

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Amanda De Almeida Prates
Ana Luíza Xavier Drumond
Jamile Gonçalves Nacur Nagem
Larissa Anne Ruas Cangussu**

**TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE: REVISÃO DE
LITERATURA**

IPATINGA

2019

Amanda De Almeida Prates
Ana Luíza Xavier Drumond
Jamile Gonçalves Nacur Nagem
Larissa Anne Ruas Cangussu

TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior – IMES/Univão como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Maria Emília Oliveira

IPATINGA
2019

TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE: REVISÃO DE LITERATURA

Amanda de Almeida **Prates**¹, Ana Luíza Xavier **Drumond**¹, Jamile Gonçalves Nacur **Nagem**¹, Larissa Anne Ruas **Cangussu**¹ & Maria Emília **Oliveira**²

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ Imes – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ Imes – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: a Tuberculose é uma patologia granulomatosa crônica, infectocontagiosa, provocada principalmente pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Essa doença possui uma incidência de aproximadamente um caso a cada quatro segundos. Os principais problemas que envolvem a ocorrência da tuberculose é o surgimento de cepas mais resistentes dos bacilos, a agudização de focos latentes e o abandono dos tratamentos. **Objetivo:** Compreender a clínica, diagnóstico e manejo da tuberculose multirresistente, com destaque para a adesão ao tratamento. **Método:** A pesquisa foi desenvolvida baseada nos preceitos de um estudo exploratório, fundamentada em análise de referências bibliográficas retiradas de bancos de dados como Pubmed, Scielo, Organização Mundial da Saúde e Ministério da Saúde. **Conclusão:** É notório que o aumento da incidência da tuberculose multirresistente está diretamente relacionado ao insucesso do tratamento, sendo este provocado principalmente por aspectos comportamentais, sociais e psíquicos. Portanto, torna-se necessária a corresponsabilidade entre o usuário, equipe de saúde e redes de apoio para o êxito terapêutico e redução de novos casos.

Palavras-chave: Tuberculose. *Mycobacterium*. Rifampicina. Isoniazida. Doença infectocontagiosa.

Introdução

A Tuberculose (TB) é provocada pelas bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, também chamadas de micobactérias. É uma doença infectocontagiosa e transmissível que acomete majoritariamente os pulmões. A infecção pelo bacilo depende de alguns fatores, como a carga bacilar, o tempo de contato com o indivíduo contaminado, a virulência da cepa

e fatores ambientais que podem contribuir para a eliminação das micobactérias (PIO, 2012).

Segundo Heemskerk et al. (2015), a cada 4 segundos há um novo caso de tuberculose (TB), e a cada minuto há mais de duas mortes como consequência. Esses autores afirmam que a TB, em 2012, provocou mais mortes que qualquer outra doença infecciosa causou nos últimos duzentos anos.

Em torno de 80% dos casos de TB mundial se concentram em 22 países, dentre eles o Brasil, que ocupa a 16ª posição em relação ao coeficiente de incidência. No país, são registrados, aproximadamente, 70 mil novos casos e 4,6 mil mortes anualmente. Por mais que sejam valores altos, seguindo o padrão global, as taxas brasileiras de mortalidade, incidência e prevalência da doença estão se reduzindo cada vez mais (BRASIL, 2014; WHO, 2015).

Um dos maiores problemas da tuberculose, de acordo com Dye e Williams (2010), são os indivíduos com a infecção latente, pois estima-se que um terço da população mundial se enquadra nesse grupo e corre o risco de desenvolver a doença TB à medida que envelhecem ou se tornam imunocomprometidos.

Além disso, outras adversidades são os fatores do mundo globalizado, como o aumento da AIDS e o aparecimento de cepas resistentes do bacilo. Estes aumentaram a necessidade de um maior controle quanto à transmissão e ao diagnóstico precoce da tuberculose (PIO, 2012).

De acordo com Ballestro (2014), o abandono do tratamento pelo alto custo social deste e seus efeitos colaterais é considerado como um dos principais fatores para resistência às drogas de primeira linha. Por isso é importante a integralidade do cuidado perante o doente juntamente com a equipe de saúde.

O presente estudo teve como intuito realizar uma revisão de literatura para melhor compreensão dos aspectos clínicos e epidemiológicos que envolvem a doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, bem como a resistência ao tratamento da patologia causada por essa bactéria.

Método

Trata-se de uma revisão de literatura cuja fonte de estudos foram artigos e periódicos nacionais e internacionais buscados nas plataformas Scielo, Pubmed, Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde. Os principais termos e expressões pesquisados foram “Tuberculose”, “Tuberculose Multirresistente”, “Mycobacterium”, “Doença Infectocontagiosa”, “Rifampicina” e “Isoniazida”. A princípio foram encontradas 4.926 publicações: 1445 na língua portuguesa, 89 na espanhola e 1090 na inglesa. Os critérios para a seleção dos materiais foram ano de publicação (limitando-se dos últimos 10 anos) e qualidade do conteúdo abordado em cada estudo em relação aos objetivos propostos.

Contempla-se no Apêndice A desse artigo a lista das revistas científicas utilizadas como referência para o estudo, com suas respectivas classificações Qualis.

Revisão de literatura

1 Conceito

A tuberculose (TB) é definida como uma doença granulomatosa crônica causada pela bactéria *M. tuberculosis* e, mais raramente, outras espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, incluindo *Mycobacterium bovis* e *Mycobacterium africanum* (BOS et al., 2014).

A TB é uma doença muito preocupante tendo em vista o aumento de sua incidência e alta taxa de mortalidade. Porém, nas últimas duas décadas, houve um avanço importante na redução do número de mortes, na incidência e prevalência da TB, nos países responsáveis por mais 80% da carga da doença no mundo, sendo eles Brasil, China, Índia, Rússia e África do Sul (BALLESTERO, 2014).

De acordo com Ballestero (2014), o problema da mortalidade está nos casos que evoluem com resistência às drogas de primeira linha. A

Tuberculose Multirresistente (TBMR) é definida como a resistência aos dois principais medicamentos de tratamento convencional da TB (Rifampicina e Isoniazida) e é considerada uma ameaça ao controle da doença mundialmente. Globalmente, estima-se que 3,7% dos casos novos e 20% dos tratados anteriormente serão TBMR; por isso fala-se de um grave problema de saúde pública, pois aumenta de forma significativa a mortalidade.

Sabe-se que, para o surgimento da forma resistente da TB, são necessários alguns fatores de risco, tais como tratamento prévio; hospitalização prolongada (mais comum em regiões endêmicas); coinfeção com o vírus da imunodeficiência e prescrição inadequada (seleção, dosagem e a distribuição inadequada das drogas). A falta de continuidade do tratamento e disponibilidade das drogas também aumenta as chances de desenvolver a doença (WILSON; TSUKAYAMA, 2016).

2 Mycobacterium tuberculosis

2.1 Agente etiológico

As bactérias do gênero *Mycobacterium* são imóveis, não formadoras de esporos, aeróbias, possuem forma de bastonete de 2-4 mm de comprimento e têm parede celular única, rica em lipídios, o que lhes confere a propriedade de bacilos álcool-ácido resistente (BAAR) (HEEMSKERK et al., 2015).

A micobactéria se reproduz a cada 12-20h e, devido a isso, as manifestações da tuberculose surgem de forma insidiosa. O paciente normalmente só percebe os sintomas 30 a 60 dias após o início da doença e, nessa fase, como a baciloscopia já é positiva, o indivíduo é capaz de transmitir para outras pessoas (DE SIQUEIRA, 2012).

As mais novas pesquisas referem o *M. tuberculosis hominis* como o mais importante agente causador da tuberculose pulmonar, que corresponde a um BAAR, que pode ser cultivado em meios característicos e possui o genoma conhecido (MELLO, 2012).

Fatores do mundo globalizado, como o aumento da AIDS e o aparecimento de cepas do bacilo mais resistentes, aumentaram a

necessidade de um maior controle quanto à transmissão e ao diagnóstico precoce da tuberculose. A infecção pelo bacilo depende de algumas razões, como a carga bacilar, o tempo de contato com o indivíduo contaminado, a virulência da cepa e fatores da ambiência que podem contribuir para eliminação das micobactérias (PIO, 2012).

2.2 Transmissão

A TB é transmitida pela inalação de partículas infecciosas contendo núcleos de bacilos. As gotículas de micobactérias são formadas em pacientes com tosse ativa na TB pulmonar e podem permanecer suspensas no ar durante algumas horas. Espirros também podem expulsar bacilos. Outros fatores, como a carga bacilar do indivíduo, bem como a proximidade e duração da exposição também determinam a transmissão. A carga bacilar é medida por meio do escarro na baciloscopia positiva ou nas cavidades pulmonares na radiografia de tórax (ESCOMBE et al., 2008).

Um dos maiores problemas da tuberculose, de acordo com Dye e Williams (2010), está naqueles com a infecção latente, pois se estima que um terço da população mundial tem a infecção latente e pode estar em risco de desenvolver a doença TB à medida que envelhecem, ou em imunocomprometidos no futuro.

Sabe-se que existe uma suscetibilidade à TB que é influenciada pelo ambiente, pelo hospedeiro e por fatores patógenos. Além disso, a resposta imune inata desempenha um papel fundamental na defesa do hospedeiro contra as micobactérias (WILSON; TSUKAYAMA, 2016).

2.3 Fisiopatogênese

Indivíduos que estão continuamente em contato com o *Mycobacterium tuberculosis* desenvolvem mecanismos através do aparelho respiratório, para tentar evitar a infecção, como a depuração mucociliar (SILVA, 2012).

Quando esse mecanismo inicial falha, os bacilos são submetidos a outra forma de defesa que age diretamente nos alvéolos, sendo a ação fagocítica dos macrófagos alveolares a mais importante. Mesmo assim,

quando há persistência dos bacilos, os macrófagos alveolares se envolvem ao redor dos bacilos e agem na tentativa de conter os bacilos em multiplicação, formando o cancro de inoculação ou o complexo de Gohn, momento em que ocorre também a disseminação linfática. Esse processo pode possibilitar a ocorrência da disseminação hematogênica, facilitando a instalação dos bacilos em órgãos a distância (SILVA, 2012; FERRI et al., 2014).

A ação conjunta dos macrófagos com os linfócitos T é essencial na defesa contra a infecção da tuberculose. Um exemplo claro dessa importância é a suscetibilidade de portadores de HIV à tuberculose devido à alteração dos linfócitos T, em especial os CD4+ (DOS SANTOS; DE LIMA, 2017).

Os macrófagos, juntamente com as células dendríticas, fagocitam o bacilo e, após o processamento dos seus constituintes, apresentam aos linfócitos no aspecto de moléculas do complexo MHC do tipo I e II. A apresentação antigênica permite a ocorrência de uma sequência de eventos nos linfócitos, entre eles a liberação de citocinas que irão ativar outros macrófagos e, conseqüentemente, permitir uma ação mais eficaz na eliminação do bacilo da tuberculose (SILVA, 2015).

Apesar das contribuições benéficas dos macrófagos, eles agem também de forma negativa, pois os bacilos têm a capacidade de migrar para o interior das vesículas formadas durante a fagocitose para o citoplasma, permitindo, assim, que eles se multipliquem sem que ocorra ação de mecanismos externos, o que leva o indivíduo a um estado de tuberculose latente que se mantém por anos e só sofre reativação em caso de uma imunodepressão do hospedeiro (OLIVEIRA; PETRONI, 2017).

As células TCD4+ e CD8+ possuem um papel importante de imunidade protetora contra o *M. tuberculosis*. Os linfócitos TCD4+ liberam citocinas importantes para que aconteça a eliminação; já os linfócitos TCD8+ têm ação citolítica direta, por meio da formação de grânulos que são tóxicos, já que possuem perforina que, em conjunto com a granzima, criam poros na membrana celular; além disso, eles também agem secretando certos tipos de citocinas (DOS SANTOS; DE LIMA, 2017; SILVA, 2015).

As células Th1 liberam IL-2, IL-12, IL-18, TNF- α , TNF- β e IFN- γ . Já as Th2 produzem IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13, que estimulam a

diferenciação de células B, ativando, com isso, a imunidade do tipo humoral (SILVA, 2012).

O TNF- α também é essencial para a defesa do organismo. Sua importância está no fato de contribuir para a formação do granuloma. Pacientes com HIV são incapazes de formar granulomas e, além disso, possuem maior volume de necrose caseosa, devido à maior quantidade de bacilos no seu interior. Esse fato é de relevância, pois torna mais propícia a disseminação da doença. Em casos de inativação do TNF- α , aumenta-se o risco de ativação de uma tuberculose que estava inativa, latente. Por outro lado, essa citocina tem um efeito inflamatório que possibilita a ocorrência de alterações sistêmicas devido à tuberculose (FERRI et al., 2014).

Avaliando a interação micobactéria-hospedeiro, existem estudos que comprovam que, durante a TB ativa, as micobactérias induzem alterações no mecanismo de defesa com o objetivo de possibilitar um processo de escape. Exemplo desse mecanismo seria a criação de um desequilíbrio na produção de citocinas, responsáveis pela ativação e desativação de células de defesa como os macrófagos. Além disso, é evidente a ação de receptores para TGF- β , que possibilitam a desativação dos macrófagos (DOS SANTOS; DE LIMA, 2017).

Outra ação importante é a da IL-10, que parece agir no sítio de infecção do bacilo, de forma a favorecer o desenvolvimento da doença ativa, por meio da inativação de mecanismos que protegem contra a infecção (FERRI et al., 2014).

Durante a tuberculose pulmonar ativa, é possível identificar níveis de mediadores que prejudicam a imunidade Th1 e inata, incluindo mediadores intra e extracelulares. Isso é uma resposta do bacilo após 30 dias de tratamento medicamentoso contra a tuberculose, em que fatores com atividade supressora já diminuíram até os níveis existentes na ausência da tuberculose, enquanto a maioria dos mediadores Th1 e da imunidade inata elevaram acima dos níveis antes do tratamento, fatores que podem resultar em menos atividade bactericida (DOS SANTOS; DE LIMA, 2017).

Além disso, existe também uma correlação da quantidade de IL-10 após o tratamento contra tuberculose e a recidiva da doença, evidenciando a

existência de uma associação entre o nível de IL-10 e as possíveis chances de recaída por tuberculose (DOS SANTOS; DE LIMA, 2017).

2.4 Mecanismos de resistência

Devido ao avanço na biologia molecular, foi possível determinar que as linhagens resistentes ao tratamento de base da TB sofreram mutações nos genes que codificam os alvos de ações dos fármacos. Tais mutações podem ser transmitidas para outras bactérias presentes no meio a partir de quatro formas: conjugação, transformação, transdução e mutação (DE ASSIS; SILVA; FALCÃO, 2016).

A Isoniazida (INH) tem sua ação complexa e pouco entendida, mas acredita-se que seja responsável por inibir a síntese dos ácidos micólicos, encarregados de compor a parede celular do bacilo, tornando-o, assim, sujeito à ação dos radicais livres de outros fatores externos. A mutação mais frequente em relação a essa droga é no gene *katG*, que codifica a catalase-peroxidase, enzima responsável pela ativação endógena do INH (PHELAN et al., 2016; DE ASSIS; SILVA; FALCÃO, 2016).

A Rifampicina (RMP) se liga à subunidade β da RNA polimerase, de forma que impossibilita o processo de transcrição, ação que lhe confere uma função bactericida. Diferentemente da INH, raramente encontra-se um bacilo com resistência isolada à RMP; porém, quando ocorre, há uma mutação no gene *rpoB*, é responsável pela codificação da subunidade acima citada, ou seja, promove um impedimento à ligação eficiente da droga (PALOMINO; MARTIN, 2014).

Outro medicamento componente do tratamento primário da TB, junto com a INH e RMP, é a Pirazinamida (PZA), que age atacando as bactérias semi-dormentes que residem em ambientes ácidos, como os encontrados nas lesões da TB. As principais mutações ocorrem no gene *pncA*, o encarregado pela codificação da enzima pirazinamidase, que converte a PZA, inicialmente uma pró-droga, para sua forma ativa; o ácido pirazinóico (PALOMINO; MARTIN, 2014; PHELAN et al., 2016).

O Etambutol (EMB) é fármaco bacteriostático que age na síntese do arabinogalactano, o principal polissacarídeo da parede celular. A resistência

a essa droga está associada à inibição da enzima arabinosil transferase, a partir da mutação nos genes responsáveis pela sua codificação: embA, embB e embC, sendo o segundo o mais acometido (SAFI et al., 2013).

3 Manifestações Clínicas

A TB tem como característica evoluir de forma lenta e com sintomas que despertam pouca preocupação no paciente, o que resulta no atraso da busca pelo atendimento médico e, conseqüentemente, no aumento do tempo entre a primeira manifestação e o diagnóstico da doença. Foi constatado que cerca de 66% dos doentes levam em média 3 meses para entrar em contato com alguma assistência à saúde (DE SIQUEIRA, 2012; KOZAKEVICH, 2016).

O paciente com TB apresenta-se tipicamente com sinais e sintomas lentamente progressivos de tosse, mal-estar, anorexia, perda ponderal, febre e sudorese noturna. Essas manifestações podem ser mais extensas e inespecíficas de acordo com o órgão acometido pelo bacilo (CHESNUTT.; et al., 2019).

A tosse crônica é um dos sintomas mais comuns e precoces de TB; manifesta-se inicialmente como seca, evolui para produtiva e, às vezes, purulenta, com o avançar da doença. Ela resulta da inflamação das vias aéreas e de seu comprometimento granulomatoso. Mostra-se como um sinal essencial para levar à suspeita do diagnóstico em pacientes que apresentam tosse produtiva que persiste por um período maior que três semanas (CHESNUTT; et al., 2019).

Quanto à dispneia, sabe-se que é um sintoma incomum por aspectos específicos da ação do *Mycobacterium* no parênquima pulmonar, pois o bacilo não provoca mudanças expressivas na relação de ventilação/perfusão local. No entanto, essa sintomatologia pode ocorrer nas demais formas de desenvolvimento da doença, como nos casos em que haja formação de pneumotórax, derrame pleural, atelectasias, grandes cavitações no parênquima pulmonar, lesões avançadas e de grande acometimento inflamatório, além de estar presente, também, na TB de padrão miliar. Essa manifestação surge como consequência do padrão fibrótico restritivo estabelecido, com o avançar da infecção (KOZAKEVICH, 2015).

A dor torácica, quando presente, indica um comprometimento pleural. Esse sintoma pode aparecer já no início da doença, pois o sítio primário do acometimento infeccioso são os alvéolos, estruturas intimamente ligadas à superfície da pleura (KOZAKEVICH, 2015).

Já a rouquidão está associada às formas da doença que evoluem com comprometimento da laringe, sendo, então, pouco relatada pelos pacientes. Outro sintoma raramente presente é a hemoptise, que pode se manifestar por hemoptoicos (escarro com raia de sangue) ou até mesmo em sua forma maciça (CHESNUTT; et al., 2019).

4 Tuberculose

4.1 Epidemiologia

A TB está entre as dez doenças mundiais com altos índices de mortalidade, incidência e prevalência; só em 2017 foram registrados a nível mundial 10,4 milhões de novos casos, e desses, 1 milhão em crianças. Neste mesmo ano, estimou-se cerca de 1,6 milhões de mortes no total e 230.000 óbitos infantis. Entre os anos 1990 e 2015, a prevalência reduziu cerca de 42%, e as mortes, em cerca de 47%. Tais valores só foram alcançados a partir do investimento de países e doadores internacionais impulsionados pelas metas globais estabelecidas pelos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) e pela estratégia Stop TB (WHO, 2018; BARREIRA, 2018).

Mesmo assim, após os 25 anos da implementação dessa estratégia, a TB recebeu o título mundial de doença infecciosa mais letal, ultrapassando os valores da AIDS. Em um nível global, a incidência da TB tem caído cerca de 2% ao ano, porém o ideal é alcançar um valor de 4 a 5% de decréscimo anual para que as metas mundiais sejam alcançadas em 2020 (BARREIRA, 2018).

Considerando os avanços nas estratégias de prevenção, diagnóstico, tratamento da doença e os valores citados acima, pode-se concluir que TB continua sendo um problema para a saúde mundial (BALLESTERO, 2014).

Já no Brasil, ainda no ano de 2017, foram registrados 69.569 novos casos, alcançando, assim, um coeficiente de incidência de 33,5 casos a cada 100 mil habitantes. Considerando que o SUS disponibiliza para toda a

população o acesso a métodos diagnósticos e medicamentos para o tratamento da infecção, somente em 2016 foram notificados 4.426 óbitos, ou seja, para cada 100 mil brasileiros, mais de dois morrem pela TB (BRASIL, 2018).

Numa análise mais detalhada dos dados brasileiros, o coeficiente de incidência em comunidades urbanas carentes alcança o valor de 300 casos para cada 100 mil habitantes, aproximadamente dez vezes mais quando comparada ao número de casos presentes no país como um todo (TRAJMAN; SARACENI; DUROVNI, 2018).

Ao relacionar a incidência com outros parâmetros, como entre gêneros, o masculino apresenta 2,1 vezes mais casos recentes que o feminino. Quanto à faixa etária, entre os homens a doença acomete mais os de 40 a 59 anos e entre as mulheres as de 20 a 39 anos (BRASIL, 2014; WHO, 2015).

4.2. Diagnóstico

Segundo a WHO (2015), para o diagnóstico da tuberculose, por décadas utilizou-se como primeira opção a baciloscopia, ou seja, a análise microscópica da *M. tuberculosis* a partir do escarro do paciente. Esse teste é vantajoso por ter baixo custo e exigir poucas normas de biossegurança. Entretanto, como viés, tem baixa sensibilidade, não fornece informações sobre a resistência às drogas e não diferencia o complexo *Mycobacterium tuberculosis* do *Mycobacterium non-tuberculosis*.

A qualidade da amostra afeta diretamente o resultado do teste; dessa forma é necessário que o paciente seja bem instruído sobre como o escarro deve ser produzido. Em casos de crianças, usa-se normalmente a técnica de aspiração gástrica, pois elas muitas vezes não são capazes de produzir essa amostra (HEEMSKERK et al., 2015).

São colhidas duas amostras de escarro, sendo a primeira no momento de identificação do paciente sintomático e a segunda no dia seguinte, de preferência, ao despertar. Se o paciente apresentar alguma dificuldade para coletar o escarro pode fazer uma nebulização com uma solução salina hipertônica (BRASIL, 2019).

A cultura bacteriológica, além de ser considerada padrão de referência para detectar a TB, é também a técnica mais sensível. Porém um obstáculo em sua execução é o lento crescimento do organismo e o tempo total para se obter o resultado. Numa cultura de escarro, a micobactéria leva de 24 a 30 horas para se replicar; para o teste positivar em um meio sólido precisa de 4 a 6 semanas; já em meio líquido, de 10 a 21 dias. Por esse motivo substituiu-se a cultura pelo método molecular no protocolo de diagnóstico (GHODBANE; RAOULT; DRANCOURT, 2014).

Outra opção para diagnosticar a doença é o teste fenotípico de suscetibilidade às drogas. Ele é feito a partir da cultura do bacilo, com o objetivo de detectar a resistência da micobactéria aos medicamentos de primeira e segunda linha usados no tratamento da TB. Os pontos negativos desse método são o tempo necessário para produzir um resultado, a alta sensibilidade e a necessidade de uma equipe bem treinada (WHO, 2015; WILSON; TSUKAYAMA, 2016).

Por último, uma das formas mais recentes desenvolvidas para o diagnóstico tanto da tuberculose quanto da tuberculose multirresistente o qual mantém um nível alto de sensibilidade e especificidade é o Teste Rápido Molecular para Tuberculose (TRM-TB, Gene Xpert, MTB/RIF) (HEEMSKERK et al., 2015; WHO, 2015; BRASIL, 2019).

Esse é um método molecular que, além de detectar a micobactéria, utiliza a técnica da PCR para identificar as cepas resistentes à RMP. O teste é capaz de fornecer os resultados em aproximadamente 2h e necessita apenas uma amostra de escarro (HEEMSKERK et al., 2015; WHO, 2015; BRASIL, 2019).

4.3 Tratamento

O tratamento da tuberculose é complexo e sua compreensão é extremamente necessária para que seu êxito seja alcançado. As drogas, apesar de serem consideradas eficientes para a resolução da infecção e combate ao bacilo, e os serviços de saúde serem capazes de promover um recurso terapêutico adequado, o determinante no sucesso do tratamento é o comportamento dos pacientes (SOUZA; SILVA, 2010).

Um dos métodos importantes para contenção da TB é a quimioterapia. As drogas utilizadas são eficazes na grande maioria, e seu objetivo é atuar e impedir estágios distintos do metabolismo bacilar, visando acelerar o efeito destrutivo (SOUZA; SILVA, 2010).

No Brasil, o esquema terapêutico é escolhido tendo em vista a forma clínica e a história de tratamento anterior (se houver). Qualquer que seja o esquema adotado, é necessário que a medicação seja tomada diariamente pelo enfermo (FURLAN; MARCON, 2017).

A administração das drogas é dividida em duas etapas; nos dois primeiros meses são fornecidas quatro drogas em dias alternados, sendo elas INH, RMP, PZA e EMB. Espera-se que com a introdução de um quarto fármaco (Etambutol) aumentar o sucesso terapêutico e evitar o aumento da multirresistência. Em seguida, nos próximos quatro meses (fase de manutenção) somente INH e RMP devem ser administradas ao enfermo (RABHI; et al., 2017).

O tratamento medicamentoso proposto apresenta alto índice de efetividade, pois a INH age sobre a população bacteriana que cresce de forma ativa. Rifampicina age sobre o metabolismo e a PZA tem a função de diminuir a atividade metabólica dos bacilos, deixando-os susceptíveis para serem destruídos. Porém, como a taxa de cura depende também da boa adesão ao tratamento, este deve ser acompanhado diretamente por um profissional da equipe da unidade de saúde, desde o início até a cura (DE VASCONCELOS; et al., 2018).

O uso incorreto dessas medicações pode contribuir para o aparecimento de cepas multirresistentes do *Mycobacterium tuberculosis*, como foi evidenciado em inquéritos realizados no Brasil no ano de 1997 em 2007, o que resultou em alterações no esquema terapêutico da TB, que passou a adotar o esquema nomeado de “quatro em um” com dose fixa de associação entre RMP + INH + PZA + EMB. Além disso, para maior conforto dos pacientes em tratamento, a posologia pode ser facilitada ao combinar os fármacos em um único comprimido (SOUZA; SILVA, 2010).

Os efeitos indesejáveis das drogas são provocados principalmente por seus metabólitos ou pelo próprio princípio ativo e podem contribuir para que os usuários abandonem o tratamento, já que tais fatores aumentam o tempo

de terapia, hospitalizações, consultas e, conseqüentemente, mais gastos (SOUZA; SILVA, 2010).

A TB, por ser uma doença contagiosa, afasta as pessoas que não possuem conhecimento acerca dessa patologia, o que contribui para o abandono do tratamento. Além disso, a relação entre os pacientes e os profissionais da saúde pode levar a comportamentos diferentes com relação ao cuidado, sendo fundamental o vínculo entre eles, a compreensão do modo de vida e da dinâmica familiar do doente (CHIRINOS; MEIRELLES; BOUSFIELD, 2015).

A estratégia DOTS (sigla em inglês para Tratamento Diretamente Observado de Curta Duração) tem sido considerada como importante aspecto para o tratamento da tuberculose, com o objetivo de reduzir os índices de abandono. Para que essa estratégia obtenha sucesso, é necessária a participação do governo garantindo recursos para o controle da patologia; organização dos serviços para diagnóstico e tratamento de casos; promoção do diagnóstico por meio do exame de escarro nos sintomáticos que buscam o serviço de saúde; fornecimento dos medicamentos e insumos para os laboratórios; e estruturação de um sistema de informação eficiente de registro e acompanhamento. O tratamento diretamente observado é um dos componentes do DOTS (FURLAN; MARCON, 2017).

Entendendo a complexidade do tratamento dos pacientes portadores da TB, é importante salientar que os profissionais de saúde devem ir além do entendimento da estratégia, para que garantam não só a ingestão do medicamento, assim como estudo da pessoa e seu contexto, os hábitos de vida, crenças, opiniões, consciência sobre a doença e acerca do próprio recurso terapêutico. Além disso, faz-se extremamente importante a investigação de outras patologias que reduzem a imunidade do paciente, por exemplo, o HIV, que tem demonstrado atualmente forte relação com a TB (SOUZA; SILVA, 2010).

A realização do tratamento de maneira adequada integra a tomada dos medicamentos, individual ou de forma supervisionada; compreensão da doença e da terapêutica; execução de exames, manter-se longe do trabalho, repouso e mudanças de hábitos alimentares (FURLAN; MARCON, 2017).

4.4 Quimioprofilaxia

Segundo Brasil (2019). De 3,5% a 5,5% dos membros da família ou das pessoas de contato contínuo com os pacientes portadores de TB tinham a doença não diagnosticada. Esse dado, apenas reforça a necessidade da investigação da doença nos contatos dos enfermos.

A avaliação é feita pela Atenção Básica e ela consiste numa consulta tradicional (anamnese + exame físico) e exames complementares, de acordo com a necessidade de cada caso específico, dependendo da presença ou ausência dos sintomas da TB (BRASIL, 2019).

Nos pacientes em que for confirmada a presença da micobactéria, porém sem a presença da infecção ativa, a quimioprofilaxia é realizada com a INH de 6 a 9 meses, e o tratamento é acompanhado mensalmente pela unidade básica de saúde mais próxima do enfermo (BRASIL, 2019).

4.5 Prognóstico

A TB é uma doença curável quando tratada adequadamente e na maioria das vezes, apresenta uma resposta eficaz frente à utilização dos medicamentos de primeira linha, importante para conter a infecção pela micobactéria. A eficácia terapêutica é próxima dos 95% (ANTUNES; SILVA; SILVA, 2013).

Assim como qualquer outra afecção, a TB é uma doença na qual o prognóstico depende de vários fatores, e os que revertem um bom prognóstico são o diagnóstico tardio, o abandono do tratamento, o uso errado dos medicamentos, pacientes etilistas e coinfeção com outras doenças como HIV, principalmente em populações mais jovens (FERREIRA et al., 2013).

Além disso, muitos indivíduos, por mais que realizem o tratamento de forma adequada, não alcançam a cura, pois, ao longo dos anos com a doença, o bacilo *Mycobacterium tuberculosis* pode se tornar resistente aos fármacos utilizados na terapia (ANTUNES; SILVA; SILVA, 2013).

5 Tuberculose Multirresistente

5.1 Epidemiologia

Segundo WHO (2018), a tuberculose multirresistente permanece como uma grande ameaça à saúde mundial, já que apenas 55% dos pacientes acometidos obtêm êxito no tratamento.

No ano de 2014, foram estimados no mundo todo 480.000 novos casos da tuberculose multirresistente (TBMR) e 190.000 mortes como consequência da doença. Também em 2014 foi registrado o maior número de testes realizados para verificar a existência da forma resistente e, se comparado ao ano de 2013, houve um aumento de 41% em pacientes já em tratamento e de 3,5% em novos casos. O avanço nas técnicas de diagnóstico precoce deve-se em parte à adoção do método molecular (WHO, 2015).

Já no Brasil, no período de 2008 a 2012, foram registrados 645 novos casos de TBMR, e o maior e o menor número de casos aconteceram, respectivamente, em 2011 (20,53%) e 2012 (19,33%). Seguindo o padrão da TB, a incidência da doença é maior no gênero masculino, com sua frequência mais alta no ano de 2009 (73,86%), enquanto o gênero feminino, nesse mesmo ano, apresentou o seu menor valor (26,14%) (ALMEIDA; BARBOSA; ALMEIDA, 2013).

Além da relação com o gênero e com o período, ao associar o coeficiente de incidência com a faixa etária, nota-se que o maior número de casos se concentra entre dois intervalos, o de 20-39 anos e de 40-59, sendo rara a ocorrência em menores de 15 anos. Já quanto ao território, tem-se uma distribuição heterogênea de notificações de TBMR: os três estados com maior número são, respectivamente, Rio de Janeiro, Rio grande do Sul e Pará, que juntos correspondem a 47,54% dos casos (ALMEIDA; BARBOSA; ALMEIDA, 2013).

No ano de 2017, o valor estimado de novos casos de TBMR no Brasil, foi de 2.400, correspondendo a 3% dos casos de TB registrados no país, no mesmo ano. Esse aumento na incidência de novos casos da forma multirresistente da doença reforça o reflexo da aplicação inadequada do tratamento da infecção (DE ASSIS; SILVA; FALCÃO, 2016; PAHO, 2018).

5.2 Diagnóstico

O diagnóstico da TBMR pode ser feito a partir de dois métodos distintos, o fenotípico e o genotípico (molecular), e ambos são baseados na suscetibilidade da bactéria à droga (WILSON; TSUKAYAMA, 2016).

O primeiro método, o fenotípico, é feito a partir da cultura da *M. tuberculosis* em meios sólidos ou líquidos e da comparação entre o crescimento desse bacilo em um meio contendo agentes antimicobacterianos; e outro puro, ou seja, sem a droga, no intuito de identificar a qual medicamento a micobactéria possui resistência (HEEMSKERK et al., 2015).

Por mais que o custo desse teste não seja alto, o tempo necessário para se obter o resultado é muito longo. As culturas convencionais que utilizam como meio o ágar sólido, o que inclui o Löwnstein-Jensen e o Middlebrook, levam cerca de 3 a 6 semanas para produzirem alguma resposta. Já nos ensaios que utilizam o meio líquido, se feitos de forma direta, demoram por volta de duas semanas, e indireta, dois meses ou mais (HEEMSKERK et al., 2015; WILSON; TSUKAYAMA, 2016).

Porém, utilizando novos sistemas desenvolvidos para reduzir o tempo de crescimento do organismo, como o BACTEC MGIT960 (tubo indicador de crescimento de micobactéria) e o VersaTREK, o resultado é obtido em 10 dias. Como consequência, o custo do teste aumenta e deve-se levar em consideração que cada sistema é específico para avaliar a resistência a apenas algumas drogas (HEEMSKERK et al., 2015; WILSON; TSUKAYAMA, 2016).

Além do tempo necessário, outro viés do teste fenotípico é que, independentemente se o meio utilizado é líquido ou sólido, a sua sensibilidade é alta, o que aumenta a dificuldade de execução e a exigência de profissionais treinados e familiarizados com a técnica a ser utilizada (HEEMSKERK et al., 2015).

O método genotípico ou molecular baseia-se na afirmação de que a *M. tuberculosis* multirresistente apresenta uma mutação nos pares de base de determinados genes, o que lhe garante um DNA específico. Partindo desse pressuposto, os ensaios utilizam reação em cadeia de polimerase (PCR) para a amplificação de ácidos nucleicos, na busca de detectar essas

alterações nos genes e correlacionar com o fenótipo multirresistente ou com os achados clínicos sobre a falha do tratamento (MILANOV et al., 2015; WILSON; TSUKAYAMA, 2016).

A vantagem da técnica molecular é que se apresenta como uma ótima alternativa caso haja a necessidade de um resultado rápido, já que o tempo de resposta varia de 24 a 48 horas. Porém, além do alto custo, existe uma quantidade limitada de publicações sobre ela e a acurácia desse método varia de acordo com a droga utilizada: por exemplo, a RMP, é o medicamento com maior acurácia, detectando aproximadamente 95% das cepas resistentes; já com a INH esse valor reduz para 75% (MILANOV et al., 2015; WILSON; TSUKAYAMA, 2016).

5.3 Tratamento

O bacilo da TBMR apresenta resistência aos dois medicamentos da primeira linha de tratamento, à INH e à RMP e a tuberculose extensivamente resistente (XDR-TB) aos medicamentos, tanto aos já citados quanto a qualquer fluoroquinolona e drogas injetáveis de segunda linha, representam um problema de saúde pública global (MILANOV et al., 2015).

O tratamento da TBMR é naturalmente mais longo do que para a tuberculose droga-susceptíveis: enquanto para esta é de aproximadamente 6 meses, para o da tuberculose droga resistente pode chegar a até 18 meses (WHO, 2015; MILANOV et al., 2015).

A terapêutica envolve o uso de pelo menos quatro medicamentos de segunda linha que são considerados menos eficazes, sendo um dos motivos de lentidão do tratamento e da maioria desses serem utilizados em associação, sendo frequente o aparecimento de reações indesejáveis. (MILANOV et al., 2015; BRASIL, 2019).

Os medicamentos recomendados são organizados em grupos para auxiliar no momento de planejar as associações e as trocas, o grupo A são as Fluoroquinolonas (Levofloxacino, Moxifloxacino e Gatifloxacino); o grupo B, injetáveis de segunda linha (Amicacina, Capreomicina, Canamicina, Estreptomocina); grupo C, outros grupos de segunda linha (Etionamida, Protionamida, Terizidona, Cicloserina, Linezolida, Clofazimina) e grupo D,

fármacos adicionais D1 (Pirazinamida, Etambutol, Isoniazida em altas doses); D2 (Bedaquilina, Delamanid), D3 (Ácido paraminossalicílico, Imipenem-cilastatina, Meropenem, Amoxicilina+Clavulanato) (BRASIL, 2019).

O esquema deve ser montado com no mínimo quatro fármacos novos, ou seja, nunca utilizados pelo o paciente antes, sendo uma fluoroquinolona (grupo A); um injetável (grupo B); dois fármacos acompanhantes (grupo C), PZA (grupo D1) EMB (grupo D1). Se não for possível montar um esquema assim, pode trocar por fármacos dos grupos D2 e D3 (BRASIL, 2019).

Além disso, a ressecção cirúrgica adjuvante tem sido relatada para melhorar os resultados em pacientes com tuberculose resistente a medicamentos (WHO, 2015).

A gestão programática de TBMR exige elevados recursos financeiros e humanos para diagnóstico e tratamento e, portanto, se faz necessária uma atenção maior voltada para tais aspectos no programa nacional de controle da tuberculose (PNCT) (MILANOV et al., 2015).

É importante que sejam tomadas medidas para evitar o desenvolvimento da fármaco-resistência e para que o tratamento se dê de forma mais efetiva, tendo em vista que o tratamento prévio para TB é um dos fatores de risco mais consistentes para o desenvolvimento de TBMR. A interrupção do tratamento deve ser evitada (WHO, 2015; MILANOV et al., 2015).

5.4 Prognóstico

A partir de dados fornecidos pela Organização Mundial de Saúde, nos últimos 20 anos, houve uma redução considerável na incidência, prevalência e mortes por tuberculose (TB); porém, apesar da importante diminuição em tais aspectos, a doença continua preocupante, estimando-se uma incidência de 8,7 milhões de casos novos e 1,4 milhões de mortes em decorrência da TB (BALLESTRO, 2014).

Dentre as dificuldades que se encontram para a atenuação de tais valores, está o desenvolvimento de resistência às drogas de primeira linha utilizadas no tratamento do paciente portador da enfermidade, caracterizando, assim, a Tuberculose Multirresistente (TBMR). Atualmente é considerada um

problema de saúde pública tendo em vista o aumento de sua incidência, gravidade e impasses que fornece ao diagnóstico e tratamento da tuberculose (BALLESTRO, 2014).

O prognóstico dos pacientes portadores da tuberculose multirresistente depende de vários fatores, que incluem a administração de regimes de tratamentos adequados a tal resistência, adesão correta ao novo tratamento, disponibilidade e distribuição dos medicamentos padronizados e principalmente o tipo de resistência (ANTUNES; SILVA; SILVA, 2013).

Quando a resistência envolve, principalmente, os medicamentos de maior potência (rifampicina e isoniazida), utilizadas como primeira linha de tratamento, se fazem necessários outros esquemas terapêuticos alternativos que, com frequência, apresentam menores taxas de cura, mais efeitos colaterais e, conseqüentemente, o prognóstico torna-se menos favorável (BALLESTRO, 2014).

Conclusão

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa, sendo considerada um problema de saúde pública no Brasil. Trata-se de uma enfermidade favorecida por condições de vida precária, envolvendo questões de cunho econômico e social. O tratamento da patologia compreende não somente a adesão medicamentosa, mas sim um processo que envolve esferas multidimensionais de questões comportamentais, sociais e psíquicas, sendo as responsabilidades repartidas entre pacientes, equipe de saúde e redes de apoio. Portanto, o comportamento do enfermo constitui-se um dos fatores mais importantes para o processo de cura (BERALDO; et al., 2017).

Devido ao aumento de número de casos no mundo e falhas na abordagem terapêutica da tuberculose, novas cepas de bactérias multirresistentes foram surgindo. No cenário atual do Brasil, o que mais se torna preocupante em relação a isso são os riscos de surtos hospitalares pela TBMR, as condições inadequadas de biossegurança e a retaguarda laboratorial para o diagnóstico desses casos (CARVALHO, et al., 2018; KRITSKI, et al., 2018).

Diante de tal cenário, a partir do século XXI, foi proposta pela OMS a estratégia “The end TB strategy”, que tem como visão “Um mundo livre da tuberculose: zero morte, zero casos novos e zero sofrimento devido à tuberculose” e por objetivo o fim da epidemia global da doença. Os três pilares dessa estratégia baseiam-se em prevenção, cuidado integrado e centrado no paciente; políticas arrojadas e sistema de apoio; e, por fim, a intensificação e inovação das pesquisas (CARVALHO, et al., 2018; KRITSKI, et al., 2018).

Agradecimentos

Agradecemos a todos os pacientes envolvidos nas nossas revisões de literatura mesmo os que indiretamente contribuíram para nossa formação. Somos gratos também a nossa orientadora e ao IMES por nos fornecerem a oportunidade de aprofundar os ensinamentos em um tema de ampla importância na nossa sociedade.

TUBERCULOSIS MULTIDRUG RESISTANT'S: literature review

Abstract

Introduction: The Tuberculosis is an infectious and contagious chronic granulomatous pathology, mainly caused by *Mycobacterium tuberculosis*. This disease has an incidence of approximately one case every four seconds. The main problems that involve the tuberculosis occurrence are the emergence of more resistant bacillus, the exacerbation of dormant cases and the abandonment of the treatment. **Objective:** To comprehend the clinical, the diagnosis and the management of the multidrug resistant tuberculosis, with an emphasis on adherence to the treatment. **Method:** The research has been developed based on precepts of an exploratory study and substantiated on analysis of bibliographic references. **Conclusion:** It is notorious that the increase of the multidrug resistant Tuberculosis' incidence is directly related to the treatment's failure, which is mostly provoked by behavioral, social and psychic aspects. Therefore, the co-responsibilities between the patient, the health team and the support networks are necessary to achieve the therapeutic success and decrease the incidence of new cases.

Keywords: Tuberculosis. *Mycobacterium*. Rifampicin. Isoniazid. Disease infectious. Granuloma

Referências

- ALMEIDA, M.G.; BARBOSA, D.R.; ALMEIDA, D.F.S. Epidemiologia e distribuição espacial de casos notificados de tuberculose multirresistente (TBMR) no Brasil. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Rio Grande do Sul, v.3, n.4, out/dez. 2013.
- ANTUNES, F.T.T.; SILVA, E.P.; SILVA, M.G. Perfil Epidemiológico da Tuberculose Pulmonar no Município de Gurupi – TO entre 1995 e 2013. **Revista Amazônia**, Tocantins, v.1, n.3, out. 2013.
- BARREIRA, D. Os desafios para a eliminação da Tuberculose no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 27, n.1, p.1-4, 2018.
- BALLESTRO, J.G.A. Tuberculose multirresistente: integralidade da atenção à saúde na perspectiva discursiva. **Anna Nery Revista de Enfermagem**, Rio de Janeiro, v.18, n. 3, jul/set. 2014.
- BERALDO, A. A. et al. Adesão ao Tratamento da Tuberculose na Atenção Básica: percepção de doentes e profissionais em município de grande porte. **Escola Anna Nery**, Rio de Janeiro, v.21, n.4, p.1-8, 2017.
- BOS, K. I. et al. Pre-Columbian mycobacterial genomes reveal seals as a source of New World human tuberculosis. **Nature**, Germany, v.514, n.7523, p. 494-497, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 37: Experiências de **Programas de Controle da Tuberculose: ‘Porque juntos iremos detectar, tratar e acabar com a tuberculose como problema de saúde pública no Brasil’**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/setembro/05/2018-041.pdf>>. Acesso em: 28 nov. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Panorama da tuberculose no Brasil: indicadores epidemiológicos e operacionais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <www.saude.gov.br/svs>. Acesso em: 26 abr. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/28/manual-recomendacoes.pdf>>. Acesso em: 27 maio 2019.
- CARVALHO, A.C.C. et al. Aspectos Epidemiológicos, Manifestações Clínicas e Prevenção da Tuberculose Pediátrica Sob a Perspectiva da Estratégia End TB. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Rio de Janeiro, v.44, n.2, p. 134-144, 2018.

CHESNUTT, A.N. et al. Pulmonary Disorders. In: McPHEE, S.J.; PAPADAKIS, M.A.; RABOW, M.W. **Current: Medical Diagnosis & Treatment**. 58 ed. New York: McGrawHill Lange, 2019, p. 287-295.

CHIRINOS, N. E. C.; MEIRELLES, B. H. S.; BOUSFIELD, A. B. S. Representações sociais das pessoas com tuberculose sobre o abandono do tratamento. **Revista Gaúcha Enfermagem**, Rio Grande do Sul, v.36, p. 207-214, 2015.

DE ASSIS, F.A.G.; SILVA, D. I. B.; FALCÃO, A. C. N. Tuberculose Monorresistente: Um estudo de caso. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 14, n. 1, p. 316-322, 2016.

DE OLIVEIRA, G. M.; PETRONI, T. F. AVALIAÇÃO DE INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS DA TUBERCULOSE NO BRASIL. **Revista Saúde UniToledo**, Araçatuba v. 1, n. 1, 2017.

DE SIQUEIRA, H.R. Enfoque Clínico da Tuberculose Pulmonar. **Revista Pulmão RJ**, v.21, n.1, p. 15-18, 2012.

DE VASCONCELOS, K. A. et al. Análise Sequencial como Ferramenta na Detecção da Ototoxicidade da Amicacina no Tratamento da Tuberculose Multirresistente. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Rio de Janeiro, v.44, n.2, p.85-92, 2018.

DOS SANTOS, A. F. S.; DE LIMA, A. F. TUBERCULOSE PULMONAR E A FORMAÇÃO DO GRANULOMA: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 4, n. 2, p. 111-124, 2017.

DYE, C.; WILLIAMS, B. G. The population dynamics and control of tuberculosis. **Science**, v.328, n. 5980, p.856–861, 2010.

ESCOMBE, A.R. et.al. The Infectious Patients Coinfected with HIV. **Journal Plos Medicine**, Reino Unido, v. 5, n.9, p.1387-1397, set. 2008.

FERREIRA, A.C. G. et al. Desfechos Clínico do Tratamento de Tuberculose Utilizando o Esquema Básico Recomendado Pelo Ministério da Saúde do Brasil com Comprimidos em Dose Fixa Combinada na Região Metropolitana de Goiânia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Goiânia, v.39, n.1, p.76-83, 2013.

FURLAN, M. C. R.; MARCON, S. S. Avaliação do acesso ao tratamento de tuberculose sob a perspectiva de usuários. **Caderno de Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v. 25, n.3, p. 339-347, 2017.

FERRI, A.O. et al. Diagnóstico da tuberculose: uma revisão. **Revista Liberato**, v. 15, n. 24, p. 105-212, 2014.

GHODBANE, R.; RAOULT, D.; DRANCOURT, M. Dramatic reduction of culture time of *Mycobacterium Tuberculosis*. **Scientific Reports**, France, v.4, n. 4236, p.1-4, 2014.

HEEMSKERK, D. et al. Tuberculosis in Adults and Children. **Springer International Publishing**, [s.l.], 2015. 71p. ISBN 978-3-319-19132-4.

KRITSKI, A. et al. O Papel da Rede Brasileira de Pesquisas em Tuberculose nos Esforços Nacionais e Internacionais para Eliminação da Tuberculose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Rio de Janeiro, v.44, n.2, p. 77-81, 2018.

KOZAKEVICH, G. V.; DA SILVA, R.M. Tuberculose: revisão de literatura. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 44, n. 4, p. 34-47, 2016.

MELLO, F. C. Q. Abordagem Diagnóstica da Tuberculose Pulmonar. **Revista Pulmão RJ**, Rio de Janeiro, v.21, n.1, p. 27-31, 2012.

MILANOV, V. et al. Factors associated with treatment success and death in cases with multidrug-resistant tuberculosis in Bulgaria. **International Journal Of Mycobacteriology**, Bulgaria, v.4, n.2, p. 131-137, jun. 2015.

PAHO. Tuberculosis in the Americas 2018. Pan American Health Organization, 2018. 10 p.

PALOMINO, J.C.; MARTIN, A. Drug Resistance Mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antibiotics**, v.3, n.3: p.317-340, 2014.

PHELAN, J. et al. *Mycobacterium Tuberculosis* Whole Genome Sequencing And Protein Structure Modelling Provides Insights Into Anti-Tuberculosis Drug Resistance. **BMC medicine**, v. 14, n. 1, p. 31, 2016.

PILLER, R.V.B. Epidemiologia da Tuberculose. **Revista Pulmão RJ**, v.21, n.1, p. 4-9, 2012.

PIO, J. E. Tuberculose e Biossegurança. **Revista Pulmão RJ**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p.65-67, 2012.

RABHI, M. F.; et al. Tratamento da Tuberculose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Goiânia, v. 43, n.5, p. 472-486, 2017.

SAFI, H. et al. Evolution Of High-Level Ethambutol-Resistant Tuberculosis Through Interacting Mutations In Decaprenylphosphoryl-B-D-Arabinose Biosynthetic And Utilization Pathway Genes. **Nature genetics**, v. 45, n. 10, p. 1190, 2013.

SILVA, B. D. S. **Avaliação da resposta imune específica de células TCD8+ e citocinas na tuberculose humana**. 2015. Tese (Doutorado em Medicina Tropical e Saúde) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2015.

SILVA, J.R.L. Novos Aspectos da Patogenia da Tuberculose. **Revista Pulmão RJ**, Rio de Janeiro, v.21, n.1, p. 10-14, 2012.

SOUZA, S. S.; SILVA, D.M.G. V. Passando Pela Experiência Do Tratamento Para Tuberculose. **Apoio às Pessoas Com Tuberculose e Rede Social**. Santa Catarina, v.19, n.4, p. 636-646, out. 2010.

TRAJMAN, A.; SARACENI, V.; DUROVNI, B. Os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável e a Tuberculose no Brasil: desafios e potencialidades. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n.6, 2018.

WHO. Global Tuberculosis Report 2015. 20ed. Geneva: **World Health Organization**, 2015. 192p.

WHO. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva: **World Health Organization**, 2018.

WILSON, J.W.; TSUKAYAMA, D.T. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Principles of Resistance, Diagnosis, and Management. **Mayo Clinic Proceedings**, Minnesota, v. 91, n.4, fev. 2016.

**APÊNDICE A
CLASSIFICAÇÕES QUALIS**

Título Da Revista	Classificação Qualis/Index
Anna Nery Escola de Enfermagem	B5
Antibiotics	ISSN:2079-6382
Apoio às pessoas com Tuberculose e Rede Social	Indexado: Scielo
Arquivos Catarinenses de Medicina	B5
BMC Medicine	A1
Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde	ISSN: 2316-3151
Caderno De Saúde Coletiva	B5
Cadernos de Saúde Pública	B2
Current: Medical Diagnosis & Treatment	ISBN: 978-1-26-011743-1
Epidemiologia e serviços de saúde	B5
International Journal Of Mycobacteriology	B3
Jornal Brasileiro de Pneumologia	B2
Journal Plos Medicine	A1
Mayo Clinics Proceedings	A1
Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 37	ISBN 978-85-334-2177-6
Ministério da Saúde. Panorama da tuberculose no Brasil	ISBN 978-85-334-2442-5
Nature	A1
PAHO	Fator de Impacto: 0,87

Revista Amazônica	B1
Revista da Universidade Vale do Rio Verde	ISSN: 2238-5266
Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção	B4
Revista Gaúcha de Enfermagem (online)	B4
Revista Liberato	ISSN: 2178-8820
Revista Pulmão RJ	B5
Revista Unioledo	ISSN: 2526-6500
Science (New York, N.Y.)	A1
Springer International Publishing	Indexado: NCBI
World Health Organization	ISBN 978-92-4-156564-6