

FATORES RELACIONADOS À TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Antônio Ricardo Rabahi

FUNORTE

<http://lattes.cnpq.br/0085726308952841>

<https://orcid.org/0009-0004-5846-2977>

E-mail: antonio_rabahi@hotmail.com

Mateus Alves de Matos

FUNORTE

<http://lattes.cnpq.br/6116300839311530>

<https://orcid.org/0009-0008-9689-7858>

E-mail: mateusalvesdematos95@gmail.com

DOI-Geral: <http://dx.doi.org/10.47538/RA-2023.V2N3>

DOI-Individual: <http://dx.doi.org/10.47538/RA-2023.V2N3-19>

RESUMO¹: Introdução: A tuberculose é uma doença infectocontagiosa de transmissão principalmente aérea. Indivíduos sadios ao inalarem gotículas contendo o bacilo tendem a desenvolver a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e posteriormente a doença. Entretanto, vê-se o surgimento de cepas multirresistentes *Mycobacterium tuberculosis* e, conseqüentemente, ao surgimento de uma tuberculose multirresistente, mostrando-se um grande desafio para a eliminação da tuberculose em todo mundo. Objetivo: Abordar sobre os fatores relacionados à tuberculose multirresistente, tendo em vista seus aspectos epidemiológicos a fim de propor medidas para o melhor controle dessa enfermidade. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa cujos dados foram coletados através das seguintes bases de dados: Scielo e Lilacs e na biblioteca PUBMED. Resultados: Foram analisados 33 trabalhos, selecionados 9 estudos, sendo 1 escrito em inglês, e 08 em português. Conclusão: fatores como baixos níveis socioeconômicos, a falta de conhecimento da população e demora para o diagnóstico de tuberculose colaboram para o aumento da tuberculose multirresistente e devem ser combatidos com maior vigilância no tratamento individualizado e melhora dos métodos diagnósticos.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose. Epidemiologia. Antituberculosos. Resistência.

FACTORS RELATED TO MULTIDRUG-DRUG TUBERCULOSIS: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Introduction: Tuberculosis is an infectious disease of mainly airborne transmission. Healthy individuals when inhaling droplets containing the bacillus tend to develop *Mycobacterium tuberculosis* infection and later the disease. However, we see the emergence of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains and, consequently, the emergence of multidrug-resistant tuberculosis, proving to be a major challenge for the elimination of tuberculosis worldwide. Objective: To address the factors related to multidrug-resistant tuberculosis, considering its epidemiological aspects, in order to propose measures for better control of this disease. Methodology: This is an integrative review whose data were collected through the following databases: Scielo and Lilacs and

¹ Orientador: Pedro Eleutério dos Santos Neto.

in the PUBMED library. Results: 33 papers were analyzed, 9 studies were selected, 1 written in English, and 8 in Portuguese. Conclusion: factors such as low socioeconomic levels, the population's lack of knowledge and delays in diagnosing tuberculosis contribute to the increase in multidrug-resistant tuberculosis and should be tackled with greater vigilance in individualized treatment and improved diagnostic methods.

KEYWORDS: Tuberculosis. Epidemiology. Antitubercular. Resistance

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma patologia de grande relevância no que concerne à saúde da população brasileira, visto que se trata de uma doença infectocontagiosa grave aliada a sua alta prevalência. Seu agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch. É transmitida principalmente pela via aérea, por meio de gotículas salivares contendo o bacilo e, para a ocorrência da doença, há a necessidade de um déficit do sistema imune do indivíduo. Dentre as causas que levam a esse déficit, podem ser citadas: AIDS, desnutrição, etilismo, diabetes, idade avançada e uso de medicações imunodepressoras. ⁽¹⁾

Para o diagnóstico de TB a baciloscopia de escarro é o padrão ouro, permitindo detectar de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar. Além disso, na suspeita clínica de TB pulmonar, a radiografia de tórax deve ser solicitada como exclusão de doença pulmonar associada. ⁽¹⁾ Esse método, contudo, apresenta baixa sensibilidade, cerca de 65% e alta especificidade 95%. Por isso, visando melhorar tais taxas preconiza-se a coleta em duas amostras por paciente, além de um esfregaço feito de forma estendida (2-3 lâminas) ⁽²⁾.

O tratamento é constituído por duas fases. Na primeira fase, preconiza-se o uso de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol durante dois meses. Já na segunda, utiliza-se rifampicina e isoniazida durante quatro meses, totalizando seis meses de tratamento. ⁽³⁾

Apesar de todos os progressos no diagnóstico e tratamento, a TB permanece como uma das principais doenças infectocontagiosas que acometem a humanidade. Em 2015, o Brasil ocupava a 18ª posição do grupo dos 22 países de alta carga tuberculocitária, priorizados pela OMS ⁽¹⁾. Já em 2018, o Brasil ocupou a 20ª posição mundial em incidência de TB ⁽⁴⁾. Vários fatores podem dificultar a resolução desse problema, destacando-se o desenvolvimento de resistência aos tuberculostáticos e,

consequentemente, ao surgimento de uma tuberculose multirresistente (TBMR) ⁽³⁾. A TBMR é definida como a resistência *in vitro* a no mínimo dois dos fármacos de primeira linha e os mais eficientes no tratamento da doença, ou seja, rifampicina e isoniazida. ⁽³⁾

A TBMR pode ser classificada em primária e adquirida. A primária ocorre devido a uma população bacilar primariamente resistente a algum fármaco bacteriostático, tendo o indivíduo nunca feito uso de um fármaco antituberculose, e sendo infectado por uma cepa já resistente, presumidamente transmitida por um caso de resistência adquirida. Já a adquirida surge em uma população bacilar inicialmente sensível a determinados fármacos antituberculose, mas que posteriormente ao tratamento passou por um processo de seleção, evidenciando as mais resistentes a determinado fármaco. ⁽⁵⁾

Em uma primeira análise, as micobactérias possuem um envelope celular altamente hidrofílico que atua como meio de permeabilidade seletiva para muitos componentes. Possuem também mecanismos de evasão a fármacos bastante desenvolvidos. Dentre esses mecanismos, pode-se citar a produção de enzimas hidrolíticas ou fármaco-modificadoras como β -lactamases e aminoglicosídeo acetil transferases, sendo explicações possíveis para a ocorrência da resistência natural de muitas espécies de micobactérias aos antibióticos. Por outro lado, a resistência adquirida se deve a alterações no alvo do fármaco como consequência de diferentes mutações nos genes envolvidos. Especificamente, a isoniazida inibe a biossíntese dos ácidos micólicos que compõem a parede celular da micobactéria tornando-a suscetível aos radicais de oxigênio e a outros fatores do meio. Tais fatores, quando associados modificam a ação do fármaco e tendem à resistência. ⁽²⁾

A rifampicina possui uma atividade bactericida rápida, eliminando bactérias persistentes (ação esterilizante). Liga-se à subunidade β da RNA polimerase, codificada pelo gene *rpoB*, inibindo a etapa de transcrição. A caracterização do gene *rpoB* em *Escherichia coli* demonstrou que a rifampicina interage especificamente com a subunidade β da RNA polimerase e que mutações no locus *rpoB* conferem trocas conformacionais, impedindo uma ligação eficiente do fármaco e levando à resistência. ⁽⁶⁾

Mesmo após avanços no diagnóstico e tratamento, a TB é uma doença de alta relevância no Brasil, tendo ainda elevadas taxas de incidência e mortalidade. Sendo

assim, este trabalho visa promover um maior conhecimento acerca da TBMR, identificando na literatura os fatores associados à sua ocorrência.

METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura desenvolvida através de uma coleta de dados de forma retrospectiva. Foram utilizadas as plataformas SCIELO, LILACS e PUBMED (*National Library of Medicine*), mediante o cruzamento dos seguintes descritores: “Resistência aos tuberculostáticos”, “Tuberculose multirresistente” e “Perfil epidemiológico da tuberculose”, reunindo e comparando os diferentes dados encontrados em tais fontes, elegendo os mais promissores para a revisão.

A escolha dos artigos publicados foi feita dentro do período de 2012 a 2021, em português e inglês, tendo como critérios de inclusão: possuir o termo de busca em seu título e/ou subtítulo, acesso ao texto completo gratuito e ter como foco maior os fatores determinantes para a tuberculose multirresistente. Foram excluídos os trabalhos que não atendiam a esses parâmetros, observando-se primeiramente o título e, em seguida, o resumo do trabalho para só então iniciar uma análise detalhada.

RESULTADOS

Foram selecionados 9 estudos, sendo 01 escrito em inglês e 08 em português. A figura 1 apresenta o fluxograma de seleção.

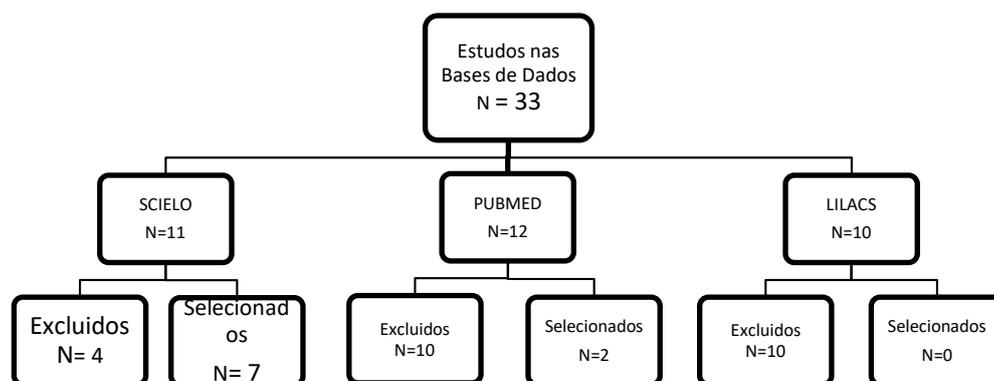


Figura 1. Fluxograma com representação da seleção dos estudos.

Após a análise qualitativa dos artigos, foram obtidas um total de 33 trabalhos, sendo excluídos 24 por não obedecerem aos critérios de inclusão, ou seja, estavam fora do período proposto, não tinham como foco temático a TBMR ou não forneciam acesso ao conteúdo na íntegra. Destes, haviam somente dois estudos publicados em anos anteriores a 2012 e, por serem de relevância na temática, foram postos na discussão desta revisão. Dos 9 estudos selecionados todos são artigos originais. Destes, dois (22,2%) abordaram a resistência aos tuberculostáticos, quatro (44,4%) destacaram os fatores determinantes para a TBMR e três (33,4%) abordaram ambos assuntos.

Após busca na SCIELO, foram encontrados 11 trabalhos, sendo excluídos dois trabalhos que não se adequavam ao tema proposto da revisão, uma revisão sistemática e uma narrativa. Foram selecionados 5 trabalhos que atenderam a todos mecanismos de busca. Já na plataforma PUBMED, foram encontrados 12 trabalhos, sendo excluídos dez estudos que não se adequavam ao tema proposto da revisão e selecionados dois trabalhos nesta plataforma. Por fim, na LILACS, todos os artigos pesquisados foram excluídos da elaboração deste trabalho.

Os artigos avaliados neste estudo foram estratificados em: autor/ano/região do estudo; tipo de estudo; população; objetivo e principais resultados (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização dos artigos avaliados sobre tuberculose multirresistente.

Autor/Ano/Região	Tipo de Estudo	População	Objetivo	Principais resultados
Vieira <i>et al.</i> , (7) 2017 São Paulo	Observacional/ Retrospectivo	963 pacientes notificados e tratados no Programa de Controle de Tuberculose de Carapicuíba (SP)	Avaliar a recorrência de TB nos casos selecionados entre os anos de 2000 e 2010	Baixa escolaridade pode indicar uma menor adesão ao tratamento e maior índice de recorrência.
Alvarez <i>et al.</i> , (8) 2009. Brasília	Descritivo/ Quantitativo	Dados de 5.138 pacientes com TB pulmonar bacilífera no Brasil, pela OMS	Conhecer e monitorar a resistência micobacteriana ao esquema terapêutico	Não adição de pirazinamida à terapia gerou uma taxa de recidiva 4 vezes maior quando comparado aos esquemas em que esteve presente.
Pires <i>et al.</i> , (9) 2014. Moçambique	Observacional/ Transversal	Dados relativos a 641 culturas positivas para TB em Moçambique	Avaliar o padrão de resistência aos tuberculostáticos de janeiro a dezembro de 2011 nos casos selecionados	Falha terapêutica, baixa adesão ao tratamento e mutações espontâneas em cepas de <i>M. tuberculosis</i> desempenharam um papel

				importante no surgimento da TB multirresistente.
Almeida <i>et al</i> , (10) 2013 Rio Grande do Sul	Documental/ Retrospectivo	645 casos novos de TBMR a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)	Avaliar o padrão de ocorrência da TBMR no Brasil entre os anos de 2008 e 2012.	Maior prevalência da TBMR em pacientes adultos, homens, de meia idade, pardos, indivíduos de menor escolaridade e em instituições, como hospitais psiquiátricos, presídios ou orfanatos.

TB: tuberculose. TBMR: tuberculose multirresistente.

Tabela 1. Caracterização dos artigos avaliados sobre Tuberculose Multirresistente (*continuação*)

Autor/Ano/Região	Tipo de Estudo	População	Objetivo	Principais resultados
Micheletti <i>et al</i> , (11) 2014. Porto Alegre	Observacional/ Descritivo	Amostras clínicas de 714 pacientes com suspeita de TB que necessitaram de hospitalização de 2006 a 2007	Avaliar o padrão de ocorrência da TBMR	Maior tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de tuberculose e a história de tratamento mostraram associação com a ocorrência de TBMR.
Grutzmacher <i>et al</i> , (12) 2012. Florianópolis	Observacional/ Descritivo	120 amostras de escarro de diferentes pacientes com suspeita de TB pulmonar	Avaliar os mecanismos relacionados com a resistência aos tuberculostáticos	A maior prevalência de alterações genotípicas dos bacilos e, consequentemente, da TBMR estão relacionados com a dificuldade de acesso da população aos medicamentos a falta de exames laboratoriais e de um tratamento assistido.
Ferreira <i>et al</i> , (13) 2011 São Paulo	Quantitativo/ Retrospectivo	Prontuários de 188 pacientes diagnosticados com TBMR no período de 2002 a 2009	Identificar o perfil sociodemográfico e clínico-epidemiológico relacionado a TBMR	Entre as causas de falência e do abandono da terapêutica para a TB estão: prescrição inadequada, etilismo, problemas socioeconômicos e reações adversas às drogas
Gomes <i>et al</i> , (14) 2000 São Paulo	Transversal	117 pacientes hospitalizados e infectados pelo HIV que trataram para TB entre 1995/96	Identificar a relação da TBMR com a presença do HIV	O paciente que referiu mais de duas internações prévias tendeu a apresentar cepa resistente às drogas anti -TB.

Vilariga <i>et al.</i> , (15) 2008 Lisboa	Observacional/ Descritivo	132 pacientes hospitalizados que trataram para TB entre abril de 1999 e junho de 2007	Comparar doentes com perfis de TBMR no que diz respeito às características demográficas e epidemiológicas, e evolução no internamento.	Os doentes com tuberculose extensivamente resistente distinguiram-se por apresentar maior prevalência de retratamentos, maior duração média dos tratamentos anteriores, elevada taxa de coinfeção VIH/SIDA e de mortalidade.
TB: tuberculose. TBMR: tuberculose multirresistente.				

DISCUSSÃO

A TB é um problema de saúde com alta taxa de mortalidade em pacientes imunodeprimidos, mesmo com os avanços no diagnóstico e tratamento. Por isso, é de grande importância a compreensão dos mecanismos de resistência aos tuberculostáticos a fim de diminuir os riscos de evolução para uma TBMR e promover um melhor controle epidemiológico dessa doença.

Verificou-se que a maioria dos artigos analisados durante a elaboração deste trabalho são artigos originais. Não foram encontrados estudos classificados como ensaios clínicos, que apresentam alta relevância científica sobre o assunto, limitando os achados a estudos transversais e retrospectivos. Apesar disso, verifica-se um grande número de pacientes analisados, o que permite levantar hipóteses relevantes sobre a TB.

Estudos realizados em São Paulo ⁽⁷⁾ e Rio Grande do Sul ⁽¹⁰⁾ mostram que a baixa escolaridade é um dos fatores que podem interferir na adesão ao tratamento. Além disso, eles ainda colocam que a recorrência da tuberculose está intrinsecamente relacionada com a pobreza e o baixo desenvolvimento socioeconômico. Dessa forma, esses fatores poderiam limitar a manutenção do trabalho e as oportunidades laborais, atuando de forma intensa na não adesão do tratamento e na irregularidade do uso dos fármacos. Consequentemente, tais situações justificam a persistência bacilar nos casos de RTB.

Alvarez *et al.* (2009) ⁽⁸⁾ mencionam que o conjunto de drogas disponibilizadas para tratamento pode ter uma importância direta em relação ao surgimento de bacilos resistentes. A não adição de pirazinamida ao esquema terapêutico, avaliada em seu estudo comparativo com quatro esquemas intermitentes com um esquema diário, foi capaz de

suscitar uma taxa de recidiva em um ano mais de quatro vezes maior, comparada àquela em que a pirazinamida esteve presente. Ainda sobre essa análise, pesquisas realizadas com meios de cultura em Moçambique⁽⁹⁾ concluíram que mutações espontâneas em cepas de *M. tuberculosis* também desempenham um papel importante no surgimento da TBMR. Isso é corroborado, ao se analisar que o número de casos dessa condição foi maior entre os pacientes previamente tratados, o que também vai de encontro com o estudo brasileiro que utilizou amostras clínicas⁽¹¹⁾.

Ao se analisar a epidemiologia associada à TBMR, deve-se retratar as medidas de saúde coletiva associadas ao tema. Para isso, uma pesquisa⁽¹⁰⁾ considerou todos os casos novos de TBMR notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) ocorridos no Brasil entre 2008 e 2012. Nesse período, a condição predominou no sexo masculino (65%), pardos (45%) e em adultos jovens, sobretudo em idade produtiva, entre 20 e 60 anos (81%). Segundo esse mesmo trabalho, a prevalência de TBMR encontrada entre pessoas institucionalizadas foi de 6,66%, sendo que os pacientes presidiários, representam 55,81% dos casos de multirresistência entre os pacientes em questão.

Outra informação relevante diz respeito a correlação entre o curso clínico da tuberculose e o surgimento da TBMR. Segundo Micheletti et al. (2014)⁽¹¹⁾, o maior tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TB e a história de tratamento antituberculose mostraram associação com a ocorrência TBMR. Dessa forma, caso esses resultados sejam confirmados em outros estudos no Brasil, essas variáveis poderão ser utilizadas como preditores de TBMR, contribuindo assim para a investigação e implantação da terapia medicamentosa adequada. Além disso, esses achados poderão promover menores taxas de morbidade e mortalidade, bem como reduzir o risco de transmissão da tuberculose na comunidade.

De acordo com Ferreira KR et al. (2011)⁽¹³⁾ em estudo retrospectivo/seccional, foram levantadas e analisadas fichas de notificação e prontuários de 188 pacientes, no período de agosto de 2002 a dezembro de 2009. Desses, 98,9% apresentaram história de tratamento para a TB anteriormente à primeira notificação da TBMR, com dois (37,6%) e três (31,2%) tratamentos. Quase a totalidade (98,9%) apresentou TBMR secundária; entretanto, houve apenas registro de 79,2% de TBMR secundária nas fichas de

notificação. Em relação a modalidade de tratamento da TBMR, 94,7% iniciaram o Tratamento Supervisionado Cooperado, logo após o primeiro diagnóstico, enquanto 85,4% realizavam o Tratamento Supervisionado, de maneira cooperada, junto à UBS. Diante disso, foi constatado que houve predomínio da TBMR nos segmentos populacionais que se encontram na faixa etária produtiva, homens, menos escolarizados e que sofrem as decorrências da situação de pobreza, também constatado no trabalho com amostras de escarro, em Florianópolis ⁽¹²⁾.

Outro fator associado à TBMR é a coinfeção TB /HIV. Segundo Gomes et.al (2000) ⁽¹⁴⁾, em meio aos fatores associados à ocorrência dessa resistência, é relevante mencionar o uso irregular das drogas e o abandono do tratamento no grupo de indivíduos infectados pelo HIV. Tal situação está congruente à dificuldade no cumprimento do tratamento medicamentoso, principalmente o esquema terapêutico da TB que possui uma longa duração. Concordante a isso, Vilarça *et al*, ⁽¹⁵⁾ constataram que os pacientes soropositivos são internados em hospitais com maior frequência, por apresentar maior prevalência de retratamentos, maior duração média dos tratamentos anteriores, aumentando assim a resistência aos tuberculostáticos nesses indivíduos. Somado a isso, pacientes hospitalizados convivem constantemente com normas de biossegurança insatisfatórias, sendo maior o risco de transmissão de *M. tuberculosis*, resistente ou não às drogas, de paciente para paciente. Como resultado, é esperada uma seleção de cepas de *M. tuberculosis* resistentes e, conseqüentemente, a ocorrência de altas taxas de resistência primária ou adquirida em pacientes infectados pelo HIV nesses locais.

Por fim, percebe-se que a TBMR é uma condição que abrange fatores socioeconômicos e farmacológicos. Dessa forma, existem medidas que estão relacionadas a uma menor incidência desta condição. Consoante a tal situação, Grutzmacher et al. (2012) ⁽¹²⁾ constataram que a facilidade de acesso da população aos medicamentos e exames laboratoriais, bem como o uso do tratamento assistido, também proposto pelo estudo de Ferreira *et al*. (2011) ⁽¹³⁾, podem reduzir a prevalência da TB multirresistente.

CONCLUSÃO

A TB ainda se trata de uma patologia de grande relevância no Brasil, tendo em vista sua alta prevalência e a manutenção de altas taxas de incidência e mortalidade,

apesar dos avanços em seu diagnóstico e tratamento. Os baixos níveis socioeconômicos, a prescrição incorreta dos medicamentos preconizados, a falta de conhecimento da população, a coinfeção VIH/SIDA e o maior tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de tuberculose colaboram para essa manutenção epidemiológica e pior prognóstico da enfermidade, por serem fatores facilitadores para o surgimento da resistência aos tuberculostáticos e, conseqüentemente, da TBMR.

Desse modo, se faz necessária uma maior vigilância no tratamento dando ênfase no Tratamento Supervisionado Cooperado, levando em consideração a individualidade de cada paciente além da conscientização dos doentes a fim de reduzir a baixa aderência ao tratamento e diminuir o uso indevido dos medicamentos preconizados. Além disso, ressalta-se a importância de um aprimoramento de técnicas diagnósticas como a baciloscopia de escarro, realizando a coleta em duas amostras com esfregaço estendido, diminuindo o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TB e melhora de métodos laboratoriais de base molecular e genéticos para a elucidação de formas de TBMR, uma vez que a resistência aos tuberculostáticos é um dos fatores que mais dificultam a atenuação epidemiológica dessa doença.

REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis report 2015**. Geneva: World Health Organization 20th ed; 2015.
2. ROSSETTI, M.L.R et al. **Tuberculose resistente**: revisão molecular. *Rev. Saúde Pública*, Ago 2002, vol.36, no.4, p.525-532.
3. RABAHI, M.F. et all. **Tratamento da tuberculose**. *J. bras. pneumol.* 2017 p 472-486.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis report 2018**. Geneva: World Health Organization; 2018.
5. JESUS, R. **Resistência aos tuberculostáticos em uma prisão no sul do Brasil**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2016
6. SOUZA, M.B, FIGUEIREDO, FREIRE G.G. **Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais**. *J. bras. pneumol.* 2006; p 430-437.
7. VIEIRA A.A., 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.

8. ALVAREZ, T. A. et al. **Prevalência de Mycobacterium tuberculosis resistente em pacientes sob tratamento parcialmente Intermitente ou Sob tratamento Diário.** J. Bras. Pneumol. 2009; 35(6): 555-560.
9. PIRES, G. M. et al. **Resistência de Mycobacterium tuberculosis aos tuberculostáticos em Moçambique.** J. bras. pneumol., São Paulo, v. 40, n. 2, p. 142-147, Apr. 2014.
10. ALMEIDA, M. G.; BARBOSA, D. R. M.; ALMEIDA, D. F. S. **Epidemiologia e distribuição espacial de casos notificados de tuberculose multirresistente (TBMR) no Brasil, 2008-2012.** Rev Epidemiol Control Infect, Santa Cruz do Sul, v. 3, p. 117-122.
11. MICHELETTI, V. C. D.; MOREIRA, J. S.; RIBEIRO, M. O.; KRITSKI, A. L.; BRAGA, J. U. **Tuberculose resistente em pacientes incluídos no II Inquérito Nacional de Resistência aos Fármacos Antituberculose realizado em Porto Alegre, Brasil.** J Bras Pneumol, Brasília, v. 40, n. 2, p. 155-163, 2014.
12. GRUTZMACHER, L. K. et al. **Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis strains in southern Brazil.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba, v. 45, n. 1, p. 95-99, Feb.
13. FERREIRA, K. R. et al. **Portadores de tuberculose multirresistente em um centro de referência: perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico.** Rev esc enferm USP, São Paulo, v. 45, p. 1685-1689, dez. 2011.
14. GOMES, C. ET AL. **Perfil de resistência de "M. tuberculosis" isolados de pacientes portadores do HIV/AIDS atendidos em um hospital de referência.** J. Pneumologia, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 25-29, fev. 2000.
15. VILARIÇA A, GOMES C, PINA J. **Análise comparativa entre tuberculose multirresistente e tuberculose extensivamente resistente.** Rev Por Pneumol. 2008;14:829-42.

Data de submissão: 20/07/2023. Data de aceite: 23/07/2023. Data de publicação: 28/07/2023.