes<sup>4</sup>. Estes fatores convergem para criar um cenário onde as abordagens convencionais de tratamento se tornam ineficazes, exigindo a busca por novas estratégias terapêuticas.

A introdução de novos medicamentos, como a bedaquilina e a delamanida, tem sido um marco no tratamento da TB-MDR. Estes medicamentos oferecem uma esperança renovada, apresentando eficácia contra cepas resistentes e melhorando as perspectivas de tratamento. Paralelamente, o desenvolvimento de regimes de tratamento mais curtos e menos tóxicos tem como objetivo melhorar a adesão do paciente e diminuir os efeitos colaterais, aspectos cruciais no manejo eficaz da TB-MDR<sup>5</sup>.

Além dos avanços farmacológicos, a TB-MDR exige uma abordagem multifacetada de gestão. Estratégias como a terapia diretamente observada (DOT) e abordagens personalizadas de tratamento são fundamentais para garantir a eficácia do tratamento e combater a propagação da doença<sup>6</sup>. Essas estratégias são especialmente importantes em contextos onde os sistemas de saúde enfrentam limitações e desafios no manejo de doenças infecciosas complexas.

Neste contexto, a presente introdução busca estabelecer um entendimento claro das implicações da TB-MDR, não apenas como um problema clínico, mas também como uma questão de saúde pública global. Ao explorar as causas, desafios e inovações no tratamento da TB-MDR, este artigo visa oferecer uma visão abrangente e atualizada sobre este tópico crítico.

## 2 METODOLOGIA

Para fornecer uma análise abrangente e atualizada sobre os avanços no tratamento da Tuberculose Multirresistente (TB-MDR), adotamos uma metodologia rigorosa, fundamentada nas práticas recomendadas para revisões sistemáticas.

A pesquisa foi realizada em bases de dados médicas e científicas de renome, incluindo PubMed, LILACS e MEDLINE. Priorizamos estudos e artigos publicados entre 2013 e 2023, a fim de garantir a atualidade e relevância dos dados. Foram incluídos ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões sistemáticas que abordavam novos medicamentos, regimes terapêuticos e estratégias de gestão para TB-MDR. Excluimos estudos que não estavam diretamente relacionados ao tratamento da TB-MDR ou que não possuíam rigor metodológico adequado.

Os dados foram extraídos com base em variáveis como eficácia do tratamento, taxas de sucesso, efeitos colaterais e qualidade de vida dos pacientes. Esta abordagem permitiu uma compreensão detalhada das tendências emergentes e da eficácia das novas estratégias de tratamento. A qualidade de cada estudo foi avaliada considerando critérios como desenho do estudo, tamanho da amostra, métodos de análise estatística e relevância clínica. Este processo assegurou a inclusão de estudos de alta qualidade na nossa análise.

Utilizamos métodos estatísticos adequados para analisar as informações coletadas, incluindo meta-análises, quando aplicável, para sintetizar os dados de múltiplos estudos. A revisão por pares foi conduzida para assegurar a precisão e a integridade da análise. Especialistas em tuberculose e em metodologia de pesquisa contribuíram com insights valiosos, refinando nossa análise e interpretação dos dados.

## 3 REVISÃO DA LITERATURA

### 3.1 NOVOS MEDICAMENTOS E REGIMES TERAPÊUTICOS

A emergência de novos medicamentos, como bedaquilina e delamanida, representa um avanço significativo no tratamento da TB-MDR. Estes medicamentos, que agem inibindo processos celulares específicos das bactérias causadoras da tuberculose, demonstraram eficácia em ensaios clínicos, especialmente em casos onde as opções de tratamento são limitadas<sup>7</sup>. Em uma pesquisa de coorte conduzida por Mbuagbaw et al. envolvendo 537 pacientes que receberam tratamento com bedaquilina, foi observado que o uso dessa medicação por mais de seis meses se associou a resultados favoráveis. A taxa de conversão de culturas em seis meses foi de 78%, e a taxa de sucesso do tratamento alcançou 65,8%<sup>8</sup>.

### 3.2 ESTRATÉGIAS DE GESTÃO DA TB-MDR

A gestão eficaz da TB-MDR vai além da introdução de novos medicamentos. Estratégias como a terapia diretamente observada (DOT) e abordagens individualizadas de tratamento são essenciais para garantir o sucesso terapêutico e prevenir a propagação de cepas resistentes. Além disso, a identificação precoce de pacientes com TB-MDR e o início imediato do tratamento adequado são fundamentais para controlar a disseminação da doença<sup>9</sup>.

Em uma pesquisa que analisou os registros de um hospital universitário na Etiópia ao longo de cinco anos, onde o tratamento diretamente observado (TDO) é a prática padrão, foi constatado que as taxas de sucesso no tratamento, que incluem cura e conclusão do tratamento, atingiram a marca de 85,2%. Isso está associado ao bom desempenho do programa institucional de controle da tuberculose (TB) que utiliza o método DOTS<sup>10</sup>.

### 3.3 DESAFIOS NO TRATAMENTO DA TB-MDR

Apesar dos avanços, o tratamento da TB-MDR enfrenta desafios significativos. A resistência aos medicamentos continua a evoluir, e a disponibilidade limitada de novas drogas em muitas regiões afeta negativamente os esforços de tratamento. Além disso, os efeitos colaterais associados aos tratamentos de longa duração podem afetar a qualidade de vida dos pacientes e a adesão ao tratamento<sup>11</sup>.

A TB-MDR é não apenas um desafio clínico, mas também uma grave preocupação de saúde pública. Ela exige uma abordagem integrada que inclui vigilância epidemiológica, melhorias na infraestrutura de saúde e esforços de educação e conscientização pública para prevenir a transmissão e melhorar o manejo da doença<sup>12</sup>.

Esta revisão extensa ressalta a complexidade do tratamento da TB-MDR e a necessidade de um esforço contínuo em pesquisa e desenvolvimento para encontrar soluções eficazes. Enquanto novos medicamentos e regimes terapêuticos oferecem esperança, é fundamental abordar os desafios relacionados à gestão da doença, resistência a medicamentos e implicações de saúde pública.

## 4 DISCUSSÃO

A introdução de novos medicamentos, como a bedaquilina e a delamanida, representou um grande avanço no tratamento da TB-MDR. Estes medicamentos mostraram-se eficazes contra cepas resistentes, uma evolução crucial dada a limitada eficácia dos medicamentos anteriores<sup>7 8</sup>. No entanto, a resistência a estes novos fármacos já começou a ser relatada, sublinhando a necessidade de desenvolvimento contínuo de novas terapias.

Apesar dos novos regimes de tratamento oferecerem uma duração mais curta e menos efeitos colaterais, a adesão do paciente permanece um desafio. Estudos apontam que o sucesso desses regimes depende de vários fatores, incluindo a disponibilidade de medicamentos, o apoio do sistema de saúde e a educação do paciente<sup>9</sup>.

A gestão eficaz da TB-MDR requer uma abordagem integrada, que inclui não apenas o tratamento farmacológico, mas também estratégias de saúde pública para prevenir a transmissão. Autores destacam a importância de um sistema de saúde robusto que possa fornecer tratamento e monitoramento adequados<sup>12</sup>.

Um dos maiores desafios no tratamento da TB-MDR é o desenvolvimento contínuo de resistência aos medicamentos. Isso não só complica o tratamento como também destaca a necessidade de vigilância constante e pesquisa para o desenvolvimento de novas terapias<sup>1 2</sup>. Além disso, a TB-MDR é mais do que um desafio clínico; ela também tem profundas implicações socioeconômicas. As comunidades mais pobres e com acesso limitado a serviços de saúde de qualidade são desproporcionalmente afetadas, o que exige uma abordagem mais holística e equitativa no tratamento da TB<sup>10</sup>.

É importante destacar que, embora tenham ocorrido avanços significativos no tratamento da TB-MDR, persistem desafios substanciais. A eficácia dos novos medicamentos e regimes de tratamento é limitada pela contínua evolução da resistência aos medicamentos e pela complexidade da gestão integrada da doença. A resposta a esses desafios requer um esforço contínuo de pesquisa, desenvolvimento de novas terapias e uma abordagem de saúde pública mais robusta e inclusiva.

## 5 CONCLUSÃO

A análise dos avanços no tratamento da Tuberculose Multirresistente (TB-MDR) revela um cenário tanto desafiador quanto promissor na medicina moderna. Os avanços recentes, especialmente no desenvolvimento de novos medicamentos como a bedaquilina e a delamanida, oferecem um novo alento no tratamento da TB-MDR. Estes medicamentos representam uma mudança significativa na abordagem terapêutica, proporcionando opções eficazes contra cepas resistentes. No entanto, a emergência de resistência a esses novos fármacos ressalta a necessidade de vigilância contínua e pesquisa para o desenvolvimento de novas terapias.

Apesar desses avanços, o tratamento da TB-MDR continua sendo complexo, com desafios que vão além da farmacologia. A gestão eficaz da TB-MDR exige abordagens integradas que incluam estratégias de saúde pública para prevenção, diagnóstico precoce e

tratamento adequado. Além disso, a adesão ao tratamento prolongado e os efeitos colaterais continuam sendo barreiras significativas.

A TB-MDR não é apenas um desafio clínico, mas também uma questão de saúde pública com implicações socioeconômicas profundas. As regiões com recursos limitados, onde a TB é mais prevalente, enfrentam os maiores obstáculos, destacando a necessidade de uma abordagem global e colaborativa para combater esta doença. Futuro do Tratamento da TB-MDR: O futuro do tratamento da TB-MDR dependerá do desenvolvimento contínuo de novos medicamentos, regimes terapêuticos inovadores e estratégias eficazes de gestão. Além disso, a pesquisa contínua é essencial para entender melhor a dinâmica da resistência aos medicamentos e para desenvolver abordagens mais eficazes no combate à TB-MDR.

Em conclusão, os avanços no tratamento da TB-MDR oferecem esperança, mas são acompanhados por desafios significativos. Uma abordagem multifacetada, que abrange avanços farmacológicos, estratégias de gestão eficazes e considerações de saúde pública, será fundamental para melhorar os desfechos para os pacientes e controlar a propagação da TB-MDR.

## REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Relatório global sobre tuberculose 2022 . Genebra, Suíça: Organização Mundial da Saúde, 2022.
2. Kwak N, Winters N, Campbell JR, 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
3. World Health Organization (WHO) [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2018 [cited 2018 Aug 12]. Global tuberculosis report 2018.
4. Monteiro NLDS, Luna Neto RT de, Tavares NBF, Campos RI, Alencar AFO, Lima MAS, et al. ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE: UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS SEUS FATORES DE RISCO. *Cadernos de Cultura e Ciência*. 2015 Mar 13;13(2).
5. Hatami<sup>1</sup> H, Sotgiu<sup>2</sup> G, Bostanghadiri<sup>3</sup> N, Shafiee Dolat Abadi<sup>4</sup> S, Mesgarpour<sup>5</sup> B, Goudarzi<sup>4</sup> H, et al. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2022 Apr 30;e20210384.
6. Peetluk LS, Ridolfi FM, Rebeiro PF, Liu D, Rolla VC, Sterling TR. Systematic review of prediction models for pulmonary tuberculosis treatment outcomes in adults. *BMJ Open* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Mar 22];11(3):e044687.
7. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneve: WHO; 2009.
8. Mbuagbaw L, Guglielmetti L, Hewison C, Bakare N, Bastard M, Caumes E, et al. Outcomes of Bedaquiline Treatment in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(5):936-943. <https://doi.org/10.3201/eid2505.181823>
9. Veiga N. O tratamento diretamente observado para tuberculose em um município do interior paulista: uma avaliação da transferência de política. 2019 May 31;
10. 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. Mistry N, editor. *PLOS ONE*. 2016 Feb 26;11(2):e0150560.
11. Santos S, Luciano, Beatriz, Sanches S, Thaís Moura Gascón, Ana Mafalda Fonseca. TRATAMENTO DE TUBERCULOSE PULMONAR EM BACILOS MULTIRRESISTENTES: REVISÃO DA LITERATURA. *Revista de Epidemiologia e Saúde Pública - RESP*. 2023 Oct 2;1(3).
12. Silva MLB da, Durovini P, Mota P, Kritski 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*. 2021;37(10).