

## **TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE: O USO DE AGENTES IMUNOMODULADORES COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA**

RAYANE P. VOGADO<sup>1</sup>,  
LARYSSA M. R. ARAÚJO<sup>1</sup>,  
GABRIELE DURANTE<sup>1</sup>,  
JOÃO GABRIEL GOULART NEVES<sup>1</sup>,  
MÁRDEN E. MATTOS JÚNIOR<sup>2</sup>

### **RESUMO**

Apesar dos recentes avanços e descobertas envolvendo o comportamento entre o patógeno e o hospedeiro e da identificação de diversos alvos terapêuticos para o tratamento da tuberculose, a infecção causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MT) continua sendo uma ameaça global à saúde, principalmente pelo surgimento e disseminação de novas cepas de MT multirresistentes e uma baixa taxa de sucesso pós-terapêutica. Diante disso, novas vertentes científicas buscam por novas alternativas de tratamento, mais eficazes e de menor custo, na tentativa de reduzir os efeitos colaterais e óbitos causados pelas cepas multirresistentes. Com esse fim, o uso de agentes imunomoduladores como terapias direcionadas ao hospedeiro (HDTs), tem se apresentado como uma promissora linha de intervenção, que tem como alvo a modulação e retificação de algumas vias biológicas do hospedeiro para gerar resposta imune.

**Palavras-chaves:** Tuberculose, Imunomoduladores, *Mycobacterium tuberculosis*.

### **ABSTRACT**

Despite recent advances and discoveries involving the behavior between the pathogen and the host and the identification of several therapeutic targets for the treatment of tuberculosis, the infection caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MT) remains a global threat to health, mainly due to the emergence and dissemination of new multidrug-resistant MT strains and a low post-therapeutic success rate. In view of this, new scientific perspectives are looking for new, more effective and lower-cost treatment alternatives, in an attempt to reduce the side effects and deaths caused by multidrug-resistant strains. To this end, the use of immunomodulatory agents such as host-directed therapies (HDTs) has been presented as a promising line of intervention, which targets the modulation and rectification of some host biological pathways to generate an immune response.

**Keywords:** Tuberculosis, Immunomodulators, *Mycobacterium tuberculosis*.

---

<sup>1</sup>Acadêmico do curso de medicina do Centro Universitário Atenas – UniAtenas.

<sup>2</sup>Docente do Centro Universitário Atenas – UniAtenas / E-mail: marden.professor@uniatenas.edu.br

## INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, um terço da população mundial alberga o bacilo da tuberculose, sendo considerado o mais grave problema de saúde pública do mundo. A infecção é causada pela bactéria da espécie *Mycobacterium tuberculosis*, um bacilo aeróbio intracelular que inicia seu processo de infecção pelas vias aéreas, alojando-se no interior de macrófagos pulmonares, desencadeando assim uma reação granulomatosa crônica, que na grande maioria da população, confere resistência. O tratamento da tuberculose drogaresistente (TB DR) é um dos maiores desafios para o controle da doença no mundo, especialmente a que envolve resistência à rifampicina, isolada ou combinada a outros fármacos, pois se trata do medicamento mais ativo contra o bacilo da TB. A tuberculose multirresistente (MDR-TB) representa um dos variados padrões de resistência da TB DR, sendo definida internacionalmente como a infecção causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* que seja resistente a, pelo menos, isoniazida e rifampicina (BARROSO et al, 2003; PRASAD et al, 2018).

Anualmente, estima-se o surgimento de 500 mil novos casos de TB resistente à rifampicina no mundo, dos quais 78% correspondem a MDR-TB (BRASIL, 2021; VELÁSQUEZ et al, 2018). A partir disso, tratamentos mais longos e conseqüentemente mais caros passaram a se tornar rotineiros quando se trata da tuberculose, uma vez que esquemas sem a rifampicina na sua composição, seja por resistência ou por intolerância, requerem o uso de fármacos de segunda linha, o que resulta em um tratamento com duração mais prolongada, com maior potencial de toxicidade e de pior prognóstico (CAMINERO et al, 2017).

Segundo o DATASUS, entre os anos de 2010 e 2022, foram registrados 1.111.527 casos de tuberculose no Brasil. Desse valor, o teste de sensibilidade identificou 687.201 como ignorados e brancos; 13.322 como em andamento; 313.009 como não realizados; 88.283 como sensíveis e, por fim, 9.712 como resistentes há pelo menos um fármaco da primeira linha de tratamento para TB. Vale ressaltar que desses 9.712 casos, 35,6% apresentaram exclusivamente resistência a Isoniazida, 14,1% apresentaram exclusivamente resistência à Rifampicina, 23,1% apresentaram resistência a Isoniazida e Rifampicina e 27,2% apresentaram resistência a todas as drogas que compõem a primeira linha de tratamento da TB comum. Diante disso, conclui-se que os casos de resistência perfazem 0,87% do total de casos de tuberculose, registrados no período. Sendo o ano de 2017, o mais expressivo, totalizando 1,32% para a mesma relação (BRASIL, 2021).

O desenho de esquema terapêutico para TB DR deve contar com pelo menos quatro fármacos efetivos (nunca usados anteriormente ou com elevada probabilidade de que sejam sensíveis), de acordo com a classificação dos medicamentos, contendo pelo menos dois fármacos essenciais (com capacidade bactericida e esterilizante), mais dois fármacos acompanhantes (ação protetora aos essenciais contra a resistência adquirida) (CAMINERO et al, 2017).

Todavia, devido ao crescente número de casos de MDR-TB, há uma constante necessidade de modificação e melhoria nas bases terapêuticas pré-estabelecidas para a doença, uma vez que, nesses casos específicos, o patógeno se apresenta resistente a um ou mais fármacos do tratamento padrão de TB, sendo responsável por mais de 10% das mortes relacionadas à doença ao redor do mundo (ZUMLA et al, 2016; PRASAD et al, 2018).

Nesse contexto, foram estabelecidas diversas abordagens terapêuticas em casos confirmados ou suspeitos de MDR-TB, sendo uma delas as Terapias Direcionadas ao Hospedeiro (HDTs). O uso de agentes imunomoduladores como HDTs para o tratamento da TB tem surgido como mecanismo de melhora do curso clínico da doença, com base em experiências anteriores com outras doenças infecciosas e, também, com o câncer. Conforme são capazes de neutralizar a resposta inflamatória excessiva e reduzir a proliferação do Mtb, ao mesmo tempo em que facilitam o reparo tecidual (RAO MUVVA et al, 2021; MAPHASA et al, 2021; ZUMLA et al, 2016).

## **MÉTODOS**

Esta é uma Revisão Sistemática da Literatura que teve por objetivo reunir estudos semelhantes e sintetizar evidências a respeito da potencialidade do uso de agentes imunomoduladores no tratamento da MDR-TB. Esta seleção teve como foco, estrategicamente, os descritores “multidrug-resistant tuberculosis”, “host-directed therapies”, “antimicrobial therapy” e “immunomodulators”, sendo incluídos artigos completos em língua inglesa e língua portuguesa, compreendidos entre os anos de 1995 a 2022.

Para tanto, considerou-se critérios de inclusão: publicações coerentes ao período indicado e foram excluídos àqueles que apresentavam dados incompletos ou que não englobam de maneira pertinente o tema proposto.

## VARIÁVEIS CLÍNICAS NA TUBERCULOSE E RESISTÊNCIA MICROBIANA

A TB pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. Em saúde pública, a espécie mais importante é a *M. tuberculosis*, conhecida popularmente como bacilo de Koch (BK). É um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), aeróbio, com parede celular rica em lipídios (ácidos micólicos e arabinogalactano), o que lhe confere baixa permeabilidade, reduz a efetividade da maioria dos antibióticos e facilita sua sobrevivência nos macrófagos (ROSSMAN; MACGREGOR, 1995).

O *M. tuberculosis* é transmitido por via aérea, de uma pessoa com TB pulmonar ou laríngea, que elimina bacilos no ambiente (caso fonte), a outra pessoa, exalando aerossóis oriundos da tosse, fala ou espirro (BRASIL, 2019).

O risco de adoecimento, isto é, a progressão para a TB ativa após infecção, depende de fatores endógenos, em especial da integridade do sistema imune. O maior risco de adoecimento para a TB descrito é a infecção pelo HIV e a relação sinérgica observada entre ambos. Dentre outros fatores conhecidos, destacam-se o tempo decorrido da infecção ao desenvolvimento de TB ativa (maior risco de adoecimento nos primeiros dois anos após exposição), a idade menor que dois anos ou maior que 60 anos e a presença de determinadas condições clínicas (doenças e/ou tratamentos imunossupressores) (BRASIL, 2019).

Ao chegarem ao interior do pulmão, os bacilos serão fagocitados pelos macrófagos alveolares e pelos pneumócitos tipo II. Após a fagocitose do bacilo, inicia-se, dentro do citoplasma do macrófago, um mecanismo de fusão do fagossoma que contém o *M. tuberculosis* com um lisossoma. Dentro do fagolisossoma, o ambiente é hostil para o bacilo, que sofre a ação do pH ácido e de intermediários reativos de oxigênio (ROIs) e de nitrogênio (RNIs), de enzimas lisossômicas, de peptídeos tóxicos e do interferon gama (IFN- $\gamma$ ) (PROCÓPIO, 2014).

Por outro lado, o bacilo da tuberculose é dotado de mecanismos para sobreviver à fusão dos fagolisossomas. A glicoproteína lipoarabinoman (LAM), presente na superfície do bacilo, inibe a ação de compostos intermediários de formas reativas do oxigênio e diminui a produção de citocinas inflamatórias. Mais ainda, as estratégias utilizadas pelo bacilo incluem, também, inibição do processo de fusão, inativação das enzimas lisossômicas, modificações no fagolisossoma, que facilitam a sobrevivência e a replicação do bacilo e sua fuga para o citoplasma do macrófago (PROCÓPIO, 2014).

Como resultado da ação desses complexos mecanismos antagônicos, parte dos bacilos será destruída dentro dos fagolisossomas e outra parte será capaz de sobreviver e mesmo de se multiplicar dentro dos macrófagos (PROCÓPIO, 2014).

Após fagocitar o *M. tuberculosis*, o macrófago libera quimiocinas que atraem e ativam monócitos, neutrófilos, linfócitos e outras células inflamatórias, que se conjugam visando à destruição do bacilo. No grupo das que potencializam as defesas do hospedeiro, podem-se citar o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que induz RNIs e a necrose de caseificação, e o IFN- $\gamma$ , que torna os macrófagos mais letais para o *M. tuberculosis*. Por outro lado, há entre elas citocinas que levam à formação do fator beta transformador de crescimento (TGF- $\beta$ ), que inibe a ativação do macrófago, a proliferação de linfócitos T e regula negativamente o IFN- $\gamma$ , assim como o TNF- $\alpha$  e a interleucina-10 (IL-10), que inibem a ativação macrofágica, reduzindo as defesas contra o bacilo (PROCÓPIO, 2014).

O papel do linfócito T na resposta imune contra o *M. tuberculosis* ainda não está totalmente esclarecido, principalmente a relação entre a manutenção da produção de IFN- $\gamma$  e IL-10. Aparentemente, os linfócitos T CD4<sup>+</sup> são os mais importantes na defesa imune contra o bacilo, secretando citocinas lesivas ao *M. tuberculosis* e induzindo a produção de óxido nítrico (NO) pelo macrófago. Os linfócitos T CD4<sup>+</sup> são divididos fenotípicamente em Th1 e Th2. As células Th1 produzem IFN- $\gamma$  e IL-12 e ativam células inflamatórias e fagocíticas capazes de inibir o crescimento de bactérias patogênicas. Há indícios de que o IFN- $\gamma$  seja uma das principais interleucinas associadas à resposta protetora durante a infecção por micobactérias. Aparentemente, as citocinas Th2 (IL-4, 5 e 13, principalmente) estão ligadas ao adoecimento por tuberculose, e as IL-12 e 18 regularizam o fenótipo da resposta imune para o braço Th1, favorecendo o hospedeiro (PROCÓPIO, 2014).

Os linfócitos T CD8<sup>+</sup> também participam da resposta imune à infecção por *M. tuberculosis*, produzindo citocinas de ação semelhante à do T CD4<sup>+</sup>. Com o desenvolvimento da imunidade celular, o centro do granuloma sofre um processo de necrose de caseificação. O meio onde há necrose inibe a atividade bacilar, deprimindo sua atividade metabólica que fica dormente, condição na qual pode sobreviver por décadas. Mesmo deprimindo seu metabolismo, o bacilo pode proliferar dentro do granuloma e reativar a infecção posteriormente. É a capacidade imunológica equilibrada do indivíduo (definida tanto por codificações genéticas, como por infecções tuberculosas anteriores, ou por determinadas doenças ou situações imunodepressoras, ou pelo uso de medicação imunomoduladora) que irá determinar se a infecção será interrompida ou prosseguirá, gerando doença (PROCÓPIO, 2014).

Estima-se que 10% das pessoas que foram infectadas pelo *M. tuberculosis* adoeçam: 5% nos dois primeiros anos após a infecção e 5% ao longo da vida, caso não recebam o tratamento preventivo preconizado. A TB primária, aquela que ocorre logo após a infecção, é comum em crianças até os dois anos que não foram vacinadas pela BCG (bacilo de Calmette & Guérin) e em pacientes com condições imunossupressoras. Habitualmente, é uma forma grave, porém com baixo poder de transmissibilidade. Em outras circunstâncias, o sistema imune é capaz de contê-la, pelo menos temporariamente. Os bacilos podem permanecer como latentes (infecção latente pelo *M. tuberculosis* – ILTB) por muitos anos até que ocorra a reativação, produzindo a chamada TB pós-primária (ou secundária) (BRASIL, 2019).

Vale ressaltar que na resistência adquirida ou secundária, o desenvolvimento da TB resistente ocorre durante o tratamento, após a exposição/infecção por bacilo sensível. Resultado de regime de tratamento inadequado ou incompleto para tuberculose, com a seleção de bacilos mutantes resistentes, é consequência de monoterapia ou encoberta por medicamentos ineficazes para a cepa que o paciente apresenta. Mutações naturais do *M. tuberculosis* a mais de um fármaco são raras e, como consequência, o esquema de tratamento para TB sensível composto por pelo menos quatro fármacos (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol - RHZE) é eficaz, quando realizado de maneira adequada. O uso irregular dos medicamentos, assim como os abandonos frequentes, são as principais causas da TB DR adquirida (BRASIL, 2019).

Já a resistência primária resulta da exposição à tuberculose drogarresistente, com consequente infecção por bacilos resistentes, em pessoas nunca antes tratadas para tuberculose. A transmissão da TB DR ocorre de maneira semelhante à da TB sensível. A alta prevalência de TB DR no ambiente aumenta o risco de transmissão de cepas resistentes na comunidade. A falta de diagnóstico adequado e consequentes tratamentos tardios contribuem para a transmissão da TB DR. Ambientes mal ventilados, unidades de saúde sem controle de infecção, assim como aglomerados de pessoas contribuem para a transmissão da TB resistente primária (WHO, 2015).

## **TERAPIAS DIRECIONADAS AO HOSPEDEIRO (HDT) COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA**

O tratamento consolidado em tuberculose tem sido amplamente discutido na maioria das comunidades científicas ao redor do mundo, especialmente por conta do aumento no número de cepas resistentes aos fármacos de primeira e segunda escolha no tratamento para a doença. No Brasil, entre 2015 e 2020 foram diagnosticados 7.749 casos de MDR-TB, dos quais somente 51,1% tiveram resposta ao tratamento disponibilizado. Além disso, os dados

evidenciados pelo DATASUS revelam uma forte subnotificação desses casos, mas também uma tendência cada vez maior para o aumento desse padrão da doença: 913 casos de MDR-TB foram notificados em 2020, um aumento considerável quando comparado aos anos anteriores (BRASIL, 2021).

Em casos confirmados ou suspeitos de MDR-TB, existem várias possibilidades terapêuticas sendo desenvolvidas e testadas, algumas são padronizadas de acordo com os mecanismos de determinadas instituições, outras são empíricas e outras são individualizadas e pensadas de acordo com o quadro específico e o desenvolvimento do paciente. Dentre essa ampla gama de opções, as que mais geram atenção são as chamadas Terapias Direcionadas ao Hospedeiro (HDTs), uma via promissora de intervenção que possui como alvo a modulação e retificação de vias biológicas do hospedeiro para gerar resposta imunológica. Considerando todas as limitações e os cenários clínicos que envolvem a MDR-TB, as HDTs se mostram bastante eficazes na contenção de danos, melhoria dos prognósticos e na redução da resposta inflamatória excessiva, além da capacidade de reduzir a proliferação do *Mtb*. (RAO MUVVA et al, 2021; MAPHASA et al, 2021; ZUMLA et al, 2016)

O uso de agentes imunomoduladores como HDTs para o tratamento da TB tem surgido como mecanismo de melhora do curso clínico da doença, com base em experiências anteriores com outras doenças infecciosas e, também, com o câncer. Com base nisso, uma das possibilidades estudadas de HDTs é o uso de uma terapia anticitocinas no manejo clínico da MDR-TB, uma vez que a liberação descontrolada de citocinas pró-inflamatórias, como: IL-6, TNF- $\alpha$ , VEGF e IFN- $\alpha\beta$ , bem como a IL-4 anti-inflamatória, levam a doença pulmonar grave e podem aumentar o dano contínuo do parênquima pulmonar, a morte celular e a hiperinflamação local, levando a uma imunopatologia destrutiva e a piora do quadro clínico dos pacientes com TB (ZUMLA et al, 2016; PARK et al, 2021).

Nesse contexto, é importante lembrar que o *Mtb* geralmente reside em fagossomos de macrófagos dos alvéolos pulmonares e usam a fagocitose celular do hospedeiro como mecanismo para sobrevivência e replicação, porque a partir disso entram os diferentes agentes imunomoduladores que podem contribuir para a redução da mortalidade dos pacientes com MDR-TB: cada tipo de agente imunomodulador vai atuar em uma etapa específica do combate ao agente infeccioso. O ácido valpróico pode permitir uma aceleração do processo de xenofagia, priorizando a fusão do fagolisossomo no citosol, facilitando a morte bacteriana por hidrolases lisossômicas ácidas e aumentando a cadeia de citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-6 e TNF-alfa, capazes de gerar piora no quadro do paciente. Quando o estímulo à inflamação é

excessivo, a hiperinflamação leva a destruição alveolar e consequente perda do tecido pulmonar viável (ZUMLA et al, 2015).

A IL-6, especialmente, é um fator reconhecidamente importante na exacerbação da TB e, portanto, é um dos principais candidatos a bloqueio clínico quando se trata de HDTs. Em testes realizados com camundongos, o bloqueio do receptor de IL-6 foi capaz de reduzir a carga de Mtb pulmonar, além de cursar com patologia mais branda e sem exacerbação. Atualmente, os anticorpos monoclonais que inibem essa via inflamatória já são aprovados e reconhecidos no tratamento de outras doenças imunomediadas como a doença de Castleman, mostrando que sua eficácia pode facilmente ser utilizada como tratamento para casos de MDR-TB (MAPHASA et al, 2021; ZUMLA et al, 2016; PARK et al, 2021).

Em outras tentativas de neutralização de citocinas, um resultado bastante marcante foi o de que altas concentrações de Lipoxina A4 podem causar imunossupressão e, conseqüentemente, aumentar a morte celular pulmonar. Para reduzir esse efeito, foi demonstrado que o equilíbrio entre as concentrações de Lipoxina A4 e Leucotrieno B4 é responsável por controlar a liberação subsequente de TNF-alfa, reduzindo e neutralizando a inflamação aguda pulmonar em pacientes portadores de TB. Esse resultado pôde ser encontrado com a associação de drogas não antibióticas no tratamento, como AAS e Ibuprofeno, anti-inflamatórios não esteroidais (RAO MUVVA et al, 2021; MAPHASA et al, 2021; ZUMLA et al, 2016).

Existem alguns medicamentos clinicamente aprovados que atuam na imunomodulação do hospedeiro e ajudam a reduzir a hiperinflamação e necrose na MDR-TB, dentre eles: Verapamil que atua reduzindo o efluxo de cálcio do citosol celular, gerando vasodilatação e reduzindo a inflamação; Aspirina e Ibuprofeno que atuam na regulação dos níveis de TNF-alfa através da modulação de LXA4/LTB4, atuam também no controle imunopatológico da doença e melhoram significativamente a possibilidade de sobrevivência; Talidomida que age como inibidor de crescimento dos vasos sanguíneos e redução da produção de TNF-alfa; Imatinibe que possui efeito anti-proliferativo em células que expressam fatores tumorais; Ácido Valpróico e Vorinostat que atuam na xenofagia e apresentação de antígenos; Clofazimina que atua na indução de apoptose através da liberação de moléculas imunomoduladoras e antígenos, modulando a Caspase-3 e alguns outros mediadores; e Diazoxide que atua na regulação do efluxo de Potássio para o citosol celular, além de ativar células T de defesa (ZUMLA et al, 2015; PARIDA et al, 2015).

Muitos autores definem as HDTs como uma estratégia de exploração da inflamação, uma vez que para a MDR-TB e outras doenças o que define o melhor prognóstico é um

equilíbrio entre a resposta pró-inflamatória e a resposta anti-inflamatória. Em alguns momentos, como no início do combate ao Mtb, a resposta inflamatória é de extrema importância e atua contribuindo para a destruição do material genético do agente infeccioso, pelos mecanismos de piroptose e xenofagia, principalmente, eliminando inclusive alguns reservatórios bacterianos latentes. O uso de agentes anticitocinas vem para evitar que a cascata inflamatória seja exacerbada e ultrapasse o que é benéfico para o hospedeiro.

## CONCLUSÃO

Apesar do aumento de casos de MDR-TB, as propostas de manejo e tratamento ainda se mostram falhas e inconclusivas. A baixa testagem e a subnotificação dos casos deixa dúvidas acerca da quantidade exata de casos da doença, aumentando o risco do uso de uma terapia medicamentosa falha, elevando o potencial de mortalidade. Todavia, o surgimento das HDTs como adjuvantes do tratamento da MDR-TB parece promissor, mas ainda com poucos resultados apresentados e explorados. Sabe-se que o tipo de resposta imune associada à uma resposta inflamatória equilibrada, é de extrema importância para um melhor prognóstico e, cada caso, deve ser analisado individualmente, principalmente considerando todos os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença. Alguns imunomoduladores como os inibidores de TNF-alfa, IL-6, IL-4 e COX 1 e 2 são potencialmente eficazes, mas as medicações que promovem essa inibição devem ser utilizadas com cautela, porque podem levar a efeitos colaterais indesejados e ainda não completamente conhecidos. Medicações como aspirina, ibuprofeno, verapamil e os demais citados, quando associados ao tratamento comum de tuberculose pulmonar conseguem se destacar e aumentar a sobrevida, no entanto, o caminho para definir o melhor protocolo de tratamento para a doença multirresistente ainda é obscuro e cheio de questionamentos.

## REFERÊNCIAS

1. BARROSO, ELIZABETH CLARA et al. **Fatores associados aos tratamentos inadequados em grupo de portadores de tuberculose multirresistente**. *Jornal de Pneumologia*, v. 29, n. 6, p. 350-357, 2003.
1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde,

- Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <[https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil\\_2\\_ed.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf)> Acesso em 22 de outubro de 2022.
2. BRASIL, Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Tuberculose 2021**. Número Especial, Mar. 2021. Disponível em: <[https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/24/boletim-tuberculose-2021\\_24.03](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/24/boletim-tuberculose-2021_24.03)>. Acesso em 23 de outubro de 2022.
  3. CAMINERO, JOSÉ A. et al. **Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos**. *Archivos de Bronconeumología*, v. 53, n. 9, p. 501-509, 2017.
  4. MAPHASA, RETSEPILE E.; MEYER, MERVIN; DUBE, ADMIRE. **The macrophage response to mycobacterium tuberculosis and opportunities for autophagy inducing nanomedicines for tuberculosis therapy**. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, p. 915, 2021.
  5. PARIDA, S K et al., **Totally drug-resistant tuberculosis and adjunct therapies**. *Journal of internal medicine* vol. 277,4: 388-405, 2015.
  6. PARK, HYUN-EUI et al. **Understanding the Reciprocal Interplay Between Antibiotics and Host Immune System: How Can We Improve the Anti-Mycobacterial Activity of Current Drugs to Better Control Tuberculosis?**. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 2539, 2021.
  7. PRASAD, RAJENDRA; GUPTA, NIKHIL; BANKA, AMITABH. **Multidrug-resistant tuberculosis/rifampicin-resistant tuberculosis: Principles of management**. *Lung India: official organ of Indian chest society*, v. 35, n. 1, p. 78, 2018.
  8. PROCÓPIO, MARIA JOSÉ. **Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço**. Editora Fiocruz, 2014.
  9. RAO MUVVA, JAGADEESWARA et al. **Immunomodulatory agents combat multidrug-resistant tuberculosis by improving antimicrobial immunity**. *The Journal of infectious diseases*, v. 224, n. 2, p. 332-344, 2021.
  10. ROSSMAN, M. D.; MACGREGOR, R. **Introduction and brief history**. 1. ed. Philadelphia: McGraw-Hill, 1995.
  11. VELÁSQUEZ, GUSTAVO E. et al. **Efficacy and safety of high-dose rifampin in pulmonary tuberculosis. A randomized controlled trial**. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 198, n. 5, p. 657-666, 2018.
  12. ZUMLA, ALIMUDDIN et al. **Inflammation and tuberculosis: host-directed therapies**. *Journal of Internal Medicine*, v. 277, n. 4, p. 373-387, 2015.
  13. ZUMLA ALIMUDDIN et al. **Potential of immunomodulatory agents as adjunct host-directed therapies for multidrug-resistant tuberculosis**. *BMC medicine*, v. 14, n. 1, p. 1-12, 2016.

14. World Health Organization (WHO). **Global Tuberculosis Report - 2015**. [Internet] Geneva: WHO; 2015. Disponível: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1)>. Acesso em: 19 de julho de 2022.