

## TUBERCULOSE PULMONAR RELACIONADA À RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA NA POPULAÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

*Pulmonary Tuberculosis Related to Medicinal Resistance in the Population: a systematic review*

Kamylla Mota Moraes<sup>1</sup>, Isabella Freitas Barros<sup>1</sup>, Rafaella Fonseca Tobias<sup>1</sup> e Emílio Ernesto Garbin Júnior<sup>2</sup>

1. Faculdade Morgana Potrich – FAMP, Acadêmicos no Curso de Medicina - Mineiros/ GO, Brasil. E-mail: [isabellarbarros\\_17@hotmail.com](mailto:isabellarbarros_17@hotmail.com)

2. Docente na Faculdade Morgana Potrich – FAMP - Mineiros/ GO, Brasil.

### Palavras-chave:

multirresistência, iatrogênia, medicamentos e patologia.

**Keywords** multidrug resistance, iatrogenics, drugs and pathology.

**RESUMO - INTRODUÇÃO:** A tuberculose é uma patologia com diversas descrições nas sociedades passadas, assim o seu impacto na sociedade continua a ser elevado, tendo contribuído para mais de 1,5 milhões de mortes apenas em 2014. A descoberta de terapêutica dirigida às micobactérias pode ser considerada recente, remontando ao século passado e, desde então, foram desenvolvidos poucos novos fármacos afins de promover o combate desta epidemia. A par com o seu surgimento, são comuns relatos de resistência, especialmente com os regimes de monoterapia. Certamente, ao se tratar de uma patologia antiga como a TB, sabe-se que quadros de multirresistência não é novidade e, desde a década de 90, a Organização Mundial de Saúde iniciou a criação de diretivas, estratégias e comitês com o objetivo de reduzir a prevalência e mortalidade da tuberculose na busca de aumentar o acesso à terapêutica, bem como o controle adequado da sua tomada com a finalidade de evitar a criação de novas resistências. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho é verificar a resistência medicamentosa à tuberculose por meio da análise de artigos. **METODOLOGIA:** As buscas foram realizadas nas bases de dados bibliográficas, Pubmed, Scielo, BVS e science direct. Depois da aplicação de critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 20 artigos. Os parâmetros como publicações recentes e artigos relacionados à temática foram postas em destaque. **CONCLUSÃO:** O paciente deve ser analisado de forma individualizada quanto aos parâmetros de Sistema imunológico, história patológica pregressa e grau de escolaridade, pois estes são fatores fundamentais para se obter um bom desfecho da tuberculose, já que se está frente a uma patologia de tratamento extenso e que possui diversas cepas multirresistentes.

**ABSTRACT - INTRODUCTION:** Tuberculosis is a pathology with diverse descriptions in past societies, so its impact on society remains high, contributing to over 1.5 million deaths in 2014 alone. The discovery of mycobacterial therapy can be considered dating back to the last century, and since then few new drugs have been developed to combat this epidemic. Along with their emergence, reports of resistance are common, especially with monotherapy regimens. Certainly, by dealing with an old pathology such as TB, it is known that multidrug resistance is not new and, since the 1990s, the World Health Organization has started the creation of directives, strategies and committees aimed at reducing the prevalence and mortality of tuberculosis seeking to increase access to therapy, as well as the adequate control of its use in order to avoid the creation of new resistances. **OBJECTIVE:** The objective of this study is to verify drug resistance to tuberculosis through the analysis of articles. **METHODOLOGY:** The searches were performed in the bibliographic databases, Pubmed, Scielo, VHL and science direct. After applying inclusion and exclusion criteria, 20 articles were selected. Parameters such as recent publications and articles related to the theme were highlighted. **CONCLUSION:** The patient should be individually analyzed regarding the parameters of Immunological System, previous pathological history and educational level, as these are fundamental factors to obtain a good outcome of tuberculosis, as it is facing an extensive treatment pathology. and it has several multiresistant strains.

## INTRODUÇÃO

Ao explanar sobre as patologias causadoras de maiores índices de morbimortalidade em adultos, certamente a tuberculose (TB) será citada. É certo que a TB é uma doença infectocontagiosa e endêmica, a qual seria provocada pelo *M. tuberculosis*, também reconhecido como bacilo de Koch (BK), este pode atingir quase todos os órgãos do corpo, como exemplo principal, pode-se citar os pulmões.

Ao dar ênfase ao tratamento do *M. tuberculosis* (MTB), vale destacar que seu diagnóstico é feito clinicamente, radiologicamente, teste tuberculíneo (PPD) e por teste de baciloscopia, o qual é um dos exames que determina o diagnóstico final, porém o padrão ouro ainda é a descoberta por cultura do MTB.<sup>(1)</sup>

Ao explorar sobre o tratamento da patologia vale abordar a tolerância e resistência à medicamentos existentes tanto por tratamentos iatrogênicos e automedicação. A existência de cepas resistentes a múltiplas drogas (TB-MDR) e de cepas extensivamente resistentes a drogas (TB-XDR) levam a tuberculose a ter um tratamento considerado desafiador retirando da patologia o reconhecimento de ser amplamente prevenível e curável. O esquema de tratamento pode levar até seis meses ou mais em alguns casos, pois a terapia necessária para a cura se estendeu devido à existência de cepas bacterianas resistentes.<sup>(2)</sup>

De início Menzies em seu estudo observou resistência no tratamento da TB somente com o uso de rifampicina, porém com o passar do tempo o esquema de tratamento para tuberculosos começou a ser realizado erroneamente pela população, trazendo casos de TB-XDR, na busca de solução houve o acréscimo do etambutol no esquema terapêutico de tuberculosos, afim de combater a resistência da rifampicina, lembrando que o mesmo somente pode ser usado em pacientes acima de 10 anos.<sup>(3)</sup>

Estudos afirmam que a TB quando combinada ao vírus da imunodeficiência humana (AIDS) ou com a síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) tem pior evolução comparada a quadros de pacientes com tuberculose isolada.<sup>(4)</sup> Assim, o objetivo desta revisão sistemática é demonstrar a problemática da resistência medicamentosa no esquema

terapêutico da TB, a qual se torna mais frequente complicando quadros clínicos que poderiam ser tratados facilmente, se não houvesse a resistência.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho foi desenvolvido por meio da coleta de dados por uma revisão integrativa da leitura de forma retrospectiva. Foram utilizados como fonte de dados plataformas tais como Pubmed, Google acadêmico e Scielo, reunindo e comparando os diferentes dados encontrados em tais fontes, elegendo os mais promissores para a revisão.

As palavras-chaves “resistence”, “drugs”, “tuberculosis”, “isoniazidas”, “rifampicin” e “mechanism” estão na aplicação da pesquisa, utilizou-se técnicas qualitativas com os seguintes critérios de busca : artigos publicados nos últimos 6 anos, sendo que houve somente dois estudos publicados em anos anteriores à 2014, e por serem de relevância na temática resistência medicamentosa na TB foram postos na discussão desta revisão, não houve especificação para idioma, afim de obter resultados de maior relevância, totalizando 20 publicações empregadas. Consequentemente, como critérios de exclusão usou-se fontes que não atendem a temática e sites restritos.

A pesquisa consiste em leitura rápida e exploratória acerca da temática, seguindo por uma leitura seletiva aprofundando sobre as partes que mais interessarem ao objetivo, assim registrando as informações mais benéficas. Portanto, o trabalho foi feito pela leitura analítica nas fontes abordando o tema em questão.

A análise estatística foi realizada no Excel (Microsoft®) e descritos os valores relativos.

Os dados foram analisados de forma descritiva numericamente.

## DISCUSSÃO E RESULTADOS

Segundo Procopio et al.<sup>(5)</sup>, as mutações cromossômicas seriam fatores de relevância para a resistência a drogas no manejo terapêutico e clínico da tuberculose. Certamente, as mutações cromossômicas são as responsáveis por afetar o alvo da droga ou as enzimas bacterianas que ativam os pró-fármacos.

Sendo que o autor ainda comprova o fato de algumas drogas usadas na terapia da TB como a isoniazida e rifampicina confirmarem o quadro de multirresistência ao comprovarem a relevante obtenção de mutações.

Jiménez Hiram et al.<sup>(6)</sup> em concordância com Procópio et al.<sup>(5)</sup> reafirma o fato da resistência terapêutica ser advinda das mutações cromossômicas, assim fez-se necessário a existência de métodos de sequenciamento de alto rendimento e estratégias de genotipagem para tentar suprir a barreira de identificação dos casos de multirresistência.

O clímax prevalecente na sociedade para multirresistência tuberculosa é interligado com cepas cada vez mais desenvolvidas, assim veio o interesse de adquirir uma indústria farmacêutica com maior preparação em busca de combater tais cepas. Assim, é evidente que a extensa duração da quimioterapia nos primórdios da descoberta da patologia em questão fez com que houvesse um quadro maior de resistência na população, pois a maioria aderiu a quimioterapia e parava o tratamento por conta própria, o que ocasiona em cepas destruídas parcialmente e conseqüentemente estas retomam sua reconstituição agravando o quadro clínico.<sup>(7)</sup>

Certamente, a medicina sempre buscou aprimorar seu conhecimento sobre determinada patologia descrita, afim de buscar um tratamento de baixo custo e com facilidade de adesão. Sandgren et al.<sup>(2)</sup> e Pereira Juan<sup>(8)</sup> deixa evidente que a descoberta de casos frequentes de cepas extensivamente resistentes a drogas (TB-XDR) foi o ápice para haver uma ampliação no estudo para aprimoração do tratamento de tuberculosos, pois é fato que a dificuldade de diagnosticar e de promover o tratamento de tal patologia é advinda das TB-XDR.

Ao buscar uma breve explanação sobre as TB-XDR Pereira Juan<sup>(8)</sup> em seu estudo pode observar que diversos fatores convergentes levou ao surgimento em grande escala ou em outras palavras pode ser descrito como um crescimento explosivo das cepas extensivamente resistentes a drogas, sendo que essa proliferação se deu em diversas partes do mundo. Um dos fatores que pode ter levado à esta intensa proliferação pode ser devido ao longo período da quimioterapia medicamentosa que mesmo após sofrer redução não teve adesão em boas proporções.

Kaufmann et al.<sup>(9)</sup> afirma que a TB é uma problemática mau solucionada pelo fato da localização do patógeno ser intracelular, o que por conseqüência o protege de anticorpos, assim, uma variedade de subpopulações de células T deve ser ativada para desafiar a resistência da bactéria aos mecanismos de defesa antibacterianos. A localização intracelular do patógeno seria também uma das justificativas para tantas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes à fármacos.

Outra problemática que obteve destaque nesta revisão sistemática foi a síndrome da reconstituição autoimune (SIRI), este termo da referência a um agravamento patológico clínico ou até mesmo radiológico em indivíduos logo após a terapia antirretroviral. Rita et al.<sup>(10)</sup> descreve em partes do seu estudo que ao realizar uma breve abordagem de resistência bacteriana a imunologia faz-se como um dos pontos mais importantes, pois a mesma explica que a SIRI advém conseqüentemente da falha no sistema imune em eliminar patógenos.

Do ponto de vista imunológico a SIRI ocorre quando há uma recuperação abrupta em resposta a terapia antirretroviral, assim a característica principal seria a desregulação de linfócitos T, os quais são responsáveis por fabricar os anticorpos do sangue, atuando também na imunidade celular, portanto, uma desregulação nestas células leva à um tratamento com menor prognóstico de cura, pois a patologia a ser tratada não irá apresentar resposta ao tratamento proposto.<sup>(10)</sup>

Como descrito anteriormente para Rita et al.<sup>(10)</sup> é inevitável que a imunologia fique de fora do assunto resistência medicamentosa, tal afirmação é similar no estudo de Diedrich et al.<sup>(4)</sup>, porém neste artigo é visível que o enfoque passa a ser relacionado com resistência quimioterápica a tuberculose versus vírus da imunodeficiência humana (AIDS).

Ao realizar um breve estudo sobre multirresistência bacteriana Diedrich et al.<sup>(4)</sup> discorre durante seu texto o entrelaçamento do MTB junto ao HIV, durante seu texto é descrito o fato do HIV ser uma patologia possuinte de mecanismos próprios, os quais são capazes de promover uma perturbação nas funções granulomatosas, e Yeh et al.<sup>(1)</sup> quando descreve sobre a sintomatologia tuberculosa, afirma que dentre os diversos órgãos que a patologia afeta tem-se os pulmões, o qual é o local onde se encontra os granulomas e

consequentemente, pelo motivo dos pacientes HIV positivos realizar mutações granulomatosas o quadro de tuberculosos somado a patologia do vírus da imunodeficiência humana traz uma sintomatologia com maior intensidade e gravidade.

Ao detalhar com maior precisão os mecanismos pelos quais o HIV intensifica o quadro clínico de tuberculosos Diedrich et al.<sup>(4)</sup> descreve que a interrupção funcional de resposta imune local dentro do granuloma leva ao aumento do crescimento bacteriano com uma maior disseminação micro bacteriana. Entretanto, alterações funcionais nas células T e macrófagos devem ser examinadas em estudo clínicos futuros para poder vim a identificar possíveis mecanismos pelos quais o HIV perturba a patologia imune da TB, pois os estudos clínicos existentes ainda são plausíveis para promover uma afirmação detalhada sobre o caso.

Sandgren et al.<sup>(2)</sup> diante do cenário dos casos de cepas TB-MDR e de TB-XDR, explora extensivamente em seu artigo sobre os melhores exames diagnósticos para cepas do BK, sendo assim deixou afirmado que os exames de rotina perante um caso suspeito inicialmente deve-se dar por solicitação de radiografia de tórax, caso haja alteração sugestiva, é preciso solicitar duas amostras de baciloscopia e cultura, sendo que a baciloscopia geralmente é o método de escolha para ofertar um diagnóstico final.

Yeh et al.<sup>(1)</sup> contradiz Sandgren et al.<sup>(2)</sup> quanto à afirmação de que a baciloscopia é o método de escolha para dar um diagnóstico final, pois Pai et al.<sup>(1)</sup> afirma que um BAAR positivo é sinônimo de MTB ou de outra micobactéria, assim qualquer análise tem que ser complementada com exame de cultura. O autor ainda traz em destaque o NAT, porém este apesar da alta especificidade tem custo caro e quando comparado a baciloscopia tem menor especificidade principalmente nos casos de baciloscopias negativas.

De acordo com o livro Kasper et al.<sup>(11)</sup> e Sandgren et al.<sup>(2)</sup> convergem na afirmação de que testes com ensaios sorológicos para detecção de anticorpos, antígenos e complexos imunes apresentam especificidade para detecção de resposta imune humoral, porém nenhum dos testes com tal finalidade mostrou superioridade à baciloscopia e cultura. Além de que a existência

de cepas TB-XDR leva ao desenvolvimento de uma nova geração de testes baseados no sistema imunológico.

Nunn et al.<sup>(12)</sup> avalia o esquema padronizado de tratamento dos medicamentos antituberculose para pacientes com tuberculose multirresistente a medicamentos. Sendo que, a TB resistente à múltiplas drogas (mdr-tb), é uma doença resistente à isoniazida e à rifampicina, consequentemente muito mais difícil de tratar, assim o tratamento da mdr-tb é baseado em mais medicamentos administrados por um tempo mais longo.

Certamente, houve uma busca por artigos recentes para explicar sobre terapia medicamentosa principalmente pelo fato do etambutol ser um medicamento que entrou no tratamento da patologia posteriormente aos demais. Sendo que esta entrou no esquema terapêutico afim de promover combate a resistência a rifampicina, a qual se tornou comum na sociedade, esta afirmação é feita por Saktiawati et al.<sup>(13)</sup>

Menzies et al.<sup>(3)</sup>, saktiawati et al.<sup>(13)</sup> e Nunn et al.<sup>(12)</sup> descrevem de formas convergentes o fato de que os medicamentos isoniazida e rifampicina isoladas possuem resistência acima do esperado, isto pelo fato de que ao buscarem um estudo estático as respostas obtidas são de pouca sensibilidade além de que a multirresistência vem acompanhada do modo iatrogênico do uso da quimioterapia, onde na maioria das vezes não é respeitado o período de tempo do uso de cada medicamento.

O tratamento da TB pode ser dividido em fase intensiva ou de ataque e em fase de manutenção e ao se abordar da importância de separação destas tanto Menzies et al.<sup>(3)</sup>, saktiawati et al.<sup>(13)</sup> e Nunn et al.<sup>(12)</sup> tem opiniões similares, a qual se resume em diminuir contágio na primeira etapa para posteriormente buscar eliminação de bacilos.

Segundo o ministério da Saúde no Brasil por padronização o esquema terapêutico consiste em um comprimido que possui quatro drogas.<sup>(14)</sup> As drogas de utilização são a rifampicina 150 mg, isoniazida 75 mg, pirazinamina 400 mg e etambutol 275 mg. . O ministério da saúde separa o tratamento para menores e maiores de dez anos, sendo que em menores de dez anos é utilizado por dois meses a associação de rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamina

(Z), após os dois meses da fase intensiva associa-se R+H por quatro meses na chamada fase manutenção.<sup>(15)</sup>

Já nos maiores de dez anos o ministério da saúde mantém a associação de R+H+Z por dois meses na fase intensiva., porém a acréscimo do etambutol (E) e na fase de manutenção pelos outros quatro meses continua a associação de R+H. No total o tratamento em ambas as idades se dá por seis meses.<sup>(15)</sup>

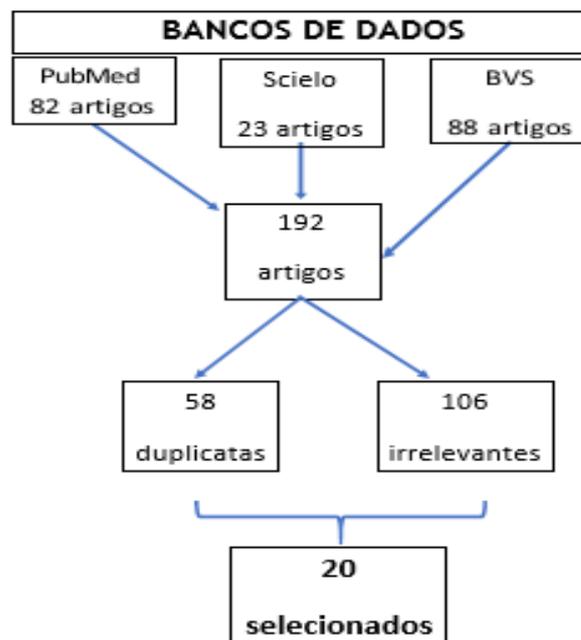
Vale destacar que lesões isoladas da tuberculose se estudadas, possuem capacidade de descobrir evolução do M.Tuberculosis, assim facilita o estudo para obtenção de um melhor manejo terapêutico.<sup>(16)</sup> Entretanto, segundo dados é possível afirmar que a adoção do esquema de tratamento RHZE não produz diferenças estatisticamente significativas nas taxas de recidiva, cura e abandono nem na ocorrência de efeitos adversos em comparação com o esquema RHZ.<sup>(17,18)</sup> Portanto, afirmar motivos de resistência da terapêutica da TB depende da análise de dados que se utiliza.

Desse modo, é essencial a existência de melhores estudos na área na busca de promover uma melhor quimioterapia para a TB, já que a pratica da atenção primaria de alertar sobre a duração dos medicamentos e a importância de fazer uso até o fim apresenta baixa eficácia para redução da resistência ao tratamento da tuberculose.<sup>(20)</sup>

Por fim, dentre os 20 artigos selecionados é possível afirmar que a multirresistência quimioterápica da TB advém do uso iatrogênico das drogas existentes para o tratamento de tal patologia, pois o fato da terapia ser prolongada faz com que a população não a execute por completo, por achar que quando os sintomas cessam deve-se parar o uso da terapia. Entretanto, é visível que a melhor solução seria um tratamento que ocupasse um menor período de tempo, a fim de evitar o surgimento de TB-XDR. Sendo que, outros fatores como baixa escolaridade, associação TB+HIV e até mesmo fatores imunológicos são tópicos contribuintes para existência da resistência terapêutica da tuberculose.

Foram encontrados 192 artigos divididos por 3 plataformas de pesquisas: 82 Pubmed, 23 Scielo e 88 google acadêmico. Sendo destes 58 repetidos e 106 irrelevantes pelos critérios de exclusão já mencionados. Ao final foram selecionados 20 artigos como descrito no fluxograma abaixo. (Figura I).

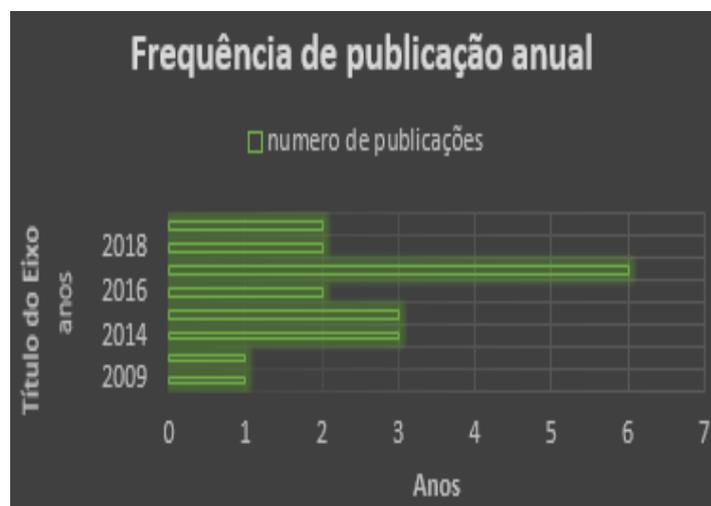
Figura I. Fluxograma de seleção dos artigos nas bases de dados “Pubmed”, “Scielo”, “Google acadêmico”.



Fonte: Próprios autores

Logo, os artigos, livros e diretrizes foram selecionados e divididos quantitativamente pelos anos de publicação entre 2014-2019, com frequência de 2,15/ano. Dos artigos revisados, 18 foram publicados nos últimos 6 anos observando-se pela linha de tendência um gradual aumento de publicações com um pico no ano de 2017, sendo que foram selecionados 1 artigo de 2009 e 1 artigo de 2011 para construção desta revisão, pois apesar de estarem fora do limiar dos últimos 5 anos apresentam relevância para construção da revisão (Figura II).

Figura II. Frequência de publicação anual dos 20 artigos.



Fonte: Próprios autores

**TUBERCULOSE PULMONAR RELACIONADA À RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA NA POPULAÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Os artigos avaliados neste estudo foram estratificados em: autores/ Ano, objetivos, Relação dos artigos com resistência ao tratamento quimioterápico de TB e Conclusão. (Quadro I). Foram listados dezessete trabalhos que relacionaram os descritores: “drugs”, “tuberculosis”, “isoniazidas” e “rifampicin”.

Quadro I. Relação e estratificação dos principais estudos indexados no Pubmed, Scielo, Google acadêmico, Science direct e Lilacs nos últimos 5 anos com exceção de 2 artigos correspondentes aos anos de 2009 e 2011 com os descritores mencionados anteriormente.

<b>Autores/ ano</b>	<b>Objetivo</b>	<b>TB X resistência medicamentosa</b>	<b>Conclusão</b>
Chushkin ivanovich; Nikolayevich/ 2017	Avaliar a prevalência de anormalidades da função pulmonar e investigar os fatores que afetam a função pulmonar em pacientes já tratados anteriormente.	Grande parte dos pacientes tratados apresenta função pulmonar reduzida, dentre os fatores de risco para esta observação vale destacar: os tratamentos quimioterápicos iatrogênicos e os casos de tuberculose recorrente devido a fatores de resistência medicamentosa, ou até mesmo por baixo nível de escolaridade que leva ao não entendimento de que se deve realizar o tratamento de tuberculosos até fim.	Grande parte dos pacientes com tuberculose evoluem para comprometimento da função pulmonar. Tal afirmação comprova a necessidade de testes de função pulmonar após o término do tratamento, afim de que se busque uma quimioterapia com maior eficiência.
Diedrich, c.r.; Flynn, j. l., 2011	Demonstrar de forma clara através de estudo com aplicação em granulomas o porquê do HIV trazer maior resistência ao tratamento de tuberculose.	Enfatiza-se a necessidade de mais experimentos baseados em tecido, afim de provar como pacientes com TB e HIV apresentam maior resistência ao tratamento.	Os mecanismos pelos quais o HIV interrompe a função granulomatosa da TB e leva ao aumento da morbidade e mortalidade têm sido extrapolados.
Jiménez Hiran et al.,2017	Explicar relações entre o número de contatos e a multimorbidade de TB, associando as prováveis causas desta morbidade.	Indivíduos com tuberculose + HIV podem facilmente viver na comunidade, sem supervisão do tratamento.	A combinação de tuberculose e outras doenças podem afetar o tratamento da tuberculose nas populações
Kaufmann, S. H. E.,2014	Descrever processos de contribuição imunológica para produção de uma nova vacina contra TB.	A localização intracelular do patógeno da <i>M. Tuberculosis</i> protege-o de anticorpos, trazendo cepas resistentes por dificultar o tratamento.	O controle da TB pode ser alcançado com uma vacina altamente eficaz.

*TUBERCULOSE PULMONAR RELACIONADA À RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA NA POPULAÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA*

Lenaerts Anne, Barry Clifton, Dartois Véronique/ 2015	Fornecer um resumo abrangente das características patológicas de espécies de animais usadas para modelar a TB.	A progressão, da estrutura do <i>M. tuberculosis</i> , afetam a fisiologia das bactérias, levando à afirmar que a lesão causada pelo <i>M. tuberculosis</i> afetaria a penetração de drogas e o acesso e eficácia de medicamentos.	Respostas terapêuticas diferenciais de granulomas individuais e cavidades observadas em modelos animais, demonstra lesões isoladas, as quais trazem a necessidade de quantificar a carga bacteriana em lesões únicas, afim de encontrar uma melhor terapia.
Menzies, D. et al./2018	Demonstrar a baixa taxa de adesão e efeitos tóxicos perante o esquema terapêutico da rifampicina.	O fator determinante na prevenção da resistência à TB seria o número total de doses ingeridas.	O regime de 4 meses de rifampicina não foi inferior ao regime de 9 meses de isoniazida para a prevenção da tuberculose ativa.
Morgan, M. et al., 2017	Discorrer sobre métodos diagnósticos da TB visando focar no meio diagnóstico de maior eficácia.	Na tuberculose multirresistente a medicamentos (MDR-TB), a infecciosidade é frequentemente prolongada, colocando em risco os esforços para controlar a TB e sua multirresistência.	O LiPA é um teste altamente sensível e específico para a detecção da resistência à rifampicina em isolados de cultura.
Nunn aj, Rusen i, Van deun a, et al.,2017	Avaliar esquema padronizado de tratamento de medicamentos antituberculose para pacientes com tuberculose multirresistente a medicamentos.	A TB resistente à múltiplas drogas (mdr-tb), é uma doença resistente à isoniazida e à rifampicina, é muito mais difícil de tratar e é um tratamento mais caro.	Em contraste com a tuberculose sensível a drogas, as diretrizes para o tratamento da tuberculose multirresistente a drogas (MDR-TB) têm uma base de evidências muito baixa.
Pereira Juan/2017	Descrever sobre mecanismos de resistência da tuberculose como: SIRI, HIV, TB-MDR e TB-XDR.	A descoberta da terapêutica dirigida às micobactérias é relativamente recente. A par com o seu surgimento, são comuns relatos de resistência, especialmente com os regimes de monoterapia.	A elevada taxa de resistência é resultado de erros passados como a monoterapia ou regimes incompletos, a falta de adesão à terapêutica e a ausência de controle da qualidade dos fármacos e da sua distribuição regular.
PROCÓPIO, M. J. et al./ 2018	Descrever formas de controle da TB e sua fisiopatologia.	O diagnóstico tardio da patologia traz a existência de cepas mais resistentes.	A pesquisa contribui para a atenção à vigilância dos sintomas da TB que possibilitará um diagnóstico precoce.

*TUBERCULOSE PULMONAR RELACIONADA À RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA NA POPULAÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA*

Rita,A.:Almeida, M. DE, 2018	Propõe-se discutir a perspectiva atual da literatura sobre a síndrome inflamatória de reconstituição imune associada à tuberculose.	A TB é a doença oportunista relacionada com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) globalmente mais importante, sendo esta a principal causa de mortalidade em doentes com VIH.	No futuro, um maior conhecimento sobre a imunopatogénese permitirá a identificação de biomarcadores sensíveis e específicos que possam ser usados quer no diagnóstico da TB.
Sandgren, A. et al., 2009	Destaca novas tecnologias e abordagens necessárias para a vigilância global e controle de M. tuberculosis resistente a medicamentos.	Acredita-se que a resistência às drogas na TB seja mediada exclusivamente por mutações cromossômicas.	Os dados do estudo constituem um importante recurso para a comunidade de pesquisa em TB e outros para estimular novas pesquisas sobre mecanismos de resistência.
Saktiawati, A. M. I. et al., 2019	Descrever sobre a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos de primeira linha da TB.	O estudo estima com precisão a curva de precisão tempo em 24 horas no tratamento de primeira linha da tuberculose.	A amostragem ótima foi capaz de descrever com exatidão a curva de precisão de tempo do etambutol e pirazinamida.
Silva Vagie, Mello Queiroz, Figueiredo Sonia, 2017	Estimar as taxas de recidiva, cura e abandono de tratamento em pacientes com tuberculose.	Descreve em certos pontos que o abandono de tratamento quimioterápico antes do seu termino resulta em maiores taxas de morbidade.	A adoção do esquema de tratamento RHZE/DFC não produz diferenças estatisticamente significativas nas taxas de recidiva.
Vieira aa, Leite dt, Adreoni s./2017	Descrever os casos de recorrência de tuberculose.	A baixa escolaridade pode indicar uma menor adesão ao tratamento.	A baixa escolaridade pode indicar uma menor adesão ao tratamento.
Yeh, J.-J., 2019	Destacar as manifestações clínicas da TB em pacientes críticos	Estudo voltado para descrição fisiopatológica e sintomatologia da TB.	Proveu eficácia do uso diagnóstico de tomografia computadorizada para identificar tuberculose.
World Health Organization	Descrever detalhes da diretriz da tuberculose multirresistente.	As diretrizes pretendem melhorar a taxa de detecção e o resultado do tratamento para tuberculose multirresistente.	a carga da doença e o resultado do tratamento dos pacientes com MDR-TB permaneceram praticamente inalterados.

Posteriormente verificamos a causa da resistência medicamentosa na tuberculose. Grande parte dos artigos analisados (70%) associaram esse problema à tratamentos iatrogênicos e monoterapia outros (30%) associam a problemática á baixa escolaridade, patologias associadas como HIV, SIRI e células imunológicas, sendo que se distribuem de acordo com a figura 3 abaixo. (Figura 3).

Figura III. Fatores que provocam maior predisposição à resistência terapêutica da TB



Fonte: Próprios autores

Por fim fez-se um levantamento através dos artigos do esquema terapêutico existente para TB evidenciando os medicamentos com maior eficácia para a patologia perante a resistência existente, sendo que segundo dados dos artigos analisados tem-se que no momento o etambutol é o medicamento de maior eficácia comparada aos demais, na sequência tem-se o pirazinamida, isoniazida e por último a rifampicina, que segundo dados é o medicamento que possui maior índice de resistência perante comparação com as demais drogas do esquema terapêutico da TB (FIGURA IV).

Figura IV. Relação das Drogas do esquema terapêutico da TB (comparação de maior eficácia entre os mesmos)



Fonte: Próprios autores

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através desta revisão sistemática é possível concluir que são necessários maiores estudos sobre o tratamento da tuberculose, afim de que se busque um melhor prognóstico para a resolução da mesma. Certamente, a baixa escolaridade e falta de conhecimento do porquê terminar o tratamento até o fim sem interrupções, colabora para os maiores índices de mau prognóstico da enfermidade.

Contudo sabe-se que a tuberculose é uma patologia antiga e desde meados do seu surgimento foi desenvolvido poucos fármacos com a finalidade do controle da epidemia, assim os quadros de multirresistências não são novidades, portanto faz-se necessário uma maior vigilância no processo de tratamento dos tuberculosos, lembrando que cada paciente deve ser analisado de forma individual.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasper DL, Hauser SI, Jameson JL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. McGraw Hill Education, 2015.
2. Sandgren, A. et al. Tuberculosis Drug Resistance Mutation Database. PLoS Medicine, v. 6, n. 2, p. e1000002, 2009.
3. Menzies, D. et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. New England Journal of Medicine, v. 379, n. 5, p. 440–453, 2018.
4. Diedrich, C.R.; Flynn, J. L. HIV-1/ Mycobacterium tuberculosis Coinfection Immunology: How Does HIV-1 Exacerbate Tuberculosis?. Infection and Immunity, v. 79, n.4, p. 1407-1417, 2011.
5. Procópio, M. J. et al. Epidemiologia da tuberculose. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço, v. 21, n. 1, p. 87–117, 2018.
6. Jiménez Hiran et al. Association of tuberculosis with multimorbidity and social networks. Jornal brasileiro de pneumologia, v. 43, n. 1, p. 51-53, 2017.

7. Direção Geral da Saúde. Portugal - Infecção por VIH, SIDA e Tuberculose em números - 2015. DGS; 2016 [Acedido em 2/04/2016]. Disponível em <http://www.dgs.pt/?cr=29118>.
8. Vieira Aa, Leite Dt, Adreoni S. Recorrência da tuberculose em um município prioritário no estado de São Paulo, Brasil. *Jornal Brasil pneumologia*, v.43, n. 2, p. 106-112, 2017.
9. Kaufmann, S. H. E. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nature Reviews Immunology*, v. 1, n. 1, p. 20–30, 2014.
10. Rita, A.; Almeida, M. DE. Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune Associada à Tuberculose em Doentes com HIV Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune Associada à Tuberculose em Doentes com HIV. 2014.
11. Yeh, J.-J. Predictors of Initial Smear-Negative Active Pulmonary Tuberculosis with Acute Early Stage Lung Injury by High-Resolution Computed Tomography and Clinical Manifestations: An Auxiliary Model in Critical Patients. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 1–13, 2019.
12. Nunn AJ, Rusen I, Van Deun A, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial, v. 15, n. 353, p. 112-118, 2014
13. Saktiawati, A. M. I. et al. Optimal Sampling Strategies for Therapeutic Drug Monitoring of First-Line Tuberculosis Drugs in Patients with Tuberculosis. *Clinical Pharmacokinetics*, n. 0123456789, 2019.
14. World Health Organization. Division of Communicable Diseases; Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world / the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Report 2, Prevalence and trends. Geneva, n. document no. 2016.
15. Lenaerts, A.; C. E. B. Heterogeneity in tuberculosis pathology, microenvironments and therapeutic responses. 2015.
16. Organização Mundial da Saúde. Diretrizes para o tratamento de tuberculose e tratamento de pacientes suscetíveis a drogas. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2017.
17. Chushkin Ivanovich; Nikolayevich. Impaired pulmonary function after treatment for tuberculosis: the end of the disease? *Jornal Brasil pneumologia*, v. 43, n. 1, p. 38-43, 2017.
18. Silva Vagie, Mello Queiroz, Figueiredo Sonia. Estimativas das taxas de recidiva, cura e abandono de tratamento em pacientes com tuberculose pulmonar tratados com dose fixa combinada de quatro drogas em uma unidade terciária na cidade do rio de janeiro. *Jornal Brasil pneumologia*, v.43, n. 2, p. 113-120, 2017.
19. Pereira Juan, Tuberculose pulmonar resistente: novos conceitos. *Clínica universitária de pneumologia*, v.22, n. 7, p. 1-37, 2017
20. Morgan, M. et al. A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and. v. 9, p. 1–9, 2015.