



UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

DANIEL PEREIRA RUFINO
SARA ALVES SILVA

**A CORRELAÇÃO ENTRE O USO INDISCRIMINADO DE
ANTIBIÓTICOS E INFECÇÕES POR *Mycobacterium tuberculosis*:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

PARNAÍBA-PI

2023

DANIEL PEREIRA RUFINO
SARA ALVES SILVA

**A CORRELAÇÃO ENTRE O USO INDISCRIMINADO DE
ANTIBIÓTICOS E INFECÇÕES POR *Mycobacterium tuberculosis*:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Campus Ministro Reis Velloso, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Patrícia de Oliveira

DANIEL PEREIRA RUFINO
SARA ALVES SILVA

**A CORRELAÇÃO ENTRE O USO INDISCRIMINADO DE
ANTIBIÓTICOS E INFECÇÕES POR *Mycobacterium tuberculosis*:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal do Delta
do Parnaíba – UFDPAr, como requisito
obrigatório para a obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

APROVADO EM: 06/12/2023

BANCA EXAMINADORA



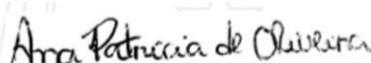
Prof^a. Dra Bruna da Silva Souza

Examinador I



Prof^a. Katriane Carvalho da Silva

Examinador II



Prof^a. Dra Ana Patricia de Oliveira

Orientadora

PARNAÍBA-PI

2023

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus em primeiro lugar, por estar presente em todos os momentos de nossas vidas e nos dar forças para superar os obstáculos do caminho. Aos nossos pais por nos proporcionar uma educação de qualidade e pelo incentivo diário.

Aos professores da instituição que colaboraram para a construção de nossa formação e conhecimentos. Agradecemos a todos que direta ou indiretamente nos ajudaram na construção e finalização do presente trabalho, em especial, nossa orientadora Ana Patrícia de Oliveira, pela valiosa ajuda e impagável compreensão.

RESUMO

O uso inadequado e excessivo de antibióticos está intimamente ligado à falta de conformidade com os protocolos terapêuticos, que é um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de cepas resistentes. Além disso, preocupações com as prescrições elevadas de antibióticos, interrupção do tratamento de outras condições e as possíveis consequências da resistência bacteriana ficaram mais evidentes durante a pandemia de COVID-19. O presente estudo teve como objetivo verificar se há correlação com o uso indiscriminado de antibióticos em infecções por *Mycobacterium tuberculosis*, a fim de conscientizar a população a respeito das implicações adversas relacionadas ao uso desordenado de antibióticos para o tratamento da tuberculose, e tem o propósito de verificar quais as perspectivas terapêuticas que podem ser utilizadas nos casos em que há resistência. Quanto a metodologia trata-se de uma de revisão integrativa da literatura, com método qualitativo e de caráter descritivo realizada através de artigos e periódicos disponíveis nas bases de dados da *United States National Library of Medicine* (PubMed) e *Web of Science* e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram utilizados como Descritores em Saúde (DeCs) os termos: *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculose, uso indiscriminado, antibióticos, utilização excessiva e automedicação. Os resultados evidenciaram que a relação entre o uso prolongado de antibióticos e o surgimento de infecções por *Mycobacterium tuberculosis* não apenas é verdadeira, mas também demonstra a necessidade urgente de métodos mais criteriosos na prescrição de medicamentos a fim de evitar complicações em decorrência de bactérias resistentes a antibióticos.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*, antibiótico, uso não controlado de antibióticos.

ABSTRACT

The inappropriate and excessive use of antibiotics is closely linked to the lack of compliance with therapeutic protocols, which is one of the main factors contributing to the development of resistant strains. Additionally, concerns about increased antibiotics prescriptions, interruption of treatment for other conditions, and the potential consequences of bacterial resistance have become more evident during the COVID-19 pandemic. This study aimed to investigate whether there is a correlation with the uncontrolled use of antibiotics in Mycobacterium tuberculosis infections to raise awareness among the population about the adverse implications related to the indiscriminate use of antibiotics for tuberculosis treatment. The study also aims to explore therapeutic perspectives that can be employed in cases of resistance.

As for the methodology, it involves an integrative literature review with a qualitative and descriptive approach conducted through articles and journals available in the databases of the United States National Library of Medicine (PubMed), Web of Science, and Scientific Electronic Library Online (SciELO). Health Descriptors (DeCs) such as Mycobacterium tuberculosis, tuberculosis, indiscriminate use, antibiotics, excessive utilization, and self-medication were used. The results highlighted that the relationship between prolonged antibiotic use and the emergence of Mycobacterium tuberculosis infections is not only true but also underscores the urgent need for more stringent methods in drug prescription to avoid complications due to antibiotics-resistant bacteria.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, antibiotic, uncontrolled antibiotic use.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Fluxograma do processo de seleção dos artigos para a revisão integrativa..... 17
- Figura 2** Níveis de evidência científica por tipo de estudo, conforme a *Oxford Centre for Evidence- Based Medicine*18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Definição da estruturação da estratégia PICO.....	14
Tabela 2	Classificação dos artigos selecionados quanto ao grau de recomendação e nível de evidência científica.....	19
Quadro 1	Resultados por descritores nas bases utilizadas.....	15

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	METODOLOGIA	22
2.1	TIPO DE ESTUDO	22
2.2	PERGUNTA NORTEADORA E ESTRATÉGIA PICO	22
2.3	BUSCA NA LITERATURA	23
2.3.1	Critérios de estudo	24
2.3.1.1	Critérios de inclusão	24
2.3.1.2	Critérios de exclusão	24
2.4	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	25
2.5	ANÁLISE E SÍNTESE DOS RESULTADOS	25
3	RESULTADOS	27
4	DISCUSSÃO	32
4.1	TUBERCULOSE E SUAS COMPLEXIDADES TERAPÊUTICAS	32
4.2	AUTOMEDICAÇÃO EM PACIENTE COM TUBERCULOSE	33
4.3	TUBERCULOSE EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS POR AIDS	34
4.4	ALTERNATIVAS TERAPÊUTICA EM CASOS DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE	35
4.5	RESISTÊNCIA A DROGAS EM MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS - ESTRATÉGIAS INOVADORAS DIANTE DE FENÓTIPOS COLATERAIS E COMBINAÇÕES DIRECIONADAS	37
4.6	BIOSENSORES NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE - INOVAÇÃO TRANSFORMADORA NA DETECÇÃO PRECOCE DA DOENÇA	38
5	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40

**A correlação entre o uso indiscriminado de antibióticos e infecções por
Mycobacterium tuberculosis: Revisão integrativa.**

**The correlation between the uncontrolled use of antibiotics and
Mycobacterium tuberculosis infections: An integrative review.**

**La correlación entre el uso indiscriminado de antibióticos y las
infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*: Una revisión integradora.**

Daniel Pereira Rufino¹; Sara Alves Silva² Ana Patrícia de Oliveira²

¹ Discente do Curso de Bacharelado em Biomedicina- Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba, PI, Brasil.

² Docente do Curso de Bacharelado em Biomedicina- Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba, PI, Brasil.

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa que no homem, tem como principal agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis* ou Bacilo de Koch, o qual apresenta uma variação de 0,3 a 0,6 µm de diâmetro e comprimento de 1,0 a 4,0 µm. Em ambiente laboratorial, o organismo apresenta a formação de colônias secas e rugosas sendo necessário um período de 3 a 4 semanas para que seja possível a visualização (BRASIL, 2019). Trata-se de um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), com parede celular rica em lipídios, que lhe conferem baixa permeabilidade, característica que diminui a efetividade da maior parte dos antibióticos, o que acaba por facilitar a sobrevivência deste microrganismo nos macrófagos (BRASIL, 2019).

O último relatório sobre tuberculose da Organização Mundial da Saúde (OMS), publicado em 2020, aponta que cerca de 6 milhões de pessoas foram diagnosticadas com tuberculose no ano de 2020 em todo o mundo. O mesmo documento também demonstra que, a tuberculose está entre as 10 principais causas de morte a nível global, seguida da coinfeção tuberculose-HIV (OMS, 2021).

A TB é uma doença que afeta principalmente os pulmões, mas também pode ocorrer em outros órgãos do corpo. As formas extrapulmonares afetam principalmente crianças e pessoas imunocomprometidas (DUARTE et al., 2016). A transmissão da tuberculose ocorre de maneira aérea, ou seja, no instante em que o paciente infectado tosse, fala ou espirra próximo a outras pessoas, acontece a liberação de aerossóis contendo bacilos da tuberculose, que ficam presentes no ambiente. Ao atingir os brônquios e alvéolos pulmonares, tem início o processo infeccioso. A resposta imune inata é ativada e na maioria das vezes os macrófagos alveolares atacam e eliminam os bacilos de Koch. Porém, se essa resposta não ocorrer de maneira eficiente, verifica-se uma replicação ativa das bactérias dentro dos macrófagos, alcançando em poucas semanas uma alta carga bacteriana. (MARTINS et al., 2020).

Existem inúmeros fatores que influenciam diretamente na probabilidade de um indivíduo ser infectado, e de que essa infecção evolua para a doença, dentre esses múltiplos fatores estão: a virulência da cepa, a fonte infectante, das características genéticas dos infectados, da imunidade inata e adquirida do paciente (LIMA et al., 2015).

A terapêutica usualmente empregada para a TB pulmonar consiste em 2 meses de terapia com o emprego de isoniazida (INH), rifampicina (RMP), pirazinamida (PZA), e em sequência faz-se a administração de RMP e INH por 4 meses (SUÁREZ et al., 2019). No entanto, nas formas extrapulmonar e disseminada de TB eventualmente carece de um tratamento mais longo: para TB linfonodal, 6 meses; TB articular ou óssea por 9 meses; TB no sistema nervoso central o tratamento dura 12 meses (SCHABERG et al., 2017). Nos casos de TB disseminada, o período no qual ocorre o tratamento é de acordo com a progressão da doença (SUÁREZ et al., 2019).

A ação combinada desses antibióticos contribui para a redução do tratamento de 9 meses para 6 meses. Contudo, é relatado um aumento de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a alguns antibióticos devido ao uso indiscriminado, o que dificulta o tratamento (THIEDE et al., 2022).

Em relação aos mecanismos de resistência a antibióticos, é relatado que cerca de 70% da resistência a PZA é ocasionada por uma mutação no gene *pncA* (THIEDE et al., 2022). Também é visto casos de tuberculose multirresistente (MDR-TB), no qual, se faz o uso de estreptomicina como alternativa. Diversos são os mecanismos de resistências dessa bactéria, que dificultam a terapêutica eficaz, dentre eles estão as mutações nos genes *rpsL*, *rrs*, *gidB*, inativação enzimática da droga, redução no transporte da membrana interna, efluxo ativo de bombas e impermeabilidade da parede celular (SHARMA, 2022).

Tendo em vista que a tuberculose é uma doença que constitui um grave problema de saúde pública, é de fundamental importância que a busca de maior conhecimento a seu respeito possibilite a realização de ações que minimizem sua incidência. A questão da resistência aos medicamentos tem aumentado de forma constante, o tratamento da tuberculose é longo, o que requer um monitoramento clínico adicional que dificulta a eficácia da terapêutica. Desta forma, este artigo constitui uma revisão integrativa que objetiva verificar se há correlação com o uso indiscriminado de antibióticos em infecções por *Mycobacterium tuberculosis*, a fim de conscientizar a população a respeito das implicações adversas relacionadas ao uso desordenado de antibióticos para o tratamento da tuberculose, e tem o propósito de verificar quais as perspectivas terapêuticas que podem ser utilizadas nos casos em que há resistência.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Para a realização do presente trabalho, foi escolhida a metodologia de revisão integrativa da literatura, com método qualitativo e de caráter descritivo. A revisão integrativa de literatura é um método que tem como propósito abreviar resultados obtidos em pesquisas sobre determinado tema, de maneira organizada. Tem a capacidade de fornecer um amplo leque de informações a respeito de um assunto/problema específico, constituindo um conjunto coerente e organizado de conhecimento. Neste sentido, possibilita ao pesquisador a elaboração de um estudo com diferentes finalidades, tais como, a definição de conceitos e análise de teorias e métodos relacionados a uma temática (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

2.2 PERGUNTA NORTEADORA E ESTRATÉGIA PICO

A estratégia PICO foi escolhida para definição da pergunta norteadora, esse método consiste em um acrônimo para Paciente ou problema, Intervenção, Comparação e desfecho (Outcomes). Tal técnica é utilizada para estudos que utilizam metodologias denominadas de Práticas Baseadas em Evidências (PBE). A partir da pergunta norteadora foram definidas as palavras-chaves com o propósito de direcionar a busca na literatura para elaboração da presente revisão integrativa (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007). A tabela a seguir revela a estruturação PICO deste artigo, com o intuito de delimitar a pesquisa por evidências científicas.

Tabela 1- Definição da estruturação do PICO no presente estudo

Acrônimo	Definição	Critérios do estudo
P	Problema	Pacientes com <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
I	Intervenção	Pacientes que fizeram uso de antibióticos
C	Controle/Comparação	Pacientes que não fizeram uso indiscriminado de antibióticos
O	Desfecho	O uso indiscriminado de antibióticos leva a uma maior chance do desenvolvimento de infecções por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e/ou piora da infecção

AUTORIA PRÓPRIA (2023)

A pergunta norteadora foi formulada de acordo com os preceitos da estratégia PICO com o propósito de conduzir a análise e discussão do presente estudo: “Existe correlação entre o uso indiscriminado de antibióticos e o aumento do desenvolvimento de infecções por *Mycobacterium tuberculosis*?”.

2.3 BUSCA NA LITERATURA

O estudo foi realizado através da pesquisa de artigos científicos nos bancos de dados: *United States National Library of Medicine* (PubMed) e *Web of Science* e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

A coleta de dados foi realizada a partir da análise de uma lista de referências de artigos científicos, onde foram selecionados trabalhos publicados até 01 de agosto de 2023, que estão dentro dos critérios de inclusão, nas bases de dados supracitadas. A pesquisa foi realizada nos bancos de dados científicos utilizando as palavras-chave previamente verificadas no DECS – Descritores em Ciências da Saúde e/ou MESH (*Medical Subject Headings*). A seleção dos artigos utilizados foi executada com a utilização dos descritores booleanos “AND” e “OR” nas bases de dados consultadas com intuito de filtrar e selecionar os artigos a serem avaliados.

Utilizando os operadores booleanos e suas combinações foram adotadas as seguintes palavras-chave para a busca nos bancos de dados foram utilizados os seguintes descritores, e obteve-se o resultado mostrado no quadro 1, abaixo:

Quadro 1- Resultados por descritores nas bases PUBMED, Web of Science e SciELO

PUBMED		
1	" <i>Mycobacterium tuberculosis</i> "[Title/Abstract] OR (tuberculosis[Title/Abstract])	237082
2	"antibiotic"[Title/Abstract] OR "antibiotics "[Title/Abstract]	441,452
3	"indiscriminate use"[Title/Abstract] OR "self-medication"[Title/Abstract] OR "Uncontrolled use"[Title/Abstract] OR "Overuse"[Title/Abstract] OR "Excessive utilization"[Title/Abstract] OR "Excessive use"[Title/Abstract] OR "Uncontrolled utilization"[Title/Abstract] OR "indiscriminate utilization"[Title/Abstract]	24970
4	1# AND 2# AND 3#	43
Web of science		
1	" <i>Mycobacterium tuberculosis</i> " (Tópico) OR tuberculosis (Tópico)	181939
2	antibiotic (Tópico)	450477

3	"indiscriminate use" (Tópico) OR "self-medication" (Tópico) OR "Uncontrolled use" (Tópico) OR "Overuse" (Tópico) OR "Excessive utilization" (Tópico) OR "Excessive use" (Tópico) OR "Uncontrolled utilization" (Tópico) OR "indiscriminate utilization" (Tópico)	34119
4	#1 AND #2 AND #3	58
SciELO		
1	(ab:(*"Mycobacterium tuberculosis")) OR (ab:(tuberculosis))	5866
2	(ab:(antibiotic))	4736
3	(ab:(("indiscriminate use")) OR (ab:(("self-medication")) OR (ab:(("Uncontrolled use")) OR (ab:(("Overuse")) OR (ab:(("Excessive utilization")) OR (ab:(("Excessive use")) OR (ab:(("Uncontrolled utilization")) OR (ab:(("indiscriminate utilization"))	1367
4	#1 AND #2 AND #3	0

2.3.1 Critérios de estudo

Nos tópicos a seguir, encontram-se listados os critérios que foram utilizados para a seleção dos estudos incluídos ou excluídos na pesquisa. Tais critérios, buscam nortear e responder os questionamentos levantados no desenvolvimento do presente trabalho, de forma a aumentar o rigor científico dos esclarecimentos aqui propostos.

2.3.1.1 Critérios de inclusão

Para a inclusão no estudo foram adotados critérios de inserção de artigos experimentais e não experimentais sobre a relação do uso indiscriminado de antibióticos e o aumento de infecções por *Mycobacterium tuberculosis*, englobando artigos científicos publicados gratuitamente na íntegra em revistas indexadas nacionais e internacionais nos idiomas português e inglês.

2.3.1.2 Critérios de exclusão

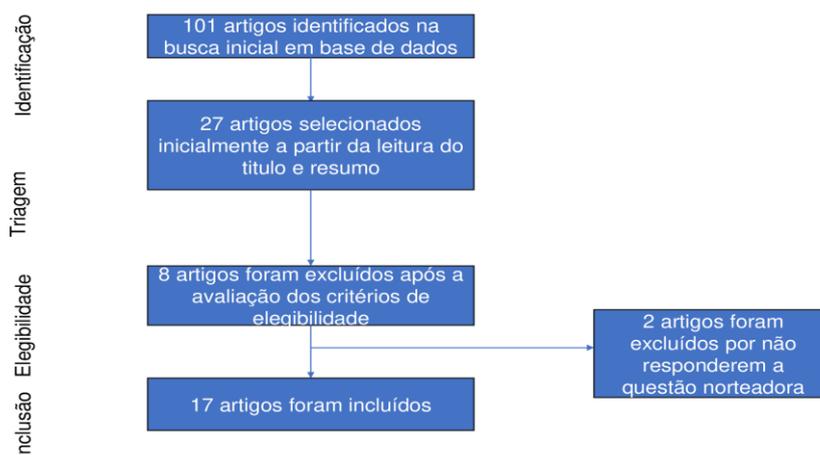
Foram excluídos monografias, dissertações, teses, relatórios técnicos, conferências, anais de congressos, artigos que não corroboravam para o tema proposto. Também foram eliminados do projeto, estudos que não atendessem aos parâmetros propostos nos objetivos da pesquisa, tais como artigos de temáticas referentes a bacterioses não relacionadas a Tuberculose.

2.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Para verificar se os periódicos consultados estavam incluídos nos objetivos do trabalho, o primeiro passo foi ler rapidamente os resumos dos artigos encontrados com os descritores. Após esta seleção inicial, os artigos foram lidos cuidadosamente e aqueles que atendiam aos critérios de inclusão foram escolhidos para as próximas etapas. A quantidade de artigos identificados inicialmente e que passaram pela primeira triagem e foram avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade para o estudo são mostradas no fluxograma apresentado na Figura 1.

Após a leitura dos títulos, resumos e artigos, apenas 17 artigos foram selecionados para a análise por atender aos critérios de inclusão e responder à pergunta: " Existe correlação entre o uso indiscriminado de antibióticos e o aumento do desenvolvimento de infecções por *Mycobacterium tuberculosis*?"

Figura 1- Fluxograma do processo de seleção dos artigos para a revisão integrativa



2.5 ANÁLISE E SÍNTESE DOS RESULTADOS

A análise dos resultados seguiu conforme a classificação de grau de recomendação elaborado pelos centros de medicina baseada-em-evidências (*Oxford Center for Evidence-Based medicine*), este método consiste em classificar e estabelecer uma hierarquia de evidências científica. Assim, os artigos foram classificados de acordo com sua relevância científica nos seguintes níveis: Estudos experimentais e

observacionais de melhor consistência; Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; Relatos ou séries de casos, Estudos baseados em consensos e/ou opiniões de especialistas. Os trabalhos foram classificados em grau de recomendação de A a D, e em subníveis de evidência, como mostrado na figura 1.

Figura 2- Níveis de evidência científica por tipo de estudo, conforme a *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine"					
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Série de casos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas (<i>outcomes research</i>)	-----	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controlle	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controlle	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referências aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controlle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controlle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

3 RESULTADOS

Seguindo o que sugere o Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, os estudos analisados devem ser classificados de acordo com o grau de evidência científica. Essa é uma maneira de avaliar a qualidade dos métodos empregados e dos resultados dos artigos, bem como determinar quais resultados oferecem mais sugestões para a clínica. Como mostra a tabela 3, 30% dos artigos selecionados estão classificados no maior grau de recomendação científica. Os artigos HE; GU; DENEGRÉ et al., (2019), KALYANI; KORIPPELLA e MADHU (2016), SALOMON et al., (2022), TABRIZ et al. (2021) e ZAID et al., apresentam o maior nível de evidência (1A) por serem revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados.

Tabela 2- Classificação dos artigos selecionados quanto ao grau de recomendação e nível de evidência científica.

Autor (ano)	Tipo de estudo	conclusão	Nível de evidencia
ACHHAMI et al., (2023)	Relato de Casos (Incluindo corte ou caso-controle de menor qualidade)	Este artigo fala sobre o uso não regulamentado de medicamentos. Tal artigo tem como intuito salientar sobre as consequências do auto tratamento e da não adesão aos protocolos de tratamento para tuberculose	4
DENEGRÉ et al., (2019)	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Este estudo aborda sobre a resistência a antibióticos em indivíduos imunocomprometidos fazendo um paralelo entre paciente com tuberculose resistente a antibióticos e HIV positivos. Foi demonstrado que há evidências da resistência a antibióticos em hospedeiros imunocomprometidos com AIDS. Faz-se necessário uma regulamentação de antibióticos para pacientes imunocomprometidos.	1A
FALZON et al.,	Relato de Casos	Aborda as diretrizes	4

(2016)	(Incluindo corte ou caso-controle de menor qualidade	de tratamento da OMS para a tuberculose resistente a medicamentos.	
JAIN; DIXIT (2008)	Revisão sistemática de Estudo de corte	O estudo faz um relato sobre a tuberculose multirresistente e a extensivamente resistente a antibióticos . Tal artigo faz um paralelo entre essas nomenclaturas e faz a correlação com doenças que imuno comprometem e que estão relacionadas com tuberculose multirresistente e extensivamente resistente.	2A
KALYANI; KORIPPELLA; MADHU (2016)	Revisão Sistemática de estudo diagnóstico nível 1. Critério diagnóstico de estudo nível 1B, em diferentes centros clínicos.	O presente artigo remete a correlação de coinfeções fúngicas em pacientes com tuberculose. Tais interações podem ter surgido a partir do uso exacerbado de antibióticos de amplo espectro. Essa coinfeção é resultado da deficiência imunológicas em pacientes com tuberculose.	1A
MADANSEIN et al., (2015)	Revisão sistemática de Estudo de corte	Como alternativa de tratamento, o artigo relata intervenções cirúrgicas em pacientes com tuberculose multirresistente. Devido a crescente resistência a antibióticos há a possibilidade de métodos cirúrgicos em pacientes que não respondem ao tratamento, tais cirurgias tem-se demonstrado eficaz no tratamento e prognostico da doença e até mesmo resultando na cura e uma menor reincidência da tuberculose.	2A

MAN; (2012)	NICOLAU	Revisão sistemática de Estudo de corte	Como perspectiva de tratamento o estudo remete a métodos cirúrgicos para pacientes com tuberculose multirresistente. Devido a crescente resistência a antibióticos há a possibilidade de métodos cirúrgicos em pacientes que não respondem ao tratamento, tais cirurgias tem-se demonstrado eficaz no tratamento e prognostico da doença.	2A
MEDINA; PIERPER (2016)		Revisão sistemática de Estudo de corte	O estudo trata das ameaças e problemas futuros de bactérias multirresistentes e atenta para o uso descontrolado de antibióticos já existentes bem como de outros a serem desenvolvidos.	2A
NAGDIR et al., (2023)		Revisão sistemática de Estudo de corte	O presente artigo refere-se à resistência a antibióticos e o impacto no manejo de doenças, devido ao uso excessivo de antibióticos a resistência bacteriana tem se tornado um fardo global.	2A
REYNOSO et al., (2021)		Revisão sistemática de Estudo de corte	Este estudo aborda sobre os avanços no monitoramento da resistência antimicrobiana fazendo o uso de sensores e biossensores. Estas técnicas permitem o monitoramento da resistência a antibióticos .	2A
RUSIC et al., (20223)		Revisão sistemática de Estudo de corte	Tal artigo refere-se às implicações da pandemia de COVID-19 no surgimento de resistência antimicrobiana. O artigo relaciona o desenvolvimento de	2A

		resistência a antibióticos devido ao uso indiscriminado durante a pandemia implicando no diagnóstico, tratamento e prognóstico de indivíduos acometidos por outras doenças como a tuberculose.	
SAHA; MUKHERJEE (2019)	Revisão sistemática de Estudo de corte	Como alternativa ao tratamento com antibióticos em que há resistência bacteriana, faz-se o uso de técnicas de terapia com fagos, este tem se demonstrado eficaz para o tratamento em que há bactérias que não respondem ao tratamento por antibióticos .	2A
SALOMON et al., (2022)	Revisão Sistemática de estudo diagnóstico nível 1. Critério diagnóstico de estudo nível 1B, em diferentes centros clínicos.	O estudo trata da recomendação presumida de antibióticos por médicos para o tratamento de tuberculose na África do sul. É observado que ao se utilizar antibióticos antes do diagnóstico pode resultar em graves complicações para indivíduos.	1A
STOJANOVIC et al., (2022)	Revisão sistemática de Estudo de corte	Com a pandemia por COVID-19 houve avanços tecnológicos nas ferramentas de diagnóstico para infecções do trato respiratório. Este artigo aborda as novas perspectivas de diagnóstico que podem ser cruciais para o tratamento de diversas infecções e principalmente onde há microrganismos resistentes.	2A
TABRIZ et al., (2021)	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Este artigo aborda sobre as infecções secundárias na tuberculose multirresistente. Foi	1A

		identificado a ocorrência de coinfeções em pacientes com tuberculose devido ao estudo de decadência da imunidade, facilitando o acometimento por outros microrganismos patogênicos.	
WALLER et al., 2023	Revisão sistemática de Estudo de corte	O artigo aborda a importância da administração e prescrição correta de medicamentos para o tratamento com maior efetividade. É enfatizado o uso de medicamentos combinados com antibióticos que atuam em diferentes características fenotípicas da <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	2A
ZAID et al., (2022)	Revisão Sistemática de estudo diagnóstico nível 1. Critério diagnóstico de estudo nível 1B, em diferentes centros clínicos.	O presente artigo refere-se ao surgimento de resistência a fluoroquinolonas que é o antibiótico de primeira linha para casos de tuberculose. A alta prescrição sem um maior estudo do que é recomendado para cada paciente resulta em resistência bacteriana à antibiótico antes eficaz para o tratamento.	1A

4 DISCUSSÃO

4.1 TUBERCULOSE E SUAS COMPLEXIDADES TERAPÊUTICAS

Segundo Jain e Dixiti (2008) um terço das pessoas em todo o mundo está infectado pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Com isto, há atenção para o surgimento de cepas de tuberculose resistentes a medicamentos que coloca a gestão e o controle da tuberculose em uma situação potencialmente catastrófica em todo o mundo.

Zaidi et al., (2017) avaliam que os principais componentes do tratamento da tuberculose multidroga resistente (TB-MDR) são as fluoroquinolonas, e os resultados insatisfatórios do tratamento de pacientes com TB-MDR têm sido associados à resistência. De acordo com Salomon et al., (2021) a prescrição de antibióticos antes de iniciar um teste de tuberculose, especialmente a prescrição de fluoroquinolonas, pode retardar o diagnóstico de tuberculose podendo ocultar os sintomas da doença, o que prejudica a confirmação do diagnóstico. Logo, a ocorrência da resistência às fluoroquinolonas é um sério problema no manejo de pacientes com tuberculose multirresistente.

O tratamento aprovado atualmente inclui Isoniazida (INH), Rifampicina (RMP), Etambutol (ETB) e Pirazinamida (PZA) por 2 meses, seguido de INH e RMP por 4 meses. Dependendo do local da infecção e da resistência à droga da cepa infectante, o tratamento pode levar de seis meses a dois anos (FALZON et al., 2016).

Baseado nos estudos de Jain e Dixiti (2008) uma das principais causas da geração de cepas MDR e cepas extremamente resistentes (XDR) é a não adesão do paciente, o que torna o tratamento da tuberculose mais difícil. Com isso, a má administração do tratamento e o uso incorreto de antibióticos podem resultar em complicações em pacientes acometidos por *Mycobacterium tuberculosis* surtindo em cepas multidroga resistentes e extremamente resistentes.

É de fundamental importância que os pacientes com tuberculose sejam diagnosticados rapidamente e os protocolos recomendados do recurso terapêutico rigorosamente seguidos para que o tratamento da doença seja eficaz. A não adesão de pacientes aos conselhos médicos e a auto medicação são comportamentos que podem levar a falhas no tratamento, ao surgimento de cepas resistentes a medicamentos e dificuldades relacionadas à medicação (ACHHAMI., et al 2023).

Os pacientes com tuberculose pulmonar geralmente desenvolvem infecções

secundárias causadas por microrganismos oportunistas resistentes aos antibióticos. Isso ocorre mesmo que eles recebam antibioticoterapia por um longo período de tempo (TABRIZ et al., 2021).

4.2 AUTOMEDICAÇÃO EM PACIENTE COM TUBERCULOSE

Corroborando com a necessidade de se discutir as especificidades que envolvem o tratamento da tuberculose e as consequências do uso não controlado de antibióticos, ACHHAMI et al. (2023) relatam um estudo de caso de um homem de 50 anos do Nepal que foi diagnosticado inicialmente com tuberculose pulmonar e concluiu com sucesso a terapia antitubercular recomendada.

No entanto, dois anos após o tratamento, começou a apresentar tosse, escarro e ocasionalmente hemoptise e optou por se automedicar utilizando quatro comprimidos em vez de procurar orientação médica. Composição: 150mg de Rifampicina, 75mg de Isoniazida, 400mg de Pirazinamida e 275mg de Etambutol por comprimido. Ao longo de 13 anos, esse padrão de automedicação foi mantido por aproximadamente 3 a 4 meses de cada vez o que causou uma piora no quadro do paciente, incluindo problemas respiratórios e deficiência visual. Os autores identificaram que o paciente foi diagnosticado com aspergilose pulmonar cavitária crônica, uma consequência do período prolongado de automedicação.

O caso em questão aborda os perigos relacionados com o autotratamento e ao descumprimento dos protocolos de manejo da TB. Confirma a importância da educação do paciente por meio de programas regulares de conscientização e acompanhamento para assegurar a adesão ao tratamento e evitar complicações futuras

Tais achados reafirmam o que foi sugerido por Kalyane, Koripella e Madhu (2016) que com o intuito de isolar fungos de amostras de escarro de suspeitos de TB-MDR e contribuir no diagnóstico correto desses pacientes, realizaram um estudo onde foram incluídas 100 amostras de escarro de suspeitos de TB- MDR para a realização de testes. Os resultados obtidos foram que das 100 amostras, 62% mostraram a presença de fungos oportunistas; 34 eram leveduras e 28 eram fungos filamentosos. A levedura mais comum foi *Candida non albicans*, seguida por *Candida albicans* e *Cryptococcus*. O *Aspergillus niger* foi o isolado mais comum entre os fungos filamentosos. Dentre os 100 ensaios realizados, 54 apresentaram bacilos álcool-ácido

resistentes à coloração ZN, confirmando a relação entre a prevalência de infecções fúngicas em pacientes com tuberculose.

Em estudo recente Nagdir e Biswas (2023) relatam que as causas de resistência a antibióticos estão relacionadas com: genes resistentes a antibióticos, uso e prescrição inadequados de antibióticos. Esta pesquisa, atenta para a prescrição inadequada de medicamentos antituberculose, uso de medicamentos abaixo da média e descontinuação precoce do tratamento são fatores nos quais resultam em resistência aos antibióticos .

Rusic et al., (2021) sugerem que o surgimento de resistência antimicrobiana tenha sido alimentado pela pandemia de COVID-19 devido à alta prescrição inadequada de antibióticos , ao alto uso de biocidas e à interrupção do tratamento de outras condições. As infecções virais podem predispor os pacientes a infecções bacterianas secundárias que podem ser mais graves e fatais do que a doença inicial. O uso incorreto de antibióticos , como a azitromicina, em pacientes com COVID-19 podem resultar em cepas bacterianas resistentes aos antibióticos.

Nagdir e Biswas (2023) com o intuito de avaliar a questão da resistência a antibióticos e seu impacto no manejo de doenças, relataram um caso de COVID-19 associado a hepatite B crônica em um paciente de TB-MDR. O *Mycobacterium tuberculosis* resistente à rifampicina foi encontrado no escarro. Como resultado, o paciente apresentou complicações, pois, não respondeu à primeira linha de tratamento. Por fim os autores concluíram que a pandemia de COVID-19 aumentou a resistência a antibióticos, pois um grande número de pacientes infectados com o SARS-CoV-2 recebeu antibióticos como tratamento inicial.

4.3 TUBERCULOSE EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS POR AIDS

Salomon et al., (2021) afirmam que existem complexidades que envolvem o uso de antibióticos. A utilização excessiva é contra balanceada por subutilização, como em indivíduos com HIV, para os quais os antibióticos são uma defesa vital contra infecções oportunistas.

Além disso, pacientes imunocomprometidos, como aqueles com AIDS, podem ter esse quadro de resistência significativamente alterado. A paisagem evolutiva bacteriana é fundamentalmente alterada por essas populações de duas maneiras. Primeiro, uma deficiência imunológica generalizada cria um novo ambiente de

hospedeiro com pressões seletivas interrompidas. Em segundo lugar, em populações que sofrem de AIDS, a recomendação de que antibióticos sejam administrados para tratar e prevenir infecções oportunistas aumenta o risco de seleção de patógenos resistentes a medicamentos. Portanto, os imunocomprometidos com AIDS podem ser a fonte de cepas de patógenos novos e oportunistas que podem se espalhar pelo mundo (DENEGRÉ et al., 2019).

4.4 ALTERNATIVAS TERAPÊUTICA EM CASOS DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* MULTIRRESISTENTE

Segundo Medina e Pieper (2016) houve um aumento na prevalência de tuberculose multirresistente (MDR-TB) causada por cepas resistentes a pelo menos dois dos medicamentos antituberculose de primeira linha, isoniazida e rifampicina. Isto levou ao uso de medicamentos de segunda linha, o que acarretou no surgimento de drogas altamente resistentes a *M. tuberculosis* (XDR-TB). As cepas conhecidas como XDR-TB são resistentes à isoniazida, rifampicina, fluoroquinolona e a pelo menos um medicamento de segunda linha, como canamicina, capreomicina ou amicacina.

Na tuberculose resistente a medicamentos, a ressecção pulmonar pode ser indicada por dois fatores principais. O primeiro é a falta de sucesso no tratamento para pacientes com escarro positivo persistente; o segundo é para pacientes que receberam tratamento, mas apresentam escarro negativo, mas apresentam doença cavitária localizada ou bronquiectasia persistente. (MADANSEIN et al., 2015)

Man e Nicolau (2012) realizaram um estudo onde dados como as características clínicas e demográficas dos pacientes, o local de origem, os achados radiológicos, a localização da tuberculose, a resistência primária ou secundária a medicamentos, estado do esfregaço bacteriológico e a cultura antes e após a cirurgia foram analisados. Logo a cirurgia foi indicada para três pacientes que apresentaram hemoptise profunda, três que apresentaram lesões cavitárias persistentes e 39 que não receberam tratamento médico. 30 casos foram submetidos a lobectomia, quatro a segmentectomia e 11 a cavernoplastia. Por fim os autores obtiveram como resultado que 83% dos exames de baciloscopia apresentaram resultados negativos e 17% apresentaram resultados positivos quatro semanas após a cirurgia.

O procedimento cirúrgico tem se mostrado seguro e, quando há doença na cavidade ou bronquiectasia localizada, a remoção da lesão pode ser curativa. Estudos

observacionais com procedimentos cirúrgicos revelaram uma alta taxa de sucesso do tratamento em pacientes com M/XDR-TB. A terapia cirúrgica complementar pode melhorar significativamente o resultado clínico em muitos casos complexos de M/XDR-TB como lesões localizadas e destruição tecidual. A colaboração e a cooperação entre médicos e cientistas básicos são essenciais para fazer progressos concretos no controle da epidemia de tuberculose (MAN; NICOLAU 2012; MADANSEIN et al., 2015).

Man e Nicolau (2012) observaram que a multirresistência a antibióticos contra a *M. tuberculosis* reduziu a efetividade da maioria dos antibióticos existentes, tornando mais difícil o combate à propagação dessa ameaça global à saúde. Diante deste quadro, a cirurgia torna-se uma alternativa para aumentar as chances de sucesso no tratamento do paciente.

Saha e Mukherjee (2019) trazem o conceito de que os vírus nos quais infectam as bactérias são conhecidos como bacteriófagos, que são geralmente abreviados como fagos. A escolha de um fago para uma intervenção terapêutica depende de informações sobre sua estrutura, ciclo de vida e hospedeiro.

Com esta perspectiva terapêutica Saha e Mukherjee (2019) apontam que os fagos estão se destacando, e embora sejam extremamente específicos para um tipo de bactéria, para que possam ser eficazes na terapia, eles devem ter uma forte atividade lítica e uma variedade de hospedeiros intraespecíficos. Como vantagem, os fagos líticos são bactericidas, o que evita a reprodução de infecções. Isso os difere de alguns antibióticos que causam bacteriostase e induzem a resistência bacteriana. Ao contrário dos antibióticos sintéticos, que geralmente estão associados a danos indesejáveis nos rins ou no fígado ou que podem causar danos ao human ether-a-go-go related gene (hERG), esses fagos inócuos são compostos de DNA e proteínas e não são tóxicos para o paciente.

Por tanto o emprego de antibióticos é delicado, e o uso incorreto leva ao desenvolvimento de resistência. Assim, a possibilidade do uso de fagos abre uma nova via de tratamento para casos de infecções bacterianas que apresentam resistência aos antibióticos.

4.5 RESISTÊNCIA A DROGAS EM *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* - ESTRATÉGIAS INOVADORAS DIANTE DE FENÓTIPOS COLATERAIS E COMBINAÇÕES DIRECIONADAS

Tipicamente, a resistência aos antibióticos leva à redução da sensibilidade as drogas comumente utilizadas para o tratamento da infecção, mas, em alguns casos, a evolução da resistência aos medicamentos específicos para a infecção pode levar ao aumento da sensibilidade a drogas não relacionadas, fenômeno chamado de sensibilidade colateral (WALLER et al., 2023).

Sobre isso, o estudo *in vitro* de Waller et al., (2023) mostra que a resistência a drogas em *M. tuberculosis* está associada a fenótipos colaterais de drogas e que combinações de drogas direcionadas a esses fenótipos podem prevenir ou suprimir a evolução da resistência. No entanto essa tese tem que ser melhor estudada *in vivo*, mas tem o potencial de identificar estratégias terapêuticas alternativas para combater cepas resistentes que não respondem aos tratamentos atuais.

Waller et al., (2023) evidenciam que existem fenótipos colaterais de medicamentos em micobactérias. A suscetibilidade aos β -lactâmicos é aumentada em cepas de *M. tuberculosis* que são resistentes a vários tratamentos, e mutações no regulador transcricional rv0678 causam resistência cruzada entre BDQ e clofazimina (CFZ). A resistência a várias terapias para tuberculose (TB), como isoniazida (INH) e etionamida (ETH), é produzida no *Mycobacterium smegmatis* por uma resistência em níveis baixos às fluoroquinolonas.

Waller et., al (2023) evidenciaram que combinações de antibióticos com fenótipos colaterais sobrepostos foram capazes de eliminar seletivamente as cepas resistentes de uma população mista e retardar, em alguns casos, ou até mesmo evitar o surgimento de resistência a medicamentos. Esses resultados mostram o potencial terapêutico da exploração de fenótipos colaterais de medicamentos. Há uma necessidade urgente de não apenas novos medicamentos, mas também de métodos racionais para o desenvolvimento de terapias integradas que possam prevenir o surgimento de resistência a medicamentos e encurtar a duração do tratamento.

Este estudo, juntamente com outros, mostra como uma melhor compreensão da biologia e dos efeitos da resistência a medicamentos pode ajudar a encontrar novas estratégias terapêuticas para revolucionar a luta contra a resistência antimicrobiana.

4.6 BIOSSENSORES NO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE - INOVAÇÃO TRANSFORMADORA NA DETECÇÃO PRECOCE DA DOENÇA

Reynoso et al., (2021) abordam os avanços no monitoramento da resistência antimicrobiana usando sensores químicos e biossensores que são dispositivos com características para o diagnóstico rápido de microrganismos resistentes e fornecem informações importantes sobre a escolha do antibiótico a ser administrado. Os métodos de detecção de reação adversa a medicamentos (RAM) baseados nestes dispositivos são categorizados como ferramentas fenotípicas e genotípicas. Sendo o objetivo da primeira encontrar a expressão dos mecanismos de resistência do microrganismo e o objetivo da segunda permitir a identificação de genes que representam uma forma particular de resistência do microrganismo à ação dos antibióticos .

Os autores hipotetizam que esses mecanismos estão entre as alternativas projetadas para serem usadas nos próximos anos. Seu uso levará ao desenvolvimento de dispositivos de ponto de atendimento multiplexados rápidos. O desenvolvimento de várias abordagens de transdução permitirá o monitoramento de RAM em configurações de poucos recursos sem a necessidade de pessoal especializado.

5 CONCLUSÃO

Em conclusão, estudos aprofundados sobre a tuberculose mostram que uma abordagem integrada e inovadora é necessária para lidar com os desafios terapêuticos apresentados. As estratégias multifacetadas são necessárias devido à resistência a medicamentos, automedicação e complexidades em pacientes imunocomprometidos. O uso de biossensores no diagnóstico e a compreensão dos fenótipos colaterais apresentam perspectivas promissoras para enfrentar a resistência antimicrobiana. Para lidar com essa ameaça global à saúde, os pilares fundamentais são a conscientização dos pacientes, a prescrição responsável de antibióticos e a cooperação entre profissionais de saúde e pesquisadores.

Por fim, o enfrentamento da tuberculose requer mais do que apenas novas formas de tratamento. É preciso uma abordagem integrada que inclua a educação dos pacientes e a busca contínua por alternativas de tratamento. Para superar os obstáculos apresentados, garantir uma resposta eficaz diante da resistência antimicrobiana e promover uma abordagem mais eficiente para o tratamento da tuberculose, é necessário a integração desses componentes.

REFERÊNCIAS

- ACHHAMI, Eliz et al. Unregulated Medication Use and Complications: A Case Study of Prolonged Self-Treated Tuberculosis in Nepal. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
- DA COSTA SANTOS, Cristina Mamédio; DE MATTOS PIMENTA, Cibele Andrucio; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 15, n. 3, 2007.
- DENEGRE, Ashley A. et al. Emergence of antibiotic resistance in immunocompromised host populations: A case study of emerging antibiotic resistant tuberculosis in AIDS patients. *PLoS One*, v. 14, n. 2, p. e0212969, 2019.
- DUARTE, Raquel et al. Manual de tuberculose e micobactérias não tuberculosas. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2016.
- ERCOLE, Flávia Falci; MELO, Laís Samara de; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Reme: Revista Mineira de Enfermagem*, v. 18, n. 1, p. 09-11, 2014.
- FALZON, Dennis et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *European Respiratory Journal*, v. 49, n. 3, 2017.
- JAIN, Amita; DIXIT, Pratima. Multidrug resistant to extensively drug resistant tuberculosis: what is next?. *Journal of biosciences*, v. 33, p. 605-616, 2008.
- KALYANI, C. Siva; KORIPPELLA, Rama Lakshmi; MADHU, C. H. Fungal isolates in sputum samples of multidrug-resistant tuberculosis suspects. *International Journal of Scientific Study*, v. 4, n. 2, p. 164-166, 2016.
- LIMA, Glauro Regina de Castro et al. Avaliação da resistência aos tuberculostáticos de primeira linha em cepas do complexo *Mycobacterium tuberculosis* isolados no Distrito Federal. 2015.
- MADANSEIN, Rajhmun et al. Surgical treatment of complications of pulmonary tuberculosis, including drug-resistant tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 32, p. 61-67, 2015.
- MAN, Milena Adina; NICOLAU, Dan. Surgical treatment to increase the success rate of multidrug-resistant tuberculosis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, v. 42, n. 1, p. e9-e12, 2012.
- MARTINS, VANESSA DE OLIVEIRA; DE MIRANDA, CAMILA VICENTE. Diagnóstico e tratamento medicamentoso em casos de tuberculose pulmonar: revisão de literatura. *Revista Saúde Multidisciplinar*, v. 7, n. 1, 2020.

MEDINA, Eva; PIEPER, Dietmar Helmut. Tackling threats and future problems of multidrug-resistant bacteria. How to overcome the antibiotic crisis: facts, challenges, technologies and future perspectives, p. 3-33, 2016.

NADGIR, Chinmayee A. et al. Antibiotic Resistance and Its Impact on Disease Management. *Cureus*, v. 15, n. 4, 2023.

OMS, Organização Mundial de Saúde (2021). Global Tuberculosis Report. 31-33. Disponível em: <https://www.who.int/publications/digital/globaltuberculosis-report-2021>.

Oxford Centre for Evidence-based Medicine: levels of evidence (March 2009) [Internet]. 2009 Mar [cited 2023 jun 18]. Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>.

PINTO NETO, Lauro Ferreira da Silva et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, 2021.

REYNOSO, Eduardo C. et al. Advances in antibiotics resistance monitoring using sensors and biosensors: A review. *Chemosensors*, v. 9, n. 8, p. 232, 2021.

RUSIC, Doris et al. Implications of COVID-19 pandemic on the emergence of antibiotics resistance: Adjusting the response to future outbreaks. *Life*, v. 11, n. 3, p. 220, 2021.

SAHA, Dibya; MUKHERJEE, Raju. Ameliorating the antibiotics resistance crisis: phage therapy. *IUBMB life*, v. 71, n. 7, p. 781-790, 2019.

SALOMON, Angela et al. Prescribing practices for presumptive TB among private general practitioners in South Africa: a cross-sectional, standardised patient study. *BMJ global health*, v. 7, n. 1, p. e007456, 2022.

SCHABERG, Tom et al. Tuberculosis guideline for adults-guideline for diagnosis and treatment of tuberculosis including LTBI testing and treatment of the German central committee (DZK) and the German respiratory society (DGP). *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, v. 71, n. 6, p. 325-397, 2017.

SHARMA, Divakar; BISHT, Deepa. Secretary proteome analysis of streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *SLAS DISCOVERY: Advancing Life Sciences R&D*, v. 22, n. 10, p. 1229-1238, 2017.

STOJANOVIC, Zoran et al. Advances in diagnostic tools for respiratory tract infections: from tuberculosis to COVID-19—changing paradigms?. *ERJ open research*, v. 8, n. 3, 2022.

SUÁREZ, Isabelle et al. The diagnosis and treatment of tuberculosis. *Deutsches Aerzteblatt International*, v. 116, n. 43, 2019.

TABRIZ, Nurlan et al. Effects of secondary infections on the multidrug-resistant

Tuberculosis: A cohort study. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, v. 35, p. 105, 2021.

THIEDE, Joshua M. et al. Pyrazinamide susceptibility is driven by activation of the SigE-dependent cell envelope stress response in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mbio*, v. 13, n. 1, p. e00439-21, 2022.

WALLER, Natalie JE et al. The evolution of antibiotic resistance is associated with collateral drug phenotypes in *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Communications*, v. 14, n. 1, p. 1517, 2023.

ZAIDI, Syed Mohammad Asad et al. Emergence of fluoroquinolone resistance among drug resistant tuberculosis patients at a tertiary care facility in Karachi, Pakistan. *BMC Research Notes*, v. 10, p. 1-4, 2017.