RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE INVESTIGAÇÕES *IN VITRO* VOLTADAS PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE RESISTENTE E MULTIDROGA-RESISTENTE

SYSTEMATIC REVIEW ON IN VITRO INVESTIGATIONS AIMED AT THE TREATMENT OF RESISTANT AND MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

Camila de Santana Marinho[1], Andrezza Rodrigues de Souza[2], Rachel Rocha Pinheiro Machado[3]

e211852
https://doi.org/10.47820/recima21.v2i11.852

RESUMO

Introdução: A tuberculose é causada por variantes da espécie *Mycobacterium tuberculosis*, acometendo principalmente indivíduos imunocomprometidos. Neste sentido, o bacilo da tuberculose em suas formas multidroga-resistente (MDR) e extremamente droga-resistente (XDR) tem feito um número cada vez maior de vítimas. É possível hoje nos depararmos com uma literatura vasta que busca exatamente ampliar esse espectro de possibilidades terapêuticas, entretanto, um panorama sobre as descobertas atuais se faz necessário. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistematizada utilizando estudos desenvolvidos sobre este assunto, a fim de contribuir para a construção de um direcionamento das possibilidades terapêuticas mais promissoras. **Método:** Revisão sistematizada utilizando estudos desenvolvidos *in vitro* com cepas MDR-TB e XDR-TB, a partir da base de dados MedLine com a seguinte frase de pesquisa: (MDR OR XDR) AND tuberculosis AND (activity OR anti) AND *in vitro*. **Resultados e Discussão**: foi possível identificar uma clara e discrepante ênfase à busca por possibilidades terapêuticas contra a tuberculose causada pela cepa MDR de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), quando comparada ao número de investigações contra a cepa XDR de MTB. Ocupando a primeira posição de substâncias investigadas contra MDR, identificamos a categoria "novas drogas". **Conclusão:** O panorama evidenciado neste estudo revelou que as muitas investigações *in vitro* têm sido realizadas no sentido de se buscar alternativas para o tratamento da TB-MDR, ficando a TB-XDR com menor número de estudos e consequentemente, menor chance de desenvolvimento de drogas para seu tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: MDR-TB. XDR-TB. In-vitro. Drogas

ABSTRACT

Introduction: *Tuberculosis is caused by variants of the Mycobacterium tuberculosis species, mainly affecting immunocompromised individuals. In this sense, the tuberculosis bacillus in its multi-resistant (MDR) and extremely resistant (XDR) forms has claimed a growing number of victims. Today it is possible to find a vast literature that seeks precisely to expand this spectrum of therapeutic possibilities; however, an overview of current discoveries is needed.* ***Objective:*** *to carry out a systematic review based on the studies developed on the subject, in order to contribute to the construction of a direction for the most promising therapeutic possibilities.* ***Method:*** *Systematized review using in vitro studies with MDR-TB and XDR-TB strains from the MedLine database with the following search: (MDR OR XDR) AND tuberculosis AND (activity OR anti) AND in vitro.* ***Results and Discussion:*** *it was possible to identify a clear and conflicting emphasis on the search for therapeutic possibilities against tuberculosis caused by the MDR strain of Mycobacterium tuberculosis (MTB), when compared to the number of investigations against the XDR strain of MTB. Taking the first position of substances investigated against MDR, we identified the category "new drugs".* ***Conclusion:*** *The panorama presented in this study was that many in vitro investigations have been carried out in order to seek alternatives for the treatment of MDR-TB, leaving XDR-TB with fewer studies and, consequently, less chance of developing drugs for its treatment.*

KEYWORDS: *MDR-TB. XDR-TB. In-vitro. Medicines*

[1] Estudante de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA/JF
[2] Bióloga, Mestre em Comportamento Animal pela UFJF - Docente da FEVRE - Fundação Educacional Volta Redonda-RJ
[3] Bióloga - UFJF, Mestre em Patologia - UFF, Doutora em Ciências (Biotecnologia) - UFRJ, Docente na Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde - SUPREMA/JF- MG - Brasil

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

1- INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é causada por variantes da espécie *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), também conhecida como Bacilos de Koch (BK), acometendo principalmente indivíduos imunocomprometidos. Apesar do tratamento contra essa bactéria ser bastante efetivo na maioria dos casos, alguns indivíduos são acometidos pelas formas resistentes aos tratamentos já padronizados[1]. Neste sentido, o bacilo da tuberculose em suas formas multidroga-resistente (MDR) e extremamente droga-resistente (XDR) tem feito um número cada vez maior de vítimas.

A MDR-TB é a forma da tuberculose causada por cepas resistentes a Rifampicina e a Isoniazida, sendo ambas as drogas consideradas como de primeira linha para o tratamento da infecção causada pelo BK. A XDR-TB é a forma da tuberculose causada por cepas resistentes a Rifampicina e a Isoniazida com resistência adicional a todas as drogas da classe das fluoroquinolonas e a pelo menos uma dentre as três drogas injetáveis de segunda linha utilizadas no tratamento contra a infecção pelo BK. As drogas injetáveis de segunda linha utilizadas no tratamento da infecção causada pelo BK são a Amicacina, Capreomicina e a Canamicina. As drogas pertencentes à classe das fluoroquinolonas utilizadas no tratamento da infecção causada pelo BK são o Ciprofloxacino, Levofloxacino, Ofloxacino, Delafloxacino, Gemifloxacino e o Norfloxacino[2].

É possível hoje nos depararmos com uma literatura vasta que busca ampliar o espectro de possibilidades medicinais contra esses casos específicos de tuberculose, entretanto, um panorama sobre as descobertas atuais se faz necessário para que novas investigações sejam melhores conduzidas. Assim, o presente estudo pretende realizar uma revisão sistematizada com base nas pesquisas desenvolvidas envolvendo apenas ensaios *in vitro* sobre este assunto a fim de contribuir para a realização de novos estudos.

2- MATERIAL E MÉTODO

2.1 – DA REVISÃO

Foi aplicada à base de dados MedLine a seguinte frase de pesquisa: (mdr OR xdr) AND tuberculosis AND (activity OR anti) AND *in vitro*. No periodo de 01 de Junho de 2013 a 17 de Janeiro de 2020. Foram excluídos artigos que não envolveram a investigação de substâncias para o tratamento das formas resistentes da tuberculose (MDR e/ou XDR) in vitro e/ou que não identificarem uma Concentração Inibitória Mínima (CIM). O processo de seleção e classificação dos estudos envolveu a aplicação de dois checklists (Figuras 1 e 2):

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Figura 1: Check-list usado para a seleção de artigos:

Check-list 1 Aplicado para seleção inicial dos estudos		
	Sim	Não
1- O estudo realizou ensaios in vitro?		
2- As micobactérias investigadas eram capazes de promover tuberculose multidrogra resistente ou extramente droga-resistente?		

Após a seleção dos artigos, para caracterização de cada estudo, foi realizada a aplicação do Check-list 2 (Figura 2):

Figura 2: Check-list 2 usado para caracterização de cada estudo selecionado

Check-list 2 usado para caracterização de cada estudo selecionado		
	SIM	NÃO
1- O valor de CIM foi determinado?		
	Classificar cada estudo de acordo com o material testado e coletar o respectivo valor da CIM.	
2- Utilize a seguinte legenda para classificar os materiais testados: derivados de plantas (1), ou droga de uso recorrente na medicina (2), ou substância nova (3), ou outras (4)		

2.2 – DO TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Foram realizadas análises descritivas de todos os dados. Inicialmente foram calculadas as frequências e porcentagens de estudos e de substâncias em cada categoria, em seguida os dados referentes às respectivas CIM foram catalogadas para as substâncias testadas em cada estudo. As

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

análises foram realizadas com auxílio do programa R (R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.)

3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 98 estudos a partir da aplicação do checklist 1 (Figura 1) e 609 substâncias foram identificadas nestes estudos com a aplicação do checklist 2 (Figura 2).

Em relação ao número de estudos selecionados que avaliaram atividade contra MDR, foram identificados 98 trabalhos, sendo que o número de substâncias testadas contra esta cepa foi 529. Por outro lado, contra XDR, verificamos um número de estudos menor (n= 24), nos quais houve a testagem de 80 substâncias (Figura 3).

Figura 3. Distribuição de frequências (F) das categorias de substâncias classificadas pelo Checklist 2 e testadas *in vitro* contra MDR-TB e XDR-TB.

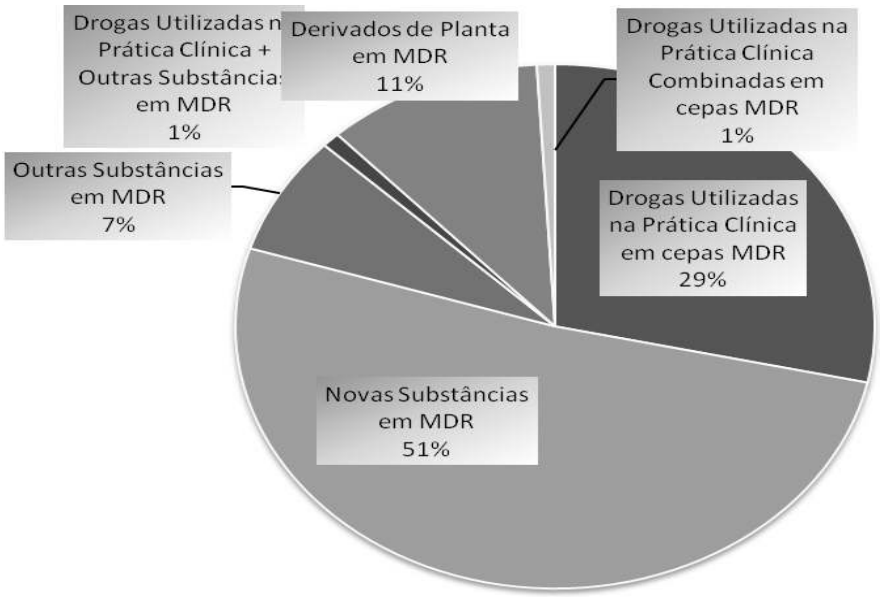
Grupo	Número de categorias identificadas e (F(r) (%))	Número de substâncias presentes em cada categoria e (F(r) (%))	Relação Número de Substâncias / N. de testes em cada categoria
Drogas Utilizadas na Prática Clínica em cepas MDR	31 (23.3%)	35 (5.7%)	1.1
Novas Substâncias em MDR	56 (42,1%)	413 (67,8%)	7.4
Outras Substâncias em MDR	8 (6,0%)	21 (3,4%)	2.6
Drogas Utilizadas na Prática Clínica + Outras Substâncias em MDR	1 (0,8%)	4 (0,7%)	4
Derivados de Planta em MDR	12 (9,0%)	54 (8,9%)	4.5
Drogas Utilizadas na Prática Clínica Combinadas em cepas MDR	1 (0,8%)	2 (0,3%)	2
Drogas Utilizadas na Prática Clínica em Cepas XDR	6 (4,5%)	9 (1,5%)	1.5
Derivados de Plantas em XDR	5 (3,8%)	18 (3,0%)	3.6
Outras Substâncias em XDR	2 (1,5%)	3 (0,5%)	1.5
Novas Substâncias em XDR	11 (8,2%)	50 (8,2%)	4.5
Total de classificações	133 (100,0%)	609 (100,0%)	
Total em cepas MDR	109 (82,0%)	529 (86,8%)	
Total cepas XDR	24 (18,0%)	80 (13,2%)	

Nota: O valor total de classificações (n=133) superou o total de estudos encontrados (n=98), porque em um mesmo artigo foram testadas substâncias classificadas em mais de uma categoria segundo nosso checklist 2. Dessa forma, os valores relativos também sofreram um ajuste de acordo com o total de classificações (n=133).

Em relação ao número de estudos contra MDR, as categorias “Novas Substâncias” (42.1%) e “Drogas Utilizadas na Prática Clínica” (23.3%) foram identificadas como as mais prevalentes, sendo que o maior número de ensaios foi verificado na categoria “Novas Substâncias” totalizando 413 diferentes substâncias testadas, o equivalente a 67.8% (Figura 3 e Figura 4).

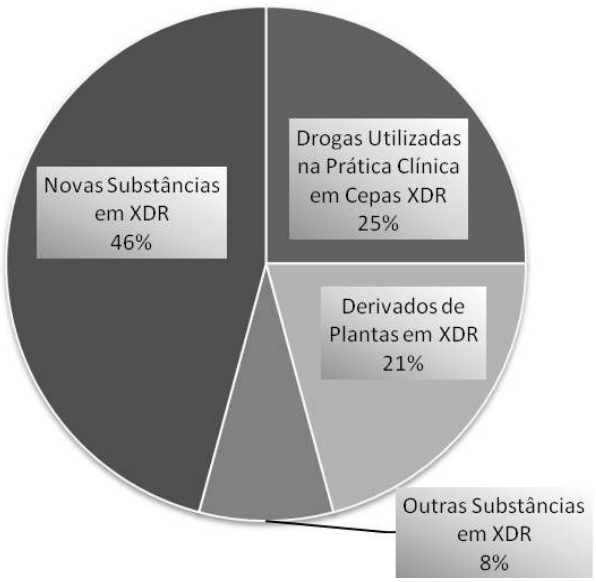
RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Figura 4: Distribuição dos estudos que testaram drogas contra a MDR de acordo com as categorias descritas no check-list 2



Em relação às demais categorias para MDR e XDR, reunimos as informações nas Figuras 4 e 5 com a finalidade de facilitar a visualização comparativa destas informações.

Figura 5: Distribuição dos estudos que testaram drogas contra a XDR de acordo com as categorias descritas no check-list 2



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

De maneira geral, podemos perceber um maior número de investigações contra MDR que XDR, como já foi demonstrado, entretanto, esse número talvez tenha sido tão menor que o da MDR devido à falta de clareza de alguns estudos sobre a cepa que utilizavam nas investigações, pois os mesmos não classificavam as cepas como XDR, nem apresentavam os testes de susceptibilidade contra todas as fluoroquinolonas, condição ímpar à classificação de uma cepa de MTB como XDR, além é claro, da resistência à Rifampicina e Isoniazida.

Comparando a relação [R = (relação número de substâncias) /(número de estudos)] da Tabela 1, identificamos que a categoria "Derivados de Plantas" (R_{mdr}= 4.5) contra cepas MDR apresentou proporcionalmente o segundo maior número de testagens de substâncias sugerindo, que exista um campo de pesquisa ainda pouco investigado. Uma vez que em termos absolutos a categoria "Novas Substâncias" se revelou como a principal forma de investigação de potenciais fármacos contra MDR (Figura 3).

Para as categorias "Drogas Utilizadas na Prática Clínica + Outras Substâncias" e "Drogas Utilizadas na Prática Clínica Combinadas" identificamos um número de estudos e de substâncias testadas menor, quando comparado às demais categorias, sugerindo que maiores investigações possam ser realizadas neste campo de estudo, uma vez que ainda se encontra bastante escasso.

Para XDR, notamos que a categoria que apresentou maior relação [R = (relação número de substâncias)/(número de estudos)] foi "Novas Substâncias" (R_{xdr}=4.5), assim como para MDR (R_{mdr}=7.4), entretanto como é possível notar, o número de substâncias nesta categoria testada contra MDR supera em aproximadamente oito vezes o número de substâncias testadas contra XDR ao longo dos últimos seis anos (01/07/2013-17/01/2020), demonstrando haver maior interesse das pesquisas na busca por possibilidades terapêuticas contra MDR ou maiores desafios relacionados à conduta das pequisas contra XDR. Estas hipóteses podem ser reforçadas pelo fato de não termos encontrado estudos que investigassem a ação de drogas utilizadas na prática clínica combinadas, bem como drogas utilizadas na prática clínica associadas a outras substâncias contra XDR.

Em relação às Concentrações Inibitórias Mínimas identificadas nos estudos com a aplicação do Checklist 2 (Figura 2) verificamos que, para a cepa MDR, existe uma maior frequência de baixas concentrações da CIM na categoria "Drogas Utilizadas na Prática Clínica", fato bastante animador, visto que estas drogas já apresentam um protocolo de utilização e conhecimento sobre suas características farmacológicas, sendo portanto, consideradas como mais seguras inclusive para estudos futuros em humanos e portanto, mais promissoras, como podemos verificar em relação à Delaminid e à Bedaquilina, que foram incorporadas pelo Sistema Único de Saúde para tratamento da tuberculose causada por cepas MDR em 2020, fato ainda não presente quando os nossos estudos foram selecionados[3].

Neste sentido, cabe destacar que esta droga foi classificada por nós como uma das que apresentaram menor CIM dentre as 35 substâncias testadas pelos estudos selecionados para esta categoria. Sendo então, as cinco drogas com menor CIM: Sitafloxacin (0.03µg/ml), Pretomanid (0.01µg/ml), Delamanid (0.02µg/ml), Bedaquiline (0.06µg/ml) e Moxifloxacin (0.03µg/ml).

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Em relação ao número de estudos para cada droga levantada na revisão, Moxifloxacin e Levofloxacin (0.06µg/ml) foram investigadas com maior frequência, com um valor de *n* igual a oito e sete respectivamente, sugerindo serem também potenciais drogas a serem utilizadas no tratamento contra TB-MDR (Figura 6).

Por outro lado, para todas as drogas supracitadas é relevante observar que os estudos apresentaram variações quanto às CIM encontradas, uma vez que é possível verificar diferentes comportamentos de sensibilidade destas cepas aos antibióticos testados em diferentes ensaios, como mostra a coluna de valor máximo da Figura 6.

Figura 6. Relação das Concentrações Inibitórias mínimas - CIM (µg/mL) das drogas utilizadas na prática clínica em cepas MDR.

Substâncias	Número de estudos	Valor mínimo	Primeiro quartil	Mediana	Terceiro quartil	Valor máximo
Sitafloxacino	2	0,03	0,06	0,06	0,25	1,00
Pretomanida	2	0,01	0,06	0,06	0,06	0,50
Delamanida	2	0,02	0,03	0,09	4,38	17,00
Bedaquilina	1	0,06	0,06	0,09	0,13	0,13
Moxifloxacino	8	0,03	0,13	0,13	0,31	32,00
Mefloquina	2	0,08	0,12	0,16	6,08	12,00
Ciprofloxacino	4	0,13	0,16	0,33	1,60	2,00
Clofazimina	4	0,06	0,23	0,41	2,00	32,00
Levofloxacino	7	0,06	0,13	0,50	1,00	64,00
Ofloxacino	2	0,10	0,50	0,75	4,00	16,00
Amicacina	2	0,31	0,36	0,88	1,81	2,00
Aminosalicilato	1	0,13	0,56	1,00	1,00	1,00
Gatifloxacino	2	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Delpazolida	1	0,50	0,50	1,50	4,00	17,00
Vancomicina	1	1,95	1,95	1,95	1,95	1,95
Capreomicina	1	2,00	2,00	2,00	5,00	8,00
Linezolida	3	0,25	2,00	2,00	4,00	16,00
Estreptomicina	3	0,25	0,57	2,35	25,00	201,00
Econazole	1	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Canamicina	1	2,00	3,00	4,00	4,00	4,00
Ethambutol	4	0,78	3,91	6,25	7,56	73,40
Clotrimazol	1	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
Dinactina	1	8,00	12,00	16,00	16,00	16,00
Ipronidazol	1	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
Metronidazol	1	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Protionamida	1	33,00	33,00	33,00	49,00	65,00
Rifampicina	1	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Metilciclina	1	150,50	150,50	150,50	150,50	150,50
Pirazinamida	1	201,00	201,00	201,00	201,00	201,00
Deferoxamina Mesilato	1	500,00	500,00	1000,00	1000,00	1001,00
Merupenem-Clavulanato	1	1600,63	1600,63	1600,63	1600,63	1600,63

Nota: Os valores obtidos para cada uma das colunas foram derivados dos resultados obtidos pelos estudos selecionados, que investigavam diferentes cepas de MDR e não apenas uma, possibilitando assim a construção dessa distribuição de dados (valores mínimos, quartis e valores máximos) para cada substância.

Em relação às investigações conduzidas nesta categoria contra XDR, apenas seis estudos, perfazendo um total de nove substâncias foi observado (Figura 3), destes, as duas menores CIM identificadas foram Delamanid e Pretomanid ambos com valor de 0.02µg/mL em apenas um estudo cada, entretanto, assim como pode ser observado em relação à MDR na Figura 6, na Figura 7 podemos também verificar uma variação elevada entre o valor mínimo e máximo da CIM encontrada nos ensaios, sinalizando uma contínua necessidade de testagem destes agentes antimicrobianos.

Figura 7: Análise descritiva das Concentrações Inibitórias mínimas – CIM (µg/mL) das drogas utilizadas na prática clínica em cepas XDR.

Substâncias	Número de estudos	Valor mínimo	Primeiro quartil	Mediana	Terceiro quartil	Valor máximo
Sitafloxacino	1	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Vancomicina	1	1,95	1,95	1,95	1,95	1,95
Delpazolida	1	0,25	2,00	4,00	8,00	17,00
Ofloxacino	1	2,00	2,50	4,00	7,00	8,00
Pretomanida	1	0,02	0,25	8,00	17,00	17,00
Merupenem-Clavulanato	1	8,01	8,01	8,01	8,01	8,01
Linezolida	1	2,00	4,00	16,00	17,00	17,00
Delamanida	1	0,02	0,02	17,00	17,00	17,00
Methilciclina	1	150,50	150,50	150,50	150,50	150,50

Nota: Os valores obtidos para cada uma das colunas foram derivados dos resultados obtidos pelos estudos selecionados, que investigavam diferentes cepas de XDR e não apenas uma, possibilitando assim a construção dessa distribuição de dados (valores mínimos, quartis e valores máximos) para cada substância.

As Figuras 4 e 5 revelam uma elevada frequência de pesquisas voltadas para o encontro desses agentes antimicrobianos através da síntese de substâncias novas, a tabela 1 na categoria “Novas Substâncias” contra MDR foram encontradas 413 substâncias em 56 estudos. Sendo a grande maioria avaliada em apenas um estudo. Quatro estudos investigaram a substância Pbtz169 e dois as substâncias Bnzt 1, Bnzt 2, Bnzt 3, Bnzt 4, Bnzt 5 e Bnzt 6. Entretanto, as substâncias com menores CIM nessa categoria foram 2-[4-(Cyclohexylmethyl) Piperazin-1-Yl]-8-Nitro-6-(Trifluoromethyl)-4H-Thiochromen-4-One; 2-Piperazino e 2-(4-(2-(Ethoxyimino)Propyl)Piperazin-1-Yl)-8-Nitro-6-(Trifluoromethyl)-4H-Benzo[E] [1,3]Thiazin-4-One (Material Suplementar).

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Considerando a cepa XDR, esta categoria também foi a mais frequente, com 50 substâncias em 11 estudos. Como pode ser observado, também nesta categoria, as pesquisas contra XDR são significativamente menores. As substâncias com menores CIM foram 4,6-Difluoro-N-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]Heptan-3-Yl)-1H-Indole-2-Carboxamide 26, Pbtz169 e 4,6-Dichloro-N-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]Heptan-3-Yl)-1H-Indole-2-Carboxamide 24 (Figura 8).

Figura 8. Relação das Concentrações Inibitórias mínimas – CIM (µg/mL) de novas substâncias em cepas XDR.

Substâncias	Número de estudos	Valor CIM (µg/mL)
4,6-Difluoro-N-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]Heptan-3-Yl)-1H-Indole-2-Carboxamide 26	1	0,01
Pbtz169	1	0,02
4,6-Dichloro-N-((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]Heptan-3-Yl)-1H-Indole-2-Carboxamide 24	1	0,02
3-Benzylsulfanyl-5-(3,5-Dinitrophenyl)-4-Ethyl-4H-1,2,4-Triazole	1	0,03
3-Benzylsulfanyl-5-(3,5-Dinitrophenyl)-4-Methyl-4H-1,2,4Triazole	1	0,03
4-Benzyl-3-(3,5-Dinitrophenyl)-5-[(4-Methoxybenzyl)Sulfanyl]-4H-1,2,4-Triazole	1	0,03
4-Benzyl-3-(Benzylsulfanyl)-5-(3,5-Dinitrophenyl)-4H-1,2,4Triazole	1	0,03
4-Benzyl-3-[(4-Methoxybenzyl)Sulfanyl]-5-[3-Nitro-5(Trifluoromethyl)Phenyl]-4H-1,2,4-Triazole	1	0,05
3-((3,4-Dichlorobenzyl)Sulfanyl)-5-(3,5-Dinitrophenyl)-4Methyl-4H-1,2,4-Triazole	1	0,06
3,5-Dinitrophenyl Azoles Derivatives	1	0,03
4-Benzyl-3-Benzylsulfanyl-5-[3-Nitro-5-(Trifluoromethyl)Phenyl]-4H-1,2,4-Triazole	1	0,06
4-Benzyl-3-(3,5-Dinitrophenyl)-5-Propylsulfanyl-4H-1,2,4Triazole	1	0,06
3-[(4-Chlorobenzyl)Sulfanyl]-5-(3,5-Dinitrophenyl)-4-Methyl-4H-1,2,4-Triazole	1	0,06
4-Benzyl-3-(3,5-Dinitrophenyl)-5-Octylsulfanyl-4H-1,2,4-Triazole	1	0,13
4-Benzyl-3-[(4-Bromobenzyl)Sulfanyl]-5-(3,5-Dinitrophenyl)-4H-1,2,4-Triazole	1	0,13
4-Benzyl-3-[(4-Chlorobenzyl)Sulfanyl]-5-(3,5-Dinitrophenyl)4H-1,2,4-Triazole	1	0,13
4-Benzyl-3-[(3,4-Dichlorobenzyl)Sulfanyl]-5-(3,5-Dinitrophenyl)-4H-1,2,4-Triazole	1	0,13
3,5-Dinitrophenyl Tetrazoles Derivatives	1	0,03
Tb-E12	1	1,00
3-[(3,5-Dinitrobenzyl)Sulfanyl]-4-(4-Methoxybenzyl)-5-Phenyl-4H-1,2,4-Triazole	1	2,00
3-[(3,5-Dinitrobenzyl)Sulfanyl]-4-Hexyl-5-Phenyl-4H-1,2,4Triazole	1	1,00
4-Benzyl-3-(3,4-Dichlorophenyl)-5-[(3,5-Dinitrobenzyl)Sulfanyl]-4H-1,2,4-Triazole	1	2,00
4-Benzyl-3-[(3,4-Dichlorobenzyl)Sulfanyl]-5-[3-Nitro-5(Trifluormethyl)Phenyl]-4H-1,2,4-Triazole	1	2,00
4-Benzyl-3-[(3,5-Dinitrobenzyl)Sulfanyl]-5-Phenyl-4H-1,2,4Triazole	1	2,00

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Substâncias	Número de estudos	Valor CIM (µg/mL)
Azd5847	1	2,25
N-Dodecyl-5-(Pyridin-4-Yl)-1,3,4-Oxadiazol-2-Amine	1	4,00
Imbi-3	1	0,38
5-Amino-N-(4-Fluorophenyl)-3-((4-Fluorophenyl)Amino)-1H-Pyrazole-4-Carboxamide (6H)	1	12,50
7-Hydroxy-N-(2-Methoxyphenyl)-5-Methyl-2-(M-Tolylamino)Pyrazolo[1,5-A]Pyrimidine-3-Carboxamide	1	12,50
2-Isonicotinoyl-N-Propylhydrazine-1-Carboxamide	1	16,00
4-Benzyl-3-Cyclohexyl-5-[3-Nitro-5-(Trifluoromethyl)Benzylsulfanyl]-4H-1,2,4-Triazole	1	16,00
.2-((3,4-Difluorophenyl)Amino)-N-(4-Fluorophenyl)-7-Hydroxy5-Methylpyrazolo[1,5-A]Pyrimidine-3-Carboxamide	1	25,00
2-Isonicotinoyl-N-Methylhydrazine-1-Carboxamide	1	32,00
2-((3,4-Dichlorophenyl)Amino)-7-Hydroxy-5-Methylpyrazolo[1,5A]Pyrimidine-3-Carboxamide	1	50,00
2-((3-Chloro-4-Fluorophenyl)Amino)-7-Hydroxy-N-(4-Methoxyphenyl)-5 Methylpyrazolo[1,5-A]Pyrimidine-3-Carboxamide (6D)	1	50,00
Imbi-1	1	48,00
Imbi-10	1	48,00
2-((3-Chlorophenyl)Amino)-7-Hydroxy-N-(4-Methoxyphenyl)-5-Methylpyrazolo[1,5-A]Pyrimidine-3-Carboxamide (6B)	1	101,00
2-((4-Chlorophenyl)Amino)-7-Hydroxy-5-Methyl-N-(P-Tolyl)Pyrazolo[1,5-A]Pyrimidine-3 Carboxamide	1	101,00
Imbi-11	1	96,00
Imbi-2	1	96,00
Imbi-8	1	96,00
N-Ethyl-2-Isonicotinoylhydrazine-1-Carboxamide	1	125,00
Imbi-13	1	129,00
Imbi-4	1	129,00
Imbi-5	1	129,00
Imbi6-5	1	129,00
Imbi6-7	1	129,00
Imbi6-8	1	129,00
Imbi-9	1	129,00

Apesar do fato de se tratarem de substâncias novas, com valores de CIM bastante reduzidos, o que pode ser animador, apesar de não termos informações relativas aos padrões de toxidez, é sabido que devido à existência das etapas sequenciais que se fazem necessárias para que estas substâncias sejam consideradas como eficazes e seguras nas pesquisas em humanos, o investimento em pesquisas contra estas cepas bacterianas sendo preferencialmente realizado com drogas da prática clínica parece

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

ser mais promissor. Por outro lado, é de suma relevância que as investigações por novas drogas sejam continuadas, pois desta forma será efetivamente mais provável o encontro de drogas capazes de atuar contra ambas as cepas.

Apenas 2 estudos foram encontrados envolvendo a associação de drogas utilizadas na prática clínica contra MDR, revelando valores elevados de CIM, variando de 500µg/mL a 1000µg/mL, sendo as substâncias as seguintes: Deferoxamine Mesylate + Inh 0.1µg/Ml e Deferoxamine Mesylate + Rif 1µg/Ml.

Na Figura 9 observamos os resultados da categoria de "Derivados de Plantas" contra cepas MDR, sendo encontradas 30 substâncias estudadas, com apenas um estudo de cada uma. Em relação às CIM, os menores valores foram encontrados para: i) *P.Bicolor* ; ii) 2-(1-(2-(5-fluoro-3-(Methoxyimino)-2-Oxoindolin-1-Yl)Ethyl)-2Oxoindolin-3-Ylidene) Hydrazinecarbothioamide e iii) *P. Zeylanica* L.

Figura 9: Resultados da categoria de "Derivados de Plantas" contra cepas MDR

Substâncias Isolada ou Compostos	Valor CIM (µg/mL)
Plumericin	1,3
Isoplumericin	2,2
Ent-1B,7A,14B-Triacetoxykaur-16-En-15-One	4,81
3-Deoxysappanchalcone	7,81
Ent-11B-Acetoxy-7A-Hydroxykaur-16-En-15-One	9,38
(-)-Deoxypergularinine	12,5
P. Zeylanica L.	15,62
Ethanol extract of P. Zeylanica L.	15,62
2-(1-(2-(5-fluoro-3-(Methoxyimino)-2-Oxoindolin-1-Yl)Ethyl)-2Oxoindolin-3-Ylidene)Hydrazinecarbothioamide	16
Ent-16(S)-18-Acetoxy-7A-Hydroxykaur-15-One	18,75
Ent-1B,7A-Diacetoxy-14Bhydroxykaur-16-En-15-One	18,75
Chloroform extract of *P. bicolor*	20
6,7-Dehydroroyleanone	31,2
Tetradenia Riparia (Hochst.) Codd	31,2
Piperine	31,2
Essential oil from leaves of Tetradenia Riparia (Hochst.) Codd	31,2
S. Indicus L.	31,25
Ethanol extract of C. Caesia Roxb.	31,25
Ethanol extract of S. Indicus L.	31,25
Ethanol extract of C. Rotundus L.	31,25
Ethanol extract of E. Nuda Lindl.	31,25
1-(2-(5-fluoro-3-(Methoxyimino)-2-Oxoindolin-1-Yl)Ethyl)Indoline2,3-Dione	32
7A,10A-Epoxy-14B-Hydroxygrayanane-1(2),16(17)-Dien-15-One (Crotonkinensin B)	37,5
Ent-18-Acetoxy-11B-Hydroxykaur-16-En-15-One	37,5
Ent-18-Acetoxy-7A,14B-Dihydroxykaur-16-En-15-One	37,5
14A-Hydroxykaur-16-En-7-One	49
7A,10A-Epoxy-14B-Hydroxygrayanane-1(5), 16(17)-Dien-2,15-Dione (Crotonkinensin A)	49
Ent-11B-Acetoxykaur-16-En-18-Oic Acid	49
Ent-11B-Acetoxykaur-16-En-18-Ol	49
Ent-18-Acetoxy-11A-Hydroxykaur-16-Ene	49
M. Philippensis (Lam.) Müll.Arg.	62,5
H. Antidysenterica (Roth) Wall. Ex A.Dc.	62,5
G. Glabra L.	62,5
P. Tuberosa (Willd.) Dc.	62,5

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Ethanol extract of M. Philippensis (Lam.) Müll.Arg.	62,5
Ethanol extract of H. Antidysenterica (Roth) Wall. Ex A.Dc.	62,5
Ethanol extract of G. Glabra L.	62,5
Ethanol extract of P. Tuberosa (Willd.) Dc.	62,5
1-(2-(3-(Ethoxyimino)-5-fluoro-2-Oxoindolin-1-Yl)Ethyl)Indoline2,3-Dione	64
1-(2-(3-(Methoxyimino)-2-Oxoindolin-1-Yl)Ethyl)Indoline-2,3-Dione	64
1-(2-(3-(Ethoxyimino)-2-Oxoindolin-1-Yl)Ethyl)Indoline-2,3-Dione	128
1,1′-(Ethane-1,2-Diyl)Bis(3-(Methoxyimino)Indolin-2-One)	128
(R)-Limonene	128
Bisabolol	128
C. Hirsutus (L.) Diels	250
Ethanol extract of A. Scholaris (L.)R. Br.	250
. 3-(Ethoxyimino)-1-(2-(3-(Hydroxyimino)-2-Oxoindolin-1-Yl)Ethyl) Indolin-2-One	256
3-(Ethoxyimino)-1-(2-(3-(Methoxyimino)-2-Oxoindolin-1-Yl)Ethyl) Indolin-2-One	256
3-(Hydroxyimino)-1-(2-(3-(Methoxyimino)-2-Oxoindolin-1-Yl)Ethyl) Indolin-2-One	256
Sabinene	256
A-Pinene	256
B-Elemene	256
(S)-Limonene	512
Myrcene	512

Nesta mesma categoria, “Derivados de Plantas” contra cepas XDR também foi encontrado apenas um estudo de cada uma das 18 substâncias avaliadas, sendo as com menores CIM: i) A-Viniferin; ii) Ent-1B,7A,14B-Triacetoxykaur-16-En-15-One, Collinin (7-[(2E)-3,7-Dimethylocta-2,6-Dienoxy]-8-Methoxychromen-2-One); iii) Ent-18-Acetoxy-7A-Hydroxykaur-16-En-15-One e iv) Ent-1B,14B-Diacetoxy-7A-Hydroxykaur-16-En-15-One.

Na categoria “Outras Substâncias” encontramos 8 estudos com 21 substâncias testadas contra MDR As quatro substâncias com menores CIM foram Labio_16, N-(Purin-6-Yl)Dipeptides 7G, Nα-(2-Aminopurin-6-Yl)AminoAcids 3 e Usnic Acid Loaded Liposomes. Contra XDR, 2 estudos apenas e 3 substâncias, reforçando a necessidade de se realizarem mais investigações para a busca de possibilidades terapêuticas contra esta cepa.

Abaixo, segue a relação de estudos selecionados pelo Checklist 1 e utilizados no desenvolvimento do presente estudo (Figura 10):

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Figura 10 – Relação de Artigos Selecionados após aplicação do checklist 1 e submetidas ao checklist 2

1. Venugopala KN, Chandrashekharappa S, Pillay M, Abdallah HH, Mahomoodally FM, Bhandary S, et al. Computational, crystallographic studies, cytotoxicity and anti-tubercular activity of substituted 7-methoxy-indolizine analogues. PLoS ONE. 2019 Jun 1;14(6). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217270
2. Zhang N niu, Liu Z yong, Liang J, Tang Y xiang, Qian L, Gao Y min, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of m-amidophenol derivatives as a new class of antitubercular agents. MedChemComm. 2018;9(8):1293–304. https://doi.org/10.1039/c8md00212f
3. Montelongo-Peralta LZ, León-Buitimea A, Palma-Nicolás JP, Gonzalez-Christen J, Morones-Ramírez JR. Antibacterial Activity of combinatorial treatments composed of transition-metal/antibiotics against Mycobacterium tuberculosis. Scientific Reports. 2019 Dec 1;9(1). https://doi.org/10.1038/s41598-019-42049-5
4. Xu Z, Zhang S, Song X, Qiang M, Lv Z. Design, synthesis and in vitro anti-mycobacterial evaluation of gatifloxacin-1H-1,2,3-triazole-isatin hybrids. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2017;27(16):3643–6. http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.07.023
5. Kidwai S, Park C-Y, Mawatwal S, Tiwari P, Jung MG, Gosain TP, et al. Dual Mechanism of Action of 5-Nitro-1,10-Phenanthroline against Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob. Agents Chemother. 2017 Oct 61(11):e00969-17. https://doi.org/10 .1128/AAC.00969-17
6. Rajput VS, Mehra R, Kumar S, Nargotra A, Singh PP, Khan IA. Screening of antitubercular compound library identifies novel shikimate kinase inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. Applied Microbiology and Biotechnology. 2016 Jun 1;100(12):5415–26. https://doi.org/10.1007/s00253-015-7268-8
7. Li P, Wang B, Zhang X, Batt SM, Besra GS, Zhang T, et al. Identification of novel benzothiopyranone compounds against Mycobacterium tuberculosis through scaffold morphing from benzothiazinones. European Journal of Medicinal Chemistry. 2018 Dec 5;160:157–70. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.042
8. Hussain A, Rather MA, Bhat ZS, Majeed A, Maqbool M, Shah AM, et al. In vitro evaluation of dinactin, a potent microbial metabolite against Mycobacterium tuberculosis. International Journal of Antimicrobial Agents. 2019 Jan 1;53(1):49–53. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.09.019
9. Modi P, Patel S, Chhabria M. Structure-based design, synthesis and biological evaluation of a newer series of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine analogues as potential anti-tubercular agents. Bioorganic Chemistry. 2019 Jun 1;87:240–51. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.02.044
10. Jiang Y, Qian A, Li Y. 1H-1,2,3-Triazole tethered isatin-moxifloxacin: Design, synthesis and in vitro anti-mycobacterial evaluation. Archiv der Pharmazie. 2019 Jul 1;352(7). https://doi.org/10.1093/jac/dkv110
11. Fan YL, Wu JB, Ke X, Huang ZP. Design, synthesis and evaluation of oxime-functionalized nitrofuranylamides as novel antitubercular agents. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2018 Oct 1;28(18):3064–6. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.07.046
12. Xia Y, Zhou Y, Carter DS, McNeil MB, Choi W, Halladay J, et al. Discovery of a cofactor-independent inhibitor of Mycobacterium tuberculosis InhA. Life Science Alliance. 2018;1(3). https://doi.org/10.26508/lsa.201800025
13. Islam MI, Han CM, Seo H, Kim S, Mahmud H al, Nam KW, et al. In vitro activity of DNF-3 against drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. International Journal of Antimicrobial Agents. 2019 Jul 1;54(1):69–74. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.02.013
14. Krasnov VP, Vigorov AY, Musiyak V v., Nizova IA, Gruzdev DA, Matveeva T v., et al. Synthesis and antimycobacterial activity of N-(2-aminopurin-6-yl) and N-(purin-6-yl) amino acids and dipeptides. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2016 Jun 1;26(11):2645–8. http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.04.017
15. Karabanovich G, Zemanová J, Smutný T, Székely R, Šarkan M, Centárová I, et al. Development of 3,5-Dinitrobenzylsulfanyl-1,3,4-oxadiazoles and Thiadiazoles as Selective Antitubercular Agents Active Against Replicating and Nonreplicating Mycobacterium tuberculosis. Journal of Medicinal Chemistry. 2016 Mar 24;59(6):2362–80. https://doi.org/10.1093/jac/dkv110
16. Stec J, Onajole OK, Lun S, Guo H, Merenbloom B, Vistoli G, et al. Indole-2-carboxamide-based MmpL3 Inhibitors Show Exceptional Antitubercular Activity in an Animal Model of Tuberculosis Infection. Journal of Medicinal Chemistry. 2016 Jul 14;59(13):6232–47. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00415

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

17. Xu J, Wang JX, Zhou JM, Xu CL, Huang B, Xing Y, et al. A novel protein kinase inhibitor IMB-YH-8 with anti-tuberculosis activity /631/154/436/2388 /631/154/556 /692/308/153 /38/39 /82/80 /82/83 /119/118 /82 /64 /42/44 article. Scientific Reports. 2017 Dec 1;7(1). https://doi.org/10.1038/s41598-017-04108-7
18. Venugopala KN, Khedr MA, Pillay M, Nayak SK, Chandrashekharappa S, Aldhubiab BE, et al. Benzothiazole analogs as potential anti-TB agents: computational input and molecular dynamics. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 2019 May 3;37(7):1830–42. https://doi.org/10.1080/07391102.2018.1470035
19. Zhao H, Lu Y, Sheng L, Yuan Z, Wang B, Wang W, et al. Discovery of Fluorine-Containing Benzoxazinyl-oxazolidinones for the Treatment of Multidrug Resistant Tuberculosis. ACS Medicinal Chemistry Letters. 2017 May 11;8(5):533–7. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.7b00068
20. de Almeida AL, Caleffi-Ferracioli KR, de Scodro RB, Baldin VP, Montaholi DC, Spricigo LF, et al. Eugenol and derivatives activity against Mycobacterium tuberculosis, nontuberculous mycobacteria and other bacteria. Future Microbiology. 2019 Mar 1;14(4):331–44. https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0333
21. Karabanovich G, Dušek J, Savková K, Pavliš O, Pávková I, Korábečný J, et al. Development of 3,5-Dinitrophenyl-Containing 1,2,4-Triazoles and Their Trifluoromethyl Analogues as Highly Efficient Antitubercular Agents Inhibiting Decaprenylphosphoryl-β- d -ribofuranose 2′-Oxidase. Journal of Medicinal Chemistry. 2019 Sep 12;62(17):8115–39. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00608
22. Jung IP, Ha NR, Lee SC, Ryoo SW, Yoon MY. Development of potent chemical antituberculosis agents targeting Mycobacterium tuberculosis acetohydroxyacid synthase. International Journal of Antimicrobial Agents. 2016 Sep 1;48(3):247–58. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.04.031
23. Modi P, Patel S, Chhabria MT. Identification of some novel pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives as InhA inhibitors through pharmacophore-based virtual screening and molecular docking. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 2019 May 3;37(7):1736–49. https://doi.org/10.1080/07391102.2018.1465852
24. Wang A, Lv K, Tao Z, Gu J, Fu L, Liu M, et al. Identification of benzothiazinones containing an oxime functional moiety as new anti-tuberculosis agents. European Journal of Medicinal Chemistry. 2019 Nov 1;181. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111595
25. Wang H, Wang A, Gu J, Fu L, Lv K, Ma C, et al. Synthesis and antitubercular evaluation of reduced lipophilic imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry. 2019 Mar 1;165:11–7. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.071
26. Yan X, Lv Z, Wen J, Zhao S, Xu Z. Synthesis and in vitro evaluation of novel substituted isatin-propylene-1H-1,2,3-triazole-4-methylene-moxifloxacin hybrids for their anti-mycobacterial activities. European Journal of Medicinal Chemistry. 2018 Jan 1;143:899–904. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.090
27. Khara JS, Priestman M, Uhía I, Hamilton MS, Krishnan N, Wang Y, et al. Unnatural amino acid analogues of membrane-active helical peptides with anti-mycobacterial activity and improved stability. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016 Aug 1;71(8):2181–91. https://doi.org/10.1093/jac/dkw107
28. Hegeto LA, Caleffi-Ferracioli KR, Nakamura-Vasconcelos SS, Almeida AL de, Baldin VP, Nakamura CV, et al. In vitro combinatory activity of piperine and anti-tuberculosis drugs in Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis. 2018 Jul 1;111:35–40. https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.05.006
29. Kar SS, Bhat VG, Shenoy VP, Bairy I, Shenoy GG. Design, synthesis, and evaluation of novel diphenyl ether derivatives against drug-susceptible and drug-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis. Chemical Biology and Drug Design. 2019 Jan 1;93(1):60–6. https://doi.org/10.1111/cbdd.13379
30. Sieniawska E, Sawicki R, Swatko-Ossor M, Napiorkowska A, Przekora A, Ginalska G, et al. The effect of combining natural terpenes and antituberculous agents against reference and clinical mycobacterium tuberculosis strains. Molecules. 2018;23(1). https://doi.org/10.3390/molecules23010176
31. Wang A, Huang G, Wang B, Lv K, Wang H, Tao Z, et al. Design, synthesis and antimycobacterial activity of 3,5-dinitrobenzamide derivatives containing fused ring moieties. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2018 Sep 15;28(17):2945–8. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.07.005
32. Patel H, Jadhav H, Ansari I, Pawara R, Surana S. Pyridine and nitro-phenyl linked 1,3,4-thiadiazoles as MDR-TB inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry. 2019 Apr 1;167:1–9. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.073
33. Xu J, Wang B, Fu L, Zhu H, Guo S, Huang H, et al. In Vitro and in Vivo Activities of the Riminophenazine TBI-166 against Mycobacterium tuberculosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2019 May 1;63(5). https://doi.org/10.1128/AAC.02155-18.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

34. Wang R, Yin X, Zhang Y, Yan W. Design, synthesis and antimicrobial evaluation of propylene-tethered ciprofloxacin-isatin hybrids. European Journal of Medicinal Chemistry. 2018 Aug 5;156:580–6. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.025
35. Krasavin M, Lukin A, Vedekhina T, Manicheva O, Dogonadze M, Vinogradova T, et al. Conjugation of a 5-nitrofuran-2-oyl moiety to aminoalkylimidazoles produces non-toxic nitrofurans that are efficacious in vitro and in vivo against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. European Journal of Medicinal Chemistry. 2018 Sep 5;157:1115–26. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.068
36. Baranyai Z, Krátký M, Vosátka R, Szabó E, Senoner Z, Dávid S, et al. In vitro biological evaluation of new antimycobacterial salicylanilide-tuftsin conjugates. European Journal of Medicinal Chemistry. 2017;133:152–73.https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.047
37. Ranjith PK, Pakkath R, Haridas KR, Kumari SN. Synthesis and characterization of new N-(4-(4-chloro-1H-imidazol-1-yl)-3- methoxyphenyl)amide/sulfonamide derivatives as possible antimicrobial and antitubercular agents. European Journal of Medicinal Chemistry. 2014 Jan 7;71:354–65. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.11.002
38. Xu Y, Guan J, Xu Z, Zhao S. Design, synthesis and in vitro anti-mycobacterial activities of homonuclear and heteronuclear bis-isatin derivatives. Fitoterapia. 2018 Jun 1;127:383–6. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.03.018
39. Martinelli LKB, Rotta M, Villela AD, Rodrigues VS, Abbadi BL, Trindade R v., et al. Functional, thermodynamics, structural and biological studies of in silico-identified inhibitors of Mycobacterium tuberculosis enoyl-ACP(CoA) reductase enzyme. Scientific Reports. 2017;7. https://doi.org/10.1038/srep46696
40. Fernandes GF dos S, de Souza PC, Marino LB, Chegaev K, Guglielmo S, Lazzarato L, et al. Synthesis and biological activity of furoxan derivatives against Mycobacterium tuberculosis. European Journal of Medicinal Chemistry. 2016;123:523–31. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.07.039
41. Rather MA, Rasool F, Bhat ZS, Dar HU, Maqbool M, Amin S, et al. Design and synthesis of indolopyridone hybrids as new antituberculosis agents. Microbial Pathogenesis. 2017 Dec 1;113:330–4. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.10.045
42. Lin Y, Zhang H, Zhu N, Wang X, Han Y, Chen M, et al. Identification of TB-E12 as a novel FtsZ inhibitor with anti-tuberculosis activity. Tuberculosis. 2018 May 1;110:79–85. https://doi.org/10.1016/ j.tube.2018.04.002
43. Seo H, Kim M, Kim S, Mahmud H al, Islam MI, Nam KW, et al. In vitro activity of alpha-viniferin isolated from the roots of Carex humilis against Mycobacterium tuberculosis. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 2017 Oct 1;46:41–7. https://doi.org/10.1016/ j.pupt.2017.08.003
44. Mahajan PS, Nikam MD, Nawale LU, Khedkar VM, Sarkar D, Gill CH. Synthesis and Antitubercular Activity of New Benzo[b]thiophenes. ACS Medicinal Chemistry Letters. 2016 Aug 11;7(8):751–6. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.6b00077
45. Krasavin M, Lukin A, Vedekhina T, Manicheva O, Dogonadze M, Vinogradova T, et al. Attachment of a 5-nitrofuroyl moiety to spirocyclic piperidines produces non-toxic nitrofurans that are efficacious in vitro against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. European Journal of Medicinal Chemistry. 2019 Mar 15;166:125–35. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.050
46. Claes P, Cappoen D, Mbala BM, Jacobs J, Mertens B, Mathys V, et al. Synthesis and antimycobacterial activity of analogues of the bioactive natural products sampangine and cleistopholine. European Journal of Medicinal Chemistry. 2013; 67:98–110. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.06.010
47. Carta A, Bua A, Corona P, Piras S, Briguglio I, Molicotti P, et al. Design, synthesis and antitubercular activity of 4-alkoxy-triazoloquinolones able to inhibit the M. tuberculosis DNA gyrase. European Journal of Medicinal Chemistry. 2019 Jan 1;161:399–415. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.031.
48. Gupta VK, Kaushik A, Chauhan DS, Ahirwar RK, Sharma S, Bisht D. Anti-mycobacterial activity of some medicinal plants used traditionally by tribes from Madhya Pradesh, India for treating tuberculosis related symptoms. Journal of Ethnopharmacology. 2018 Dec 5;227:113–20. https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.08.031
49. Vosátka R, Krátký M, Švarcová M, Janoušek J, Stolaříková J, Madacki J, et al. New lipophilic isoniazid derivatives and their 1,3,4-oxadiazole analogues: Synthesis, antimycobacterial activity and investigation of their mechanism of action. European Journal of Medicinal Chemistry. 2018 May 10;151:824–35. 10.1016/j.ejmech.2018.04.017

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

50. Gao F, Wang T, Gao M, Zhang X, Liu Z, Zhao SJ, et al. Benzofuran-isatin-imine hybrids tethered via different length alkyl linkers: Design, synthesis and in vitro evaluation of anti-tubercular and anti-bacterial activities as well as cytotoxicity. European Journal of Medicinal Chemistry. 2019 Mar 1;165:323–31. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.042
51. Paraskevopoulos G, Monteiro S, Vosátka R, Krátký M, Navrátilová L, Trejtnar F, et al. Novel salicylanilides from 4,5-dihalogenated salicylic acids: Synthesis, antimicrobial activity and cytotoxicity. Bioorganic and Medicinal Chemistry. 2017;25(4):1524–32. http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc. 2017.01.016
52. Xu Z, Song XF, Hu YQ, Qiang M, Lv ZS. Azide-alkyne cycloaddition towards 1H-1,2,3-triazole-tethered gatifloxacin and isatin conjugates: Design, synthesis and in vitro anti-mycobacterial evaluation. European Journal of Medicinal Chemistry. 2017;138:66–71. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.057
53. Leechawengwongs M, Prammananan T, Jaitrong S, Billamas P, Makhao N, Thamnongdee N, et al. In Vitro Activity and MIC of Sitafloxacin against Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolated in Thailand [Internet]. 2017. Available from: https://doi.org/10.1128/AAC.00825-17
54. Gao F, Yang H, Lu T, Chen Z, Ma L, Xu Z, et al. Design, synthesis and anti-mycobacterial activity evaluation of benzofuran-isatin hybrids. European Journal of Medicinal Chemistry. 2018 Nov 5;159:277–81. : https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.049.
55. Zong Z, Jing W, Shi J, Wen S, Zhang T, Huo F, et al. Comparison of In vitro activity and MIC distributions between the novel oxazolidinone delpazolid and linezolid against multidrug-resistant and extensively drug-resistant mycobacterium tuberculosis in China. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2018 Aug 1;62(8). https://doi.org/10.1128/AAC.00165-18
56. Hannan A, Munir S, Arshad MU, Bashir N. In Vitro Antimycobacterial Activity of Pakistani Beri Honey Using BACTEC MGIT 960 . International Scholarly Research Notices. 2014 Oct 7;2014:1–4. http://dx.doi.org/10.1155/2014/490589
57. Bermudez LE, Meek L. Mefloquine and Its Enantiomers Are Active against Mycobacterium tuberculosis In Vitro and in Macrophages . Tuberculosis Research and Treatment. 2014;2014:1–5. http://dx.doi.org/10.1155/2014/530815
58. Wen S, Jing W, Zhang T, Zong Z, Xue Y, Shang Y, et al. Comparison of in vitro activity of the nitroimidazoles delamanid and pretomanid against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2019 Jul 1;38(7):1293–6. https://doi.org/10.1007/s10096-019-03551-w
59. Gonzalo X, Casali N, Broda A, Pardieu C, Drobniewski F. Combination of amikacin and doxycycline against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. International Journal of Antimicrobial Agents. 2015;45(4):406–12. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.11.017
60. Wu Z, Lu Y, Li L, Zhao R, Wang B, Lv K, et al. Identification of N-(2-Phenoxyethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamides as New Antituberculosis Agents. ACS Medicinal Chemistry Letters. 2016 Dec 8;7(12):1130–3. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.6b00330
61. Santos NC de S, Scodro RB de L, de Almeida AL, Baldin VP, Nakamura de Vasconcelos SS, Siqueira VLD, et al. Combinatory activity of linezolid and levofloxacin with antituberculosis drugs in Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis. 2018 Jul 1;111:41–4. https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.05.005
62. Pang Y, Zong Z, Huo F, Jing W, Ma Y, Dong L, et al. In vitro drug susceptibility of bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine, moxifloxacin, and gatifloxacin against extensively drug-resistant tuberculosis in Beijing, China. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2017;61(10). https://doi.org/10.1128/AAC.00900-17.
63. Werngren J, Wijkander M, Perskvist N, Balasubramanian V, Sambandamurthy VK, Rodrigues C, et al. In vitro activity of AZD5847 against geographically diverse clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2014;58(7):4222–3. https://doi.org/10.1128/AAC.02718-14
64. Yilmaz FF, Eraç B, Ermertcan Ş, Çavuşoğlu C, Biçmen C, Özkan SA, et al. In vitro effects of ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin on mycobacterium tuberculosis isolates. Tuberkuloz ve Toraks. 2018;66(1):32–6. https://doi.org/10.5578/tt.58677
65. Imperiale BR, Cataldi ÁA, Morcillo NS. In vitro anti-tuberculosis activity of azole drugs against Mycobacterium tuberculosis clinical isolates. Revista Argentina de Microbiologia. 2017 Oct 1;49(4):332–8. http://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2017.02.008
66. Kim S, Seo H, Mahmud H al, Islam MI, Lee BE, Cho ML, et al. In vitro activity of collinin isolated from the leaves of Zanthoxylum schinifolium against multidrug- and extensively drug-resistant

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Mycobacterium tuberculosis. Phytomedicine. 2018 Jul 15;46:104–10. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.04.029
67. Baldin VP, Scodro RB de L, Lopes-Ortiz MA, de Almeida AL, Gazim ZC, Ferarrese L, et al. Anti-Mycobacterium tuberculosis activity of essential oil and 6,7-dehydroroyleanone isolated from leaves of Tetradenia riparia (Hochst.) Codd (Lamiaceae). Phytomedicine. 2018 Aug 1;47:34–9. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.04.043
68. Němeček J, Sychra P, Macháček M, Benková M, Karabanovich G, Konečná K, et al. Structure-activity relationship studies on 3,5-dinitrophenyl tetrazoles as antitubercular agents. European Journal of Medicinal Chemistry. 2017;130:419–32. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.02.058
69. Olmo E del, Molina-Salinas GM, Bini EI, González-Hernández S, Bustos LA, Escarcena R, et al. Efficacious In Vitro and In Vivo Effects of Dihydrosphingosine–Ethambutol Analogues Against Susceptible and Multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Archives of Medical Research. 2016 May 1;47(4):262–70. http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.07.004
70. Zhao W, Zheng M, Wang B, Mu X, Li P, Fu L, et al. Interactions of linezolid and second-line anti-tuberculosis agents against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in vitro and in vivo. International Journal of Infectious Diseases. 2016 Nov 1;52:23–8. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.08.027
71. Jafari AR, Mosavi T, Mosavari N, Majid A, Movahedzade F, Tebyaniyan M, et al. Mixed metal oxide nanoparticles inhibit growth of Mycobacterium tuberculosis into THP-1 cells. In: International Journal of Mycobacteriology. Elsevier Ltd; 2016. p. S181–3. https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2016.09.011
72. Ferraz-Carvalho RS, Pereira MA, Linhares LA, Lira-Nogueira MCB, Cavalcanti IMF, Santos-Magalhães NS, et al. Effects of the encapsulation of usnic acid into liposomes and interactions with antituberculous agents against multidrug-resistant tuberculosis clinical isolates. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 2016 May 1;111(5):330–4. https://doi.org/10.1590/0074-02760150454
73. Ngwane AH, Panayides JL, Chouteau F, Macingwana L, Viljoen A, Baker B, et al. Design, synthesis, and In vitro antituberculosis activity of 2(5H)-Furanone derivatives. IUBMB Life. 2016 Aug 1;612–20. https://doi.org/10.1002/iub.1526
74. Zhang Z, Li T, Qu G, Pang Y, Zhao Y. In vitro synergistic activity of clofazimine and other antituberculous drugs against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates. International Journal of Antimicrobial Agents. 2015;45(1):71–5. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.09.012
75. Davies Forsman L, Giske CG, Bruchfeld J, Schön T, Juréen P, Ängeby K. Meropenem-clavulanate has high in vitro activity against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. International journal of mycobacteriology. 2015 Mar 1;4:80–1. https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2014.10.018
76. Baldwin PR, Reeves AZ, Powell KR, Napier RJ, Swimm AI, Sun A, et al. Monocarbonyl analogs of curcumin inhibit growth of antibiotic sensitive and resistant strains of Mycobacterium tuberculosis. European Journal of Medicinal Chemistry. 2015 Mar 6;92:693–9. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.01.020
77. Liu Y, Zhou S, Deng Q, Li X, Meng J, Guan Y, et al. Identification of a novel inhibitor of isocitrate lyase as a potent antitubercular agent against both active and non-replicating Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis. 2016 Mar 1;97:38–46. https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.12.003.
78. de Grandis RA, Resende FA, da Silva MM, Pavan FR, Batista AA, Varanda EA. In vitro evaluation of the cyto-genotoxic potential of Ruthenium(II) SCAR complexes: A promising class of antituberculosis agents. Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2016 Mar 1;798–799:11–8. http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.mrgentox.2016.01.007
79. Kumar P, Singh A, Sharma U, Singh D, Dobhal MP, Singh S. Anti-mycobacterial activity of plumericin and isoplumericin against MDR Mycobacterium tuberculosis. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 2013 Jun;26(3):332–5. https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.01.003
80. Nam KW, Jang WS, Jyoti MA, Kim S, Lee BE, Song HY. In vitro activity of (-)-deoxypergularinine, on its own and in combination with anti-tubercular drugs, against resistant strains of Mycobacterium tuberculosis. Phytomedicine. 2016 May 15;23(5):578–82.https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.02.017
81. Yempalla KR, Munagala G, Singh S, Magotra A, Kumar S, Rajput VS, et al. Nitrofuranyl Methyl Piperazines as New Anti-TB Agents: Identification, Validation, Medicinal Chemistry, and PK Studies. ACS Medicinal Chemistry Letters. 2015 Oct 8;6(10):1041–6. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.5b00141
82. Liu H, Huang J, Wang J, Wang M, Liu M, Wang B, et al. Synthesis, antimycobacterial and antibacterial evaluation of l-[(1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl]fluoroquinolone derivatives containing an oxime functional moiety. European Journal of Medicinal Chemistry. 2014 Oct 30;86:628–38. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.029

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

83. Zou L, Liu M, Wang Y, Lu J, Pang Y. Determination of in vitro synergy between linezolid and other antimicrobial agents against Mycobacterium tuberculosis isolates. Tuberculosis. 2015 Dec 1;95(6):839–42. https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.07.003.
84. Jang WS, Jyoti MA, Kim S, Nam KW, Ha TKQ, Oh WK, et al. In vitro antituberculosis activity of diterpenoids from the Vietnamese medicinal plant Croton tonkinensis. Journal of Natural Medicines. 2016 Jan 1;70(1):127–32. https://doi.org/10.1007/s11418-015-0937-1
85. López-Gavín A, Tudó G, Vergara A, Hurtado JC, Gonzalez-Martín J. In vitro activity against Mycobacterium tuberculosis of levofloxacin, moxifloxacin and UB-8902 in combination with clofazimine and pretomanid. International Journal of Antimicrobial Agents. 2015 Nov 1;46(5):582–5. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.08.004
87. Baig IA, Moon JY, Lee SC, Ryoo SW, Yoon MY. Development of ssDNA aptamers as potent inhibitors of Mycobacterium tuberculosis acetohydroxyacid synthase. Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics. 2015 Jul 20;1854(10):1338–50. https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2015.05.003
88. Gokarn K, Pal RB. Preliminary evaluation of anti-tuberculosis potential of siderophores against drug-resistant Mycobacterium tuberculosis by mycobacteria growth indicator tube-drug sensitivity test. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2017 Mar 21;17(1). https://doi.org/10.1186/s12906-017-1665-8
89. Petkova Z, Valcheva V, Momekov G, Petrov P, Dimitrov V, Doytchinova I, et al. Antimycobacterial activity of chiral aminoalcohols with camphane scaffold. European Journal of Medicinal Chemistry. 2014 Jun 23;81:150–7. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.05.007
90. de Oliveira Demitto F, do Amaral RCR, Maltempe FG, Siqueira VLD, de Lima Scodro RB, Lopes MA, et al. In vitro activity of rifampicin and verapamil combination in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. PLoS ONE. 2015 Feb 17;10(2). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116545
91. Zhu N, Lin Y, Li D, Gao N, Liu C, You X, et al. Identification of an anti-TB compound targeting the tyrosyl-tRNA synthetase. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2015 Aug 1;70(8):2287–94. https://doi.org/10.1093/jac/dkv110
92. Karabanovich G, Němeček J, Valášková L, Carazo A, Konečná K, Stolaříková J, et al. S-substituted 3,5-dinitrophenyl 1,3,4-oxadiazole-2-thiols and tetrazole-5-thiols as highly efficient antitubercular agents. European Journal of Medicinal Chemistry. 2017;126:369–83. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.041
93. Vesenbeckh S, Krieger D, Bettermann G, Schönfeld N, Bauer TT, Rüssmann H, et al. Neuroleptic drugs in the treatment of tuberculosis: Minimal inhibitory concentrations of different phenothiazines against Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis. 2016 May 1;98:27–9. http://doi.org/10.1016/j.tube.2016.02.003
94. Maltempe FG, Caleffi-Ferracioli KR, do Amaral RCR, de Oliveira Demitto F, Siqueira VLD, de Lima Scodro RB, et al. Activity of rifampicin and linezolid combination in Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis. 2017 May 1;104:24–9. http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2017.02.004
95. Seo H, Kim S, Mahmud H al, Islam MI, Nam KW, Lee BE, et al. In vitro Antitubercular Activity of 3-Deoxysappanchalcone Isolated From the Heartwood of Caesalpinia sappan Linn. Phytotherapy Research. 2017 Oct 1;31(10):1600–6. http://doi.org/10.1002/ptr.5890
96. Ruiz P, Causse M, Vaquero M, Casal M. 2019. In vitro activity of tedizolid against Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2019 March 63:1939-18. https://doi.org/10 .1128/AAC.01939-18
97. Shi J, Lu J, Wen S, Zong Z, Huo F, Luo J, Liang Q, Li Y, Huang H, Pang Y. 2018. In vitro activity of PBTZ169 against multiple Mycobacterium species. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Nov 62:e01314-18. https://doi.org/10 .1128/AAC.01314-18
98. Srivastava D, Bimal K, Bohra B, Singh P, Ponnan R, et al. Synthesis and antimycobacterial activity of 1-(β-D Ribofuranosyl)-4-coumarinyloxymethyl- / -coumarinyl-1,2,3-triazole. European Journal of Medicinal Chemistry. 2018 April 25; 150:268-81 https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.02.067

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste sentido, o estudo presente cumpriu com sua proposta de organizar um panorama sobre as pesquisas realizadas acerca das investigações *in vitro* contra cepas de M. *tuberculosis* causadoras de TB-MDR e TB-XDR, podendo ser utilizado como um material de consulta aos futuros estudos. Além

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

disso, verificamos que as muitas investigações *in vitro* têm sido realizadas no sentido de se buscar alternativas para o tratamento da TB-MDR, ficando a TB-XDR com menor número de estudos e consequentemente, menor chance de desenvolvimento de drogas para seu tratamento, por outro lado, foi também possível notar o quanto diferentes grupos de pesquisa têm se dedicado à batalha contra essas inimigas relativamente novas, as tuberculoses MDR e XDR.

REFERÊNCIAS

1- WHO. Global Tuberculosis Report. Genebra: WHO; 2020. Disponível em: http://apps.who.int/bookorders

2- WHO. Perguntas mais frequentes-XDR-TB. Genebra: WHO; 2007. Disponível em: https://www.who.int/tb/challenges/xdr/perguntas_frequentes_por.pdf

3- Ministério da Saúde. Minitério da Saúde amplia tratamento e diagnóstico da Tuberculose no SUS. Brasilia: Ministerio da Saúde; 2020. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/ministerio-da-saude-amplia-tratamento-e-diagnostico-da-tuberculose-no-sus
.