



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE ESTUDOS EM SAÚDE COLETIVA

KELLY CRISTINA DA SILVA CUNHA

PERFIL DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO MUNICÍPIO DO
RIO DE JANEIRO, 2013 A 2016

Rio de Janeiro

2019

KELLY CRISTINA DA SILVA CUNHA

PERFIL DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO MUNICÍPIO DO
RIO DE JANEIRO, 2013 A 2016

Monografia apresentada ao Programa de Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título Especialista em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof.^a. Dr.^a. Rejane Sobrino Pinheiro

Coorientadora: Dr.^a. Patrícia Bartholomay Oliveira

Rio de Janeiro

2019

FOLHA DE APROVAÇÃO

KELLY CRISTINA DA SILVA CUNHA

**PERFIL DA TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE NO MUNICÍPIO DO
RIO DE JANEIRO, 2013 A 2016**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título Especialista em Saúde Coletiva.

Aprovada em: 19 de dezembro de 2019.

Prof^ª. Dr^ª. Rejane Sobrino Pinheiro (Orientadora)

IESC/UFRJ

Prof^ª. Dr^ª. Neide Emy Kurokawa e Silva

IESC/UFRJ

Ma. Patrícia Barbosa Peixoto Durovni

Secretaria Municipal de Saúde-Prefeitura do Rio de Janeiro

O essencial é invisível aos olhos.

Antoine de Saint-Exupéry

AGRADECIMENTOS

À Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva do IESC/UFRJ e sua coordenação pela oportunidade de fazer parte deste programa.

À equipe da Gerência de Área Técnica das Doenças Pulmonares Prevalentes pelo aprendizado e acolhimento.

À equipe da Divisão de Vigilância em Saúde da área programática 5.1, em especial Isabela e Marlúcia pelos aprendizados e por me encorajarem a seguir em frente.

Às amigas Cleonice e Ana Cristina por acreditaram no meu potencial, pelo acolhimento e cuidado dispensados a mim.

À minha orientadora Rejane por ter aceitado o convite em me orientar, pelo suporte, paciência, pelas suas correções e incentivos.

À banca pelo aceite, pela atenção e contribuição dedicada ao meu trabalho.

Aos amigos que a Residência me deu, que fizeram o caminho ser mais fácil e divertido. Em especial, Mica, Luiza, Cezar, Bibi e Dani.

Aos meus pais Cleuza e Antonio Carlos, pelo incentivo e estímulo à minha educação acima de tudo, sem medirem esforços para que eu pudesse levar meus estudos adiante.

Ao meu amor, Cassiano Ricardo pelo apoio incondicional, amor e carinho.

RESUMO

CUNHA, Kelly Cristina da Silva. **Perfil da tuberculose drogarresistente no município do Rio de Janeiro, 2013 a 2016**. Monografia (Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva) – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

A rápida expansão da resistência ao tratamento da tuberculose tem prejudicado o controle global da doença, constituindo um grave problema de Saúde Pública. **Objetivo:** Descrever o perfil dos casos de tuberculose drogarresistente em residentes do município do Rio de Janeiro no período de 2013 a 2016, através de uma análise descritiva das notificações das variáveis sociodemográficas. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo seccional, onde serão selecionados todos os casos de Tuberculose Drogarresistente (TBDR) diagnosticados entre residentes do município do rio de Janeiro no período de 2013 a 2016 notificados no SITE-TB (Sistema de informação de Tratamentos Especiais para Tuberculose). **Resultados:** o padrão da distribuição dos casos de tuberculose drogarresistente no município do Rio de Janeiro acomete a população adulta jovem, com faixa etária de 18 a 49 anos (66%), em relação á cor da pele, a população acometida são os pretos e pardos (64%), com escolaridade de quatro a sete anos de estudo (39%). Características referente às resistências, 43% da amostra apresentam-se multirresistente e com resistência adquirida (68%). **Conclusão:** Fortalecer a Estratégia de Saúde da Família (ESF) para a busca ativa dos sintomáticos respiratórios, visando detecção precoce dos casos de tuberculose e adoção do tratamento adequado, baixar a taxa de abandono ao tratamento para diminuição as taxas de resistência.

Palavras-chave: Tuberculose resistente a drogas. Doenças transmissíveis. Saúde pública. Epidemiologia descritiva.

ABSTRACT

CUNHA, Kelly Cristina da Silva. **Perfil da tuberculose drogarresistente no município do Rio de Janeiro, 2013 a 2016**. Monografia (Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva) – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

The expansion of resistance to tuberculosis treatment has undermined the global control of the disease, constituting a serious public health problem. Objective: To describe the profile of drug-resistant tuberculosis cases in residents of the city of Rio de Janeiro from 2013 to 2016, through a descriptive analysis of notifications of sociodemographic variables. Methods: This is a cross-sectional retrospective study, which will select all cases of Drug-Resistant Tuberculosis (DRT) diagnosed among residents of the municipality of Rio de Janeiro in the period from 2013 to 2016 notified in SITE-TB (Special Treatments Information System for Tuberculosis). Results: the pattern of distribution of drug-resistant tuberculosis cases in the city of Rio de Janeiro affects the young adult population, aged between 18 and 49 years (66%), in relation to skin color, the affected population is black and brown (64%), with four to seven years of schooling (39%). Characteristics related to resistance, 43% of the sample are multiresistant and with acquired resistance (68%). Conclusion: Family Health Strategy (FHS) for the active search for respiratory symptomatics, aiming at early detection of tuberculosis cases and adoption of appropriate treatment, lowering the treatment dropout rate to reduce resistance rates.

Keywords: Tuberculosis, multidrug-resistant. Communicable diseases. Epidemiology, descriptive. Public health.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Estimativa do coeficiente de incidência de tuberculose no mundo em 2017..... | 14 |
| Figura 2 - Coeficiente de incidência de tuberculose (por 100 mil hab.). Unidade Federada, 2019..... | 15 |

LISTA TABELA

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Características dos casos notificados de tuberculose drogaressistente residentes do MRJ de 2013 a 2016 | 28 |
| Tabela 2 - Tipo de resistência em pacientes residentes do MRJ notificados 2013 a 2016 | 31 |

LISTA GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1 - Distribuição anual do número de casos notificados de TBDR no MRJ, 2013-2016 | 29 |
| Gráfico 2 - Série temporal dos resultados dos exames que detectaram resistência à Rifampicina MRJ, 2013 a 2016..... | 30 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|---|
| APS | Atenção Primária a Saúde |
| BK | Bacilo de Koch |
| DOTS | <i>Directly Observation Treatment Strategy</i> |
| E | Etambutol |
| ESF | Estratégia de Saúde da Família |
| Fiocruz | Fundação Oswaldo Cruz |
| GAL | O sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial P |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana OMS |
| I | Isoniazida |
| MRJ | Município de Rio de Janeiro |
| PCR | Reação em Cadeia da Polimerase |
| PNCT | Programa Nacional de Controle da Tuberculose R |
| SINAN | Sistema de Informação de Agravos de Notificação |
| TB | Tuberculose |
| SITE | Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose |
| TBDR | Tuberculose Drogarresistente |
| TSA | Teste de Sensibilidade aos Antibióticos |
| SITE TB | Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose |
| UERJ | Universidade do Estado do Rio de Janeiro |
| UFRJ | Universidade Federal do Rio de Janeiro |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 12 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA..... | 14 |
| 2.1 TUBERCULOSE NO BRASIL E NO MUNDO..... | 14 |
| 2.2 SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA TUBERCULOSE NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO | 16 |
| 2.3 ATENÇÃO Á TUBERCULOSE NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO | 16 |
| 2.4 A TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE (TBDR)..... | 18 |
| 2.5 SISTEMAS DE INFORMAÇÕES E VIGILÂNCIA DA TUBERCULOSE | 19 |
| 2.5 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE | 21 |
| 2.6 TRATAMENTO DA TUBERCULOSE | 22 |
| 3 JUSTIFICATIVA..... | 25 |
| 4 OBJETIVOS | 26 |
| 4.1 OBJETIVO GERAL | 26 |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 26 |
| 5 MATERIAIS E MÉTODOS..... | 27 |
| 5.1 DESENHO DO ESTUDO | 27 |
| 5.2 ÁREA E POPULAÇÃO DE ESTUDO..... | 27 |
| 6 RESULTADOS | 28 |
| 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 34 |
| REFERÊNCIAS..... | 35 |

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* de veiculação aérea que acomete principalmente os pulmões podendo acometer também outros órgãos. Uma doença infecciosa e contagiosa das mais antigas que se tem conhecimento, sendo descrita em múmias egípcias anos antes de Cristo (BERTOLLI *et al.*, 2001).

Desde a década de 90 a Organização Mundial de Saúde (OMS) vem alertando quanto a gravidade da situação da tuberculose no mundo, ela é a maior causa de morte por doença infecciosa em adultos. Segundo estimativas da OMS, dois bilhões de pessoas, destes, 8 milhões desenvolverão a doença e 2 milhões morrerão a cada ano. O Brasil está entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo. Estima-se uma prevalência de 50 milhões de infectados com cerca de 111.000 casos novos e 6.000 óbitos, ocorrendo anualmente (HIJJAR, 2003; BRASIL, 2017).

Em 2018, foram diagnosticados 72.788 casos novos de TB no país, o que corresponde a um coeficiente de incidência de 34,8 casos por 100 mil habitantes. Embora, de 2009 a 2018, tenha sido observada uma queda média anual de 1,0%, ainda mantêm-se os altos índices, longe das metas pactuadas pela Organização Mundial de Saúde para 2035, que propõe a redução da incidência para menos de 10 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2017).

Apesar de já se conhecerem recursos tecnológicos capazes de promover seu controle, é difícil verificar impactos efetivos nos números da tuberculose e desta maneira pensar em sua eliminação. O surgimento da resistência ao tratamento ameaça este controle. Verifica-se que ocorrência da tuberculose drogarresistente no mundo o que amplia a magnitude do problema especialmente pelas limitadas opções terapêuticas que permitam modificar esse cenário (SILVA, 2008; VIEIRA *et al.*, 2007).

Tuberculose é, ainda hoje, é um grande problema de saúde pública, apesar de ser uma doença potencialmente prevenível e curável. Apesar disto, o número de casos de TB continuam aumentando, assim como aqueles de resistência às drogas. Em 2014, 480 mil pessoas desenvolveram Tuberculose Multidrogarresistente, com 190 mil mortes associadas (BOARETO *et al.*, 2012; BRASIL, 2017).

Trata-se de um problema relevante para a saúde pública considerando-se que o portador da tuberculose resistente tem a capacidade de transmitir a cepa resistente de maneira semelhante aos portadores de bacilos sensíveis. Com a reduzida possibilidade de cura, o avanço das lesões pulmonares causa intenso sofrimento humano pelo comprometimento da função pulmonar, elevando a mortalidade (SIQUEIRA, 2012).

Segundo Ballesterro *et al.*, (2019), O desenvolvimento de resistência aos fármacos de primeira linha do tratamento (esquema inicial para o tratamento da TB) é um dos desafios envolvendo a TB, considerando-se uma ameaça aos avanços realizados para o controle da doença no mundo, uma vez que dificulta a prevenção e o tratamento, além de contribuir para o aumento da mortalidade.

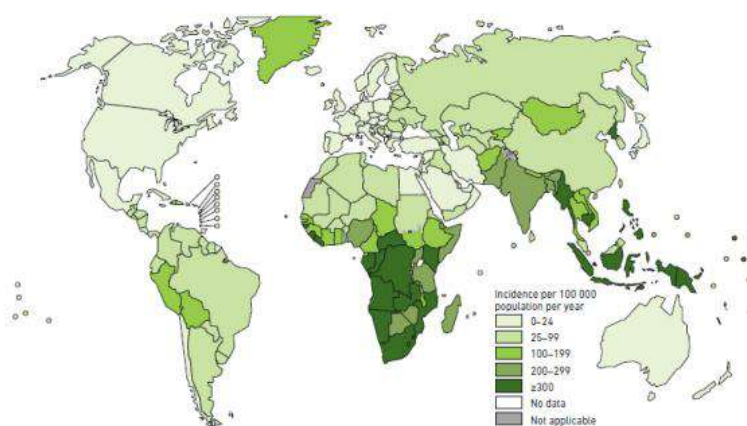
Desta maneira o presente trabalho analisou a ocorrência de casos de tuberculose drogarresistente e descreveu perfil de pacientes que apresentaram alguma resistência ao tratamento da tuberculose residentes do município do Rio de Janeiro no período de 2013 a 2016.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TUBERCULOSE NO BRASIL E NO MUNDO

As estatísticas mostram que 10,0 milhões de pessoas desenvolveram a TB em 2017: 5,8 milhões de homens, 3,2 milhões de mulheres e 1,0 milhão de crianças. A doença ocorreu em todos os países e faixas etárias, mas, em geral, 90% eram adultos (com idade ≥ 15 anos). Dois terços de todos os casos estavam presentes em oito países: Índia (27%), China (9%), Indonésia (8%), Filipinas (6%), Paquistão (5%), Nigéria (4%), Bangladesh (4%) e África do Sul (3%). Esses países e 22 outros na lista da OMS de 30 países com elevada incidência de TB representam 87% dos casos mundiais.

Figura 1 - Estimativa do coeficiente de incidência de tuberculose no mundo em 2017



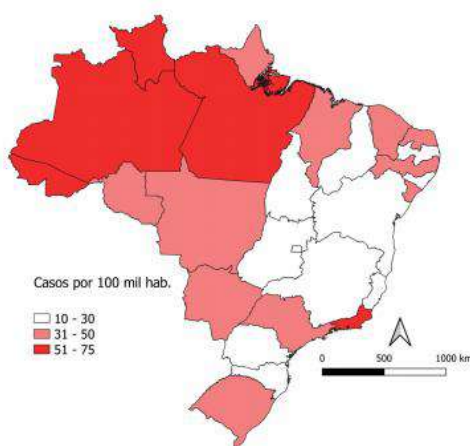
Fonte: Global Tuberculosis Report (WHO, 2018).

A África Subsaariana é a região do mundo onde os números de tuberculose só aumentam e o progresso está mais longe de ser alcançado. O ressurgimento da tuberculose na Europa, sobretudo na região do Báltico, de um tipo de tuberculose multirresistente a medicamentos, tem preocupado as autoridades de saúde mundiais. Isto pode estar relacionado com a falta de atividade dos programas de combate à tuberculose nesses países. Mas, o perigo maior vem da tuberculose extremamente resistente, que já afeta 41 países, principalmente países Europeus. Teme-se mesmo que a tuberculose extremamente resistente, conhecida por XDR, venha a assumir dimensões epidêmicas na Europa (SILVA *et al.*, 2008).

Em 2017, houve menos de 10 novos casos por 100.000 habitantes nos países com população de rendimento elevado, e de 150 a 400 novos casos por 100.000 habitantes na maioria dos 30 países com uma elevada carga de TB, e acima de 500 casos em alguns países, como Moçambique, Filipinas e África do Sul (WHO, 2018).

Com a Estratégia pelo Fim da Tuberculose preconizado pela OMS, o Brasil implantou o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública, através da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (CGPNCT), em 2017, que visa alcançar as metas determinadas pela OMS até o ano de 2035 (BRASIL, 2018). No Brasil, a TB continua sendo um sério problema da saúde pública, com profundas raízes sociais, assim o progresso global para o enfrentamento da doença depende de avanços tanto nas condições de vida da população e no acesso aos serviços de saúde quanto na prevenção e no cuidado ao paciente com TB (BRASIL, 2017). A cada ano, são notificados aproximadamente 70 mil casos novos e ocorrem 4,6 mil mortes em decorrência da infecção (BRASIL, 2016).

Figura 2 - Coeficiente de incidência de tuberculose (por 100 mil hab.). Unidade Federada, 2019



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde (BRASIL, 2020, p. 12).

Dados do levantamento realizado em 2019, no país a taxa de incidência para a doença estava em 34,8 novos casos/100.000 habitantes, com 72.788 novos casos em 2018. Esse resultado é discrepante entre os Estados brasileiros, Em 2018, os dois estados com maior coeficiente de incidência de TB foram Amazonas (72,9 casos/100 mil hab.) e Rio de Janeiro (66,3 casos/100 mil hab.), cujas capitais também apresentaram os maiores coeficientes, sendo

de 102,6 casos/100 mil hab. em Manaus e 89,9 casos/100 mil hab. no Rio de Janeiro (BRASIL, 2019a).

2.2 SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA TUBERCULOSE NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Estado do Rio de Janeiro tem extensão territorial de 43.780,157 quilômetros quadrados e possui uma população de 15.993.583 habitantes, sendo o terceiro estado mais populoso do Brasil, segundo o Censo realizado pelo Instituto brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010). Sua divisão político-administrativa consiste em 92 municípios, oito regiões administrativas e nove regiões de saúde.

O Rio de Janeiro é um dos estados com maior coeficiente de incidência de Tuberculose no país, o que pode ser uma das explicações por ser o estado com maior densidade demográfica do país, cerca de 373,9 habitantes por quilometro quadrado (IBGE, 2010, 2013).

De acordo com os dados obtidos do último boletim publicado pelo Ministério da Saúde foram registrados 11.139 novos casos de tuberculose em todo o Estado do Rio de Janeiro, com um coeficiente de incidência de 66,3 casos por 100 mil habitantes em 2018, o que o colocou o estado na 2ª posição entre os 27 estados com alto coeficiente de incidência de tuberculose do país (BRASIL, 2019a).

Os dados de mortalidade no Estado do Rio 4,2 por 100 mil habitantes acima da média nacional.

2.3 ATENÇÃO À TUBERCULOSE NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO

O Município do Rio de Janeiro (MRJ) tem 6.320.446 habitantes, com densidade demográfica de 5.163 habitantes/Km² e apresenta o melhor IDH do Estado, de 0,799 segundo o Censo Demográfico de 2010 do Instituto brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010).

No município do Rio de Janeiro, onde historicamente os investimentos em saúde foram voltados para o modelo hospitalar, teve implantação tardia da ESF, em comparação com outras capitais. Até 2009, a Atenção Primária no município se concentrava nos centros municipais de saúde, que possuem modelo tradicional de atenção, baseado no atendimento feito por médicos de especialidades básicas, sem mecanismos consistentes de acesso, acompanhamento e adesão. A gestão do prefeito Eduardo Paes (2009-2016) deu prioridade

à expansão da ESF, com a criação das Clínicas da Família, por meio da parceria firmada com as organizações sociais de saúde (OSS) (MELO; MENDONÇA; TEIXEIRA, 2019).

Para Starfield (2004), a APS forma a base e determina o trabalho de todos os outros níveis dos sistemas de saúde, promovendo a organização e racionalização da utilização dos recursos, tanto básicos como especializados, direcionados para a promoção, manutenção e melhoria da saúde. Assim, a APS é aquele nível do sistema de saúde que oferece a entrada do usuário para todas as novas necessidades e problemas, fornecendo atenção sobre a pessoa (não direcionada para a enfermidade), no decorrer do tempo e para todas as condições (GOMES *et al.*, 2011).

A ESF apresenta um importante papel no controle da tuberculose no município, atuando não só na Unidade Básica de Saúde, mas também no domicílio por meio do vínculo, da corresponsabilização e do acolhimento realizado pela equipe, facilitando o processo de promoção e prevenção (MARQUIEVIZ *et al.*, 2013, p. 270).

No processo de descentralização das ações de controle de TB nos municípios do Rio de Janeiro, a responsabilidade do cuidado é através da Atenção Primária a Saúde em saúde, através do acompanhamento dos pacientes e tratamento supervisionado, além de contar com o apoio de instituições como laboratório Central Noel Nutels (LACEN-RJ), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) para ações que vão desde o diagnóstico até de atenção terciária, como no caso de acompanhamento de casos de TB resistentes. Entre 2009 e 2017, a cobertura populacional pela ESF subiu de 3,5% para 70,7%. Dessa forma, ampliou-se também a oferta de serviços de saúde para pessoas com tuberculose.

Segundo a plataforma da Subsecretaria de Promoção da Saúde Atenção Primária e Vigilância de Saúde (SUBPAV) o Rio de Janeiro conta hoje com 231 unidades de atenção primária, responsáveis pelo diagnóstico de 76% dos casos de tuberculose de residentes do município. Para 1,8% dos casos de tuberculose, em quem foi detectada resistência, o acompanhamento é realizado nas 18 unidades de referência secundária e 5 de referência terciária da cidade de acordo com o padrão de resistência apresentado.

O processo de descentralização caracterizado pela incorporação de atribuições para as equipes da ESF, bem como a implantação da estratégia do Tratamento diretamente observado - TDO para a tuberculose que consiste na tomada diária (de segunda a sexta-feira) da medicação sob supervisão do profissional de saúde, possibilitando interação, corresponsabilidade e aprendizado de todos os atores (enfermeiro, técnico e auxiliar de enfermagem e agente comunitário de saúde). tem assumido uma dimensão considerável,

favorece o controle e manejo da ESF na detecção e cura dos casos, bem como a efetividade na notificação dos mesmos (GUIMARÃES *et al.*, 2016).

Sobre o atendimento à população, de acordo com a Secretaria Municipal de Saúde, a Gerência de Área Técnica das Doenças Pulmonares Prevalentes é responsável pelas pneumopatias de interesse sanitário, em destaque a tuberculose sua missão é planejar, regular e fomentar as ações referentes à promoção, prevenção, assistência e vigilância dos usuários da Rede SUS.

O controle da tuberculose é baseado na busca ativa de casos, diagnóstico precoce (e adequado), tratamento supervisionado até a cura, avaliação dos contatos e tratamento da tuberculose latente (ILTB) com o objetivo de interromper a cadeia de transmissão e evitar novos adoecimentos (BRASIL, 2017).

2.4 A TUBERCULOSE DROGARRESISTENTE (TBDR)

A resistência às drogas utilizada no tratamento de tuberculose é resultante do surgimento de microorganismos mutantes naturais espontâneos originados de uma mesma colônia de bacilos, mas que se comportam como resistentes a algum dos fármacos. Pode ser um fenômeno decorrente de esquemas terapêuticos inadequados, irregularidade ou abandono de tratamento (BRASIL, 2011a).

Quando a resistência envolve principalmente as medicações mais potentes (Rifampicina e Isoniazida) são necessários outros esquemas terapêuticos alternativos para seu controle, que usualmente apresentam menor taxa de cura, prognóstico menos favorável, mais efeitos colaterais e custo mais elevado (BRASIL, 2007).

Constituiu um desafio tanto para os clínicos quanto para os programas nacionais de controle de TB. O problema aumentou com a Tuberculose Multi-droga Resistente (TBMDR) considerada atualmente uma epidemia e com os surtos da TB extremamente resistente (TB-XDR). As resistências aos fármacos de tratamento podem ocorrer através de protocolos inadequados de administração, uso irregular de antibiótico, falta de medicamentos nos postos do SUS e pela falta de adesão correta pelo paciente. (BRASIL, 2009, 2008).

A resistência às drogas é definida pelos resultados dos exames bacteriológicos que sinalizam a resistência (BRASIL, 2008). As definições de resistência: Tuberculose monorresistente: caso de tuberculose causado por bacilo resistente a um fármaco antituberculose de primeira linha. Tuberculose polirresistente: caso de tuberculose causado por bacilo resistente a mais de um fármaco antituberculose de primeira linha (exceto

isoniazida e rifampicina, o que caracteriza multirresistência). TBMR: caso de tuberculose causado por bacilo resistente à rifampicina e à isoniazida. Tuberculose extensivamente resistente: caso de tuberculose causado por bacilo resistente à rifampicina, isoniazida, uma fluoroquinolona e ainda a pelo menos um dos três fármacos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina). Tuberculose resistente à rifampicina: resistência à rifampicina identificada por meio de um teste rápido molecular para tuberculose (podendo haver outras resistências ainda desconhecidas, já que uma grande proporção dos casos identificados com resistência à rifampicina também apresenta resistência à isoniazida) (BRASIL, 2008, 2016).

Tratamento prévio de TB foi um dos fatores de risco mais importantes para o seu desenvolvimento, demonstram resultados de alguns estudos realizados sobre multirresistência aos tuberculostáticos no Brasil e no mundo (BARROSO, 2003; SOUZA, 2006).

Análise da situação da TBMR em 11 países (Bolívia, Província de Shandong na República Popular da China, República Dominicana, Lesoto, Nepal, Portugal, Peru, República da Coreia, Serra Leoa, Espanha, Suazilândia) identificou fatores determinantes: insuficiente realização do tratamento diretamente observado, suprimento limitado ou irregular e baixa qualidade dos medicamentos, liberação de medicação sem prescrição, irregularidade nos regimes de tratamento, problemas na gestão dos Programas Controle de TB. Em relação à faixa etária foi observada maior ocorrência de multidrogarresistência entre 35 e 64 anos (ESPINAL *et al.*, 2001).

No Brasil, um estudo realizado em um centro de referência de TBMR em São Paulo, verificou-se a predominância da resistência pós-primária em 74% dos casos, sendo 100% dos casos resistentes a Rifampicina+Isoniazida. Os mais acometidos eram do sexo masculino, adultos jovens. A maior associação foi entre o abandono de tratamento, convergindo com outros resultados obtidos no país (MELO *et al.*, 2003).

2.5 SISTEMAS DE INFORMAÇÕES E VIGILÂNCIA DA TUBERCULOSE

A informação em saúde é a base para gestão dos serviços de saúde. A qualidade da informação é fundamental para orientação e implantação dos modelos de atenção à saúde e das ações de prevenção e controle das doenças (LESSA *et al.*, 2000). O Sistema de Informação em Saúde (SIS) integra as estruturas organizacionais dos sistemas de saúde.

A tuberculose é uma doença de notificação compulsória, sendo obrigatória a notificação de todos os casos confirmados no Sistema de Agravos de Notificação (SINAN),

criado em 1993 e regulamentado em 2008. Este sistema tem como objetivo coletar, transmitir e disseminar dados rotineiramente gerados pelo sistema de vigilância epidemiológica das três esferas: municipal, estadual e nacional. A informação é inserida no sistema em nível local, a partir das informações levantadas e é posteriormente preenchido a Ficha de Notificação/Investigação de Tuberculose do SINAN (BRASIL, 2011a).

As correções ou complementações de dados, tais como reingressos após abandono, as recidivas, casos de transferências e outras relativas a evolução, tratamento e encerramento deverão ser efetuadas em formulários de registros e periodicamente atualizadas no SINAN (BRASIL, 2011b).

Os casos de resistências e de outras situações adversas, como de toxicidade dos fármacos, são notificados e acompanhados em plataforma própria, o Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE-TB), pois necessitam de controle e observação especial. É a principal ferramenta responsável pela vigilância dos casos resistentes de tuberculose (BRASIL, 2011a).

São considerados casos especiais de TB aqueles que não tiveram indicação do uso de esquema básico em função da ocorrência de reações adversas graves, possíveis interações medicamentosas ou resistência a algum medicamento anti-TB.

Esse sistema permite a classificação dos casos de tuberculose monorresistente, polirresistente, multirresistente e extensivamente resistente (BRASIL, 2007, 2008, 2019a). O sistema de vigilância do PNCT também utiliza como fontes de informação para avaliação, decisão e o Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) (BRASIL, 2011a).

O Sistema de Gerenciamento de Ambiente Laboratorial (GAL) é outra ferramenta importante para o PNCT. É um sistema de informação utilizado para monitoramento e controle de exames. O GAL é utilizado nos laboratórios de saúde pública de todo país e permite o gerenciamento de todas as etapas para realização dos exames, além de admitir acesso aos resultados on-line e emitir relatórios com dados sobre a distribuição e ocorrência da doença (BRASIL, 2011a).

2.5 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE

A suspeição de uma pessoa com tuberculose baseia-se nos sintomas respiratórios, como tosse, com ou sem expectoração, por mais de três semanas e ainda febre vespertina, sudorese noturna, dor tórax, dispneia, acompanhada de perda ponderal. Esses sintomas associados às informações epidemiológicas da enfermidade podem sinalizar um caso da doença. Reforçamos que em populações vulneráveis deverá ser considerado tosse de qualquer duração para suspeita (BRASIL, 2011a).

O diagnóstico radiológico através da radiografia de tórax, muitas vezes, é um dos primeiros exames realizados, sendo ele um exame de imagem de grande importância na investigação da tuberculose, um exame complementar para contribuir na elucidação diagnóstica da doença. O PNCT recomenda que a radiografia de tórax deva ser realizada para todos os pacientes com suspeita clínica da doença (BRASIL, 2011a).

Para a confirmação diagnóstica da TB pulmonar, é imprescindível o diagnóstico laboratorial, após a identificação da sintomatologia é realizada coleta de amostra de escarro para a baciloscopia de escarro (TRM-TB) e a cultura e identificação do agente *Mycobacterium tuberculosis*, sendo a última considerada padrão-ouro para confirmação de casos suspeitos após avaliação clínica do paciente ou após realização de radiografia de tórax (BRASIL, 2019a, 2011a).

Por sua vez, a cultura, tanto em meio sólido (Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh) como em meio líquido (MGIT, do inglês mycobacteria growth indicator tube), é o teste padrão por sua alta especificidade, podendo demorar algumas semanas para se obter o resultado (MOREIRA *et al.*, 2013).

Para diminuir o tempo do diagnóstico e também do início do tratamento, a Organização Mundial da Saúde (OMS) aprovou e recomendou a implantação do teste rápido molecular (TRM), o GeneXpert® em 2010. O diagnóstico feito por meio de técnicas moleculares que se baseia no uso da reação em cadeia da polimerase (PCR), é um teste de amplificação de ácidos nucleicos utilizado para detecção do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) é um método rápido para o diagnóstico, além de identificar a resistência a rifampicina, uma das drogas que é uma das principais drogas do esquema padrão de tratamento, utilizada no tratamento da tuberculose (WHO, 2018; MALACARNE; HEIRICH; CUNHA, 2019).

Outro teste é o da amostra coletada para investigação da doença é o Teste de Sensibilidade às Drogas (TSA). Ele avalia a sensibilidade às drogas através do “Método da

Razão de Resistência”. São consideradas resistentes Rifampicina, Isoniazida, Estreptomicina, Etambutol as cepas do bacilo que apresentem crescimento em tubos contendo as drogas de tratamento.

É preconizado que todos os casos investigados para tuberculose tenham a confirmação ou descarte do diagnóstico por laboratório, porém em último caso, é realizada a confirmação do diagnóstico através do critério clínico epidemiológico (DELOCCO *et al.*, 2011). Em 2017, foi realizada a confirmação laboratorial de 71,4% dos casos novos de TB (BRASIL, 2018).

2.6 TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Cada paciente bacilífero, ou seja, aquele que cuja baciloscopia de escarro é positiva é a principal fonte de infecção e sem tratamento, pode infectar em média de 10 a 15 pessoas por ano, ou seja, é responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença. Assim o diagnóstico e tratamento deste paciente representam a atividade prioritária de controle da tuberculose, interrompendo o ciclo de transmissão. Para isso, é necessária uma busca contínua de casos, obtendo assim a detecção precoce, tratamento oportuno e adequado (BRASIL, 2017).

O tratamento da TB através do Tratamento Diretamente Observado (TDO) é recomendado pela OMS e tem como objetivo principal permitir uma boa adesão ao tratamento e, como consequência, a cura do paciente. A melhor atenção ao doente pode diminuir o aparecimento de resistência microbiana, reduzir o abandono do tratamento e a mortalidade pela TB (BRASIL, 2011a).

Desde 1998 o Brasil conta com a estratégia DOTS (*Directly Observation Treatment Strategy*), implantado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose, que visa horizontalizar e descentralizar o tratamento da TB e inseri-la no âmbito da atenção primária. Envolve cinco componentes importantes: comprometimento político com a implementação e sustentabilidade do programa; detecção de casos pela baciloscopia para todos os pacientes sintomáticos respiratórios que buscarem os serviços de saúde; oferecimento gratuito do tratamento de curta duração e diretamente observado; regularidade na manutenção de medicamentos; sistema de informações que permita avaliar a detecção de casos, os resultados do tratamento e o desempenho do programa (WHO, 2018). É uma proposta de intervenção que aumenta a probabilidade de cura dos doentes em função da garantia do tratamento assistido, contribuindo para a interrupção da transmissão da doença.

O esquema de tratamento mais utilizado consiste no uso de 4 antibióticos, o esquema conhecido como RIPE (R – Rifampicina, I- Isoniazida, P- Pirazinamida e E - Etambutol), num esquema de no mínimo de 6 meses, dividido em duas fases, sendo a primeira chamada de Fase intensiva com duração de 2 meses e a fase de manutenção, com 4 meses de duração.

A posologia da medicação pode variar de acordo com o peso do paciente. Os regime de tratamento constituem:

Grupo 1- de primeira linha, oral: ISONIAZIDA, RIFAMPICINA, ETAMBUTOL E PIRAZINAMIDA.

Grupo 2- injetáveis: ESTREPTOMICINA, CANAMICINA, AMICACINA, CAPREOMICINA, (DEVENDO SER USADO NA FASE INICIAL DA TBMR).

Grupo 3-QUINOLONAS: OFLOXACINO, LEVOFLOXACINO, MOXIFLOXACINO, GATIFLOXACINA (DE PRIMEIRA ESCOLHA NA TBMR).

Grupo 4- de segunda linha: ETIONAMIDA, PROTIONAMIDA, CICLOSERINA OU TERIZIDONA, ÁCIDO PARAMINOSALICÍLICO.

Grupo 5- Fármacos de reforço: AMOXICILINA/CLAVULANATO, CLOFAZIMINA, TIOSEMICARBAZONA, ALTAS DOSES DE ISONIAZIDA.

O tratamento da tuberculose drogarresistente (TBDR) é um dos maiores desafios para o controle da doença no mundo, especialmente a que envolve resistência à rifampicina, isolada ou combinada a outros fármacos, pois se trata do medicamento mais ativo contra o bacilo da TB (BRASIL, 2019b). “Toda droga ativa para o tratamento da tuberculose induz a resistência e quanto mais ativa a droga, maior o risco de indução da resistência clínica” (CANETTI, 1965 *apud* NATAL, 2002, p. 59).

Segundo o último Manual de Recomendações Para o Controle da Tuberculose no Brasil, indica que nos casos de resistência é de fundamental importância que todos os casos e ainda aqueles com falência ao Esquema Básico sejam encaminhados às unidades de referência terciária de atenção à pessoa com TB, para avaliação e manejo por profissionais capacitados em equipe multidisciplinar.

E ainda, indica esquemas padronizados para os perfis de resistência mais frequentemente identificados, para fins programáticos, no sentido de facilitar o manejo dos casos e o uso racional de medicamentos. Para casos que fogem ao habitual, como combinações menos frequentes de resistências, presença de comorbidades, toxicidades e

pacientes com múltiplos esquemas terapêuticos, esquemas individualizados poderão ser elaborados, considerando as bases racionais para a composição dos mesmos (BRASIL, 2008).

3 JUSTIFICATIVA

No Brasil, enquanto o coeficiente de incidência da tuberculose sensível apresenta uma tendência lenta a diminuir, houve aumento dos casos de resistência notificados. A problemática em relação à resistência ao tratamento para a tuberculose está na associação com os desfechos ruins, de maneira geral a taxa de cura é menor entre estes casos, abandono de tratamento e manutenção de altas taxas de óbito (WHO, 2018).

Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza para o tratamento da TBDR a importância do acesso: qualidade do diagnóstico, adequada terapêutica, acesso gratuito à medicação e realização de exames de diagnóstico e acompanhamento. O documento destaca também o contexto social dos pacientes, que barreiras sociais e financeiras ao acesso e à adesão ao tratamento estão presentes, e a importância de assegurar o direito aos benefícios de proteção social, principalmente relacionados ao transporte e à perda de renda (WHO, 2017).

Compreender o perfil das resistências aos fármacos do tratamento no município poderá sinalizar potencialidades e fragilidades, colaborando para discussão do manejo e melhora na qualidade dos serviços no MRJ. Desta maneira o propósito deste trabalho foi gerar informações que possam contribuir para o Programa de Controle da Tuberculose do município.

Os resultados encontrados possibilitaram a análise, tanto da frequência de casos de TBDR no município, quanto do perfil destes pacientes. No âmbito da Vigilância em Saúde, a identificação de fatores relacionados ao perfil dos casos de tuberculose drogarresistente no município poderá contribuir para a implementação de ações voltadas para os casos de resistência na área epidemiológica da tuberculose.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Identificar o perfil de resistência do *M. tuberculosis* ao tratamento de tuberculose em residentes do município do Rio de Janeiro, entre 2013 e 2016.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever o perfil dos casos notificados de tuberculose drogarresistente de residentes do MRJ, segundo características sociodemográficas;

Descrever o padrão de resistência e o perfil do paciente em acompanhamento no tratamento de tuberculose drogarresistente no MRJ no período de 2013 a 2016.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo seccional, onde serão selecionados todos os casos de Tuberculose Drogarresistente (TBDR) diagnosticados entre residentes do município do Rio de Janeiro no período de 2013 a 2016 e notificados no SITE-TB (Sistema de informação de Tratamentos Especiais para Tuberculose). Os dados foram relacionados com informações do SINAN através de *Linkage* por meio do software RecLink III (método descrito na tese Bartholomay, 2018) formando uma única base de dados.

5.2 ÁREA E POPULAÇÃO DE ESTUDO

A cidade do Rio de Janeiro é a capital do estado do Rio de Janeiro. Segundo dados do IBGE a cidade conta com uma população estimada de 6.476.631 habitantes para o ano de 2015, sendo que seu território total é de 1.197,463 km², com uma média de 5.265,82 km² por habitante. A cidade do Rio de Janeiro possui 257 estabelecimentos de saúde vinculados ao SUS, e seu índice de desenvolvimento Humano é de 0,799 (IBGE, 2015).

A população do estudo são os residentes do MRJ notificados para tuberculose no SINAN e inseridos no Sistema de Informação de Tratamentos Especiais da Tuberculose (SITE TB) após diagnóstico de resistência e falência ao tratamento e esquemas especiais para tratamento para tuberculose.

6 RESULTADOS

No período de 2013 a 2016 foram identificados 732 pacientes residentes no MRJ no SITE TB. Destes pacientes identificados, 65,3% eram do sexo masculino, a maior proporção de casos (69,5%) ocorreu no grupo etário dos 35 A 59 representando 48,6 % dos casos, a média da idade para o total de casos foi de 40 anos, sendo para mulheres e homens (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos casos notificados de tuberculose drogaressistente residentes do MRJ de 2013 a 2016

| Variáveis (n=732) | n | % |
|---|-----|------|
| Sexo | | |
| Feminino | 254 | 34,7 |
| Masculino | 478 | 65,3 |
| Idade (faixa etária) | | |
| < 18 anos | 37 | 5,1 |
| 18 a 29 anos | 180 | 24,6 |
| 30 a 39 anos | 152 | 20,8 |
| 40 a 49 anos | 156 | 21,3 |
| 50 a 59 anos | 137 | 18,7 |
| 60 anos ou mais | 70 | 9,6 |
| Cor da pele | | |
| Branca | 250 | 34,2 |
| Parda | 280 | 38,3 |
| Preta | 187 | 25,5 |
| Amarela | 3 | 0,4 |
| Ignorado | 12 | 1,6 |
| Escolaridade | | |
| Nenhuma | 27 | 3,7 |
| 1 a 3 anos | 102 | 13,9 |
| 4 a 7 anos | 283 | 38,7 |
| 8 a 11 anos | 197 | 26,9 |
| 12 anos ou mais | 66 | 9,0 |
| Situação empregatícia | | |
| Desempregado | 148 | 20,2 |
| Do lar | 75 | 10,2 |
| Estudante | 52 | 7,1 |
| Aposentado | 44 | 6,0 |
| População em situação de rua | 19 | 2,6 |
| Ambulante | 14 | 1,9 |
| População privada de liberdade | 9 | 1,2 |
| Profissional da saúde | 9 | 1,2 |
| Profissional de asilo, abrigo ou albergue | 4 | 0,5 |
| Profissional do sistema prisional | 1 | 0,1 |
| Outras ocupações | 188 | 25,7 |
| Outro profissional autonomo/ assalariado | 169 | 23,1 |

Fonte: SITE/TB.

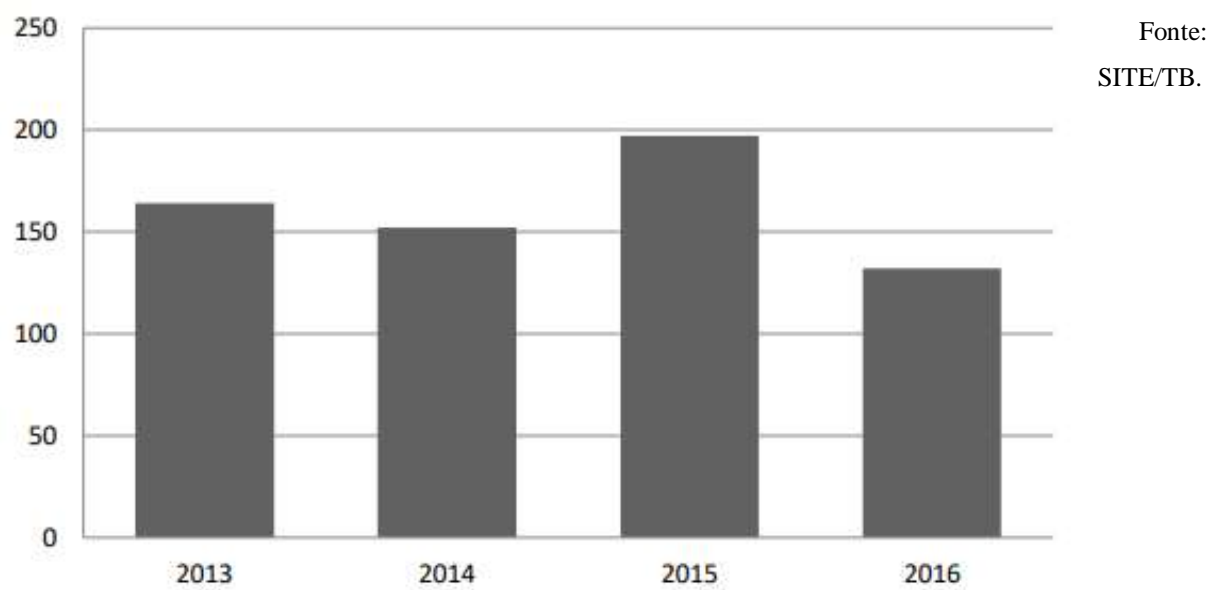
Em relação à cor da pele entre os casos de drogaresistente destacam-se pardos e pretos que somados representam mais de 64% dos casos notificados.

Observando a escolaridade, 17,6% dos pacientes apresentaram menos do que quatro anos de estudo, 38,7% de quatro a sete e 43,5% mais do que oito anos 36% anos de estudo.

A situação empregatícia dos pacientes, as principais: outras ocupações 25,7%, Outro profissional autonomo/ assalariado 23,1% , desempregado 20,2%, do lar 10,2%, estudante 7,1% e aposentados 6,0%.

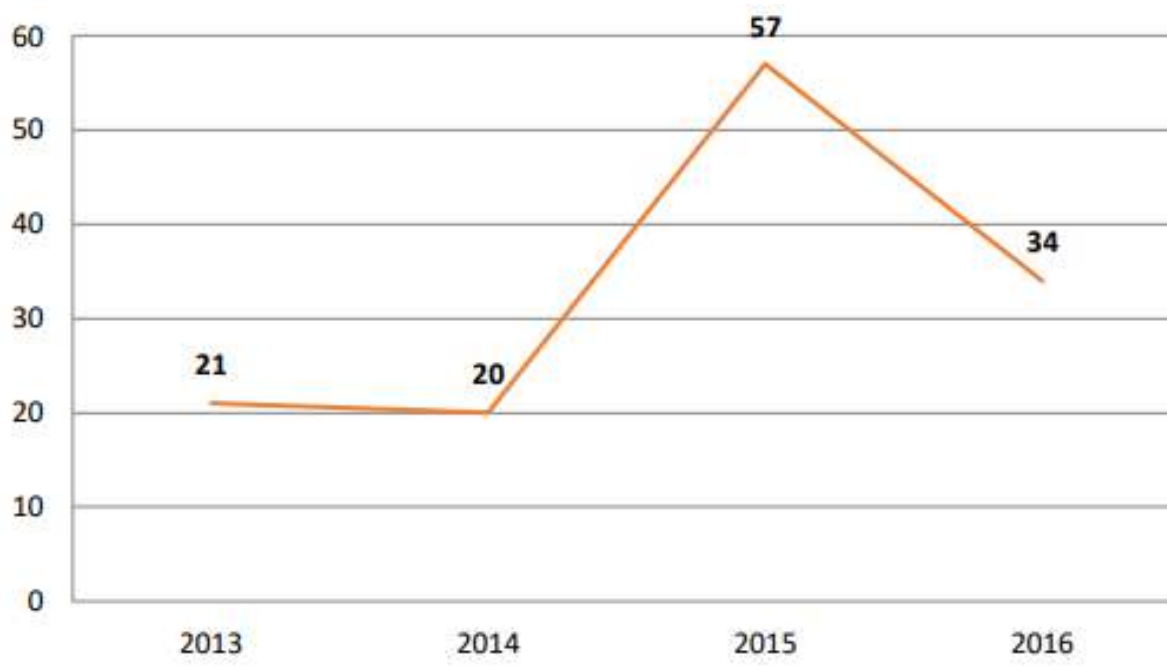
No levantamento dos dados os bairros que apresentaram maior número de casos de TBMR foram: Tijuca (8,1%), Campo Grande (5,9%), Bonsucesso (4,1%), Bangu (3,8%), Ramos (2,5%), Senador Camará (2,3%), Penha (1,9%), Realengo(2,0%), Vila Isabel (1,9%), Paciência (1,8%), Centro (1,6%), Inhaúma (1,6%), Manguinhos (1,6%), Irajá (1,5%), Santa Cruz (1,5%), Catumbi (1,4%), Cidade De Deus (1,4%), Cosmos (1,4%) e Rocinha (1,4%).

Gráfico 1 - Distribuição anual do número de casos notificados de TBDR no MRJ, 2013-2016



Analisando a resistência à rifampicina, em 2015, após a incorporação do TRM no MRJ, é possível verificar que os casos de resistência à rifampicina comparando 2015 com o ano de 2014 apresentou um aumento significativo.

Gráfico 2 - Série temporal dos resultados dos exames que detectaram resistência à Rifampicina MRJ, 2013 a 2016



Fonte: SITE/TB.

A resistência do *Mycobacterium tuberculosis* ocorre, tanto por mutações espontâneas, como por resistência adquirida. A resistência natural se dá mesmo sem a exposição anterior dos bacilos às drogas, a população bacteriana é predominantemente resistente ao tratamento (Resistência primária), já a resistência adquirida acontece frequentemente por terapia inadequada, por interrupção do tratamento, ou quando não é seguido o regime de tratamento estabelecido. Observa-se neste trabalho a resistência adquirida (68,4%) e a primária (28,7%).

Tabela 2 - Tipo de resistência em pacientes residentes do MRJ notificados 2013 a 2016

| Variáveis | n | % |
|--------------------------------------|----------|----------|
| Resistência | | |
| Adquirida | 501 | 68,4 |
| Primária | 210 | 28,7 |
| Não se aplica | 5 | 0,7 |
| Sem informação /informação incorreta | 16 | 2,2 |
| Tipo de Resistência | | |
| Monorresistência | 123 | 16,8 |
| Multirresistência | 312 | 42,6 |
| Resistente Rifampicina | 206 | 28,1 |
| Polirresistência | 54 | 7,4 |
| Resistência extensiva | 28 | 3,8 |
| Ignorado | 9 | 1,2 |

Fonte: SITE/TB.

Neste trabalho identificamos a predominância da multirresistência (43%), seguido pela resistência a rifampicina (28%), seguido da monorresistência (17%). O que chama atenção são os casos de polirresistência (7%) e resistência extensiva (4%).

7 DISCUSSÃO

O perfil da Tuberculose drogarresistente no MRJ com elevado percentual de adultos jovens indica a ocorrência de transmissão recente, contrário ao encontrado em países onde a população idosa é a mais acometida (OHMORI *et al.*, 2002). A TBDR em nosso estudo atingiu principalmente o sexo masculino (65%). Houve predomínio em adulto jovem, na faixa etária produtiva da população de 18 a 49 anos (68%), semelhante a outros estudos publicados no País (MELO *et al.*, 2003; DALCOMO *et al.*, 1999; VIEIRA *et al.*, 2007).

O longo tempo de espera para um resultado conclusivo na cultura retarda o início do tratamento específico e, ainda pode comprometer a interrupção da cadeia de transmissão, assim contribuindo de maneira negativa para o controle da doença. Como solução à isto, a incorporação do teste rápido molecular no município do Rio de Janeiro otimizou o tempo, os resultados prontos em até horas contribui para o início do tratamento de forma oportuna e adequada.

A incorporação do TRM no MRJ ano de 2014 sinaliza melhora na identificação da resistência à rifampicina em tempo oportuno, evidenciando assim o aumento da notificação da resistência ao medicamento no ano de 2015 (197 casos).

A incidência de TBDR no município de estudo distribui-se de a forma heterogênea nas diferentes áreas do município atingindo especialmente àquelas com elevado índice de vulnerabilidade, como a região (PAIXÃO; GONTIJO, 2007).

A resistência primária de 28,7% foi maior que a encontrada no inquérito brasileiro de 1988 (9,2%) (BRASIL, 2002). Desta maneira a resistência primária sinaliza as dificuldades para o adequado desenvolvimento das atividades de controle da TB nesse município. Da mesma forma a Resistência extensiva aos fármacos sinaliza a deterioração dos programas de controle da tuberculose.

Com aumento da resistência aos fármacos utilizados para tratamento da tuberculose, emergência das formas multirresistente e o surgimento, em 2006, da forma denominada tuberculose extensivamente resistente, TBXDR (*extensively drugresistant tuberculosis*) sinaliza como desafio para o controle da tuberculose (DALCOLMO *et al.*, 2007).

Para a adequada compreensão dos resultados apresentados neste trabalho, há limitações que merecem ser sinalizadas. Entre elas, o fato de analisarmos dados secundários que tendem geralmente a serem incompletos e nem sempre observam critérios rigorosamente homogêneos. Devemos também considerar a completude dos dados, a maneira de

preenchimento das informações pelas unidades de saúde influencia na qualidade das análises aqui realizadas.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo pretendeu identificar o perfil da TBDR dos residentes de 2007 a 2013, visto isso recomendamos a melhoria nas condições básicas de saúde da população jovem adulta, onde foi identificado maior número de casos de tuberculose TBDR, tanto nesse estudo quanto na literatura. Fortalecer a Estratégia de Saúde da Família (ESF) para a busca ativa dos sintomáticos respiratórios, visando detecção precoce dos casos de tuberculose e adoção do tratamento adequado, baixar a taxa de abandono ao tratamento e consequentemente diminuir as taxas de resistência.

Com este trabalho foi possível verificar que a estruturação de sua rede de diagnóstico laboratorial, com a finalidade de ofertar testes de diagnóstico de cultura e TS, além de testes rápidos moleculares que é muito importante, visto que permite detectar e tratar a TB sensível e resistente de forma oportuna. Visto as dificuldades impostas pela ocorrência de bactérias e micobactérias resistentes aos antibióticos e aos medicamentos.

A população vulnerável é a que mais é afetada pela doença, sendo a população sem acesso à educação e renda salarial insuficiente, ainda é mais susceptível à infecção pelo bacilo de Koch e a desenvolver a TB. O perfil epidemiológico deste trabalho verificou que no Rio de Janeiro este perfil é semelhante ao de outras cidades localizadas em regiões menos desenvolvidas do País.

A erradicação de TB no país precisa de investimento e depende sem dúvidas da melhoria das condições de vida da população, principalmente das periferias das cidades brasileiras.

REFERÊNCIAS

ALBIERI, S.; BIANCHINI, Z. M. **Principais aspectos de amostragem das pesquisas domiciliares do IBGE**: revisão 2015. Rio de Janeiro: IBGE, 2015.

BALLESTERO, J. *et al.* Estratégias de controle e atenção à tuberculose multirresistente: uma revisão da literatura. **Revista Panamericana De Salud Publica**, n. 43, p. e20, 2019. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.20>.

BARROSO, E. C. *et al.* Fatores associados aos tratamentos inadequados em grupo de portadores de tuberculose multirresistente. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 29, n. 6, nov./dez. 2003.

BARTHOLOMAY, P. *et al.* Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITE-TB). **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 28, n. 2, p. e2018158, 2019.

BERTOLLI, C. **História social da tuberculose e do tuberculoso**: 1900-1950. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2001. 248p. (Antropologia & Saúde collection).

BOARETTO, C.; BASTOS, F. I.; NATAL, S. Os desafios para o controle da tuberculose e novas perspectivas. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 20, n. 2, p. 135-136, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Tuberculose 2020. **Boletim Epidemiológico**, n. esp., mar. 2020. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf>. Acesso em: 06 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. **Boletim Epidemiológico**, n. 09, mar. 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Guia de vigilância em saúde**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022**: (PAN-BR). Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano nacional pelo fim da tuberculose**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. **Novas recomendações para tratamento da tuberculose multidrogarresistente e com resistência à rifampicina diagnosticada por meio do Teste Rápido Molecular para Tuberculose no Brasil**: nota informativa 8. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral dos Laboratórios de Saúde Pública. **Gerenciador de ambiente laboratorial**: Datasus: módulos do sistema. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. **Projeto MSH**: tuberculose multirresistente: guia de vigilância epidemiológica. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2007.

DALCOLMO, M. P. *et al.* Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no BRASIL. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, n. 25, p. 70-77, 1999.

DALCOLMO, M.; ANDRADE, M.; PICON, P. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, supl. 1, set. 2007. DOI? <https://doi.org/10.1590/S0034-89102007000800006>.

DELOCCO, B. A.V. *et al.* Tuberculose pulmonar. **Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde**, v. 6, n. 16, 2011.

ESPINAL, M. A. *et al.* Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 5, n. 10, p. 887-893, 2001.

FURLAN, M.C. R.; MARCON, S. S. Avaliação do acesso ao tratamento de tuberculose. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, v. 3, p. 339-347, 2017.

GOMES, K. O. *et al.* Atenção Primária à Saúde – a “menina dos olhos” do SUS: sobre as representações sociais dos protagonistas do Sistema Único de Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, supl. 1, p. 881-892, 2011.

GUIMARÃES, M. R. *et al.* Transição para Estratégia de Saúde da Família: implicações no tratamento da tuberculose. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, v. 10, supl. 2, p. 788-795, fev. 2016. DOI: 10.5205/reuol.6884-59404-2-SM-1.1002sup201613.

HIJJAR, M. A.; PROCÓPIO, M. J.; FREITAS, L. M. R. Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no BRASIL e no Rio de Janeiro. **Pulmão RJ**, v. 14, n. 4, p. 310-314, 2005.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Censo Demográfico 2010**: metodologia do Censo Demográfico 2010. Rio de Janeiro: IBGE, 2013. (Série Relatórios Metodológicos, v. 41).

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Censo Demográfico 2010**: resultados gerais da amostra. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

LESSA, F. J. D. *et al.* Novas metodologias para vigilância epidemiológicas: uso do sistema de informações- SHI/SUS. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 9, supl. 1, p. 3-27, 2000.

MALACARNE, J. A.; HEIRICH, A. S. B.; CUNHA, E. A. T. C. Desempenho de testes para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em populações indígenas no BRASIL: a contribuição do Teste Rápido Molecular. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, n. 2, p. e20180185, 2019.

MARQUIEVIZ, J. *et al.* A estratégia de saúde da família no controle da tuberculose em Curitiba-PR. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 1, p. 265-271, 2013.

MELO, E. A.; MENDONÇA, M. H. M.; TEIXEIRA, M. A crise econômica e a atenção primária à saúde no SUS da cidade do Rio de Janeiro, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 12, p. 4593-4598, dez. 2019.

MELO, F. A. F. *et al.* Aspectos epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviço de referência na cidade de São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 1, p. 27-34, 2003.

MOREIRA, A. S. R. *et al.* Comparação do desempenho do sistema *mycobacteria growth* indicator tube e meio *Löwenstein-Jensen* na detecção de rotina de *Mycobacterium tuberculosis* em unidades do sistema único de saúde no Rio de Janeiro: resultados preliminares de um ensaio clínico pragmático. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 39, n. 3, p. 365-367, jun. 2013 .

NATAL, S. Emergência da resistência às drogas. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 10, n. 2, p. 57-70, jul./dez. 2002. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/bps/v10n2/v10n2a09.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2020.

OHMORI, M. *et al.* Current epidemiological trend of tuberculosis in Japan. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 6, n. 5, p. 415-423, May 2002.

PAIXÃO, L. M. M.; GONTIJO, E. D. Perfil de casos de tuberculose notificados e fatores associados ao abandono, Belo Horizonte, MG. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 2, p. 205-213, 2007.

SILVA, M. A. Tuberculose multirresistente aumenta na Europa. **Saber Tropical Knowledge**, Lisboa, 28 mar. 2008.

SIQUEIRA, H. R. Enfoque clínico da tuberculose pulmonar. **Pulmão**, v. 21, n. 1, p. 15-18, 2012.

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE TRATAMENTOS ESPECIAIS DA TUBERCULOSE (SITE TB). Disponível em: <http://sitetb.saude.gov.br/>. Acesso em: 20 out. 2020.

SOUZA, M. B.; ANTUNES, C. M. F.; GARCIA, G. F. Perfil de sensibilidade e fatores de risco associados à resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, em centro de referência de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 5, p. 430-437, 2006.

STARFIELD, B. **Atenção primária**: equilíbrio entre necessidades de saúde, serviços e tecnologia. 2. ed. Brasília: [s. n.], 2004.

VIEIRA, R. C. A. *et al.* Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 10, n. 1, p. 56-65, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children**. Geneva: WHO, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Global tuberculosis report 2018**. Geneva: WHO, 2018.