

Atualização na terapia medicamentosa da Tuberculose Resistente e Multirresistente

Update on drug therapy for Resistant and Multi-Resistant Tuberculosis

DOI:10.34117/bjdv9n3-047

Recebimento dos originais: 10/02/2023

Aceitação para publicação: 06/03/2023

Kellen Cristine Pereira

Graduanda em Medicina pela Instituição Centro Universitário Imepac - Araguari
Instituição: Centro Universitário Imepac - Araguari
Endereço: Av. Minas Gerais, N° 1889, Araguari - MG, CEP: 38440-042
E-mail: kellen cristine63@gmail.com

Andressa de Paula Silva

Graduanda em Medicina pela Instituição Centro Universitário Imepac - Araguari
Instituição: Centro Universitário Imepac - Araguari
Endereço: Av. Minas Gerais, N° 1889, Araguari - MG, CEP: 38440-042
E-mail: andressa.psilva@aluno.imepac.edu.br

Paula Andrêssa Menezes Santos

Graduanda em Medicina pela Instituição Centro Universitário Imepac - Araguari
Instituição: Centro Universitário Imepac - Araguari
Endereço: Av. Minas Gerais, N° 1889, Araguari - MG, CEP: 38440-042
E-mail: paula.santos@aluno.imepac.edu.br

Isadora de Oliveira Rabelo

Graduanda em Medicina pela Instituição Centro Universitário Imepac - Araguari
Instituição: Centro Universitário Imepac - Araguari
Endereço: Av. Minas Gerais, N° 1889, Araguari - MG, CEP: 38440-042
E-mail: isadora.rabelo@aluno.imepac.edu.br

Isadora Ângelo Borges

Graduanda em Medicina pela Instituição Centro Universitário Imepac - Araguari
Instituição: Centro Universitário Imepac - Araguari
Endereço: Av. Minas Gerais, N° 1889, Araguari - MG, CEP: 38440-042
E-mail: isadora.borges@aluno.imepac.edu.br

Isadora Tomás Rocha

Graduanda em Medicina pela Instituição Centro Universitário Imepac - Araguari
Instituição: Centro Universitário Imepac - Araguari
Endereço: Av. Minas Gerais, N° 1889, Araguari - MG, CEP: 38440-042
E-mail: isadora.rocha@aluno.imepac.edu.br

RESUMO

Introdução: A tuberculose é ocasionada por uma infecção bacteriana do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Objetivos: Analisar o tratamento medicamentoso padrão e

as inovações no manejo da Tuberculose. Metodologia: Revisão integrativa de literatura com análise crítica dos estudos selecionados com auxílio da categorização por níveis de evidência pela Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Resultados: O sucesso do tratamento combinado em pacientes TB-MTR foi de 60%, abaixo da meta estipulada pela OMS, de 75%. Em pacientes com XDR-TB o tratamento com regime padronizado não apresentou a eficácia esperada. Conclusão: O aumento da resistência bacteriana pelo tratamento padrão associado ao uso inadequado e indiscriminado acarreta na redução da eficiência no controle das novas cepas, sendo assim, necessário a elaboração de novos regimes de tratamento e drogas experimentais a fim de garantir o decréscimo dos índices de morbimortalidade.

Palavras-chave: terapêutica, eficácia, Tuberculose, saúde pública.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is caused by a bacterial infection of the Mycobacterium tuberculosis complex. Objectives: To analyze standard drug treatment and innovations in the management of Tuberculosis. Methodology: Integrative literature review with critical analysis of selected studies with the aid of categorization by levels of evidence by the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Results: The success of combined treatment in MTR-TB patients was 60%, below the WHO target of 75%. In patients with XDR-TB, treatment with a standardized regimen did not show the expected efficacy. Conclusion: The increase in bacterial resistance by the standard treatment associated with inappropriate and indiscriminate use leads to a reduction in the efficiency in the control of new strains, thus, it is necessary to develop new treatment regimens and experimental drugs in order to guarantee the decrease in the rates of morbidity and mortality.

Keywords: therapeutics, efficacy, Tuberculosis, public health.

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é ocasionada por uma infecção bacteriana do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que aproximadamente 10,0 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose e 1,6 milhão de pessoas com tuberculose em 2017. Sua disseminação se dá através do espirro, tosse ou fala de pacientes bacilíferos positivo e, ao ser inalado, esta bactéria coloniza os alvéolos pulmonares e seu hospedeiro pode proporcionar a ocorrência de novos ciclos infecciosos, caso a doença se torne ativa. Porém, observa-se que cerca de 90% dos pacientes infectados desenvolvem a forma latente da doença, cujos sintomas não são percebidos, desse modo, não são tratados precocemente^{8, 2, 7}.

Em relação à Infecção Tuberculosa Latente (ILTB), clinicamente é definido por uma resposta imune persistente aos antígenos do *Mtb* sem evidência de doença ativa. Aqueles com ILTB não são infecciosos nem sintomáticos, mas estima-se que tenham um risco vitalício de 5–15% de desenvolver TB ativa a partir da reativação de sua infecção.

Além disso, um desafio atual que envolve essa doença, se refere à resistência aos medicamentos usados no tratamento padrão, também chamados de antibióticos de primeira linha. É um problema crescente que dificulta o tratamento, pois os fármacos de segunda linha para tratar a tuberculose são menos eficazes e mais propensos a causar efeitos nocivos^{3, 7}.

Posteriormente a essa etapa, pode-se desenvolver a tuberculose multirresistente (TB-MTR) ocasionada comumente por cepas do *Mtb* que adquiriram resistência a dois medicamentos de 1ª linha, a Rifampicina (RIF) e a Isoniazida (INH) e é uma condição que afeta quase 500.000 novas pessoas em todo o mundo a cada ano. A detecção da resistência medicamentosa é um desafio atual e apesar do rápido progresso, apenas 12% dos novos casos de TB foram testados para resistência no ano de 2014, com detecção de casos em 41%⁸.

Ademais, há a TB extensivamente resistente (XDR-TB), a qual apresenta resistência a INH, RIF e pelo menos uma FQ e uma droga injetável de segunda linha, tornando-se grande ameaça à saúde pública global. Nessa perspectiva, a OMS estimou que, em 2015, aproximadamente 580.000 pessoas desenvolveram MDR-TB, das quais 55.000 tiveram XDR-TB. Tendo em vista esses cenários, o presente artigo se propõe a analisar o tratamento medicamentoso padrão e as inovações no manejo da Tuberculose⁸.

2 METODOLOGIA

O presente estudo foi elaborado na forma de uma revisão integrativa de literatura. Para tanto, realizou-se uma pesquisa sistematizada, por meio das palavras-chaves encontradas na Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e dos descritores em inglês, a partir do Medical Subject Headings (MeSH). A busca foi norteada pelo problema de pesquisa: "Qual é o atual panorama do tratamento medicamentoso da tuberculose?". A partir dessa questão, definiram-se os seguintes descritores: Therapeutics, efficacy, tuberculosis, public health, adicionado o operador booleano AND entre eles, os quais foram utilizados nas plataformas PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico.

Subsequente à pesquisa inicial foram utilizados os critérios de inclusão: período de 5 anos(2016-2021), disponibilidade do texto integral e gratuitamente, metodologia (metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados), nas plataformas que permitiam essa filtragem. Além disso, foram excluídos os textos que não se adequaram às temáticas, duplicados e pesquisas ainda não concluídas, obtendo 273

publicações, com uma seleção definitiva de 15 artigos para subsidiar a estruturação desta revisão integrativa.

A análise crítica dos estudos selecionado foi realizada utilizando-se a categorização por níveis de evidência pela Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) que abrange sete níveis: (I) evidências resultantes de metanálise e revisão sistemática; (II) evidências obtidas em ensaios clínicos com randomização; (III) evidências oriundas de ensaios clínicos sem randomização; (IV) evidências de estudos de coorte e de caso-controle; (V) evidências provenientes de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; (VI) evidências baseadas em estudo descritivo ou qualitativo e (VII) opiniões de autoridade ou comitê especialidade.

Figura 1 - Fluxograma de seleção das publicações incluídas na revisão integrativa de acordo com a recomendação PRISMA. **BVS- Biblioteca Virtual em Saúde. *N-Número.



Fonte: Autoria própria.

3 RESULTADO

Quadro 1 – Síntese das publicações utilizadas nessa revisão

Nº	Autor	Ano	País	Idioma	Nível de Evidência
01	BASTOS, M.L.; LAN, Z e MENZIES, D	2017	Canadá	Inglês	V
02	NUNN, A.J, at al.	2019	EUA	Inglês	II
03	BONNETT, L.J et al.	2017	EUA	Inglês	I
04	DESHPANDE, D. et al	2018	EUA	Inglês	V
05	PEASE, C. et al.	2017	Canadá	Inglês	I
06	LIMA,G.C. et al.	2017	Brasil	Inglês	I
07	PINTO, E.S.	2019	Brasil	Português	VI
08	SINGH, B. et al.	2019	Inglaterra	Inglês	V
09	GUAN, Y. e LIU, Y.	2020	China	Inglês	I
10	SUN, M. e JINPING, V.	2021	China	Inglês	I
11	XU,P et al	2017	China	Inglês	I
12	SAKTIAWATI, A.M.I. et al	2019	Indonésia	Inglês	IV
13	CONRADIE, F. et al	2020	África do Sul	Inglês	IV
14	ZENNER, D. et al.	2017	Suécia	Inglês	I
15	STAGG, H.R. et al	2016	Inglaterra	Inglês	I

Fonte: Autoria própria.

Quadro 2-Síntese dos dados encontrados nos artigos selecionados

Autor/ Ano	Tipo de estudo	Objetivo	Métodos	Resultados	Principais limitações
BASTO S, M.L.; LAN, Z e MENZIES, D, 2017	Revisão Sistemática e Metanálise	Atualizar as evidências atuais para o tratamento da tuberculose multirresistente.	Selecionaram estudos com dados de tratamento e características clínicas de pelo menos 25 pacientes com MDR-TB microbiologicamente confirmada, resultados finais de tratamento, conversão de cultura de 6 meses ou eventos adversos graves. Avaliou-se a associação desses desfechos com as características dos pacientes ou parâmetros de tratamento.	O sucesso do tratamento combinado foi de 26% em pacientes com XDR-TB e 60% com MDR-TB. Parâmetros de tratamento, como número ou duração e medicamentos individuais, não foram associados à melhora na conversão da cultura de escarro em 6 meses ou nos resultados finais do tratamento. Os pacientes com MDR-TB que receberam esquemas individualizados tiveram maior sucesso do que aqueles que receberam esquemas padronizados. As proporções de eventos adversos graves foram de 0,5% com etambutol e 12,2% com ácido para-aminossalicílico.	a)A maioria dos estudos incluídos são observacionais e descreveu resultados com regimes de tratamentos individualizados; b)Os 23 Estudos de Coortes incluídos utilizaram regimes de tratamentos muito diferentes; c)Grande parte dos estudos incluídos apresentam relatos incompletos sobre as metodologias utilizadas.
NUNN, A. J et al.,2019	Estudo Randomizado	Identificar uma reprodutibilidade e generalização dos resultados, em relação aos regimes de tratamento para MDR-TB em pacientes que não haviam recebido tratamento anterior com medicamentos de segunda linha.	Foi realizado um estudo de não inferioridade de fase 3 em participantes com tuberculose resistente à rifampicina que eram suscetíveis às FQ e aminoglicosídeos.	O status favorável foi relatado em 79,8% dos participantes do grupo de RL e em 78,8% do grupo de RC. Um evento adverso de grau 3 ou superior ocorreu em 45,4% dos participantes do grupo de RL e em 48,2% no grupo de RC. Ocorreu a morte de 8,5% dos participantes no grupo de RC e em 6,4% no grupo de RL, e a resistência adquirida às FQ ou aos aminoglicosídeos ocorreu em 3,3% e 2,3%, respectivamente.	a)A variação entre os países na constituição do regime longo pode ser considerada uma limitação, mas não há evidências de efeitos diferenciados do tratamento entre os países; b)A maior porcentagem de participantes no grupo de regime longo do que no grupo de regime curto, que foram excluídos da análise, por protocolo, limita a

					utilidade clínica dos achados.
BONNETT, L.J et al.,2017	Revisão Sistemática	Classificar a eficácia de medicamentos e combinações, definir a variabilidade e dessas medidas em diferentes desfechos e estabelecer as relações entre eles no tratamento da TB.	O estudo avaliou a atividade bactericida precoce em 2, 7 e 14 dias, e a proporção de pacientes com cultura negativa em 8 semanas.	133 estudos relatando resultados de fase 2A (atividade bactericida precoce) e fase 2B (conversão de cultura em 2 meses) foram identificados. Apenas 9 combinações de medicamentos foram avaliadas de fase 2A e apenas 3 foram avaliadas em ambos os ensaios de fase 2A e 2B.	a)Há uma quantidade limitada de estudos de alta qualidade sobre o tema; b)Há um número limitado de medicamentos e regimes estudados em ambas as fases, devido à não aceitação ética da monoterapia prolongada em estudos de 2 meses e à falta de estudos históricos de combinação de atividades bactericidas precoces.
DESHPANDE, D. et al,2018	Revisão Sistemática	Analisar a d -cicloserina, em relação aos seguintes aspectos: eficácia, contribuição na terapia combinada, melhor dose clínica e distribuição da concentração inibitória mínima.	Realizou-se um estudo combinado de efeito de exposição e fracionamento de dose de d -cicloserina no modelo de sistema de fibra oca da TB para identificar a dose clínica capaz de atingir ou exceder as exposições alvo em 10.000 pacientes, usando experimentos de Monte Carlo.	A d-cicloserina é letal contra o <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . No entanto, são necessárias doses altas, que podem ser neurotóxicas.	a)A d -cicloserina não foi analisada em combinação com outras drogas para efeitos sinérgicos, o que poderia diminuir as exposições de d -cicloserina necessárias. b)Não foram identificados dados clínicos para validar as doses ou pontos de corte de suscetibilidade; c)Foi utilizado o Ensaio Sensititre, que não é endossado pela OMS, para definir um corte epidemiológico provisório.
PEASE, C. et al., 2017	Revisão Sistemática com Metanálise	Analisar a eficácia e os índices de finalização	Foram realizadas buscas em importantes bases de dados e incluídos Ensaios	Todos os regimes de interesse primário, exceto INH-9, apresentaram	a)Estudos não reportaram os índices de

		dos tratamento para infecção por tuberculose latente	Clínicos Randomizados (ECRs) com os regimes de interesse INH/RPT-3, INH-9, INH-6, INH/RFMP3- 4, e RFMP-4. Outros regimes e grupos placebos foram incluídos como fontes de evidência indireta.	benefícios estatisticamente significativos na prevenção de TB ativa em comparação ao grupo placebo. Os regimes RFMP 3-4, INH/RPT-3 e INH/ RFMP 3-4 apresentaram maiores índices de conclusão que 12 meses de placebo. Em suma, regimes de curta- duração mostraram maior taxa de finalização do que os mais longos.	aceitação do tratamento. b)Não houve diferenciação entre os efeitos adversos dos diferentes regimes. c)Não haviam estudos suficientes com Terapia Diretamente Observada (TDO) para verificar seus efeitos no índice de finalização do tratamento.
LIMA, G.C. et al.,2017	Revisão sistemática com metanálise	Determinar se a administrar uma combinação de 4 drogas é mais seguro e eficaz que os regimes de drogas separadas para tuberculose pulmonar	Foram buscados e incluídos ECRs com pacientes recém diagnosticados com TB que receberam tratamento 4 drogas de combinação de dose fixa (4 - FDC) ou regimes de drogas separadas (SD) nos primeiros 2 meses de tratamento.	Os regimes 4-FDC não mostraram benefícios sobre os regimes SD na conversão de cultura em 2 ou 6 meses de tratamento. Nenhum estudo mostrou melhora na aderência dos regimes 4-FDC sobre os SD. Os efeitos adversos reportados não foram sérios e foram manejados com tratamento paliativo sintomático em ambos os grupos.	a)Estudos incluídos não investigaram a aderência ao tratamento prescrito. b)Os impactos da TDO nos desfechos do tratamento não foram avaliados. c)Inconsistência na apuração do tempo de recaída em diferentes estudos. d)Mortalidade não foi avaliada como desfecho devido à diferença de terminologia nos estudos. e)Pequenas diferenças de concentração das drogas entre os estudos.
PINTO, E.S.201 9	Revisão integrativa da literatura	Identificar alvos moleculares estruturais das proteínas PE/PPE que	Foi realizada busca em bases de dados com os termos "Moxifloxacina", "tuberculose" ou "tuberculose pulmonar" e seus	Por se tratar de uma revisão integrativa os estudos incluídos eram tanto empíricos quanto teóricos, não produzindo um resultado estatístico	Devido à não sistematização da busca, as evidências provêm de diferentes tipos de literatura, dificultando a

		possam interagir com fármacos do tratamento anti-TB	sinônimos ou palavras semelhantes. Foram incluídos manualmente os artigos referenciados nos estudos que eram pertinentes à revisão	dos achados. No entanto, percebeu-se evidências de redução de virulência em linhagens com alterações estruturais em PE/PPE, reforçando a hipótese de utilização dessas proteínas como alvos para a produção de novos fármacos anti-TB.	análise mais crítica de resultados e limitações dos estudos incluídos.
SINGH, B. et al., 2019	Revisão de literatura de estudos primários (ECRs e Coortes)	Verificar a eficácia da Linezolida quando usada como parte de regime para tratar a tuberculose multidroga resistente e tuberculose extensivamente resistente e avaliar a prevalência e severidade dos efeitos adversos com o uso de Linezolida	Foi realizada busca nas plataformas de dados relevantes. Também houve busca por ECRs em andamento na plataforma da Organização Mundial de Saúde. Foram excluídos os estudos com populações ineleáveis, sem uso de linezolida, desenho de estudo ineleável e sem desfechos de efeitos adversos.	Os ECR incluídos mostraram melhores desfechos com o uso de linezolida, os 2 foram realizados em pacientes com TB extensivamente resistente. Porém, evidências de alta qualidade ainda são necessárias para esclarecer a eficácia e segurança do uso da linezolida no tratamento da TB. A heterogeneidade de desfechos nos estudos não randomizados impediu a realização de uma metanálise destes.	a) a)Falta de evidências provenientes de Ensaios Clínicos Randomizados para comparações. b) Baixo nível de certeza nas evidências para todos os desfechos.
GUAN, Y. e LIU, Y., 2020	Revisão Sistemática com Metanálise	Investigar acerca da eficácia e segurança da moxifloxacina no tratamento de MDR-TB em adultos.	Realizou-se um estudo embasado em busca na literatura científica por meio de plataformas confiáveis. O critério de inclusão utilizado foi a confirmação de MDR-TB pelos critérios diagnóstico clínicos. Ademais, foram eliminados os seguintes itens: alérgico à moxacinina; pacientes pediátricos, mulheres grávidas e lactantes, estudos de caso-controle.	A inclusão de moxifloxacina no tratamento padrão indicou demonstrou um aumento da eficácia no tratamento da TBMR. Não foram observados efeitos adversos decorrente dessa adição.	a) Ausência de meta-análises anteriores para avaliar a eficácia e segurança da moxifloxacina para o tratamento da TB-MDR. b) Restrição de publicações em língua inglesa, fato que provavelmente reduz a precisão das estimativas combinadas dos efeitos do tratamento.

					c) Tamanho amostral relativamente pequeno, logo, a interpretação deve ser cuidadosa.
SUN, M. e JINPIN G, V, 2021	Meta-análise	Avaliar a segurança e eficácia da moxifloxacina no regime de tratamento medicamentoso de pacientes com TB	Realizou uma busca na literatura de artigos com alto nível de evidência. Os critérios de inclusão foi o tipo de estudo foi RCT; pacientes maiores de idade com tuberculose pulmonar; o moxifloxacino incluído no tratamento do grupo experimental e excluído no grupo controle. Já os estudos excluídos artigos que não contemplaram os critérios de inclusão; não continham resultados conclusivos e artigos publicados repetidamente.	No total, 13 ECRs envolvendo 7.774 pacientes foram incluídos nesta meta-análise. Os resultados da meta-análises foram analisados conforme a taxa de conversão de cultura de escarro e de reações adversas, a incidência de reações adversas graves e a mortalidade e taxa de recorrência. A Taxa de conversão de cultura de escarro em 2 meses tratamento para a tuberculose pulmonar com e sem moxifloxacino cujos resultados confirmaram que a taxa de conversão foi significativamente melhor do que a do grupo controle. A taxa de reações adversas obteve incidências significativamente maiores no grupo experimental se comparado com o controle. Ademais, com relação a incidência de reações adversas graves e com relação a mortalidade e a taxa de recorrência demonstrou-se que não houve relevância estatística entre os grupos.	a) Variação do tempo de acompanhamento dos estudos b) O regime de medicação não era completamente consistente, podendo influenciar na validade de nossos resultados c) Número limitado de estudos incluídos
XU, P et al 2017	Meta-análise	Avaliar a eficácia e a segurança da inserção da moxifloxacina no regime recomendado	Obteve-se os dados para construção do artigo por meio da busca na literatura obtida nas plataformas de credibilidade. Ademais, após a procura desses artigos, foram excluídos	A análise da eficácia do moxifloxacino no tratamento tradicional de TB a partir da conversão de cultura de escarro encontrou-se elevada em comparação com o tratamento original.	a) Diversidade da duração do tratamento de 2 meses a 18 meses estão presentes nos oito estudos elegíveis.

		o para tratamento de TB.	ensaios clínicos implícitos em humanos e resistência à rifampicina ou à isoniazida. Os critério de inclusão os ECRs e estudos prospectivos de dois braços, abordagem dos medicamentos H, R, Z e E no grupo controle.	Analisaram, também, a segurança demonstra que não houve a presença de efeitos colaterais adicionais com esse incremento.	b) Não analisou-se a recorrência após 1 ano após de tratamento c) A falta de dados disponíveis para avaliação da recaída a longo prazo.. d) Limitações metodológicas por se tratar de um estudo retrospectivo
SAKTI AWATI, A.M.I. et al, 2019	Estudo prospectivo, randomizado e cruzado	Superar as limitações do Estratégia de EAI pela criação de um na fase inicial do tratamento com intuito de estimar o CCT implementando-os aos medicamentos anti-TB aplicados em jejum e alimentados, ademais, também foi analisado após administração intravenosa.	Utilizou-se para embasar a construção do OSS foi usado o estudo de farmacocinética cruzado, prospectivo, randomizado, publicado anteriormente. Aplicou-se em uma amostra de 20 adultos com diagnóstico recente, ingênuos em tratamento com tuberculose suscetível a medicamentos foram implementados isoniazida de 5 mg/kg, rifampicina 10 mg/kg, etambutol 15 mg/kg e pirazinamida 25 mg/kg durante os primeiros três dias de tratamento. Por fim, aplicou-se a validação externa para testar a aplicabilidade de previsão do AUC24 em outros grupos de pacientes.	O OSS aplicado no tempo de 2, 4 e 8 h após a dose teve o desempenho superior. Com relação ao viés obteve o resultado de <5% e a imprecisão foi <15% para todos drogas, com exceção do etambutol aplicado na alimentação. Ademais, validação externa foi demonstrado que o OSS 2-4-8 não pode ser usado para rifampicina em condições de estado estacionário.	a) O título não explicita o tipo de estudo que foi realizado. b) Tamanho da amostra relativamente pequeno para um estudo OSS. c) O número encontrado de CCT pode ser influenciado pela amostra limitada na fase de eliminação do fármaco, logo, poderá estar super ou subestimação se comparada com o valor verdadeiro de CCT. d) Apesar de sua validação interna das equações OSS sua aplicação é limitada a pequenos pequenos tamanhos amostrais.
CONRADIE, F. et al, 2020	Ensaio clínico aberto	Analisar o uso de bedaquilina, pretomanida e linezolida	Ensaio aberto de braço único em pacientes com TB-XDR ou TB-MDR intolerante/não responsiva ao	109 pacientes foram incluídos na avaliação dos desfechos de eficácia e segurança. 6 meses após o término	a) Não houve grupo de controle randomizado;

		<p>para o tratamento de tuberculose pulmonar multirresistente, extensivamente resistente, intolerante ou não responsivo.</p>	<p>tratamento. Foram 26 semanas de tratamento oral diário com a opção de estender a duração do tratamento para 39 semanas naqueles com cultura positiva na semana 16. Participantes com idade igual ou superior a 14 anos foram elegíveis para inscrição. Os principais critérios de inclusão foram: XDR-TB pulmonar ou MDR-TB documentada em cultura ou teste molecular 3 meses antes da triagem para resistência a medicamentos, seguidos por, nos casos de MDR-TB, não resposta documentada a tratamento com um regime disponível por 6 meses ou mais antes da inscrição, ou incapacidade de continuar um regime medicamentoso de 2ª linha devido intolerância ao medicamento. Os participantes infectados pelo HIV com contagem de CD4+ > 50 células/μL podem ser inscritos e receber tratamento antirretroviral apropriado. Os participantes com neuropatia periférica basal grau 3 ou 4 foram excluídos.</p>	<p>do tratamento, 11 pacientes tiveram resultado desfavorável e 98 pacientes resultado favorável. Os desfechos desfavoráveis foram óbitos, retirada do consentimento durante o tratamento, recaídas no seguimento e perda de seguimento. Os efeitos tóxicos esperados da linezolida de neuropatia periférica e mielossupressão, foram gerenciáveis, muitas vezes levando a reduções de dose ou interrupções no tratamento com linezolida. O desfecho primário envolve a incidência de desfecho desfavorável, falha do tratamento ou recidiva durante o seguimento, por 6 meses após o término do tratamento. Os pacientes foram classificados como de evolução favorável aos 6 meses se tivessem resolução da doença clínica, cultura negativa e ainda não tivessem sido classificados como desfavoráveis.</p>	<p>b) A mortalidade foi extremamente alta, com cura a longo prazo abaixo de 20% em relatórios da África do Sul.</p> <p>c) O estudo foi realizado apenas em 1 país, o que limita a generalização dos achados.</p>
ZENNER, D. et al.,2017	Ensaio clínico randomizados	<p>Avaliar a eficácia comparativa e os danos dos regimes de tratamento da ILTB destinados a prevenir a TB ativa</p>	<p>Excluídos estudos não randomizados, observacionais e em animais e os que tinham informações insuficientes sobre os principais desfechos (hepatotoxicidade e desenvolvimento de TB ativa). As análises incluíram agrupamento</p>	<p>Os resultados para hepatotoxicidade foram incertos devido à escassez de dados. O regime INH-EMB de 12 meses mostrou o maior efeito, mas com incerteza substancial e o regime INH-EMB não mostrou evidência de eficácia. O regime</p>	<p>a) Evidências escassas para muitas comparações;</p> <p>b) Resultados de hepatotoxicidade e risco de viés eram altos ou desconhecidos</p>

		entre adultos e crianças.	e estratificação do tratamento e diferenças nos efeitos do tratamento entre os grupos usando odds ratio. Avaliou-se o efeito dos domínios de qualidade do estudo (cegamento, ocultação de alocação, randomização e avaliação de resultados) na eficácia do tratamento, estimando estudos com domínios adequados e com domínios inadequados/pouco claros.	RMP-INH-PZA mostrou redução de dois terços na TB ativa e foi estatisticamente significativo. Nenhuma evidência indicou uma relação entre adesão e eficácia. Apenas os regimes RMP e RPT-INH tiveram taxas mais baixas de hepatotoxicidade do que um regime apenas INH de 6, 9 ou 12 a 72 meses. Os regimes RMP-INH também apresentaram menor hepatotoxicidade do que o regime apenas com INH, embora as evidências para isso fossem boas apenas quando comparadas com os regimes INH de 12 a 72 meses. Há boas evidências de que os regimes contendo PZA apresentaram maior hepatotoxicidade em comparação com 6 meses de INH ou 12 semanas de RPT-INH. Não havia dados disponíveis sobre a hepatotoxicidade dos regimes RFB-INH e INH-EMB.	para muitos estudos. c) Os estudos subjacentes, muitos dos quais têm alto risco de viés, são pequenos ou usam definições de desfecho não padronizadas. d) Ao testar o viés de publicação a capacidade de fazê-lo foi limitada para algumas comparações devido a dados esparsos. e) Embora haja análises estratificadas para muitas covariáveis, incluindo coinfeção por HIV, existem poucas evidências sobre como os tratamentos administrados concomitantemente, como a TARV, podem afetar a eficácia do tratamento de ILTB. Os pontos de dados eram muito limitados para incluir TARV como um cofator em nossa análise.
--	--	---------------------------	--	---	--

TB: Tuberculose; XDR-TB: TB extensivamente resistente a medicamentos; MDR-TB: Tuberculose Multirresistente; RC: Regime Curto; RL: Regime Longo; Fluorquinolonas: FQ; “Optimal Sampling Strategy “(OSS), Universitas Gadjah Mada (UGM), ensaios clínicos randomizados (ECRs), Amostragem Ideal (EAI), Curva de Concentração-Tempo (CCT)

Fonte: Autoria própria.

4 DESENVOLVIMENTO

A forma mais comum de TB e mais importante em termos de saúde pública é a tuberculose pulmonar pelo fato desta ser transmitida via gotículas de aerossol de pessoas infectadas com a doença ativa quando tosse. Estima-se que cerca de 1/3 da população mundial esteja infectada, mas apenas 1 em cada 10 desenvolverá a doença ativa, definida pela presença de sintomas ou sinais da TB. A maioria das pessoas com tuberculose ativa está infectada com cepas de *Mtb* tratáveis com medicamentos de 1ª linha padrão. Essas drogas utilizadas para o tratamento de primeira escolha na fase inicial da TB são: RMP, INH, Estreptomicina (St), EMB, Etionamida (Et) e PZA^{8,7}.

4.1 TUBERCULOSE LATENTE

Acerca do tratamento de ILTB, tem-se como objetivo a redução do risco de reativação. Nessa perspectiva, percebe-se que os regimes atualmente recomendados são seguros e eficazes, além de promoverem evidências robustas para demonstrar a eficácia dos regimes contendo RMP, incluindo a monoterapia com RMP de 3 a 4 meses, na prevenção de TB ativa. Além disso, demonstrou-se que regimes curtos estão associados a um maior índice de finalização do tratamento. Entretanto, mais evidências são necessárias para avaliação de regimes alternativos como os baseados em RMP^{1, 14}.

4.2 DROGAS EXPERIMENTAIS/ALTERNATIVAS NA TB LATENTE

Comparou-se o tratamento com INH/RPT aplicados durante 3 semanas com INH por 6 e 9 semanas, INH/RFMP durante 3 a 4 semanas e RFMP por 4 semanas, para a tuberculose latente. Como resultado obteve-se vantagens terapêuticas em relação à prevenção ativa ao compará-los com placebo, exceto o regime de INH aplicada por 9 semanas. Porém, as taxas de aceitação são baixas o que corrobora para a alteração da eficácia do tratamento e, conseqüentemente, para a prorrogação da Tuberculose em escala mundial⁵.

Além disso, foi analisado acerca da prevenção da tuberculose ativa com a aplicação de INH por 6 meses ou 12 a 72 meses; somente RMP; RMP-INH de 3 a 4 meses; RMP-INH-PZA, RMP-PZA e INH-EMB de 12 meses. Diante dessa análise foi constatado que o RMP ou RMP-INH por 3 ou 4 meses apresentou eficácia na redução maior que a metade. Também, RMP-INH-PZA mostrou uma diminuição de dois terços na TB ativa e, além disso, este estudo reitera que dentre essas possibilidades de intervenção medicamentosa o INH-EMB apresentou maior eficácia¹³.

4.3 EFICÁCIA DAS DROGAS E REGIMES

As fluoroquinolonas (FQ) têm como alvo a DNA girase de bactérias, incluindo a de *Mtb*. Membros mais novos da classe FQ, levofloxacin, moxifloxacin e gatifloxacin, têm maior atividade antituberculose in vitro do que ciprofloxacina ou ofloxacina¹⁵.

O sucesso do tratamento combinado foi de 26% (IC 95% 23-30%) em pacientes com XDR-TB, comparado a 60% em todas as coortes de pacientes com TB-MTR. O sucesso do tratamento combinado para pacientes com TB-MTR que receberam esquemas individualizados foi significativamente maior quando comparado com pacientes que receberam esquemas padronizados (64% versus 52%)^{14,8}.

Ainda em relação à TB-MTR, a cicloserina é eficaz contra o *Mtb*. O ponto de corte de suscetibilidade é de 64 mg/L. No entanto, as doses que podem atingir a eficácia nos pacientes são altas e podem ser neurotóxicas⁸.

Por sua vez, sobre a combinação de medicamentos, a terapia combinada de dose fixa de quatro medicamentos não foi melhor do que a terapia medicamentosa separada em termos de conversão de cultura após 2 e 6 meses de tratamento. Não houve diferenças significativas entre os grupos na incidência geral de efeitos adversos. Contudo, a medida meta-analítica (razão de chances logarítmicas) revelou que o tratamento com medicamentos separados teve uma chance aumentada de 1,65 de efeitos adversos gastrointestinais em comparação com o tratamento combinado com quatro medicamentos em dose fixa⁶.

Além disso, há evidências de que a adição de moxifloxacin ao regime de tratamento de pacientes com TB pulmonar pode aumentar significativamente a taxa negativa de cultura de escarro após o tratamento. No entanto, não tem efeito significativo sobre a taxa de recorrência. Além disso, a adição de moxifloxacin aumentou a incidência de complicações, mas não aumentou a incidência de mortalidade ou complicações graves^{9, 10}.

4.4 DROGAS EXPERIMENTAIS/ALTERNATIVAS NA TB MULTIRRESISTENTE

Com relação ao tratamento da patologia TB-MTR, a construção de regimes medicamentosos para terapia à resistência é dispendiosa e com algum grau de toxicidade, além de ser um tratamento longo. O tratamento padrão para tuberculose resistente a medicamentos exige que os pacientes tomem vários antibióticos por quase dois anos⁸.

Após o emprego das medidas intervencionistas de primeira escolha, caso o enfermo não se adapte a este regime ou apresentar resistência aos medicamentos de

primeira linha, serão empregados como opção os fármacos de segunda linha, como: Ofloxacina, Canamicina, Capreomicina e Amicanina⁷.

Com relação à eficácia e a segurança na utilização da moxifloxacina, sugere-se haver redução no índice de recaída da TB ao longo de 1 ano em decorrência da terapia Moxifloxacina combinada com o regime recomendado. A partir desse resultado foi definido que a inserção dessa associação pode repercutir na melhora da taxa de conversão da cultura de escarro e diminuir o índice de recorrência, levando a maior eficácia da atividade de esterilização e, por conseguinte, a melhora do quadro clínico¹⁰.

A linezolida é um antibiótico que interrompe a síntese protéica e pode ser empregada em casos de TB-MTR, mas preocupações acerca dos efeitos adversos desse fármaco levaram ao monitoramento por pelo menos 6 meses, o que se mostrou eficaz, embora a toxicidade possa limitar seu uso prolongado. Pode ser administrada por via oral ou endovenosa, com dose de 600 mg, duas vezes ao dia, para adultos, em uso por até 28 dias. Doses mais baixas têm sido testadas na tentativa de aumentar a tolerância e reduzir a toxicidade⁸.

4.5 EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE

Iniciando-se pelos medicamentos isolados, a Linezolida é uma medicação utilizada para tuberculose resistente que apresenta efeitos colaterais como neuropatia periférica, mielossupressão, aumento na incidência de anemia, náusea e vômitos e neuropatia óptica. Esses efeitos foram observados em comparação a um grupo controle, o qual apresentou uma quantidade expressivamente menor de reações adversas⁸.

Quanto à monofloxacina, dois dos estudos selecionados tratavam sobre seus efeitos adversos. Ambos não encontraram diferenças significativas entre os grupos analisados de casos e controles, o que sugere a segurança do tratamento com esse medicamento que não ocasiona eventos adversos novos em relação a outros regimes. Os eventos relatados foram relacionados ao sistema gastrointestinal, hepatotoxicidade, anormalidades dermatológicas e mudanças na visão^{9, 10}.

O uso da D-cicloserina, utilizado no tratamento da TB-MTR, tem seus benefícios equiparados ao malefício. Tendo alta toxicidade neuropsiquiátrica, psicose e convulsões podem ocorrer em até 50% dos pacientes. Vitamina B6 é prescrita em concomitância ao tratamento para minimizar a toxicidade, e alguns especialistas recomendam 50 mg de piridoxina para cada 250 mg de D-cicloserina. Contudo, ensaios em humanos dosando a

combinação de D-cicloserina e piridoxina em relação à meningite tuberculosa não foram realizados e a efetividade dessa conduta não é comprovada⁴.

Em relação à regimes para tuberculose resistente, em um estudo da combinação bedaquilina, pretomanida e linezolida para o tratamento de tuberculose extensivamente resistente em um regime de 26 semanas, todos os pacientes tiveram pelo menos um efeito adverso que ocorreu ou piorou durante o tratamento. Os efeitos apresentados foram neuropatia periférica em cerca de 81% dos pacientes, desordens do sistema vascular ou linfático como mielossupressão (48%) e anemia (37%), além de eventos de hepatotoxicidade. Um outro estudo analisou um regime curto de 40 semanas de monofloxacina (alta dosagem), clofazimina, etambutol e pirazinamida com suplementação de canamicina, isoniazida e protionamida nas primeiras 16 semanas. Os participantes foram divididos entre regime curto (40 semanas) e regime longo (20 meses). As reações adversas severas ocorreram em 48,2% dos participantes do regime curto e em 45,4% do regime longo. Os eventos mais comuns para o regime curto foram desordens cardíacas de condução e desordens hepatobiliares, enquanto no regime longo houve mais desordens metabólicas como hipocalcemia. Desfechos bacteriológicos desfavoráveis ocorreram mais no regime curto e consistiram em reversão bacteriológica e recidivas^{13, 2}.

Por último, um estudo analisou a eficácia e segurança de um regime de 4 drogas de dose fixa em relação às drogas isoladas/separadas, que mostrou que, descartando-se desordens gerais, a diferença entre os efeitos colaterais nos dois grupos foi irrelevante. Entre os efeitos reportados os mais comuns foram desordens gastrointestinais, porém, problemas dermatológicos, reumatológicos, hepáticos e até mesmo morte, também foram citados⁶.

4.6 ESTRATÉGIAS DE DIMINUIÇÃO DA RESISTÊNCIA

Foram relatados nos estudos acerca dos eventos adversos, conversão da cultura de escarro em 6 meses e o desfecho ao final do tratamento. Desse modo, o sucesso do tratamento combinado em pacientes TB-MTR foi de 60%, abaixo da meta estipulada pela OMS, de 75%. Em pacientes com XDR-TB o tratamento com regime padronizado não apresentou a eficácia esperada. No entanto, apesar do grande número de estudos e pacientes, nenhum outro parâmetro de tratamento, incluindo número ou duração, foi associado à conversão da cultura de escarro em 6 meses ou aos resultados finais do tratamento. Além disso, essa falta de associação em alguns parâmetros de tratamento e características clínicas, como co-infecção por HIV, foi observada em revisões

sistemáticas anteriores, o que reflete as limitações e dificuldades de reunir os dados. Essa caracterização resultou em uma classificação errônea da exposição para muitos pacientes tratados com esquemas individualizados e reduziu as chances de encontrar quaisquer efeitos, mesmo que presentes¹.

Além disso, essa meta-análise serviu como atualizações e recomendações à OMS sobre o tratamento de TB-MTR, o qual deve incluir 4 medicamentos principais de 2ª linha: 1 do grupo A (fluoroquinolonas), um do grupo B (agentes injetáveis de segunda linha) e 2 do grupo C (etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona, linezolida, clofazimina), mais pirazinamida. Caso haja diagnóstico clínico ou *in vitro* evidência de resistência a essas drogas, outros agentes adjuvantes do grupo D2 (bedaquilina ou delamanida) e do grupo D3 (PAS, imipenem–cilastatina/meropenem, amoxicilina–clavulanato) podem ser adicionados.

Por outro lado, a terapia com 4 fármacos combinados não mostrou benefícios sobre o regime medicamentoso isolado na conversão da cultura de escarro após 2 ou 6 meses de tratamento, os estudos não apresentaram melhora de adesão dos pacientes tratados com esquema de 4 fármacos em comparação com aqueles tratados com formulações isoladas. Em relação a pacientes coinfetados com HIV, os estudos demonstraram que os efeitos adversos gastrintestinais, como diarreia e má absorção, podem dificultar a obtenção de concentrações sanguíneas ideais de medicamentos anti-TB, sugerindo que a terapia com 4 fármacos, por causar menos efeitos gastrintestinais indesejados, beneficiaria os pacientes coinfetados. No entanto, uma das características mais relevantes das formulações de 4 combinações de fármacos, a prevenção da resistência aos medicamentos, não foi abordada amplamente nesses estudos. Porém, com base em suas eficácias semelhantes, facilidade de uso, custos mais baixos e vantagens operacionais e logística, o uso generalizado de formulações de 4 fármacos deve continuar a ser recomendado⁶.

Ademais, em um regime contendo rifampicina em regimes com menos de 3 fármacos efetivos para o tratamento, em 4 meses, foi demonstrado a eficácia de estender a duração da rifampicina e aumento do número de fármacos usados dentro desse regime no período de 4 meses, com potencial redução de resultados negativos em 70%. Abordam também sobre a eficácia do regime curto, de 9 a 11 meses em relação ao regime longo, 20 meses. Dessa forma, a OMS divulgou em 2018 diretrizes atualizadas para tuberculose multirresistente e a resistente a rifampicina e continuaram a incluir o regime curto como opção para os pacientes que não foram tratados anteriormente por mais de 1 mês com

medicamentos de segunda linha usados no regime curto de TB-MTR ou naqueles em que a resistência a fluoroquinolonas foram excluídos. Embora os resultados deste estudo sejam encorajadores, mais pesquisas continuam sendo essenciais para encontrar um esquema curto e simples para tuberculose multirresistente que resulte em resultados de eficácia e segurança positivos^{15,2}.

Também, acredita-se que a D-cicloserina tem efeitos positivos contra o MTB, desde que em exposições ideais. No entanto, dada a fraca penetração nas cavidades tuberculosas, a droga pode ser eficaz até certo ponto da doença pulmonar, desde que em altas doses (1000 a 1500mg/dia). O fármaco deve ser administrado pelo menos 2 vezes ao dia para otimizar a exposição e deve ser utilizado preferencialmente na fase intensiva do tratamento devido a baixa eficácia intracelular e, portanto, esterilizante⁴.

As diretrizes atuais recomendam que as fluoroquinolonas de última geração sejam usadas para pacientes com TBMR. Muitos estudos clínicos exploraram a eficácia da moxifloxacina no tratamento da doença pulmonar multirresistente e, a análise conjunta demonstrou que a adição de moxifloxacina ao regime recomendado aumenta significativamente a taxa de sucesso do tratamento da TB-MTR, sem eventos adversos adicionais⁹.

Outrossim, tanto a bedaquilina quanto a linezolida foram cada vez mais usadas no tratamento de TB-MTR e XDR-TB, e a OMS publicou recentemente diretrizes que recomendam que esses 2 medicamentos sejam usados como primeira linha para tratar pacientes com TB-MTR durante um período de 18 meses de terapia. A bedaquilina demonstrou recentemente em um cenário programático reduzir a mortalidade geral quando adicionada ao tratamento para TB-MTR e XDR-TB¹³.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Tuberculose é um tema de extrema relevância devido a sua elevada incidência na população mundial. No entanto, com o aumento da resistência bacteriana pelo tratamento padrão associado ao uso inadequado e indiscriminado acarreta na redução da eficiência no controle das novas cepas. Dessa forma, tornou-se necessário a elaboração de novos regimes de tratamento e drogas experimentais a fim de garantir o decréscimo dos índices de morbimortalidade e, concomitantemente a isso, a redução do surgimento de novas bactérias resistentes e multirresistentes. Em relação a limitação quantitativa dos estudos analisados, é notório a necessidade de estudos com maior tempo de seguimento e que tenham estratégias de otimização da amostra.

REFERÊNCIAS

1. BASTOS M. L, LAN Z. e MENZIES D. An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. **European Respiratory Journal**, v. 49, n. 3, 2017. Disponível em: <<https://erj.ersjournals.com/content/erj/49/3/1600803.full.pdf>>
2. NUNN, A. J. et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 13, p. 1201-1213, 2019. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1811867>>
3. BONNETT, L. J et al. Comparing the Efficacy of Drug Regimens for Pulmonary Tuberculosis: Meta-analysis of Endpoints in Early-Phase Clinical Trials. **Clin Infect Dis**. v.65, n.1, p. 46-54, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850317/>>
4. DESHPANDE, D. et al. d-Cycloserine pharmacokinetics/pharmacodynamics, susceptibility, and dosing implications in multidrug-resistant tuberculosis: a Faustian deal. **Clinical Infectious Diseases**, v.67, n.3, p.308-316, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496460/>>.
5. PEASE, C. et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 1-11, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28399802/>>
6. LIMA, G. C. et al. Efficacy and safety of a four-drug fixed-dose combination regimen versus separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **Brazilian journal of microbiology**, v. 48, p. 198-207, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5470440/>>
7. PINTO, E. S. Família gênica PE/PPE: uma revisão integrativa sobre sua contribuição na virulência em Mycobacterium tuberculosis. 2019. Disponível em: <http://131.0.244.66:8082/jspui/handle/123456789/1616>>.
8. SINGH, B. et al. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30893466/>>
9. GUAN, Y e LIU, Y.. Meta-analysis on Effectiveness and Safety of Moxifloxacin in Treatment of Multidrug Resistant Tuberculosis in Adults. **Medicine**, v. 99, n. 25, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310829/>>
10. SUN, M. e JINPING, V. Moxifloxacin is a safe and effective candidate agent for tuberculosis treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Ann. Palliat. Med**, v. 10, p. 2027-2035, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33548992/>>
11. XU, P. et al. Moxifloxacin is an effective and safe candidate agent for tuberculosis treatment: a meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 60, p. 35-

41, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197121730139X>>

12. SAKTIAWATI, A. M. I. et al. Optimal Sampling Strategies for Therapeutic Drug Monitoring of First-Line Tuberculosis Drugs in Patients with Tuberculosis. **Clinical pharmacokinetics**, v.58, n.11, p.1445-1454, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30997650/>>.

13. CONRADIE, Francesca et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 10, p. 893-902, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30997650/>>

14. ZENNER, Dominik et al. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. **Annals of internal medicine**, v. 167, n. 4, p. 248-255, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761946/>

15. STAGG, H. R. et al. What are the most efficacious treatment regimens for isoniazid-resistant tuberculosis? A systematic review and network meta-analysis. **Thorax**, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27298314/>>