

## Tuberculose e multirresistência a drogas: uma revisão integrativa

Tuberculosis and multidrug resistance: an integrative review

Tuberculosis y multirresistencia: una revisión integradora

Recebido: 17/02/2022 | Revisado: 23/02/2022 | Aceito: 10/04/2022 | Publicado: 15/04/2022

**Laís Ferreira Alves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4341-0184>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: [lais\\_f\\_alves@outlook.com](mailto:lais_f_alves@outlook.com)

**Elison Costa Holanda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9130-7873>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: [holandap2@outlook.com](mailto:holandap2@outlook.com)

**Leticia Thamanda Vieira de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3530-9836>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: [lele08thamanda@gmail.com](mailto:lele08thamanda@gmail.com)

**Giovanna Fernandes Lago Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0148-2887>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: [giovannafernandes@ufpi.edu.br](mailto:giovannafernandes@ufpi.edu.br)

**Sâmia Moreira de Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2310-2515>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: [samia.andrade27@hotmail.com](mailto:samia.andrade27@hotmail.com)

**Evaldo Hipólito de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4180-012X>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: [evaldohipolito@gmail.com](mailto:evaldohipolito@gmail.com)

### Resumo

A resistência desenvolvida por *Mycobacterium tuberculosis* aos medicamentos utilizados no tratamento constitui um grande problema de saúde pública em vários Países e é considerada um dos principais obstáculos para o controle da tuberculose em todo o mundo. Desse modo, objetivou-se analisar os fatores associados à prevalência de tuberculose resistente a múltiplas drogas, através de uma revisão integrativa da literatura dos últimos 5 anos, utilizando as bases de dados LILACS, MEDLINE e SCIELO, que compõe a Biblioteca Virtual em Saúde. Houve como resultado 726 artigos, dos quais 49 foram pré-selecionados para serem lidos na íntegra, resultando em 14 artigos aprovados. Observou-se que muitos dos artigos aceitos tinham como local de estudo o continente Asiático e a América do Sul. Portanto, as estratégias no controle da TB-MDR devem enfatizar a implementação eficaz da estratégia a vigilância contínua da resistência aos medicamentos e abordagens centradas no paciente.

**Palavras-chave:** Tuberculose resistente a múltiplos medicamentos; Saúde pública; Epidemiologia.

### Abstract

The resistance developed by *Mycobacterium tuberculosis* to the drugs used in the treatment constitutes a major public health problem in several countries and is considered one of the main obstacles to the control of tuberculosis worldwide. Thus, the objective was to analyze the factors associated with the prevalence of tuberculosis resistant to multiple drugs, through an integrative literature review of the last 5 years, using the LILACS, MEDLINE and SCIELO databases, which make up the Virtual Health Library. The result was 726 articles, of which 49 were pre-selected to be read in full, resulting in 14 approved articles. It was observed that many of the accepted articles had as place of study the Asian continent and South America. Therefore, strategies for controlling MDR-TB should emphasize the effective implementation of the strategy for continuous surveillance of drug resistance and patient-centered approaches.

**Keywords:** Tuberculosis resistant to multiple drugs; Public health; Epidemiology.

### Resumen

La resistencia desarrollada por *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos utilizados en el tratamiento constituye un importante problema de salud pública en varios países y se considera uno de los principales obstáculos para el control de la tuberculosis en todo el mundo. Así, el objetivo fue analizar los factores asociados a la prevalencia de tuberculosis resistente a múltiples fármacos, mediante una revisión integradora de la literatura de los últimos 5 años, utilizando las bases de datos LILACS, MEDLINE y SCIELO, que componen la Biblioteca Virtual en Salud. El resultado fueron 726

artículos, de los cuales 49 fueron preseleccionados para ser leídos en su totalidad, dando como resultado 14 artículos aprobados. Se observó que muchos de los artículos aceptados tuvieron como lugar de estudio el continente asiático y América del Sur. Por lo tanto, las estrategias para controlar la MDR-TB deben enfatizar la implementación efectiva de la estrategia para la vigilancia continua de la farmacorresistencia y enfoques centrados en el paciente.

**Palabras clave:** Tuberculosis resistente a múltiples fármacos; Salud pública; Epidemiología.

## 1. Introdução

A tuberculose (TB) é uma patologia grave, infecciosa e transmissível de grande relevância, causada principalmente por *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como bacilo de Koch (BK) e pode atingir qualquer órgão, sendo mais frequente em pulmões, gânglios linfáticos, pleura e laringe (Mendes *et al.*, 2014). Embora passível de um efetivo tratamento que objetiva eliminar todos os bacilos tuberculosos, anulando rapidamente as fontes de infecção (Nogueira *et al.*, 2012), a tuberculose permanece na atualidade como um importante problema de saúde pública mundial (Lima, 2015).

Nas últimas décadas, grandes desafios impactaram as reconhecidas dificuldades de controle da tuberculose: a pandemia de HIV/AIDS, a tuberculose multirresistente (TB-MDR), e a tuberculose extrarresistente, revelando a necessidade de novos fármacos, com menos interações medicamentosas e de regimes mais eficazes e mais curtos para casos de resistência (Dalcolmo, 2012).

A primeira pesquisa nacional sobre resistência aos medicamentos anti-TB foi realizada em meados da década de 90. Naquela época, a TB resistente foi encontrada em 10,6% dos isolados clínicos de pacientes que compareceram a unidades básicas de saúde e a TB multirresistente (TB-MDR) foi encontrada em 2,2%. Em resposta a essas descobertas, as medidas governamentais permitiram a implementação de um sistema nacional de vigilância de multirresistência. Uma segunda pesquisa nacional foi iniciada em 2006 e dados preliminares mostraram taxas de multirresistências primárias e adquiridas de 1,4% e 7,5%, respectivamente (Bammann *et al.*, 2010).

A resistência simultânea a rifampicina e isoniazida, definida como resistência a múltiplas drogas (*multidrug resistance*, MDR), causou dificuldades adicionais para o controle da tuberculose, especialmente nos países em desenvolvimento, tendo em vista que esses fármacos são parte do tratamento padronizado para a patologia. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera todo o indivíduo portador de tuberculose que apresente teste de sensibilidade revelando resistência bacilar a, pelo menos, rifampicina e isoniazida, como multirresistente (Câmara *et al.*, 2016). Fato esse que ocasiona um problema crítico em todo o mundo, pois, segundo a OMS, há uma tendência mundial de aumento de casos de TB-MDR alcançando um número estimado de 390.000-510.000 no ano de 2008 (Chang *et al.*, 2014).

A TB-MDR não responde ao tratamento padrão com 6 meses de antibacilares de primeira linha, requerendo a utilização de outros fármacos mais tóxicos, dispendiosos e menos eficazes, aumentando, assim, o tempo de tratamento (Marques *et al.*, 2017). Isto têm se mostrado o grande desafio para saúde pública brasileira e mundial, já que pacientes portadores dessas cepas multirresistentes possuem prognóstico de cura diminuído, estão sujeitos a processos de intoxicação medicamentosa e apresentam elevação de custos para serviços de saúde em até 700 vezes (Mendes *et al.*, 2014).

Estima-se que cerca de um terço da população mundial esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, com elevada incidência no sudeste da Ásia e na África (Namburete *et al.*, 2016). No entanto, ainda faltam informações sobre o papel desses fatores na prevalência de TB-MDR. A compreensão dos fatores associados à prevalência dessa problemática é fundamental para reduzir a carga, e a decidir sobre as prioridades de saúde e alocar recursos (Tembo & Malango, 2019). Diante da relevância da temática este estudo tem o objetivo analisar os fatores associados à prevalência de tuberculose resistente a múltiplas drogas, incluindo características sociodemográficas, clínicas e comportamentais.

## 2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa que tem por finalidade reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um determinado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aperfeiçoamento do conhecimento acerca do tema pesquisado (Mendes *et al.*, 2008). Trata-se de uma abordagem metodológica bem abrangente, aceitando a inclusão de dados da literatura teórica e empírica, e de estudos experimentais e não-experimentais (Cooper, 1982). A coleta e análise dos dados seguiu os passos para o processo de elaboração de revisão integrativa preconizados por Mendes *et al.*, (2008).

A variação do acrônimo PICo foi usada para a seleção da questão de pesquisa, sendo o *P* (população), *I* (Interesse) e *Co* (Contexto) (Santos et al., 2007). Para a pesquisa foi considerado pacientes portadores de tuberculose multirresistente (População), principais fatores de risco (Interesse), e falha do tratamento medicamentoso (Contexto), com o intuito de responder a seguinte questão de pesquisa: Quais os principais fatores de risco associados a falha do tratamento da tuberculose multirresistente a drogas?

Realizou-se o levantamento bibliográfico nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE), que compõe a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores utilizados foram: “Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos”, “Tuberculose Farmacorresistente”, e “Tuberculose Multidroga Resistente” escritos em inglês e português, todos cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e utilizados com o operador booleano *OR*.

Foram incluídos na pesquisa artigos em português, espanhol e inglês com texto completo disponível nas bases de dados, publicados entre 2017 e 2022. Foram excluídos estudos que não respondiam à questão de pesquisa, trabalhos duplicados, revisões de literatura, teses e dissertações.

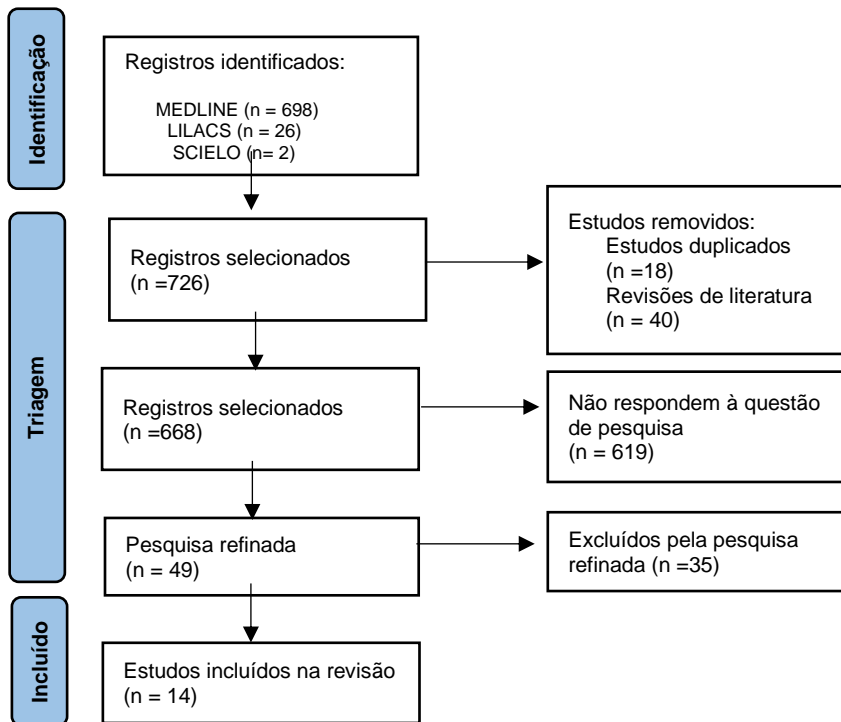
Para a pesquisa inicial, foram realizadas buscas nas bases de dados identificando os trabalhos potenciais respeitando os critérios de inclusão delineados. Para auxiliar o processo de análise de dados foi usada a plataforma Rayyan por meio da qual foram analisados títulos e resumos e aplicados os critérios de exclusão afim de selecionar os textos que deveriam ser lidos integralmente. Foi efetuada uma pesquisa refinada com a leitura na íntegra de todos os artigos identificados na *pesquisa inicial* para aplicação de uma avaliação rigorosa com base na elaboração de um instrumento de análise e extração de dados adaptado do modelo validado por Ursi (2005) que contempla: identificação do artigo, características metodológicas do estudo e avaliação do rigor metodológico, das intervenções mensuradas e dos resultados encontrados considerando o sistema de classificação do Joanna Briggs Institute (2007) para delimitar os níveis de evidência dos estudos incluídos na amostra.

A partir do instrumento de análise e extração de dados, construiu-se um quadro resumo que considerou as seguintes informações: título; nome dos autores; objetivos; resultados; recomendações/conclusões; e países. A discussão dos dados foi realizada de forma descritiva, utilizando-se para isso tabelas, quadros e gráficos quando necessário.

## 3. Resultados e Discussão

Como resultado da pesquisa realizada nas bases de dados foram encontrados 726 artigos, dos quais 14 foram incluídos como amostra dessa revisão após a aplicação dos critérios de exclusões e realização da pesquisa refinada (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Adaptado de Page *et al* (2021).

Os artigos foram selecionados por trazerem informações pertinentes sobre os principais fatores de risco associados a falha do tratamento da TB-MDR e corroborarem com os objetivos desse estudo.

No Quadro 1 são apresentadas informações sobre título, autores, objetivos, principais resultados, conclusões e países dos artigos incluídos nessa revisão integrativa.

**Quadro 1.** Quadro resumo dos artigos analisados. Brasil, 2022.

TÍTULO	AUTORES	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÕES	PAÍS
Assessment of Factors Associated with Unfavorable Outcomes among Drug-Resistant TB Patients: A 6-Year Retrospective Study from Pakistan	Khan et al. (2022)	Avaliar os resultados do tratamento e identificar os fatores de risco associados a resultados malsucedidos entre pacientes com TB DR.	A análise multivariada revelou que os resultados malsucedidos tiveram uma associação estatisticamente significativa com ser do sexo masculino, estar em uma faixa etária acima de 60 anos, portador de alguma comorbidade e história de uso de medicamentos de segunda linha.	Os resultados do tratamento entre os pacientes com TB DR no local do estudo foram insatisfatórios e não atingiram a meta de sucesso do tratamento estabelecida pela OMS.	Paquistão
Predictors of treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Vietnam: a retrospective cohort study	Wrohan et al. (2022)	Avaliar os fatores associados ao sucesso do tratamento entre pacientes tratados para MDR-TB pelo Programa Nacional de Tuberculose (NTP) em duas províncias do Vietnã.	As chances de sucesso do tratamento foram menores para pacientes do sexo masculino, para pessoas vivendo com HIV e para pacientes tratados por extensa resistência a antibióticos.	Esforços para otimizar o manejo de comorbidades, garantir uma rápida conversão bacteriológica e fornecer apoio financeiro aos pacientes prometem melhorar os resultados do tratamento.	Vietnã
Estudo de coorte brasileiro de fatores de risco associados a desfechos malsucedidos de tuberculose resistente a medicamentos.	Bartholomay, et al. (2021)	Identificar fatores associados a desfechos desfavoráveis do tratamento para casos de TB resistente a medicamentos.	Exibição de doença em ambos os pulmões, uso de mais de um ou não uso de droga injetável em relação ao uso de amicacina, e relatando evolução clínica desfavorável foram associados ao insucesso. O caso teve maior chance de terminar em óbito quando o indivíduo era pardo/preto, 60 anos ou mais, zero a sete anos de escolaridade, ou falta de informação educacional, HIV positivo, doença que afeta ambos os pulmões, tipo de resistência adquirida, resistência XDR, e notificou evolução clínica desfavorável.	Os fatores associados a desfechos desfavoráveis do tratamento foram diferentes. Alguns fatores foram específicos para cada desfecho, o que reflete a complexidade da assistência prestada a esses indivíduos.	Brasil
Predictors of mortality and treatment success of multi-drug resistant and Rifampicin resistant tuberculosis in Zimbabwe: a retrospective cohort analysis of patients initiated on treatment during 2010 to 2015	Matambo, et al. (2021)	Avaliar os fatores associados à mortalidade e ao sucesso do tratamento entre os pacientes com TB multirresistente registrados e tratados no âmbito do programa Nacional de Tuberculose no Zimbábue.	Aqueles com mais de 55 anos apresentam maiores riscos de falha do tratamento. Quanto menor o tempo do diagnóstico reduz as chances de falha do tratamento. Pacientes sem resultado de conversão de cultura registrado apresentaram alto risco de falha no tratamento. O número de doses de tratamento perdidas (>10%) foi um preditor de falha de tratamento. Outros fatores importantes foram ser HIV positivo, HIV estado desconhecido e comorbidade.	Os achados apresentam uma visão mais ampla dos fatores associados à mortalidade e ao sucesso do tratamento em um programa de rotina de TB.	Zimbábue
Incidence and factors associated with unfavourable treatment outcome among patients with rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis in Yaoundé, Cameroon	Kuaban, et al. (2021)	Determinar a incidência e identificar os fatores associados a um resultado desfavorável do tratamento em pacientes com tuberculose pulmonar resistente à rifampicina (PTB-RR) em Yaoundé.	A análise multivariada revelou que os pacientes com desfecho desfavorável eram mais propensos a ser do sexo masculino, infectados pelo HIV, e ter um nível de hemoglobina basal $\leq 10g/dl$ .	A taxa de desfecho desfavorável do tratamento entre pacientes com TBP-RR no centro especializado de tratamento de MDR/TB-RR da JHY é relativamente alta.	Camarões

Trends, Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Drug-Resistant Tuberculosis in Uzbekistan: 2013–2018	Safaev, et al. (2021)	Documentar as tendências, características e resultados do tratamento de pacientes com TB-DR inscritos para tratamento no Uzbequistão entre 2013 e 2018.	O diabetes mellitus e a doença hepática foram associados a desfechos desfavoráveis, que incluem morte e falha do tratamento, enquanto a morte foi associada ao HIV/AIDS e à doença cardiovascular. A associação entre infecção pelo HIV e morte na TBMR está bem estabelecida, e a mortalidade permanece alta mesmo com o uso da terapia antirretroviral (TARV).	Importantes fatores sociodemográficos e comorbidades foram identificados como aumentando o risco de desfechos desfavoráveis, morte e perda de seguimento.	Uzbekistan
Factors associated with unfavorable treatment outcomes in patients with rifampicin-resistant tuberculosis in Colombia 2013–2015: A retrospective cohort study	Chaves-Torres, et al. (2021)	Identificar fatores associados a desfechos desfavoráveis do tratamento em pacientes com TBMR/RR que iniciaram o tratamento entre 2013 e 2015 na Colômbia.	Idade $\geq 60$ anos mostrou associação com desfechos desfavoráveis. O sexo masculino também foi associado a desfechos desfavoráveis na análise bivariada, mas na análise multivariada, essa associação não foi significativa. Os pacientes afiliados ao regime subsidiado eram mais propensos a ter resultados de tratamento desfavoráveis.	Mais de 50% dos pacientes com MDR/RR-TB na Colômbia tiveram resultados de tratamento desfavoráveis.	Colômbia
Treatment outcomes and predictive factors for multidrug-resistant TB and HIV coinfection in Rio de Janeiro State, Brazil	Bhering, M; Duarte, R; Kritski, A; (2021)	Identificar os fatores clínicos e demográficos associados ao insucesso do tratamento (perda de seguimento, falha no tratamento e óbito) de pacientes HIV positivos com TB multirresistente (TBMR) no Estado do Rio de Janeiro, Brasil	Entre 2.269 pacientes, 156 (6,9%) eram HIV-positivos e tiveram uma proporção maior de resultados de tratamento malsucedidos (52,6%). A análise multivariada mostra que o tratamento anterior de TB-MDR e o uso de drogas ilícitas foram associados a um risco maior de resultados de tratamento malsucedidos.	O tratamento sem sucesso foi maior entre os pacientes HIV com TB-MDR do que entre os pacientes HIV-negativos.	Brasil
Factors affecting outcome of longer regimen multidrug-resistant tuberculosis treatment in West Java Indonesia: A retrospective cohort study.	Soeroto, et al. (2021)	Identificar os fatores associados ao sucesso do tratamento em um cenário de alta carga de TB-MDR na Indonésia.	Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, doença renal crônica, e lesão cavitária foram fatores de risco independentes para desfecho desfavorável.	O estudo identificou preditores para o desfecho mais longo do regime de tratamento da tuberculose multirresistente	Indonésia
Trends & treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in Delhi, India (2009–2014)	Sharma, et al. (2020)	Descrever as tendências dos resultados do tratamento da TB-MDR em Delhi e descobrir seus correlatos epidemiológicos.	Na logística análise binomial de regressão, pacientes com idade $\geq 35$ anos, sexo masculino e desnutrição (índice de massa corporal $< 18,5$ ) no momento do início do tratamento tiveram uma probabilidade significativamente maior de desfecho desfavorável do tratamento para TB-MDR.	O estudo mostrou uma carga crescente de pacientes com TB-MDR representando um grande desafio para alcançar as metas de eliminação da TB.	Índia
Treatment outcomes of multi drug resistant and rifampicin resistant Tuberculosis in Zimbabwe: A cohort analysis of patients initiated on treatment during 2010 to 2015	Matambo, et al. (2020)	Avaliar o perfil, os resultados do tratamento e os fatores associados a resultados desfavoráveis do tratamento entre pacientes iniciados em tratamento de MDR/RR-TB sob o NTP do Zimbábue entre 2010 e 2015.	Aqueles que eram HIV-positivos e virgens de TARV (ARR = 2,60; IC 95%: 1,33-5,09) eram mais propensos a ter um resultado de tratamento desfavorável.	Taxas de sucesso de tratamento de MDR/RR-TB abaixo do ideal nesta população de pacientes em grande parte co-infectados pelo HIV.	Zimbábue

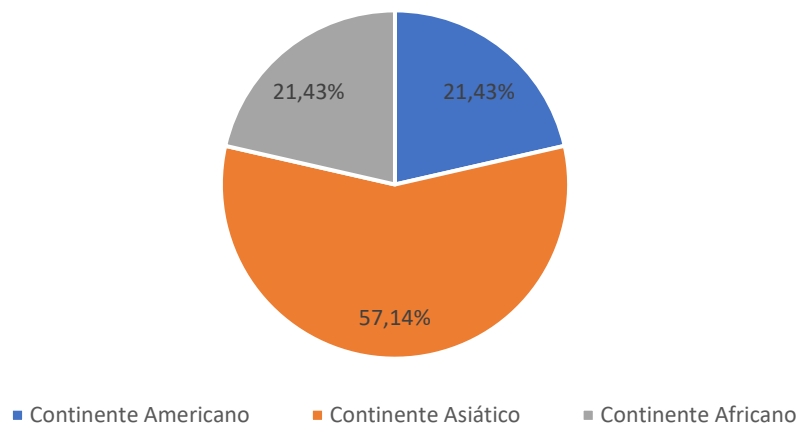
Risk factors for poor treatment outcomes of 2266 multidrug-resistant tuberculosis cases in Ho Chi Minh City: a retrospective study	Van, et al. (2020)	Investigar retrospectivamente as características demográficas e os fatores de risco para os maus resultados do tratamento da MDR-TB no HCMC de 2011 a 2015.	Fatores de risco independentes para maus resultados foram idade avançada (OR para cada aumento de 5 anos quando os pacientes têm mais de 60 anos), coinfeção por HIV, histórico de tratamento para TB-MDR, BAAR positivo e baixo IMC.	Pacientes com HIV, alto grau de esfregaço, desnutrição e histórico de tratamento anterior de TB-MDR estão em alto risco de resultados ruins.	Vietnã
Evaluation of risk factors associated with drug-resistant tuberculosis in Yemen: data from centres with high drug resistance	Jaber, Ammar Ali Saleh; Ibrahim, Baharudin; (2019)	Relatar os resultados do tratamento da MDR-TB no Iêmen e seus fatores de risco associados.	Uma análise de regressão logística multivariada revelou que um peso corporal basal de $\leq 40$ kg, comorbidade como diabetes, hipertensão e HIV e cultura positiva no final da fase intensiva foram associados com os resultados do tratamento malsucedido em pacientes com TB resistente a medicamentos.	O Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Iêmen deve formular novas estratégias para a detecção precoce da MDR-TB.	Iêmen
Delay in treatment initiation and treatment outcomes among adult patients with multidrug-resistant tuberculosis at Yangon Regional Tuberculosis Centre, Myanmar: A retrospective study.	Htun, et al. (2018)	Explorar os efeitos do atraso do tratamento na infectividade da doença, gravidade, adesão ao tratamento e resultados do tratamento.	Pacientes com $IMC \geq 18,5$ kg/m <sup>2</sup> apresentaram menor risco de desfecho ruim do que aqueles com $IMC < 18,5$ kg/m <sup>2</sup> . Os pacientes com coinfeção pelo HIV tiveram um risco quase quatro vezes maior de um desfecho ruim. Pacientes com alto grau de esfregaço ( $\geq 2+$ ) tiveram um risco 75% maior de um resultado ruim que pacientes com baixo grau.	Nossas descobertas destacam a necessidade de intervenções imediatas para reduzir o atraso no tratamento e melhorar os resultados.	Myanmar

Fonte: Autores (2022).

Em relação aos níveis de evidência dos artigos, todos foram classificados como nível III.2 segundo Joanna Briggs Institute (2007).

Conforme apresentado no Gráfico 1, o continente asiático se destaca com a maior quantidade de estudos amostrados, seguido pelos continentes africano e americano com a mesma porcentagem de artigos apresentados. Mundialmente, a maioria dos casos de tuberculose ocorrem respectivamente nas regiões do sudeste asiático (43%) e no continente Africano (25%) (World Health Organization, 2021), as Américas não apresentaram as maiores taxas, porém a TB-MDR vem se expandindo na América do Sul (Marques et al., 2017), fato semelhante evidenciado no Quadro 1, com prevalência absoluta de resultados de países da América do Sul.

**Gráfico 1.** Distribuição dos estudos incluídos na amostra conforme continente.



Fonte: Autores (2022).

O diagnóstico lento da TB-MDR é indicado como o maior impedimento no controle da doença (Lima, 2015), pois tem como consequência sérios efeitos adversos no tratamento e um aumento das taxas de resistência ao *M. tuberculosis* (Gkaravela et al., 2017). A detecção precoce de casos evita sofrimento para os enfermos, diminui a cadeia epidemiológica de transmissão e reduz gastos desnecessários (Ferreira et al., 2011). Diante disso, um sistema de vigilância com monitoramento e análise de um indicador de tempo para o diagnóstico laboratorial de TB-MDR traria benefícios para os sistemas de saúde (Vries et al., 2017).

Dentre os estudos incluídos na amostra, 50% trazem o tratamento anterior de tuberculose como um fator de risco associado ao insucesso do tratamento da tuberculose multirresistente. A administração de regimes de tratamento inadequado, seja advindo de prescrições impróprias ou uso incorreto de antibióticos, pode resultar na resistência às drogas antituberculose (Ballesteros et al., 2014). A mutação em genes específicos do bacilo é o principal mecanismo de resistência em relação a um determinado medicamento e ocorre quando a bactéria permanece em um ambiente em que a concentração do fármaco é menor do que a concentração inibitória mínima (Siqueira et al., 2009). Segundo Fregona et al. (2017), em casos de recidiva, a doença tem o dobro da razão de chances de ocorrência de resistência em relação ao retratamento por reingresso após abandono de antibióticos.

Outro fator de risco para a falha do tratamento da TB-MDR frequentemente citado nos estudos analisados foi a presença de comorbidades, tais como diabetes, doença hepática e doença renal crônica. Os mecanismos pelos quais a presença de diabetes afeta o tratamento da tuberculose tem relação com o controle ineficiente da glicose causar danos ao sistema imunológico. Mudanças na resposta imune frente ao bacilo de Koch favorecem o crescimento da carga bacilar, consequentemente intensificando os sinais e sintomas da tuberculose e favorecendo o aparecimento de alterações radiológicas anormais (Wang et al., 2009). Medicamentos usados na terapia de tuberculose podem causar dano hepático em um paciente com ou sem doença hepática preexistente, podendo resultar na necessidade de interromper o uso dos medicamentos, interferindo nos resultados terapêuticos (Conde et al., 2009). Um estudo de Ruzangi et al. (2020) relata que a diminuição de função renal leva ao decréscimo da imunidade. Alterações no sistema imunológico surtem efeitos no combate ao microrganismo causador da tuberculose, tal fato implica em alterações nas respostas frente ao tratamento da tuberculose.

Um total de 71,42% dos estudos constados no Quadro 1 relatam que pacientes com coinfeção TB/HIV tem mais chances de falha no tratamento da TB-MDR, essa condição promove o aumento da virulência intracelular, pois ambas as patologias estão relacionadas com o sistema imune. Assim, de cada 100 pessoas portadoras de HIV que se infectam com o bacilo



de Koch, 10 a 20 adoezem sendo as cepas resistentes a antibióticos responsáveis pela infecção o que provoca dificuldades de manejo medicamentoso levando a prevalência da TB-MDR (Mulu *et al.*, 2015).

Apresentar idade igual ou superior a 60 anos, ser do sexo masculino e não ter acesso a tratamentos gratuitos também são fatores preditores de maus resultados. A idade avançada pode ser explicada por provocar eventos como fraqueza física, imunidade baixa e aparecimento de comorbidades que juntos conferem maior propensão a falha do tratamento (Khan *et al.*, 2022). O sexo masculino ser mais propenso a resultados ruins vem sendo atribuído à perda de seguimento, maiores índices de consumo de álcool e dificuldades em conciliar o tratamento com atividades profissionais (Nair *et al.*, 2017). Como foi apontado por Chaves-Torres *et al.*, (2021), pacientes com baixos recursos econômicos estavam sujeitos a resultados desfavoráveis, tais pacientes apresentam baixa adesão ao tratamento, fator que é essencial para o controle da TB, principalmente no tocante à multirresistência (Queiroz *et al.*, 2010), tratamentos inteiramente gratuitos poderiam melhorar os índices de adesão.

A desnutrição provoca um estado capaz de afetar a ação dos fármacos quanto a absorção, distribuição, biotransformação e excreção (Moura *et al.*, 2002). O baixo IMC, por vezes atribuído a um baixo status socioeconômico, foi um fator comum apontado para desfecho ruim nos estudos analisados (Htun *et al.*, 2018; Sharma *et al.*, 2020; Van *et al.*, 2020; Soeroto *et al.*, 2021), podendo a deficiência nutricional ter influenciando na resposta terapêutica do tratamento da tuberculose multirresistente.

São ainda fatores de risco para a falha do tratamento da TB-MDR a evolução clínica desfavorável com a presença de lesões cavitárias, visto que a cavidade impõe uma pressão ambiental, como a privação de oxigênio e ferro, que leva a um aumento nas alterações metabólicas de *M. tuberculosis*, podendo essas alterações metabólicas estarem associadas a taxas mais altas de mutações (Alves *et al.*, 2011).

#### 4. Considerações Finais

A presente revisão integrativa tem limitações. A maior quantidade de estudos incluídos foram trabalhos do tipo transversal nos quais foram aplicadas metodologias variadas, o que exerce influência nos resultados apresentados. Além disso, este estudo utilizou como fonte de dados somente trabalhos dispostos nas bibliotecas MEDLINE, LILACS e SciELO. Logo, informações consideráveis de estudos de outras bases de dados podem ter sido perdidas. Ademais, informações importantes sobre os fatores associados à prevalência de TB-MDR foram reveladas. O histórico de tratamento prévio para a tuberculose, presença de comorbidades, coinfeção TB/HIV, idade igual ou superior a 60 anos, ser do sexo masculino, não ter acesso a tratamentos gratuitos, desnutrição, diagnóstico lento e evoluções clínicas desfavoráveis são fatores estatisticamente significativos associados à prevalência da doença.

Portanto, as estratégias de controle da TB-MDR devem enfatizar a promoção do rápido diagnóstico, oferta de educação em saúde para orientar a população sobre adesão e tratamento precoce, fortalecimento dos sistemas de monitoramento, controle de comorbidades coexistentes com a doença, bem como o desenvolvimento de um programa de suporte financeiro para os pacientes de modo a contribuir para a redução de desfechos desfavoráveis no tratamento da TB-MDR.

#### Referências

- Alves, S. L. A. *et al.*, (2011). Dados clínicos e análise molecular de isolados de *Mycobacterium tuberculosis* de pacientes com tuberculose resistente a medicamentos em Goiás, Brasil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 106 (6): Rio de Janeiro, set.
- Ballester, J. G. A. *et al.*, (2014). Tuberculose multirresistente: abrangência da atenção à saúde em uma perspectiva discursiva. *Esc. Anna Nery*, 18 (3): Rio de Janeiro, Jul-Sept. <https://doi.org/10.5935/1414-8145.20140073>
- Bammann, R. H. *et al.*, (2010). Alta prevalência de tuberculose resistente a medicamentos e outras micobactérias em pacientes infectados pelo HIV no Brasil: uma revisão sistemática. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 105 (6): Rio de Janeiro, set.
- Bartholomay, P., Pinheiro, R. S., Dockhorn, F. *et al.* (2021). Brazilian cohort study of risk factors associated with unsuccessful outcomes of drug resistant tuberculosis. *BMC Infect Dis* 21, 1049. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06756-7>

Bhering, M., Duarte, R., & Kritski, A. (2021). Treatment outcomes and predictive factors for multidrug-resistant TB and HIV coinfection in Rio de Janeiro State, Brazil. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 25(4), 292–298. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0887>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BVS - Biblioteca Virtual de Saúde. <<http://bvsalud.org/>>.

Câmara, J. T. et al., (2016). Perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico de resistência de *Mycobacterium tuberculosis*, *Rev. Enferm.*, 10(11): UFPE, Recife-4082-9, nov. <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v10i11a11494p4082-4089-2016>

Chang, J.T., Kuroki, M. L. F., Fajardo, H. F., Ortega, R. Z. (2014). Factores de riesgo en la aparición de multidrogo resistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar. *Rev méd panacea*. 4(2): 31-35. <https://doi.org/10.35563/rmp.v4i2.167>

Chaves-Torres N. M., Fadul, S., Patiño, J., Netto, E. (2021). Factors associated with unfavorable treatment outcomes in patients with rifampicin-resistant tuberculosis in Colombia 2013–2015: A retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 16(4): e0249565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249565>

Conde, M. B. et al., (2009). III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [online], v. 35, n. 10. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001000011>

Cooper, H. M. (1982). Scientific guidelines for conducting integrative research reviews. *Review of Educational Research*, 52(2), 291-302.

Dalcolmo, M. P. (2012). Tratamento da Tuberculose Sensível e Resistente, Pulmão ,21(1):Rio de Janeiro,55-59.

Ferreira, K. R. (2011). Portadores de tuberculose multirresistente em um centro de referência: perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico. *Rev. esc. enferm. USP*, 45 (2): São Paulo, Dec.

Fregona, G. (2017). Fatores de risco associados à tuberculose multirresistente no Espírito Santo, Brasil. *Rev. Saúde Pública*, 51(27): <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006688>

Gkaravela, L. et al., (2017). Combinação de ensaios moleculares disponíveis no mercado e métodos baseados em cultura no diagnóstico de tuberculose e tuberculose resistente a medicamentos. *Braz. J. Microbiol.*, 48 (4): São Paulo out./ dez.

Global tuberculosis report 2021. World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Htun, Y.M., Khaing, T.M.M., Aung, N.M., Yin, Y., Myint, Z., Aung, S.T., et al. (2018) Delay in treatment initiation and treatment outcomes among adult patients with multidrug-resistant tuberculosis at Yangon Regional Tuberculosis Centre, Myanmar: A retrospective study. *PLoS ONE*.13(12): e0209932. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209932>

Jaber, A.A.S., Ibrahim, B. (2019). Evaluation of risk factors associated with drug-resistant tuberculosis in Yemen: data from centres with high drug resistance. *BMC Infect Dis* 19, 464. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4069-1>

Joanna Briggs Institute. System for the unified management, assessment an review of information version 4.0. South Austrália: The University of Adelaide, 2007.

Khan, F. U., Rehman, A., Khan, F.U., Hayat, K., Khan, A., Ahmad, N., Chang, J., Malik, U. R, Fang, Y. (2022). Avaliação de Fatores Associados a Resultados Desfavoráveis entre Pacientes com TB Resistentes a Medicamentos: Um Estudo Retrospectivo de 6 Anos do Paquistão. *Int. J. Ambiente. Res. Saúde Pública*, 19, 1574.

Kuaban, A., Balkissou, A. D., Ekongolo, M., Nsounfon, A. W., Pefura-Yone, E. W., & Kuaban, C. (2021). Incidence and factors associated with unfavourable treatment outcome among patients with rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis in Yaoundé, Cameroon. *The Pan African medical journal*, 38, 229. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.229.28317>

Lima, G. R. C. C. (2015). Evaluation of resistance to first-line tuberculostatic drugs in isolates of *Mycobacterium tuberculosis* Complex in Federal District. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília.

Marques, M., et al., (2017). Resistência às drogas antituberculose na fronteira do Brasil com o Paraguai e a Bolívia. *Rev Panam Salud Publica.*, 41: e9, fev.

Matambo, R., Nyandoro, G., Sandy, C., Nkomo, T., Mutero-Munyati, S., Mharakurwa, S., Chikaka, E., Ngwenya, M., Ndongwe, G., & Pepukai, V. M. (2021). Predictors of mortality and treatment success of multi-drug resistant and Rifampicin resistant tuberculosis in Zimbabwe: a retrospective cohort analysis of patients initiated on treatment during 2010 to 2015. *The Pan African medical journal*, 39, 128. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.39.128.27726>

Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P. & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 17(4), 758-64.

Mendes, M. R. R. S., et al., (2014). Situação sócio-demográfica da tuberculose multirresistente no estado do Piauí, 2001 – 2012. *R. Interd.*, 7(1), 8-16.

Mendes, N. M. J. A .et al., (2014). Perfil de resistência a fármacos antituberculose em um hospital de referência do Estado de Minas Gerais. *Rev Med.*, 24 (Supl 5): S43-S46, Minas Gerais.

Moura, M. R. L., Reyes, F. G. (2002). Interação fármaco-nutriente: uma revisão. *Revista de Nutrição*. 15(2).

Mulu, W. et al., (2015). Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State. *Afr Health Sci*, 15(2), 368-77, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26124781>

- Nair, D., Velayutham B., Kannan T., Tripathy J.P., Harries A.D., Natrajan M., *et al.* (2017) Preditores de resultado de tratamento desfavorável em pacientes com tuberculose multirresistente na Índia. *Ação de Saúde Pública.*, 7(1):32-38
- Namburete, E. I. et al., (2016). Caracterização do perfil de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* isolado de pacientes da cidade de Beira, So fala – Moçambique, *Medicina (Ribeirão Preto)*, 49 (4): 338-343.
- Nogueira, A. F. et al., (2012). Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos, *Rev. Bras. Farm.* 93(1): 3-9.
- Page, M.J., Moher. D., Bossuyt, P.M., et al., (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021,372:n160.
- Queiroz, E. M. & Bertolozzi, M. R. (2010). Tuberculosis: supervised treatment in North, West and East Health Departments of São Paulo. *Rev. Esc Enfer. USP*, 44(2):449-45.
- Rayyan – Intelligent Systematic Review. <<https://rayyan.ai/reviews/411780>>.
- Ruzangi, J., Iwagami, M., Smeeth, L. et al., (2020). The association between chronic kidney disease and tuberculosis, a comparative cohort study in England. *BMC Nephrol* 21, 420. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02065-4>
- Safaev, K., Parpieva, N., Liverko, I., Yuldashev, S., Dumchev, K., Gadoev, J., Korotych, O., Harries, A. D. (2021). Trends, Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Drug-Resistant Tuberculosis in Uzbekistan: 2013–2018. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 18(9):4663.
- Santos, C. M.C., Pimenta, C. A. M., Nobre, M. R. C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 15, n. 3, p. 508-511.
- Sharma, N., Khanna, A., Chandra, S., Basu, S., Chopra, K. K., Singla, N., Babbar, N., Kohli, C. (2020). Trends and outcomes of treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Delhi, India (2009-2014). *Indian Journal of Medical Research.* V 151 - Edição 6 - p 598-603.
- Siqueira, H. R. et al., (2009). Resistência do *Mycobacterium tuberculosis* à isoniazida por mutações em duas regiões diferentes do gene *katG*, *J Bras Pneumol.*,35(8):773-779.
- Soeroto, A. Y., Pratiwi, C., Santoso, P., Lestari, B. W. (2021). Factors affecting outcome of longer regimen multidrug-resistant tuberculosis treatment in West Java Indonesia: A retrospective cohort study. *PLoS ONE.* 16(2): e0246284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246284>
- Tembo, B. P. M. (2019) Prevalência e fatores associados à tuberculose resistente a múltiplas drogas / rifampicina em pacientes suspeitos de tuberculose resistente a drogas no Botsuana, *BMC Infectious Diseases* ., 19: 779.
- Ursi, E.S. (2005) Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto.
- Van, L.H., Phu, P.T., Vinh, D.N., et al., (2020). Risk factors for poor treatment outcomes of 2266 multidrug-resistant tuberculosis cases in Ho Chi Minh City: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 20, 164. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4887-1>
- Vries, G. et al., (2017). Fatores do sistema de saúde que influenciam o manejo da tuberculose multirresistente em quatro países da União Europeia - aprendendo com as experiências dos países. *BMC Public Health* 17: 334.
- Wang et al. (2009). Impact of type 2 diabetes on manifestation and treatment outcome of pulmonary tuberculosis. *Epidemiol Infect.*137:203–10.
- Wrohan, I., Nguyen, T.A., Nguyen, V.N. et al., (2022). Predictors of treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Vietnam: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 22, 68. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06992-x>