

TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE: REVISÃO DE LITERATURA

MULTI-RESISTANT TUBERCULOSIS: LITERATURE REVIEW

MATHEUS SOARES LEITE^{1*}, AMANDA DE ALMEIDA PRATES², ANA LUÍZA XAVIER DRUMOND², ARTHUR DE SOUSA CARVALHO³, ASTRAMIRO FERREIRA PINTO NETO², CAROLINA FELIPE COTTA², CHAYENNE EMANUELLE SALES ARAÚJO², CÁSSIO DE OLIVEIRA RIBEIRO⁴, FERNANDA CRISTINA THEREZA DOS SANTOS⁵, GABRIEL MORAES NEVES REIS², HAMONY DO NASCIMENTO⁶, JAMILE GONÇALVES NACUR NAGEM², LARISSA ANNE RUAS CANGUSSU⁷, MARIA LACERDA ALVES⁶, MARIA LUIZÁ MACHADO DO NASCIMENTO², MILLENA ABADE PEREIRA⁸, POLIANA LIBÓRIO DOS SANTOS VILLAS BOAS², RENATO MANSUR BARROSO⁹, SYSSI OLIVEIRA LARA², TALLES EDUARDO COSTA ALVES LADEIRA¹⁰, THAYSA AMARO SOUZA¹¹, WARLEY CLEITON RUFINO FERNANDES²

1. Médico graduado pelo Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES – UNIVAÇO, Ipatinga, MG. Médico plantonista na Unidade Dalila Resende, Desterro de Entre Rios, MG. Médico generalista na Unidade Básica de Saúde Luzia Rosa de São João, Desterro de Entre Rios, MG; 2. Acadêmico(a) do curso de graduação em Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES – UNIVAÇO, Ipatinga, MG; 3. Médico graduado pelo Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES – UNIVAÇO, Ipatinga, MG. Médico plantonista da Unidade de Pronto Atendimento (UPA) de Ipatinga, MG. 4. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Petrópolis – FMP, Petrópolis, RJ; 5. Médica graduada pela Faculdade de Medicina de Barbacena – FUNJOBE, Barbacena, MG. Médica plantonista no Hospital Ibiapaba de Barbacena, Barbacena, MG; 6. Acadêmica do curso de graduação em Medicina da Universidade Iguazu – UNIG, Nova Iguazu, RJ; 7. Médica graduada pelo Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES – UNIVAÇO, Ipatinga, MG; 8. Acadêmica do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Caratinga (UNEC) – Caratinga, MG; 9. Médico graduado pela Universidade Iguazu – UNIG, Nova Iguazu, RJ. Médico plantonista no Hospital Regional Imaculada Conceição, Guanhães, MG; 10. Médico graduado pelo Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES – UNIVAÇO, Ipatinga, MG. Médico plantonista na Unidade Dalila Resende, Desterro de Entre Rios, MG; 11. Médica graduada pelo Centro Universitário de Caratinga (UNEC) – Caratinga, MG. Médica plantonista da Unidade de Pronto Atendimento (UPA) de Ipatinga, MG

* Rua Nova Lima, 160, Jardim Pérola, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35051-360. matheus-leite2007@hotmail.com

Recebido em 18/05/2020. Aceito para publicação em 22/06/2020

RESUMO

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. 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. 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, com o objetivo de compreender a clínica, diagnóstico e manejo da tuberculose multirresistente, com destaque para a adesão ao tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose, *Mycobacterium*, Rifampicina, Isoniazida, doença infectocontagiosa.

ABSTRACT

Tuberculosis is a chronic, infectious and contagious granulomatous pathology, caused mainly by *Mycobacterium tuberculosis*. This disease has an incidence of approximately

one case every four seconds. The main problems involving the occurrence of tuberculosis are the emergence of resistant strains of bacilli, the aggravation of latent foci and the abandonment of treatments. It is clear that the increase in the incidence of multidrug-resistant tuberculosis; it is directly related to the failure of treatment, which is caused mainly by behavioral, social and psychological aspects. Therefore, co-responsibility between the users, the health team and support networks is necessary for the therapeutic success and reduction of new cases. The research was developed based on the precepts of an exploratory study, based on analysis of bibliographic references taken from databases such as Pubmed, Scielo, World Health Organization and Ministry of Health, with the aim of understanding the clinic, diagnosis and management of tuberculosis multiresistant, with emphasis on adherence to treatment.

KEYWORDS: Tuberculosis, *Mycobacterium*, Rifampicin, Isoniazid, infectious disease

1. 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 micobactérias¹.

A cada 4 segundos há um novo caso de tuberculose

(TB), e a cada minuto há mais de duas mortes como consequência. Em 2012 a tuberculose, provocou mais mortes que qualquer outra doença infecciosa causou nos últimos duzentos anos².

Em torno de 80% dos casos de tuberculose 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^{3,4}.

Um dos maiores problemas da tuberculose, 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 à medida que envelhecem ou se tornam imunocomprometidos⁵.

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 tuberculose¹.

O abandono do tratamento por seu alto custo social 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 saúde⁶.

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.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo proposto trata-se de uma revisão sistemática de literatura médica. Este método de estudo apresenta como principal finalidade reunir e sintetizar os estudos realizados sobre um determinado tema, construindo uma conclusão, a partir dos resultados evidenciados em cada estudo.

Para sua realização do estudo, foram seguidas as seguintes etapas: identificação do tema e formulação da questão de pesquisa, estabelecimento do objetivo da revisão, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão de artigos, definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados, avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação dos mesmos.

Foi realizado uma pesquisa bibliográfica na literatura nacional e internacional buscando trabalhos publicados preferencialmente nos últimos dez anos, escritos nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Os artigos foram obtidos nas bases de dados: SciELO, LILACS, Google Acadêmico, MEDLINE, PUBMED, Ministério da Saúde e Organização Mundial de Saúde.

Foram utilizados como critérios de inclusão para a seleção de amostras, os artigos indexados

preferencialmente de 2009 a 2019, em periódicos nacionais e internacionais, disponibilizados na íntegra, ou seja, texto completo e com acesso livre, nos idiomas: português, inglês e espanhol, que respondiam à temática do estudo. Os descritores utilizados na pesquisa foram: Tuberculose, Tuberculose Multirresistente, Mycobacterium, Doença Infectocontagiosa, Rifampicina, Isoniazida, Tuberculosis, Multidrug-resistant Tuberculosis, Mycobacterium, Infectocontagious Disease, Rifampicin e Isoniazid.

Como critérios de exclusão dos artigos de consulta, não foram utilizados artigos que não abordavam a temática proposta, textos que se encontravam incompletos e indisponíveis na íntegra on-line, que não forneciam informações suficientes acerca da temática do estudo e aqueles publicados fora do tempo cronológico preestabelecido pelo estudo e que foram julgados como não necessários para a elaboração do trabalho.

3. DISCUSSÃO

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*⁷.

O problema da mortalidade está nos casos que evoluem com resistência às drogas de primeira linha. A Tuberculose Multirresistente (TBM) é definida como a resistência aos dois principais medicamentos de tratamento convencional da tuberculose (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 TBM; por isso fala-se de um grave problema de saúde pública, pois aumenta de forma significativa a mortalidade⁶.

Sabe-se que, para o surgimento da forma resistente da tuberculose, 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 doença⁸.

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 resistente².

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 pessoas⁹.

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 micobactérias¹.

A tuberculose é transmitida pela inalação de partículas infecciosas contendo núcleos de bacilos. As gotículas de micobactérias são formadas em pacientes com tosse ativa na tuberculose 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 tórax¹⁰.

Um dos maiores problemas da tuberculose, 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 à medida que envelhecem, ou em imunocomprometidos no futuro⁵.

Indivíduos que estão continuamente em contato com o *Mycobacterium tuberculosis* desenvolvem mecanismos através do aparelho respiratório, para tentar evitar a infecção, como a depuração mucociliar¹¹.

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^{11,12}.

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^{13,14}.

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 infecção¹². Porém, 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 tuberculose¹³.

A tuberculose 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^{9,15}.

O paciente com tuberculose 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 bacilo¹⁶.

A tosse crônica é um dos sintomas mais comuns e precoces de tuberculose; 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 semanas¹⁶.

Devido ao avanço na biologia molecular, foi possível determinar que as linhagens resistentes ao tratamento de base da tuberculose 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 mutação¹⁷.

A tuberculose multirresistente permanece como uma grande ameaça à saúde mundial, já que apenas 55% dos pacientes acometidos obtêm êxito no tratamento¹⁸.

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 molecular⁴.

Já no Brasil, no período de 2008 a 2012, foram registrados 645 novos casos de tuberculose multirresistente, e o maior e o menor número de casos aconteceram, respectivamente, em 2011 (20,53%) e 2012 (19,33%). Seguindo o padrão da tuberculose, 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%)¹⁹.

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 tuberculose multirresistente: os três

estados com maior número são, respectivamente, Rio de Janeiro, Rio grande do Sul e Pará, que juntos correspondem a 47,54% dos casos¹⁹.

No ano de 2017, o valor estimado de novos casos de tuberculose multirresistente no Brasil, foi de 2.400, correspondendo a 3% dos casos de tuberculose 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^{17,20}.

O diagnóstico da tuberculose multirresistente pode ser feito a partir de dois métodos distintos, o fenotípico e o genotípico (molecular), e ambos são baseados na suscetibilidade da bactéria à droga⁸.

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 resistência².

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^{2,8}.

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 VersaTREKTM, 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^{2,8}.

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 utilizada⁸.

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 areação 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^{8,21}.

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 Rifampicina, é o medicamento com maior acurácia, detectando aproximadamente 95% das cepas resistentes; já com a Isoniazida esse valor reduz para 75%^{8,21}.

O bacilo da tuberculose multirresistente apresenta resistência aos dois medicamentos da primeira linha de tratamento, a Isoniazida e a Rifampicina. Em relação a tuberculose extensivamente resistente (XDR-TB), esta possui resistência tanto aos medicamentos já citados quanto a qualquer fluoroquinolona e drogas injetáveis de segunda linha, representam um problema de saúde pública global²¹.

O tratamento da tuberculose multirresistente 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^{4,21}.

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^{21,22}.

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, Estreptomina); 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)²².

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 D3²².

Além disso, a ressecção cirúrgica adjuvante tem sido relatada para melhorar os resultados em pacientes com tuberculose resistente a medicamentos⁴.

A gestão programática da tuberculose multirresistente 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)²¹.

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^{4,21}.

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; 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 tuberculose⁶.

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. 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 tuberculose⁶.

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 resistência²³.

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 favorável⁶.

4. 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 cura²⁴.

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 tuberculose multirresistente, as condições inadequadas de biossegurança e a retaguarda laboratorial para o diagnóstico desses casos^{25,26}.

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^{25,26}.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Pio JE. Tuberculose e Biossegurança. Rev Pulmão. Rio de Janeiro. 2012; 21(1):65-67.
- [2] Heemsherk D, Caws M, Marais B, Farrar, J. Tuberculosis in Adults and Children. Springer International Publishing, 2015.
- [3] Panorama da tuberculose no Brasil: indicadores epidemiológicos e operacionais. Ministério da Saúde, Brasil. [acesso em 14 mai. 2020] Disponível em: <http://saude.gov.br/svs>
- [4] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva. 2015; 20:192.
- [5] Dye C, Williams, BG. The population dynamics and control of tuberculosis. Rev Science. 2010; 328(5980):856-861.
- [6] Ballestro JGA. Tuberculose multirresistente: integralidade da atenção à saúde na perspectiva discursiva. Rev Anna Nery de Enfermagem. Rio de Janeiro. 2015; 18(3).
- [7] Bos KI, Harkins KM, Herbig A, Coscolla M, Weber N, Comas I, *et al.* Pre-Columbian mycobacterial genomes reveal seals as a source of New World human tuberculosis. Rev Nature. Germany. 2014; 514(7523):494-497.
- [8] Wilson JW, Tsukayama DT. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Principles of Resistance, Diagnosis, and Management. Rev Mayo Clinic Proceedings. Minnesota. 2016; 91(4).
- [9] Siqueira HR. Enfoque Clínico da Tuberculose Pulmonar. Rev Pulmão. Rio de Janeiro. 2012; 21(1):15-18.
- [10] Escombe AR, Moore DAJ, Gilman RH, Pan W, Navincopa M, Ticona E, *et al.* The Infectious Patients Coinfected with HIV. Journal Plos Medicine. Reino Unido. 2008; 5(9):1387-1397.
- [11] Silva JRL. Novos Aspectos da Patogenia da Tuberculose. Rev Pulmão RJ. Rio de Janeiro. 2012; 21(1):10-14.
- [12] Ferri AO, Aguiar B, Wilhelm CM, Schmidt D, Fussieguer F, Picoli SU. Diagnóstico da tuberculose: uma revisão. Rev Liberato. Novo Hamburgo. 2014; 15(24):105-212.
- [13] Santos AFS. Tuberculose pulmonar e a formação do granuloma: uma revisão de literatura. Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde. 2017; 4(2):111-124.
- [14] Silva BDS. Avaliação da resposta imune específica de células TCD8+ e citocinas na tuberculose humana. [tese] Goiânia: Universidade Federal de Goiás. 2015.
- [15] Kozakevich GV, Silva RM. Tuberculose: revisão de literatura. Arquivos Catarinenses de Medicina. 2016; 44(4):34-47.
- [16] Papadakis MA, McPhee SJ. Current: Medical Diagnosis & Treatment. 58 ed. New York: McGrawHill Lange. 2019.
- [17] Assis FAG, Silva DIB, Falcão ACN. Tuberculose Monorresistente: Um estudo de caso. Rev Universidade Vale do Rio Verde. 2016; 14(1):316-322.
- [18] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva. 2018.
- [19] Almeida MG, Barbosa DR, Almeida DFS.

- Epidemiologia e distribuição espacial de casos notificados de tuberculose multirresistente (TBMR) no Brasil. *Rev de Epidemiologia e Controle de Infecção*. Rio Grande do Sul. 2013; 3(4).
- [20] Pan American Health Organization. Tuberculosis in the Americas. 2018; 10.
- [21] Milanov V, Falzon D, Zamfirova M, Varleva T, Bachiyska E, Koleva A, Dara M. Factors associated with treatment success and death in cases with multidrug-resistant tuberculosis in Bulgaria. *International Journal Of Mycobacteriology*. Bulgaria. 2015; 4(2):131-137.
- [22] Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília. Ministério da Saúde, Brasil. [acesso em 16 mai. 2020] Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/28/manual-recomendacoes.pdf>
- [23] Antunes FTT, Silva EP, Silva MG. Perfil Epidemiológico da Tuberculose Pulmonar no Município de Gurupi – TO entre 1995 e 2013. *Rev Amazônia. Tocantins*. 2013; 1(3).
- [24] Beraldo AA, Andrade RLP, Sobrinho RAS, Pinto ESG, Wysocki AD, Brunello MEF, *et al.* Adesão ao Tratamento da Tuberculose na Atenção Básica: percepção de doentes e profissionais em município de grande porte. *Rev Anna Nery de Enfermagem*. Rio de Janeiro. 2017; 21(4):1-8.
- [25] Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire TM, Migliore GB, Sant'Anna CC. Aspectos Epidemiológicos, Manifestações Clínicas e Prevenção da Tuberculose Pediátrica Sob a Perspectiva da Estratégia End TB. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. Rio de Janeiro. 2018; 44(2):134-144.
- [26] Kritski, A, Dalcolmo MP, Mello FCQ, Carvalho ACC, Silva DS, Oliveira MM, *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. 2018; 44(2):77-81.