

## Tratamento da tuberculose: novas abordagens centradas no paciente.

### 1. Tuberculose (TB)

A tuberculose é uma doença infecciosa e transmissível, causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecida como bacilo de Koch<sup>1</sup> (Figura 1). A doença pode ser classificada de acordo com o órgão que afeta: pulmonar ou extrapulmonar<sup>1</sup>. A sua forma pulmonar afeta prioritariamente os pulmões, embora possa atingir outros órgãos e/ou sistemas<sup>1</sup>. Enquanto a forma extrapulmonar que acomete outros órgãos, que não o pulmão, ocorre mais frequentemente em pessoas com comprometimento imunológico<sup>1</sup>.

Figura 1 – Ilustração computadorizada do bacilo de Koch.



Fonte: Canva, 2024.

Por se tratar de uma doença cuja incidência acompanha a pobreza e o aumento das disparidades da qualidade de vida entre as

populações mundiais, a tuberculose ainda é um problema social complexo e de difícil controle, exigindo investimento maciço em saúde pública<sup>2</sup>. Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), a TB é a principal causa de morte por um único agente infeccioso em todo o mundo, superada apenas pela COVID-19<sup>3</sup>.

O Brasil é um dos países prioritários elencados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o enfrentamento da doença, ocupando a 18ª posição entre as 30 nações do mundo com maior carga da doença. Diante da taxa de incidência da doença em 2022 (36,3 casos por 100 mil habitantes), o governo brasileiro assumiu o compromisso de, até 2030, reduzir a incidência de tuberculose para menos de 10 casos por 100 mil habitantes e zerar o número de famílias afetadas pela doença, o que gera ainda mais vulnerabilidade e gastos com o tratamento<sup>4</sup>.

Com o objetivo de alcançar essas metas, foi criado um comitê interministerial para elaborar estratégias de eliminação

de doenças que afetam de forma mais intensa as populações de vulnerabilidade social<sup>4</sup>.

## 2. Transmissão

A transmissão da tuberculose ocorre através da via respiratória, sendo facilitada pela eliminação de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro de uma pessoa com tuberculose pulmonar ou laríngea ativa (sem tratamento)<sup>1</sup>. Com o início do tratamento, a transmissão tende a diminuir gradativamente e, em geral, após 15 dias, o risco de transmissão da doença é bastante reduzido<sup>1</sup>.

## 3. Tratamento

Os esquemas de tratamento da TB são baseados em quimioterapia combinada para maximizar a eficácia e prevenir o desenvolvimento de resistência. A terapia padrão atual para TB consiste em quatro opções terapêuticas: isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida<sup>1,2</sup>.

A fim de garantir o alcance da cura sem recidiva, o tratamento tem duração total de 6 meses, mesmo com o desaparecimento dos sintomas, e exige que a tomada de medicamentos seja realizada sob a supervisão de um profissional de saúde<sup>1,2</sup>. No Brasil, o tratamento da tuberculose é gratuito e está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>1</sup>.



## 4. Prevenção

A principal forma de prevenção da tuberculose é a vacina BCG (bacilo Calmette-Guérin), que é disponibilizada de forma gratuita pelo SUS e pode ser encontrada nas salas de vacinação das unidades básicas de saúde e maternidades. Esta vacina deve ser dada às crianças ao nascer, ou, no máximo, até os quatro anos, 11 meses e 29 dias de idade. Ela oferece proteção contra as formas mais graves da doença, como a tuberculose miliar e a tuberculose meníngea<sup>5</sup>.

## 5. Novas abordagens para o tratamento da TB



### Redução do tempo de tratamento

Apesar da eficácia comprovada por taxas de cura superiores a 95%, a duração do tratamento tradicional torna-se muitas vezes inviável para os pacientes e para os programas de saúde que tentam atender toda a demanda de casos de TB<sup>2</sup>.

No sentido de solucionar essa problemática, recentes ensaios clínicos propuseram um tratamento com duração de 4 meses, utilizando como arsenal terapêutico os seguintes medicamentos: rifapentina, moxifloxacina, isoniazida e pirazinamida<sup>2</sup>.

Com a incorporação de rigorosos estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos que permitiram a otimização do emprego desses fármacos, os ensaios não demonstraram eficácia inferior ao tratamento tradicional e viabilizaram a aprovação do novo esquema de 4 meses pela OMS e pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA em 2022<sup>2</sup>.

Um estudo sobre crianças com a forma moderada de TB e baciloscopia negativa demonstrou que é possível empregar um manejo terapêutico que consiste na utilização dos mesmos medicamentos utilizados no esquema padrão de 6 meses, reduzindo o tempo de tratamento para 4 meses<sup>2</sup>.

## Manejo da tuberculose resistente a medicamentos



O objetivo de um esquema terapêutico apropriado para a TB resistente a medicamentos é o de melhorar as taxas de sucesso na resposta, reduzindo o tempo de tratamento e minimizando a toxicidade, haja vista a quantidade de medicamentos que são utilizados simultaneamente durante o tratamento<sup>2</sup>.

A tuberculose multirresistente está associada à infecção pela cepa de *M. tuberculosis* resistente tanto à isoniazida quanto à rifampicina, que, atualmente, é considerada o medicamento mais potente para o tratamento da TB<sup>2</sup>.

Até 2016, pessoas com TB multirresistente eram tratadas com esquemas terapêuticos que ofereciam maior risco de toxicidade ou intolerância<sup>2</sup>. Apesar da possibilidade de cura de 80% das pessoas, esse tratamento oferecia graves efeitos colaterais, como perda auditiva permanente, insuficiência renal, psicose e hipotireoidismo. Sob as condições reais do programa, as taxas de sucesso do tratamento giraram em torno de 50%<sup>2</sup>.

Em 2018, a OMS recomendou a construção de regimes para o tratamento da TB multirresistente, com a combinação de 4 a 5 medicamentos e duração de 18 meses<sup>2</sup>. Os medicamentos foram classificados por grupos, de acordo com sua eficácia (Quadro 1):

Quadro 1 – Grupos de medicamentos, OMS.

GRUPO	EFICÁCIA
A	Melhores desfechos Menor mortalidade
B	Melhores desfechos
C	Desfechos com impactos incertos

Fonte: Adaptada de Bark, C. M. *et al.*, 2024.

Atualmente, considerando um estudo que, em comparação com o tratamento padrão da TB multirresistente, demonstrou melhor eficácia do tratamento mais curto baseado na combinação de quatro medicamentos, a OMS recomenda os esquema de 6 meses sob terapia combinada de bedaquilina, pretomanida, linezolida e moxifloxacina<sup>2</sup>.

Apesar de significarem grandes avanços no cuidados desses pacientes, a maioria dos novos esquemas terapêuticos não pode ser usada em pacientes com resistência a um dos medicamentos<sup>2</sup>. Neste sentido, com base em novos ensaios clínicos com resultados exitosos, a OMS, considerando os pacientes com resistência às fluoroquinolonas (ex. moxifloxacina), passou a recomendar um esquema combinado de bedaquilina, pretomanida e linezolida, com duração de 6 meses<sup>2</sup>.

Outra alternativa de esquema terapêutico para pacientes com TB multirresistente e resistência às fluoroquinolonas foi indicada a partir de um estudo realizado na Índia, onde foi constatada uma taxa de 91% de sucesso do tratamento. A eficácia do tratamento foi obtida a partir da combinação de bedaquilina, delamanida e clofazimina, sob um regime de tratamento com duração de 6 meses<sup>2</sup>.

## Terapia direcionada ao hospedeiro

A terapia direcionada ao hospedeiro (TDH) consiste na estimulação da resposta imune como adjuvante à terapia medicamentosa,

objetivando oferecer um tratamento mais curto, melhorar a adesão do paciente e amenizar o dano tecidual do órgão afetado<sup>2</sup>.

Em tese, estimular a resposta imune do hospedeiro promoveria a eliminação da bactéria *M. tuberculosis* pelo sistema imune inato e reduziria o dano tecidual imunomediado. Contudo, os agentes imunomoduladores utilizados até o momento, como corticosteroides, inibidor de mTOR (everolimo), anti-inflamatório (auranofina), vitamina D e algumas citocinas (IL-2 e IFN- $\gamma$ ) não apresentaram sucesso na eliminação da bactéria<sup>2</sup>.

Diante do progresso de novos esquemas terapêuticos para o tratamento da TB, as TDHs precisarão focar na redução dos danos teciduais em vez de acelerar a eliminação do *M. tuberculosis*<sup>2</sup>.

## Tratamento da TB latente

Considera-se TB latente ou Infecção Latente da Tuberculose (ILT) quando o indivíduo é infectado pelo *M. tuberculosis* (bacilo de Koch), mas não tem manifestação da doença ativa<sup>6</sup>.

A fim de reduzir o risco de desenvolvimento da forma ativa e interromper a cadeia de transmissão da doença, a OMS, baseada em novas pesquisas, tem atualizado, constantemente, as diretrizes que norteiam os protocolos clínicos utilizados nos programas de controle da tuberculose em todo o mundo<sup>2</sup>.

Contudo, sem o desenvolvimento de uma vacina eficaz, inclusive contra todas as formas da doença, o manejo da TB latente continua através do tratamento preventivo de indivíduos expostos ao bacilo<sup>2</sup>. A terapia preventiva consiste no esquema semanal composto por isoniazida e rifampicina, durante 12 semanas<sup>2,6</sup>.

## 6. Considerações finais

Apesar dos tratamentos promissores em desenvolvimento e do êxito obtido pelos esquemas terapêuticos atualmente preconizados, os desafios encontrados pelas iniciativas de enfrentamento da TB apontam para a necessidade de adoção de medidas no sentido de fornecer suporte educativo, socioeconômico e nutricional para a população; melhorar a adesão ao tratamento por meio da redução do seu tempo, seleção de opções terapêuticas melhor toleradas e do manejo otimizado de das comorbidades; realização de ensaios clínicos que contemplem em sua amostra uma maior variedade de perfis de pacientes imunocomprometidos e vulneráveis à infecção pelo *M. tuberculosis*; e promover prevenção e o diagnóstico precoce; e intensificar os nossos esforços, a fim de otimizar o acesso da população aos benefícios da medicina moderna<sup>2</sup>.

## Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Tuberculose. Brasília, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose/tuberculose>

2. Approaches to Tuberculosis Treatment and Prevention. Annual Review of Medicine, v. 75, n. 1, p. 177–188, 29 jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-100622-024848>.
3. OMS. Organização Mundial de Saúde. OPAS pede que as Américas adotem tecnologias e tratamentos inovadores para eliminar a tuberculose. mar. 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/22-3-2024-opas-pede-que-americas-adotem-tecnologias-e-tratamentos-inovadores-para-eliminar>.
4. FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Tuberculose: SUS incorpora novo medicamento que reduz em 70% tempo de tratamento de casos resistentes. Rondônia, 2023. Disponível em: <https://www.rondonia.fiocruz.br/tuberculose-sus-incorpora-novo-medicamento-que-reduz-em-70-tempo-de-tratamento-de-casos-resistentes/>.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/tuberculose/prevencao>.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Tratamento da Infecção Latente pelo Mycobacterium Tuberculosis com Rifapentina + Isoniazida (3HP). Brasília, 2023. Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2023/tratamento\\_infeccao\\_latente\\_tuberculose\\_rifapentina\\_eletronico.pdf/viaw](https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2023/tratamento_infeccao_latente_tuberculose_rifapentina_eletronico.pdf/viaw).

## Equipe

- **Estagiário:**  
Francisco Leandro Rocha Liberato
- **Farmacêutica:**  
Dra. Ana Cláudia de Brito Passos
- **Orientadora:**  
Dra. Mirian Parente Monteiro