



Novos medicamentos para o tratamento da tuberculose pulmonar

New drugs for the treatment of tuberculosis pulmonary

Nuevos fármacos para el tratamiento de la tuberculosis

Ludmylla Teixeira Sores¹, Armanda Ingris Vieira de Lima¹, Edilson Pamplona Boulhosa¹, Juliana Viana da Costa¹, Diego Oscar do Vale Faria¹, Viviane Moraes de Paiva¹, Renan Bussons Mendes Ribeiro¹, Antônio Carlos Monteiro Lemos Filho¹, Lucas Monteiro Arielo¹, Márcia Cristina Monteiro Guimarães².

RESUMO

Objetivo: Reunir os principais estudos que abordam os novos tratamentos da tuberculose pulmonar realizados no período de 2018 a 2022. **Revisão bibliográfica:** A tuberculose é considerada uma doença infectocontagiosa grave, no qual o esquema-padrão recomendado atualmente pela Organização Mundial de Saúde (OMS), consiste em uma fase intensiva de 2 meses com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, em seguida, uma fase de manutenção de 4 meses com isoniazida e rifampicina. A elaboração de esquemas de tratamentos mais seguros e eficazes, de curto período, para Tuberculose Sensível (TBS) e Tuberculose Multirresistente (TBMR) poderia melhorar significativamente o manejo da tuberculose e as taxas de sucesso do tratamento. E assim, reduzir a transmissão e formas mais graves da doença. **Considerações finais:** No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) garante o esquema-padrão da tuberculose sensível e resistente totalmente gratuito, que se mantém até o momento como o mais eficaz, e considerado relevante diante dos novos tratamentos de escolha SUS, pela eficácia destes fármacos, e suas estratégias de controle e tratamento da TB.

Palavras-chave: Tuberculose pulmonar, Tuberculostáticos, Medicamentos.

ABSTRACT

Objective: Bring together the main studies that address new treatments for pulmonary tuberculosis carried out between 2018 and 2022. **Bibliographic review:** Tuberculosis is considered a serious infectious disease, in which the standard regimen currently recommended by the World Health Organization (WHO) consists of an intensive phase of 2 months with isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol, followed by a maintenance phase. 4 months with isoniazid and rifampicin. The development of safer and more effective, short-term treatment regimens for Sensitive Tuberculosis (TBS) and Multi-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) could significantly improve tuberculosis management and treatment success rates. And thus, reduce transmission and more serious forms of the disease. **Final considerations:** In Brazil, the Unified Health System (SUS) guarantees the standard scheme for sensitive and resistant tuberculosis completely free of charge, which remains to date the most effective, and considered relevant in the face of new SUS treatments of choice, due to the effectiveness of these drugs, and its TB control and treatment strategies.

Keywords: Tuberculosis pulmonary, Tuberculostatic agents, Drugs.

¹ Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém – PA.

² Centro Universitário do Pará (CESUPA), Belém – PA.

RESUMEN

Objetivo: Reúna los principales estudios que abordan nuevos tratamientos para la tuberculosis pulmonar realizados entre 2018 y 2022. **Revisión bibliográfica:** La tuberculosis es considerada una enfermedad infecciosa grave, en la que el régimen estándar recomendado actualmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) consiste en una fase intensiva de 2 meses con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguida de una fase de mantenimiento de 4 meses con isoniazida y rifampicina. El desarrollo de regímenes de tratamiento a corto plazo más seguros y eficaces para la tuberculosis sensible (TBS) y la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) podría mejorar significativamente el manejo de la tuberculosis y las tasas de éxito del tratamiento. Y así, reducir la transmisión y formas más graves de la enfermedad. **Consideraciones finales:** En Brasil, el Sistema Único de Salud (SUS) garantiza de forma totalmente gratuita el esquema estándar para la tuberculosis sensible y resistente, que sigue siendo hasta el momento el más eficaz y considerado relevante de cara a los nuevos tratamientos de elección del SUS, debido a la eficacia de estos medicamentos y sus estrategias de control y tratamiento de la tuberculosis.

Palabras clave: Tuberculosis pulmonar, Tuberculostáticos, Medicamentos.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa grave, transmissível através de gotículas, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), esta doença supera o número de casos de infecção e óbito pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Além disso, apresentou-se como a segunda doença que mais mata a nível global, causada por um único agente infeccioso, após a COVID-19 (SILVA DR, et al., 2018; SOARES L, et al., 2020; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS), 2021).

Outra preocupação relevante é o elevado número de caso subnotificados (MONTIEL I, et al., 2020). Devido a pandemia da COVID-19, os serviços de tuberculose foram prejudicados pela interrupção de acesso ao tratamento e diagnóstico. Como consequência, houve diminuição das notificações e aumento de mortes por tuberculose em 2021 (PAI M, et al., 2022).

Devido a quantidade de novos casos notificados e subnotificados, a busca por novos tuberculostáticos ainda é um assunto importante (GŁÓWKA M, et al., 2018). O processo de quimioterapia da TB, iniciado na década de 40, sofreu alterações e combinações ao longo dos anos, devido a constatação de resistência das cepas aos medicamentos (DA SILVA Jr, 2020). A medida de tratamento farmacológico inicial da TB, até a década de 60, tinha duração de 24 meses. Após a introdução do etambutol e o regime tríplice, o tratamento passou a durar 12 meses. Com a descoberta da rifampicina em 1971, houve a redução do tempo de tratamento para 6 meses, além da criação de um conjunto de estratégias para promover a adesão ao tratamento, que envolviam a organização do sistema de saúde, o controle na dispensação dos medicamentos, a supervisão e acompanhamento do tratamento pelo serviço de saúde pública (BALLESTERO J, et al., 2020).

O esquema atual recomendado pela OMS, dura no mínimo 6 meses, e apesar de resolutivo, contribui para a não adesão e perda da continuidade do tratamento da tuberculose multirresistente (TBMR) (DA SILVA Jr, 2020). Além de intervenções centradas no paciente, os novos fármacos vêm sendo desenvolvidos, testados e adaptados para que haja uma redução média de um terço do tempo de tratamento (AMARAL MIF DO, 2019). Dentre estes, temos a delamanida, fármaco aprovado e incluído no tratamento da tuberculose em 2014 e a bedaquilina, aprovado em 2019 (AZIMKA N, 2017; SILVA DR, et al., 2020).

Devido a incidência mundial elevada de tuberculose, é necessário que o controle da doença seja possível através de tratamentos com tempo de duração menor, por meio da utilização de medicamentos que possuem ação tuberculostática. O período de tratamento atual, recomendado pela OMS, tem duração contínua de 6 meses, sendo: uma fase intensiva de 2 meses com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol e, em seguida, uma fase de manutenção de 4 meses com isoniazida e rifampicina. O manejo da doença e o tratamento eficaz, com duração menor, poderiam oferecer melhores resultados (ROSSATO SD, et al., 2020).

O tratamento da tuberculose no Brasil faz parte de uma operação governamental para o programa de controle da TB, que oferece o tratamento de forma gratuita para todos os pacientes diagnosticados (BRASIL, 2020), e exclusivamente controlado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Até o momento, para países como o Brasil, a estratégia de melhor custo-benefício é a prevenção da transmissão de microrganismos patógenos multirresistentes, o que está associado a atenção básica à saúde (DA SILVA Jr, 2020).

Assim, este trabalho de pesquisa buscou realizar uma revisão narrativa a respeito do desenvolvimento, avaliação e validação de novos medicamentos para o tratamento da tuberculose, a fim de contribuir com uma análise abrangente de sua implementação de forma eficiente e segura. E desse modo, direcionar a comunidade acadêmica a reflexão sobre os motivos relacionados a escolha e eficácia destes fármacos pelo SUS, no controle e tratamento da TB.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A bedaquilina (Sirturo®) é indicada em associação apropriada para o tratamento da tuberculose pulmonar multirresistente (MDR-TB), tuberculose resistente a rifampicina (RR-TB), tuberculose multirresistente (MDR-TB) e tuberculose extensivamente resistente (XDR-TB) (BRASIL, 2020). A bedaquilina pertence a classe diarilquinolina, cujo mecanismo de ação inibe especificamente a ATP sintetase micobacteriana (5-trifosfato de adenosina), uma enzima essencial para a geração de energia no *Mycobacterium tuberculosis*. Os mecanismos moleculares de resistência micobacteriana, sugere que a resistência a bedaquilina inclui a modificação do gene alvo *atpE* (ROSSETTI M, et al., 2002).

No Brasil, a Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde (CONITEC) recomenda o Sirturo® no tratamento de paciente com tuberculose resistente a rifampicina, multirresistentes e extensivamente resistentes a medicamentos, sob a estratégia de Tratamento de Observação Direta (TOD). A duração total do tratamento com Sirturo® é de 24 semanas (BRASIL, 2020).

A revisão sistematizada recuperou 2 estudos realizado no período de 2018 e 2022. O primeiro, (NCT04087759), em Fase 1, caracteriza-se como um estudo cruzado randomizado aberto em indivíduos adultos saudáveis para avaliar a biodisponibilidade oral relativa e o efeito alimentar de comprimidos de 100 mg de bedaquilina administrados como diferentes formulações de teste em comparação com a formulação comercial de comprimidos (F001). No entanto, este estudo não apresentou resultados até o momento.

O outro estudo encontrado (NCT03896685) é um estudo de Fase III, randomizado, controlado, aberto, multi-países, que busca avaliar a eficácia de novos regimes de combinação para o tratamento de MDR-TB resistente a fluoroquinolonas. Até a conclusão dessa pesquisa, este estudo encontra-se em fase de recrutamento. Ainda sobre o mesmo estudo, os regimes examinados combinam medicamentos recém-aprovados bedaquilina e delamanida com medicamentos existentes conhecidos por serem ativos contra *Mycobacterium tuberculosis* (linezolida e clofazimina) (CLINICAL TRIAL.GOV, 2022).

Estudos prévios demonstram resultados significativos dos efeitos fixos que favorecem a utilização da bedaquilina em comparação ao tratamento sem o uso da bedaquilina, tornando-se recomendada pelo CONITEC desde 2020 (BRASIL, 2020). O Telacebec (Q203; TCB) consiste em uma molécula contendo um motivo estrutural imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (IPA), e tornou-se a terceira nova classe de medicamentos modernos com atividade antituberculose comprovada (MALIK I, et al., 2021). Depois da diarilquinolina bedaquilina e dos nitroimidazóis, delamanida e pretomanida (SILVA D, et al., 2018). Os ensaios clínicos recentes de desenvolvimento do Telacebec (Q203) são realizados sob um regime de pan-tuberculose, sem distinção entre tuberculose sensível e resistente a medicamentos (DE JAGER V, et al., 2020).

O mecanismo de ação do Telacebec (Q203) tem como alvo a produção de energia celular do *Mycobacterium tuberculosis* por meio da inibição do complexo citocromo bc1 da micobactéria. In vitro, a depleção da síntese de ATP resultou em morte celular, independentemente do estado de replicação da bactéria (PETHE K, 2013). Em janeiro de 2021, o Telacebec também esteve envolvido em ensaios clínicos de fase II focados no tratamento da Doença de Coronavírus-19 causada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (MALIK I, et al., 2021).

Para elaboração deste artigo, foram encontrados 4 ensaios clínicos envolvendo este medicamento, entre 2018 e 2022. O primeiro ensaio clínico de escalonamento de dose em humanos (PMID: 34694872), teve como características um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, no qual foi realizado para avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética do Telacebec® no organismo. Foram incluídos nesse estudo um total de 56 indivíduos saudáveis e de ambos os sexos, e determinados 42 ativos e 14 placebo. Em todos os indivíduos tratados com Telacebec (10 a 800 mg), foram observadas uma boa tolerância e não houve nenhum evento adverso significativo ou grave. Após uma única administração oral de telacebec (10 a 800 mg), a concentração plasmática máxima (C_{max}) atingida foram em média 2,0 a 3,5 /h e mostrou declínio multiexponencial (WANG J, et al., 2021).

O mesmo estudo, teve continuidade como sendo o primeiro ensaio clínico de Fase 1A randomizado, controlado por placebo, duplo-cego e de aumento de dose em humanos, no qual demonstrou um aumento significativo nas concentrações plasmáticas observada na condição de alimentação em comparação com a condição de jejum, com a razão geométrica média de 3,93 C_{max}. Foi possível observar um atraso moderado em T_{max} (4,5 h) na condição de alimentação (KIM J, et al., 2022). Tais resultados apoiam a investigação do uso do TCB para o tratamento da tuberculose.

Anterior a esse estudo, concluído em 2018, foi encontrado o ensaio (NCT03563599), Fase IIa, aberto e randomizado, envolvendo 60 pacientes que nunca realizaram tratamento, no qual apresentavam baciloscopia positiva com TB pulmonar sensível a medicamentos para avaliar a atividade bactericida precoce de Telacebec® (Q203), os pacientes foram designados para receber 14 dias de Telacebec® oral na dose de 100 mg, 200 mg ou 300 mg uma vez ao dia ou terapia combinada com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RHZE). Teve como resultado, as doses crescentes de Telacebec® associadas a maiores reduções na carga viável de escarro micobacteriano (DE JAGER V, et al., 2020).

Um estudo para avaliar a mudança de biomarcadores, eficácia, farmacocinética, segurança e tolerabilidade do Telacebec® em paciente com Covid-19, (NCT04847583), de fase 2, controlado randomizado, aberto, para determinar os efeitos do TCB na inibição da produção de leucotrienos, alteração clínica, farmacocinética e segurança em participantes com doença moderada de COVID-19, ainda não possui resultados encontrados, embora encontre-se com status de concluído nas bases de dados (CLINICAL TRIAL.GOV, 2022).

A Delamanid (Deltyba-) é um nitroimidazooxazol não mutagênico (ou nitroimidazopirano) com atividade bactericida precoce. O Nitroimidazol é um derivado nitroimidazo-oxazol que atua como um inibidor da biossíntese de ácido micólico, interrompendo assim o metabolismo da parede celular e facilitando uma melhor penetração do fármaco nas micobactérias anaeróbicas variantes heterogêneas do *M. Tuberculosis*, pois inibe a síntese de ácidos cetomicólico e metoxicólico (BLAIR HA e SCOTT LJ, 2015).

O delamanid é indicado como parte de um regime de combinação apropriado em pacientes adultos com MDR-TB pulmonar quando um eficaz regime de tratamento não pode ser composto devido à resistência ou tolerabilidade. A dose recomendada em adultos é de 100 mg duas vezes ao dia, com período de tratamento recomendado por 24 semanas. Os comprimidos de delamanid devem ser tomados por via oral, com alimentos é recomendado como estratégia a administração por TOD (BRASIL, 2020).

Sobre esse medicamento, foram encontrados 3 ensaios clínicos realizados no período selecionado para este estudo. O primeiro ensaio (NCT01571414), publicado em 2018, buscou avaliar a segurança e tolerabilidade do PA-824, um nitroimidazol bicíclico, quando combinado com Efavirenz (EFV) ou lopinavir potenciado com ritonavir (LPV/r). Estes medicamentos são usados para tratar a infecção pelo HIV, ou rifampicina (RIF), usado para tratar a tuberculose. Este estudo busca avaliar as interações medicamentosas de segurança, tolerabilidade e farmacocinética (PK) entre PA-824 e EFV, LPV/r ou RIF (CLINICAL TRIAL.GOV, 2022).

No momento ainda não foram publicados os resultados deste ensaio. Também foi incluído neste estudo um Ensaio Clínico Pragmático (NCT02589782), multicêntrico, aberto, multi-braço, randomizado, controlado, fase II-III, para avaliar um Regime de Tratamento de MDR-TB mais eficaz e menos tóxico (TB-PRACTECAL). Esse ensaio busca a avaliação de regimes de tratamento curto contendo bedaquilina e pretomanid em

combinação com medicamentos anti-TB existentes e re-propositadas para o tratamento de TB multi-resistente a medicamentos pulmonares biologicamente confirmados (TB MDR-TB) (CLINICAL TRIAL.GOV, 2022). Em 2017, aproximadamente 700 pacientes realizaram tratamento com o delamanid. Por meio dos projetos *Médecins sans Frontières* (Médicos sem Fronteiras) ou do programa de uso compassivo da *European Respiratory Society/TB Consilium* da OMS (SILVA D, et al., 2018).

Um novo ensaio (NCT05382312), iniciado em 2022, com objetivo de medir a atividade bactericida precoce, segurança, tolerabilidade e farmacocinética com GSK3036656, um composto com um novo mecanismo de ação em desenvolvimento para a MTB, no qual inibi seletivamente a enzima Leucy t-ribose ácido nucleico RNA-sintase, em combinação com delamanid ou bedaquilina, delamanid em combinação com bedaquilina ou padrão de atendimento por 14 dias em participantes com baciloscopia de escarro positiva recém-diagnosticada, tuberculose pulmonar sensível. Os participantes reverterão para o tratamento padrão (RIFAFOUR® e-275) assim que o tratamento do estudo (Dia 1 ao Dia 14) for concluído. O objetivo principal deste estudo é o escalonamento de dose e estabelecer o efeito anti-tuberculose de GSK3036656, em unidades formadoras de colônias em série (CFU) contagens de MTB na expectoração ao longo de 14 dias de terapia, em associação aos medicamentos atualmente utilizados no tratamento, como o delamanid e bedaquilina (CLINICAL TRIAL.GOV, 2022).

A oxazolidinona é um composto orgânico heterocíclico usado principalmente como agente antimicrobiano. Esta classe de antimicrobianos é ativa contra um grande espectro de bactérias Gram-positivas, incluindo resistentes à metilina (LAG CHO Y, et al., 2020). As Oxazolidinonas possuem como mecanismo de ação a inibição da síntese proteica em etapas, diferentes da ação de outros antimicrobianos, o que possibilita que não ocorra a resistência cruzada com estreptograminas macrolídeos e aminoglicosídeos. Podemos destacar a ação eficaz da linezolida, uma oxazolidinona, que inibe a subunidade 50S do ribossomo na síntese proteica. Porém, seu uso está indicado apenas para tuberculose resistente, devido suas altas toxicidades (SILVA D, et al., 2018).

A sutezolida e a delpazolida são oxazolidinonas de nova geração, no momento utilizadas em ensaios clínicos iniciais, por apresentarem-se menos tóxicas. A maior eficácia da sutezolida em relação a linezolida foi observada nos testes clínicos de fase I. Atualmente, está em curso a fase de recrutamento para testes de fase clínica II (SILVA D, et al., 2018).

O ensaio clínico iniciado em agosto de 2021, (NCT05007821) tem como objetivo avaliar a eficácia e a tolerabilidade - se os participantes interrompem o tratamento, devido aos efeitos colaterais de um medicamento ou período de tratamento, este estudo realiza um regime de curta duração anti-TB que compara duas doses de linezolida (LZD), combinado com bedaquilina (BDQ), delamanida (DLM) e clofazimina (CFZ). E, também, medirá o nível desses medicamentos no sangue dos participantes. O estudo também irá avaliar a segurança (efeitos colaterais de um medicamento e do tratamento) e desses medicamentos combinados. Os resultados deste estudo têm previsão para o ano de 2024. Segundo o estudo (NCT05040126), de 2021, os resultados parciais realizados com Linezolida demonstram uma atividade bactericida semelhante ao longo de 14 dias, independentemente da dose única diária ou das doses duas vezes ao dia. E sugere que uma única dose diária aumentará a adesão do paciente e reduzirá o tempo total de exposição à concentração do fármaco que é maior do que a concentração calculada associada à toxicidade mitocondrial (mecanismo provável para as toxicidades da neuropatia periférica e mielossupressão) (CLINICAL TRIAL.GOV, 2022).

A Sutezolida encontra-se na fase 2a de ensaio, sendo Fase 1a concluída apenas recentemente (NCT03199313), em razão de problemas de licenciamento, ainda não apresenta resultados publicados. O ensaio (NCT03959566) é um ensaio clínico aberto, randomizado, controlado e multicêntrico de busca de dose Fase IIB para avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e relação exposição-resposta de diferentes doses de sutezolida (STZ) em combinação com bedaquilina, delamanida e moxifloxacina em adultos com tuberculose pulmonar recém-diagnosticada, não complicada, baciloscopia positiva e sensível a medicamentos. Os participantes serão randomizados para um dos cinco braços contendo bedaquilina, delamanida e moxifloxacina com diferentes doses de STZ (0mg, 600mg uma vez ao dia (OD), 1200mg OD,

600 mg duas vezes ao dia (BD), 800 mg BD). A duração do tratamento do estudo será de três meses, seguido por um período de acompanhamento de 2 semanas. Os resultados desse estudo têm previsão para agosto de 2022 (CLINICAL TRIAL.GOV, 2022).

A Delpazolida é um antibiótico que tem como alvo bactérias Gram-positivas (MRSA, VRE), incluindo *M. tuberculosis*. Não foram encontrados estudos recentes em andamento com delpazolida. Estudos prévios, realizados em um ensaio clínico de fase 2 para administração oral (PO) e um ensaio de fase 1 para administração intravenosa (IV) para tratar bacteremia de Gram-positivos (MRSA, VRE), aplicaram blocos cíclicos de amidrazona aplicados ao andaime chave de delpazolida, e apresentaram maior vantagem associada a delpazolida devido a sua segurança. Na fase 1a de um ensaio clínico de fase 1 para avaliar sua segurança, 64 indivíduos foram divididos em oito grupos, seis dos quais receberam delpazolida e dois que receberam placebo. O estudo foi o primeiro ensaio humano duplo-cego e randomizado de delpazolida (LAG CHO Y, et al., 2020). Para administrar doses únicas ascendentes (SADs), a delpazolida foi administrada em etapas de 50 mg até 3.200 mg (LAG CHO Y, et al., 2020).

Apenas eventos adversos leves foram observados até 2400 mg. Com uma dose de delpazolida de 3.200 mg, foram observados eventos adversos relacionados ao trato gastrointestinal (GI). No grupo de dose de 3200 mg, os voluntários tiveram que ingerir 16 comprimidos de 200 mg de delpazolida de uma só vez, resultando em eventos adversos relacionados ao trato GI. Portanto, a dose máxima tolerada de delpazolida foi determinada em 2.400 mg por dia. Um estudo de fase 1b foi realizado com base em doses múltiplas ascendentes (MADs) ao longo de sete dias. Trinta e dois indivíduos foram divididos em oito grupos, de forma que seis receberam delpazolida e dois receberam placebo. Os indivíduos receberam delpazolida em MADs de 400 mg/2 vezes/dia, até 1600 mg/ 2 vezes/dia durante sete dias. Doses de até 1200 mg por sete dias foram bem toleradas sem eventos adversos específicos observados (LAG CHO Y, et al., 2020).

Após o estudo MAD de 7 dias, um estudo MAD de 21 dias foi conduzido para avaliar a toxicidade da medula óssea, que é um dos efeitos colaterais mais críticos da linezolida. Indivíduos administrados 800 mg 1 vez/dia (QD) a 1200 mg 2 vezes/dia de delpazolida foram monitorados por até três semanas para avaliar mielossupressão, pois sinais como diminuição da contagem de plaquetas podem ser observados mesmo após duas semanas. Nenhum evento adverso relacionado à mielossupressão ou eventos adversos graves foram observados na fase 1a com SADs até 2400 mg/dia, por 7 dias, e na fase 1b com MAD até 2400 mg/dia por 21. Além disso, a delpazolida não causou problemas de metabolismo mediado por CYP e de repolarização cardíaca (LAG CHO Y, et al., 2020).

A benzotiazinona (BTZ) uma classe de agentes antituberculose eficazes contra cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes. Este fármaco age interferindo na síntese da parede celular, inibindo a enzima DprE1 responsável pela conversão do deccaprenil-fosforil-ribose a decaprenil-fosforil-arabinose que é uma enzima envolvida na biossíntese do arabinos, que são precursores de componentes da parede celular bacteriana, a inibição irreversível dessa enzima é responsável por sua ação antimicrobiana por meio do mecanismo enzima-alvo, configurando assim a esse medicamento uma grande ferramenta para controle de criação de resistência à antimicrobianos (PATEL A, et al., 2020; REIS G, et al., 2013; LECHARTIER B, et al., 2012).

Dessa forma, os BTZs agem da mesma maneira dos outros medicamentos, disponíveis no mercado e que já utilizados como a droga de primeira linha anti-TB, como exemplo a isoniazida (INH). Os esquemas de tratamento seguem em análise, contudo é possível demonstrar que apresentam atividade anti-tubercular significativa, tanto para estudos in vitro quanto in vivo (PATEL A, et al., 2020; AJMAL K, et al., 2021). Esses estudos demonstram duas formas principais de vias de administração, via oral e via pulmonar, projetadas por inalação, e ainda assim, cada uma com suas variações de pesquisas. Até então, encontram-se estudos em andamentos que visam principalmente a adequação de dosagem única e múltiplas de BTZ043, que ainda não apresentam resultados que possam ser evidenciados e declarados (PATEL A, et al., 2020; AJMAL K, et al., 2021; HOELSCHER M, 2019). Por outro lado, pesquisas ainda in vitro e in vivos com testes em camundongos, que levam em considerações os testes que possuem como base a aplicação do BTZ de forma pulmonar, evidenciou que por meio de coadjuvantes e/ou com o auxílio de proteínas plasmáticas há um expressivo

aumento dos efeitos antimicrobianos, visto que, a BTZ possui solubilidade aquosa muito baixa. Dessa forma, é possível obter reduções significativas da carga bacteriana. O protocolo de tratamento segue em análises para verificação de quais esquemas devem ser aplicados. Atualmente, a maioria dos estudos seguem sem resultados finais declarados (PATEL A, et al., 2020; AJMAL K, et al., 2021; HOELSCHER M, 2019).

A principal representante do grupo das Riminofenazina é a Clofazimina, originalmente usada para o tratamento de hanseníase (SILVA D, et al., 2018). Embora tenha poucas atividades bactericida, estudos recentes mostram que há uma redução importante no tempo do plano terapêutico (SOUZA JC, 2019), a clofazimina é recomendada pela OMS e pela *American Thoracic Society* para pacientes com Tb resistente a rifampicina (ABDELWAHAB M, et al., 2020).

A clofazimina ainda não possui mecanismo de ação muito bem elucidado, o que se sabe é que possui como alvo a membrana externa, cadeia respiratória bacteriana e o transporte de íons, além destes, são conhecidos alguns pontos como, efeitos adversos e componentes com alta propensão à interações medicamentosas que fazem com que ela necessite e demande de estudos, que busquem principalmente a relação dose-exposição e resposta em pacientes com TB resistente (ABDELWAHAB M, et al., 2020; SILVA DR, et al., 2018).

Visto a carência atual e a realidade epidemiológica na qual se encontra o mundo, percebe-se a necessidade de um tratamento mais viável, estudos em andamentos buscam principalmente verificar quais planos que usem dentre outros, a clofazimina como componente do esquema terapêutico e qual a dose necessária para haver a resposta. Para a realização desse estudo, não se encontrou resultados para elucidar sobre a Riminofenazina durante o período selecionado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apenas 2 estudos relativos ao uso de Bedaquilina foram encontrados, entretanto, estudos prévios demonstraram sua eficácia em comparação ao tratamento sem o uso da bedaquilina. Em relação ao Telacebec, os resultados apoiam a investigação do uso para o tratamento da tuberculose. O delamanid foi a droga utilizada em 3 ensaios clínicos, mas não foram publicados os seus resultados. A abordagem de tratamentos com oxazolidinona-linezolida foi encontrada em 2 ensaios clínicos, no qual foi avaliado a tolerabilidade de um tratamento de curta duração comparando duas doses de LZD, combinado com BDQ, DLM e CFZ e a segurança da combinação desses medicamentos. Os resultados desse estudo estão previstos para 2024. Até o momento, apenas a utilização da linezolida demonstrou atividade bactericida ao longo de 14 dias.

REFERÊNCIAS

1. ABDELWAHAB M, et al. Farmacocinética da clofazmina em pacientes com TB: implicações posológicas. *American Society for Microbiology*, 2020; 75(11): 3269-3277.
2. AJMAL K, et al. Novas benzotiazinonas, ligadas a 1, 2, 4-triazóis: Desenho, síntese e avaliação da atividade antituberculosa. *Revista de Ciências Farmacêuticas Aplicadas*, 2021; 11(02): 029-038.
3. ALÍK I, et al. Telacebec (Q203): Is there a novel effective and safe anti-tuberculosis drug on the horizon? *A slovenská farmacie*, 2021; 70(5): 164-171.
4. AMARAL MIF DO. Terapêutica da tuberculose: estado atual e perspectivas futuras. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade de Lisboa, Lisboa, 2019; 49 p.
5. AZIMKA N. Tratamento da Tuberculose Passado, Presente e Futuro. Dissertação (Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas), Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017; 31 p.
6. BLAIR HA e SCOTT LJ. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Adis Drug Evaluation*, 2015; 01(75): 91-100.
7. BRANCO C. Tmc207, que Futuro no combate à Tuberculose? Dissertação (Mestrado em farmácia) - Universidade de Coimbra, 2014; 32 p.

8. BRANCO FSC, et al. A química medicinal de novas moléculas em fase clínica para o tratamento da tuberculose. *Revista Virtual de Química*, 2012; 4(03): 287-328.
9. BRASIL. MINISTERIO DA SAÚDE. Disponibilidade da Rifapentina para o Tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Nota Informativa nº 07. Ceará, 2022.
10. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020. Brasília-DF, 2020.
11. BRASIL. MINISTERIO DA SAUDE BRASIL. Brasil Livre da Tuberculose Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública - Estratégias para 2021-2025. Brasília-DF, 2020.
12. LAG CHO Y, et al. Development of Delpazolid for the Treatment of Tuberculosis. *Applied Sciences*, 2020; 10(7): 1-22.
13. CONDE M, et al. A Phase 2 Randomized Trial of a Rifapentine plus Moxifloxacin-Based Regimen for Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *SPLOS ONE*, 2016; 11(5): e0154778.
14. DALCOMO M. Tuberculose nos tempos atuais: De novo uma ameaça? *Academia Nacional de Medicina*, 2019; 190(2): 49-57.
15. DE JAGER V et al. Telacebec (Q203) a New Antituberculosis Agent. *New England Journal of Medicine*, 2020; 382(13): 1280-1281.
16. DORMAN S, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2021; 384(18): 1705-1718.
17. DRAGOSTIN I, et al. New isoniazid derivatives with improved pharmaco-toxicological profile: Obtaining, characterization and biological evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019; 137: 104974.
18. DUAN H, et al. Clofazimine melhora os resultados clínicos na tuberculose multirresistente: um estudo randomizado ensaio. *China. Microbiologia Clínica e Infecção*, 2018; 25(2): 190-195.
19. FERNANDES G, et al. Potenciais alvos moleculares para o desenvolvimento de novos fármacos antituberculose. *J Química Nova*, 2017; 40(5): 572-585.
20. GARCIA DE ABJ, et al. Management of multidrug-resistant tuberculosis: main recommendations of the Brazilian guidelines. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2020; 46(2): e20190290.
21. GŁÓWKA M, et al. The structures of benzimidazole derivatives and their potential as tuberculostatics. *Acta crystallographica. Section C, Structural chemistry*, 2018; 74(12): 1684-169.
22. HOELSCHER M, Avaliação de Combinação e Determinação de Dosagem de Sutezolida PanACEA, *Clínicas Trials*, National Library of Medicina, 2019.
23. KIM J, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Telacebec (Q203), a New Antituberculosis Agent, in Healthy Subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2022; 66(1): e0143621.
24. KRAUSE M, et al. Synthesis and Tuberculostatic Activity Evaluation of Novel Benzazoles with Alkyl, Cycloalkyl or Pyridine Moiety. *Molecules Basel, Switzerland*, 2018; 23(4).
25. KRAUSE M, et al. 4-Substituted picolinohydrazonamides as a new class of potential antitubercular agents. *European journal of medicinal chemistry*, 2020; 190: 112106.
26. LECHARTIER B, et al. Estudos de combinação in vitro de compostos de chumbo de benzotiazinoma BTZ043 contra *Mycobacterium tuberculosis*. *American Soc for Microbiology*, 2012; 56 (11): 5790-3.
27. LUPIEN A, et al. Regime de antecedentes otimizado para o tratamento ativo de tuberculose com a benzotiazinona de última geração. *American Society for Microbiology*. 2018; 62.
28. MONTIEL I, et al. Factores asociados al resultado de tratamiento no exitoso de pacientes con tuberculosis sensible en Paraguay. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2020; 44(1).
29. NASCIMENTO DC. Clofazimina: o que a tuberculose pode ensinar para a hanseníase? *Hansen Int.*, 2020; 45: 1-4.
30. PAI M, et al. Covid-19's Devastating Effect on Tuberculosis Care — A Path to Recovery. *New England Journal of Medicine*, 2021; 383(16): 1490-1493.
31. PATEL A, et al. Atividade anti-tubercular in vitro e in vivo de nanocarreadores de albumina sérica humanos carregados com benzotiazinona projetados para inalação. *Elsevier*, 2020; 328(10): 339-349.

32. PETHE K, et al. Discovery of Q203: A potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature Medicine*, 2013; 19(9): 1157-1160.
33. POPOVICI C, et al. Optimized Synthesis of New Thiosemicarbazide Derivatives with Tuberculostatic Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22(22): 121-39.
34. RABAHI M, et al. Tuberculosis treatment. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2017; 43(6): 472-486.
35. REIS G, et al. Tuberculose, novos desafios. *Dissertação (Mestrado) - Universidade Fernando Pessoa. Portugal*, 2013.
36. ROSSATO SD, et al. Tuberculosis series 2020. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2020; 46(2): e20200027.
37. ROSSATO SD, et al. Shortened tuberculosis treatment regimens: what is new. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2020; 46(2): e20200009.
38. ROSSETTI M, et al. Tuberculose resistente: revisão molecular. *Revista de Saúde Pública*, 2002; 36(4): 525-532.
39. SILVA DR, et al. Novos fármacos e fármacos repropostos para o tratamento da tuberculose multirresistente e extensivamente resistente. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2018; 44(2): 650-658.
40. SILVA D, et al. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2018; 44(2): 153-160.
41. SOARES L, et al. Relationship between multimorbidity and the outcome of the treatment for pulmonary tuberculosis. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 2020; 41(3): 11-18.
42. SOUZA JC, Tuberculose e o Uso de Isoniazida 300mg no Combate à Doença no Brasil. *Monografia, Fiocruz, Rio de Janeiro*, 2019; 37 p.
43. SZCZESIO M, et al. Planarity of benzoylthiocarbamate tuberculostatics. III. Diesters of 3-(2-hydroxybenzoyl)dithiocarbamic acid. *Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry*, 2017; 73(2): 84-90.
44. SZULCZYK D, et al. Development of (4-methoxyphenyl)-1H-tetrazol-5-amine regioisomers as a new class of selective antitubercular agents. *European journal of medicinal chemistry*, 2020; 186: 111882.
45. WANG J, et al. Bipolar Distribution of Minimum Inhibitory Concentration of Q203 Across Mycobacterial Species *Microbial Drug Resistance*, 2021; 27(8): 1013-1017.